



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA



Associação do *COPD Assessment Test (CAT)* com o eixo neuro-cardíaco na exacerbação grave em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Discente: Nicole Marques Sgarbosa

Orientadora: Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes

Coorientadora: Nathany Souza Schafouser

São Carlos

2021

Associação do *COPD Assessment Test (CAT)* com o eixo neuro-cardíaco na exacerbação grave em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Trabalho encaminhado à banca avaliadora do Trabalho de Graduação 2/3 para obtenção de nota no curso de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos.

Discente: Nicole Marques Sgarbosa

Orientadora: Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes

Coorientadora: Nathany Souza Schafauser

São Carlos

2021

À memória de Aparecido, meu avô, que não pode me acompanhar e me ver chegar até aqui, mas foi essencial em todo o processo da minha formação.

Agradecimentos

Primeiramente não posso deixar de agradecer à Deus, que me guiou até aqui e me ensinou que muitas vezes as coisas não acontecem como planejamos e que o caminho que Ele escolheu para mim é onde eu devo estar. Este projeto e toda a minha graduação são as maiores provas disso.

Aos meus pais Rubens e Mércia. Eu não teria conseguido se não tivesse o apoio deles. Hoje eu entendo a quão privilegiada eu fui em toda a minha vida e o quanto eles lutaram para que eu pudesse ter a melhor educação possível. Não existem palavras que expressem minha gratidão e amor.

À minha avó Geni, que me ensinou mais do que ninguém a ser forte. A sua existência é uma batalha diária pela vida e nunca a vi deixar se abater por nada. Sua proteção e seu cuidado são o que me motivam a ser uma pessoa melhor.

À Profa. Dra. Renata G Mendes, minha orientadora, que me deu todo o auxílio necessário durante esse tempo e confiou em mim e no meu trabalho. Eu não teria conseguido se não fosse sua atenção e suporte.

À Nathany e a toda paciência que teve comigo. A conheci, por acaso, sem nem ter ideia do que era a iniciação científica e sai da nossa primeira reunião com um monte de artigos para ler e a ideia de um projeto. E, hoje, quase dois anos depois eu sei que além de uma coorientadora, eu ganhei uma amiga. Este projeto também não teria sido escrito sem você.

E, por fim, aos meus amigos. À Laura, que esteve comigo desde o primeiro dia (literalmente) e que foi um presente, uma irmãzinha, que a vida me deu, da matrícula aos perrengues da vida adulta, mas sempre juntas. Ao Victor Santos, que além de ser minha versão masculina, se tornou o meu porto seguro durante esses anos, é difícil pensar um momento em que você não esteve comigo. Ao Darcy, que mais que um melhor amigo, se tornou meu irmão e o maior motivo de eu acordar toda manhã, já que eu tinha que acordá-lo também. À Gabriela Reis que é a minha parceira de disciplinas e que está comigo todos os dias, salvo algumas poucas faltas que temos ao longo do semestre. Ao Luiz Rafael que é uma das melhores pessoas que eu já conheci e que está sempre disposto a melhorar o meu dia. À Mariana Santucci que chegou a pouco tempo na minha vida, mas a sua amizade me mostrou que a vida pode ser mais leve. E a todos os outros amigos que não foram citados aqui, saibam que a gente nunca caminha sozinho e levo todos comigo.

Sumário

RESUMO.....	6
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	8
MÉTODOS	11
Desenho do estudo	11
Participantes	11
Critérios de inclusão.....	11
Critérios de não inclusão.....	11
Critérios de exclusão.....	12
Aspectos éticos	12
Protocolo de avaliação.....	12
Escala Modificada do <i>Medical Research Council</i> (mMRC)	12
<i>COPD Assessment Test</i> (CAT).....	14
Figura 1. <i>COPD Assessment Test</i> (CAT)	14
Avaliação do eixo neuro-cardíaco – Modulação autonômica cardíaca	14
Registro da frequência cardíaca (FC) e dos intervalos RR.....	14
Análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)	15
Figura 2. Ilustração da imagem do software de registro dos sinais de FC. 15	
Figura 3. Ilustração da tela do <i>software Kubios</i>	16
Análise estatística	16
RESULTADOS.....	17
Tabela 1. Variáveis clínicas, antropométricas, hemodinâmicas, CAT, mMRC e contagem de eosinófilos	18
Tabela 2. Índices da Variabilidade na Frequência Cardíaca.....	19
Figura 4. Análise de correlação entre os índices da VFC e escore CAT. Índices da VFC representativos de predominância simpática em (a): SNS index e modulação parassimpática, representados pelos índices rMSSD em (b) e SD1 em (c).....	20
Figura 5. Análise de correlação entre os índices da VFC e escore CAT. Índices representativos da VFC geral: (a) STDRR; (b) RRtri; (c) TINN e (d) SD2.....	21
DISCUSSÃO	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

RESUMO

Introdução: Na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) as exacerbações são frequentes e podem culminar em hospitalizações. Estes eventos adicionam impacto ainda mais negativo à DPOC incluindo alterações na sintomatologia e do eixo autonômico cardíaco representado pelo controle autonômico cardíaco. Há atualmente interesse em diferenciar os pacientes em fenótipos utilizando achados ou combinação de características comuns de forma a entender as particularidades e possíveis necessidades diferenciadas. Entretanto, não há conhecimento se pacientes que referem maior impacto da doença apresentam pior perfil na modulação autonômica cardíaca (MAC). **Objetivo:** Investigar se em pacientes com Exacerbação Aguda da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (EADPOC), o impacto da doença referida influencia a MAC. **Métodos:** Foram avaliados vinte e dois pacientes com DPOC, ambos os sexos, hospitalizados por EADPOC. O impacto da doença foi avaliado pelo questionário *COPD Assessment Test* (CAT), composto por 8 itens avaliativos em escala de 0 a 5 com escore final de 0 até 40 pontos. Os pacientes foram divididos em dois grupos: De acordo com os valores obtidos no questionário CAT em 1) GCAT 1 (N=11, pacientes com $CAT \leq 20$) e 2) GCAT 2 (N=11, pacientes com $CAT > 20$). A avaliação da MAC foi realizada pela análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) considerando os índices lineares no domínio do tempo (média FC, média RR, STDRR, rMSSD, RRtri, TINN) e no domínio da frequência (BF, AF e BF/AF); e não lineares pela análise de Poincaré SD1, SD2, ApEn, SampEn, alpha1 e alpha 2) utilizando um trecho de 300 pontos no registro da frequência cardíaca e intervalo RR, em repouso nos pacientes hospitalizados por EADPOC. **Resultados:** Não foram observadas diferenças significativas entre os índices da VFC entre GCAT1 e GCAT2. Foram observadas correlações positivas entre CAT e índices VFC: STDRR ($r=0.54$, $p<0.01$), RRtri ($r=0.42$, $p=0.04$), TINN ($r=0.52$, $p=0.01$), SD1 ($r=0.50$, $p=0.01$), SD2 ($r=0.53$, $p=0.01$). Contrariamente, foi identificada correlação negativa entre: índice SNS e o escore CAT ($r = -0.4$, $p=0.03$). **Conclusão:** O impacto da doença durante a exacerbação da DPOC não diferenciou grupos quanto ao perfil de modulação autônoma cardíaca, no entanto, observou-se associação com indicativo de que quanto maior o impacto clínico da doença, maior o índice parassimpático e a modulação autonômica cardíaca total.

ABSTRACT

Introduction: The patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) often has exacerbations that culminate in hospitalizations. These events add a negative impact to COPD including changes in symptomatology and cardiac autonomic function. There is currently an interest in differentiating these patients into phenotypes using findings or a combination of common characteristics. However, it is not known whether patients who report a greater impact of the disease in this period have a worse profile in cardiac autonomic modulation (CAM). **Objectives:** To investigate whether in patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (EACOPD), the impact of the referred disease influences the CAM. **Methods:** COPD patients of both sexes who were hospitalized for EADPOC were evaluated. The disease impact was assessed using the COPD Assessment Test (CAT) questionnaire, composed of 8 evaluative items on a scale from 0 to 5 with a final score of 0 to 40 points. The patients were divided into two groups: According to the values obtained in the CAT tool in 1) GCAT 1 (N = 11, patients with $CAT \leq 20$) and 2) GCAT 2 (N = 11, patients with $CAT > 20$). The evaluation of CAM was performed by analyzing the heart rate variability (HRV) considering the linear indications in the time domain (mean HR, mean RR, STDRR, rMSSD, RRtri, TINN) and in the frequency domain (LF, HF and LF/HF); and nonlinear analysis by Poincaré SD1, SD2, ApEn, SampEn, alpha1 and alpha 2) using a 300-point stretch in the heart rate record and RR interval in the dynamic process of HR at rest in patients hospitalized for EADPOC. **Results:** There were no significant differences between GCAT1 and GCAT2 (comparing HRV indications). There was a significant negative correlation between the SNS index and the CAT score ($r = -0.44$, $p = 0.03$). Positive correlations between CAT score and HRV variables: STDRR ($r = 0.54$, $p < 0.01$), RRtri ($r = 0.42$, $p = 0.04$), TINN ($r = 0.52$, $p = 0.01$), SD1 ($r = 0.50$, $p = 0.01$), SD2 ($r = 0.53$, $p = 0.01$). **Conclusion:** The clinical manifestation phenotypes during exacerbations of COPD do not differentiate the profile of autonomic cardiac modulation, however, it was observed that the greater the clinical impact of the disease, the greater the parasympathetic index and the total cardiac modulation.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença progressiva relacionada à inflamação crônica das vias aéreas associada à limitação ao fluxo aéreo persistente ou anormalidades nos alvéolos pulmonares que tem como principal causa a exposição a partículas ou gases nocivos [1]. Estudos realizados entre 2004 e 2015 indicaram prevalência de 15,7% da doença em homens e 9,9% em mulheres ao redor do mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) apontou elevada prevalência da doença nas Américas com 14,5% dos casos registrados contrastados com 8,8% no continente asiático [2].

Ao longo da vida os pacientes com DPOC apresentam episódios agudos conhecidos como exacerbações da doença (EADPOC). Estas exacerbações são definidas e caracterizadas como um evento agudo com aumento das queixas respiratórias e piora do quadro clínico (piora da dispneia, alteração no aspecto da secreção, aumento da expectoração de secreções das vias aéreas e maior frequência da tosse), necessitando de alterações nos medicamentos em uso e muitas vezes de hospitalização, dependendo do grau de exacerbação. Esta condição pode ser desencadeada principalmente por infecções virais/bacterianas [3].

Em um estudo realizado no Canadá, analisando as hospitalizações por DPOC entre 2006 a 2013, constatou-se que os períodos de exacerbações aumentam o número de consultas médicas e hospitalizações, dessa forma cerca de até 70% dos recursos destinados à saúde são aplicados em casos de DPOC [6]. Estes períodos de EADPOC cursam com pior prognóstico para a mortalidade e morbidade, maior risco de morte por evento cardiovascular, impacto negativo na sobrevida reduzindo a capacidade cognitiva e funcional, maior vulnerabilidade para desenvolver polineuropatia, insuficiência renal, e dependência do suporte ventilatório, associando diretamente essas complicações ao aumento dos gastos em saúde pública com esta população [4,5].

Quanto a caracterização desta população, atualmente, várias pesquisas vêm apontando para a diferenciação dos pacientes com DPOC de acordo com alguns fenótipos identificados. O fenótipo da DPOC tem sido relacionado a um achado ou uma combinação de características comuns presente nos pacientes, podendo estar relacionado a presença de sintomas, risco de exacerbação, resposta à terapia, taxa de progressão de doença e mortalidade [7,8].

A Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica publicou, em 2012, a primeira diretriz espanhola de DPOC (GesEPOC) de pacientes com diferentes fenótipos, frequência de exacerbações e manifestações clínicas dominantes [9]. Há, portanto, uma grande frente de investigação sobre a definição de diferentes fenótipos baseados em dados clínicos, espirométricos e epidemiológicos. Por exemplo, um fenótipo atual DPOC relaciona-se a eosinofilia, proposto pela identificação de certas dificuldades clínicas e de terapias em que este seria mais responsivo à corticoterapia inalatória [10]. No estudo de Bafadhel et al (2014) foi evidenciado que direcionar a terapia com corticosteroides em pacientes EADPOC através da contagem de eosinófilos no sangue pode reduzir o uso subestimado destes medicamentos [11-12].

Outra ferramenta importante no cenário desta doença e com destaque também em documentos importantes de estudiosos da DPOC, como a GOLD, é o *COPD Assessment Test* (CAT). Esta ferramenta é utilizada para verificar o impacto da DPOC nestes pacientes por meio de um questionário de rápida e fácil aplicação, facilitando também a comunicação sobre as consequências da doença entre o paciente e o terapeuta [13].

Um estudo realizado na Espanha, que envolveu 49 especialistas na área de DPOC aplicou o CAT em pacientes exacerbados sendo divididos em dois grupos onde no primeiro aplicou-se o questionário 48 horas após a exacerbação e novamente após quatro semanas da alta hospitalar. Nesse estudo observou-se que os pacientes relataram melhora em seu estado de saúde e os escores do CAT tiveram uma diminuição significativa, comprovando assim, a eficácia do questionário na análise da condição de saúde do paciente [14]. Pensando em seu atributo, estado de saúde, está também parece ser uma ferramenta capaz de distinguir diferentes grupos e perfis de pacientes.

Além de todo exposto e considerando a natureza sistêmica de comprometimento da doença, temos também que levar em consideração as implicações da doença no sistema cardiovascular. Sabe-se que a oscilação nos intervalos entre os batimentos cardíacos é chamada de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) sendo este um dos meios de acesso às informações do eixo neuro-cardíaco via modulação do sistema autônomo cardíaco e seus componentes simpáticos e parassimpáticos. Em indivíduos saudáveis e em repouso, é esperado uma dominância do sistema nervoso autônomo (SNA) parassimpático sobre o sistema nervoso simpático, porém em casos de

pacientes com DPOC é comum que haja um prejuízo e desequilíbrio autonômico [15].

Alterações funcionais na modulação autonômica cardíaca (MAC) podem representar risco cardiovascular elevado além de redução da capacidade do sistema cardiovascular se ajustar frente a diferentes demandas. Na DPOC, este comprometimento tem sido relacionado a fatores como hipoxemia, hipercapnia, aumento da pressão intratorácica e inflamação sistêmica persistente [16], o que pode piorar ainda mais no momento de EADPOC e impor risco ainda mais aumentado a esta população.

Como identificado por Kabbach *et al* (2017) que os pacientes EADPOC apresentam maior ativação parassimpática e índices com representação da VFC global, quando comparados a pacientes DPOC estáveis. Este desequilíbrio autonômico já foi evidenciado em estudos como hiperatividade simpática do sistema nervoso autônomo em momento crônico, o que eleva o risco de pacientes apresentarem doenças cardiovasculares, e apresenta também, índices de elevação em casos de morte por DPOC [15].

Diante do exposto, podemos afirmar que há evidência sobre o prejuízo da MAC na população com DPOC, principalmente em seu período de exacerbação, bem como de sua importância clínica, entretanto, não é de nosso conhecimento estudos que tenham investigado a existência de uma influência do impacto referida sobre a MAC de pacientes hospitalizados por EADPOC. A diferenciação de pacientes por meio de aspectos clínicos, o CAT e suas influências na MAC poderão auxiliar na identificação de necessidades mais singulares e específicas, bem como, sobre o risco cardiovascular dos pacientes com DPOC e influenciar futuras estratégias reabilitadoras.

A hipótese deste estudo é a de que os pacientes com maior pontuação no CAT, ou seja, que estejam em fenótipo de maior impacto da doença apresentem pior MAC avaliada pela VFC. Assim, a obtenção deste conhecimento será útil para embasamento nas melhores estratégias de tratamento para os diferentes fenótipos de pacientes com DPOC, visto que o conhecimento mais profundo de maiores ou menores prejuízos que determinada população de pacientes na EADPOC apresentem é possível traçar estratégias mais específicas para cada perfil. Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo primário investigar se em pacientes com EADPOC, o impacto da doença influencia as respostas do eixo neuro-cardíaco por meio da MAC.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo transversal de caráter observacional.

Participantes

A população do estudo foi composta por pacientes internados na enfermaria do Hospital Universitário de São Carlos com diagnóstico de EADPOC e que estiverem recebendo a terapia padrão para exacerbação de DPOC. A coleta dos dados realizou-se entre os meses de setembro de 2019 a março de 2020.

Foram classificados como DPOC os pacientes com histórico de tratamento medicamentoso e sinais e sintomas de exacerbação da DPOC na admissão associado à comprovação com valores de prova da função pulmonar considerando a relação volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1 /capacidade vital forçada (CVF) $<0,7$ [1].

Avaliamos dois perfis da DPOC e para isso os pacientes foram divididos em grupos: De acordo com os valores obtidos na ferramenta CAT em:

1. GCAT 1 com N=11 com pacientes com $CAT \leq 20$;
2. GCAT 2 com N=11 com pacientes com $CAT > 20$;

Critérios de inclusão

Utilizamos como critérios de inclusão os pacientes estáveis clinicamente e em respiração espontânea com/ou sem o uso de oxigenoterapia no momento da avaliação, com capacidade de manter diálogo e que aceitaram participar da pesquisa de forma livre e esclarecida.

Critérios de não inclusão

Não incluídos pacientes etilistas e/ou usuários de drogas ilícitas, pacientes em uso de ventilação mecânica invasiva, instabilidade hemodinâmica, com déficit cognitivo, que se apresentaram confusos no momento da abordagem apresentando incapacidade de compreender a abordagem feita ou que não conseguiram manter diálogo coerente com o pesquisador. Pacientes que se encontraram restritos a mudança de decúbito no leito.

Crêterios de exclusão

Pacientes que desejaram interromper a participa o na pesquisa. Paciente que não apresentou exame de espirometria para confirma o do diagnóstico.

Aspectos  ticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comit  de  tica em Pesquisa (CAE: 46431415.0.0000.5504) e a anuência para a realiza o da pesquisa foi fornecida pelos responsáveis das duas institui es envolvidas. Todos os participantes e/ou responsáveis tiveram assegurados o sigilo sobre suas informa es pessoais, sendo informados sobre os objetivos do estudo e consultados sobre a aceita o de participarem. Somente após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido os participantes foram incluídos no estudo.

Protocolo de avalia o

Os pacientes foram abordados no período mínimo de 24 horas e máximo de 48 horas após a sua admissão na institui o, sendo preenchido uma ficha de avalia o inicial para caracteriza o da amostra, contendo os dados sociodemográficos, idade, peso, altura, hábitos de vida diário, medica o em uso, número de internaq o no último ano. Na sequência realizamos as avalia es com as seguintes ferramentas:

Escala Modificada do *Medical Research Council* (mMRC)

A escala Modificada do *Medical Research Council* foi aplicada para avalia o da dispneia. Estas contem 5 itens que correspondem a limitantes da vida diária. Utilizou-se a tabela para que o paciente relate a sua percep o de dispneia entre os valores de 0 a 4, sendo 0: só sofre de falta de ar durante exercícios intensos; 1: sofre falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve; 2: anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa da falta de ar ou tem que parar para descansar mesmo andando devagar; 3: precisa parar para respirar depois de andar menos de 100m ou após alguns minutos e 4: sente falta de ar que não sai mais de casa, ou até quando está se vestindo [17].

COPD Assessment Test (CAT)

O questionário *COPD Assessment Test* refere-se ao impacto da DPOC na sintomatologia dos participantes, rápido e fácil de ser aplicado, com um recordatório de trinta dias. Apresenta um total de oito questões com a pontuação das respostas sendo de 0 a 5 (onde 0 se refere ao menor impacto do item na qualidade de vida do participante e 5 refere ao máximo impacto do item respectivamente), podendo chegar ao score final de 0 até 40 pontos [18].

Figura 1. *COPD Assessment Test (CAT)*

Por exemplo: Estou muito feliz Estou muito triste

			PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tenho tosse o tempo todo	<input type="text"/>
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma pressão no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto uma grande pressão no peito	<input type="text"/>
Não sinto falta de ar quando subo luma ladeira ou um andar de escada	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa	<input type="text"/>
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Durmo profundamente	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Tenho muita energia (disposição)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não tenho nenhuma energia (disposição)	<input type="text"/>
		PONTUAÇÃO TOTAL	<input type="text"/>

O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) e o logotipo CAT é uma marca comercial de grupo de empresas GlaxoSmithKline. ©2009 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.

Avaliação do eixo neuro-cardíaco – Modulação autonômica cardíaca

Registro da frequência cardíaca (FC) e dos intervalos RR

Os pacientes foram mantidos em repouso por 15 minutos antes dos registros para garantir a estabilidade do sinal da frequência cardíaca. Para registro dos dados utilizamos o sistema de telemetria Polar (Kempele, Oulu, Finlândia) com o paciente em posição supina por 10 minutos.

Análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

Para análise da VFC, os sinais registrados foram analisados por inspeção visual na tela do computador e os iR-R que diferirem ± 20 bpm da média do período analisado foram excluídos. Apenas os segmentos com mais de 90% de batimentos sinusais puros foram incluídos na análise final. Uma série contendo 300 iR-R sequenciais coletados foram analisados com o *software Kubios HRV Analysis* (MATLAB, versão 2 beta, Kuopio, Finland). Para avaliação da VFC houve o cuidado de coletar todas as medicações utilizadas pelo paciente (tipo, dosagem e mudanças ocorridas no período) previamente a coleta.

A VFC foi analisada por medidas lineares no domínio do tempo e no domínio da frequência. A média da FC (média FC) e média dos iR-R (média RR), desvio-padrão da média de todos os iR-R (STDRR), raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos (rMSSD) e índices geométricos RRtri e TINN foram computados como medidas no domínio do tempo. A VFC no domínio da frequência foi calculada pela transformada rápida de Fourier e avaliados os índices de baixa frequência (BF) e alta frequência (AF), em unidades normalizadas e razão BF/AF [21]. As propriedades não lineares da VFC, como a complexidade (irregularidade) do processo dinâmico da FC foram analisadas por meio de medidas como a dimensão de correlação [22], entropia Shannon [23], e da amostra [24] e a análise gráfica (plot) de Poincaré que se obtém os índices sobre a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade e ainda um registro instantâneo batimento a batimento (SD1) e a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade e representa registros de longa duração (SD2), $\alpha 1$ e $\alpha 2$ também foram analisados. [25].

Figura 2. Ilustração da imagem do software de registro dos sinais de FC.

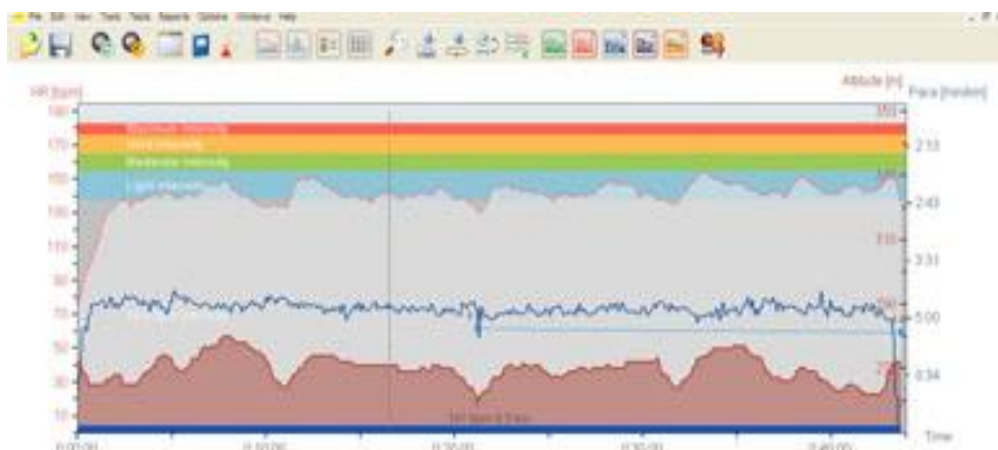
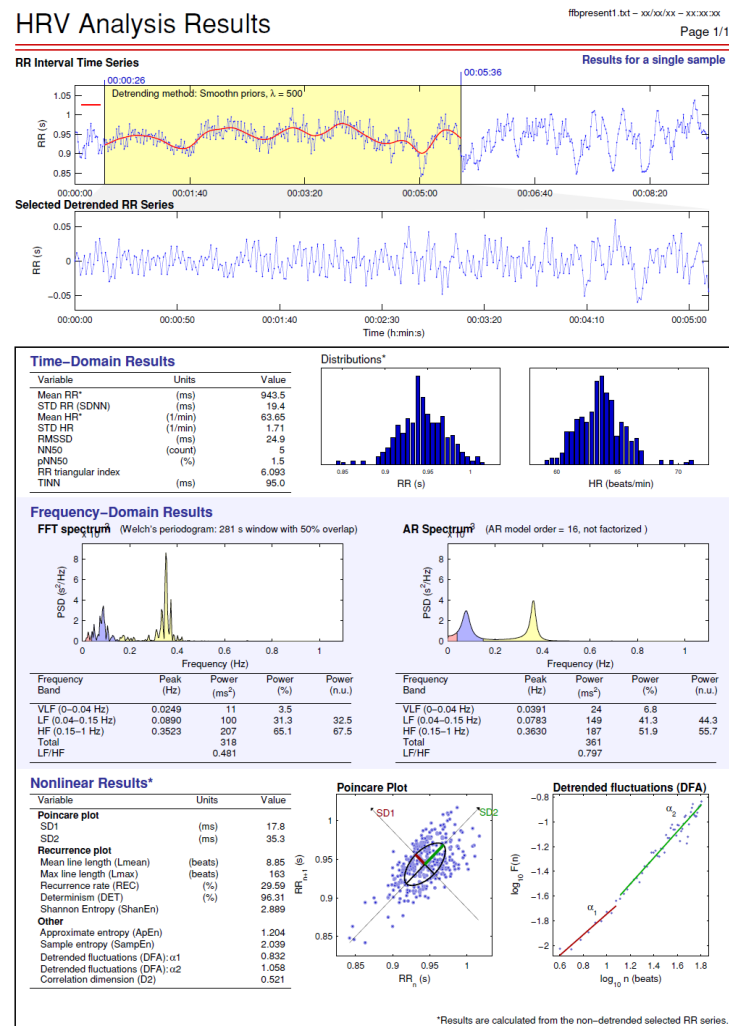


Figura 3. Ilustração da tela do *software Kubios*



Análise estatística

A análise estatística realizou-se com auxílio do software SPSS versão 20.0. A normalidade dos dados foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas foram apresentadas em média (X) \pm desvio padrão (DP). O nível de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$). Para comparação entre os grupos realizamos teste T não pareado e teste de Mann-Whitney conforme apropriado. Para análise de correlação entre as variáveis utilizamos o teste de correlação de Pearson.

RESULTADOS

Como resultados dos estudos apresentamos na Tabela 1 as principais características dos voluntários estudados com descrição das variáveis clínicas, antropométricas e hemodinâmicas, além do score do CAT e da escala mMRC. Divididos nos grupos GCAT 1 sendo, N=11 com pacientes com $CAT \leq 20$ e GCAT 2 com um N=11 com pacientes com $CAT > 20$. A divisão apresentada nos grupos demonstra que GCAT 1 representa os pacientes com menor impacto da doença, enquanto o GCAT 2 apresenta pacientes com maior impacto.

Tabela 1. Variáveis clínicas, antropométricas, hemodinâmicas, CAT, mMRC e contagem de eosinófilos

	TOTAL (n=22)	GCAT1 (n=11)	GCAT2 (n=11)	P valor
Idade (anos)	69.5±7.2	70.4±8.8	68.5±5.5	0.55
Altura (cm)	161.2±8.2	163.3±6.8	159.1±9.2	0.24
Peso (kg)	66.2±17	67.5±18.5	64.9±16	0.72
Gênero (M) n, (%)	10 (40)	6 (54.5)	4 (30)	0.42
FC (bpm)	92.2±18.8	90.7±16.8	93.8±21.3	0.71
PAS (mmHg)	129.8±18.4	128.7±17.2	130.9±20.3	0.78
PAD (mmHg)	78±8.3	78.9±5.3	77.2±10.8	0.65
FR (imp)	21.8±2.7	22.9±2.3	20.8±2.8	0.07
SpO₂ (%)	91.1±3.9	91.1±5.3	91.1±2.3	0.86
VEF₁ (%)	48.1±14	48.7±15	47.5±13.8	<0.00
VEF₁/CVF	55.7±15.2	53.2±15.8	58.2±15	0.69
Gold II, n (%)	10 (45.4)	5 (45.4)	5 (45.4)	-
Gold III, n (%)	9 (40.9)	4 (36.3)	5 (45.4)	-
Gold IV, n (%)	2 (9)	1 (9)	1 (9)	-
CAT	21.5±10.5	12.1±5.1	30.8±4.1	<0.00
mMRC	2.2±0.9	1.5±0.8	3±0	<0.00
EOS (célis/μL)	84.5±34.9	77±24.7	92±42.6	<0.00

GCAT1: CAT≤20; GCAT2: CAT>20; Gênero: Masculino, n: número apresentado em cada grupo; FC: frequência cardíaca; BPM: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica em repouso; PAD: pressão arterial diastólica em repouso; mmHg: milímetros de mercúrio; FR: frequência respiratória em repouso; IPM: imagens por minuto; SpO₂ (%): Saturação arterial de oxigênio periférico; VEF₁ (%): Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF (%): Relação entre o volume expiratório forçado e capacidade vital; CAT (score): COPD Assesment Test; mMRC (score): Escala Modificada do Medical Research Council; EOS (célis/μL): contagem de eosinófilos no sangue.

A Tabela 2 mostra os dados brutos das variáveis de MAC pelos índices da VFC, divididos em grupos. Na análise de comparação entre os dois grupos GCAT1 vs GCAT2 não encontramos diferença estatística para nenhum dos grupos. Observamos que os pacientes do grupo GCAT2 apresentavam maior ativação parassimpática quando olhamos para o índice rMSSD.

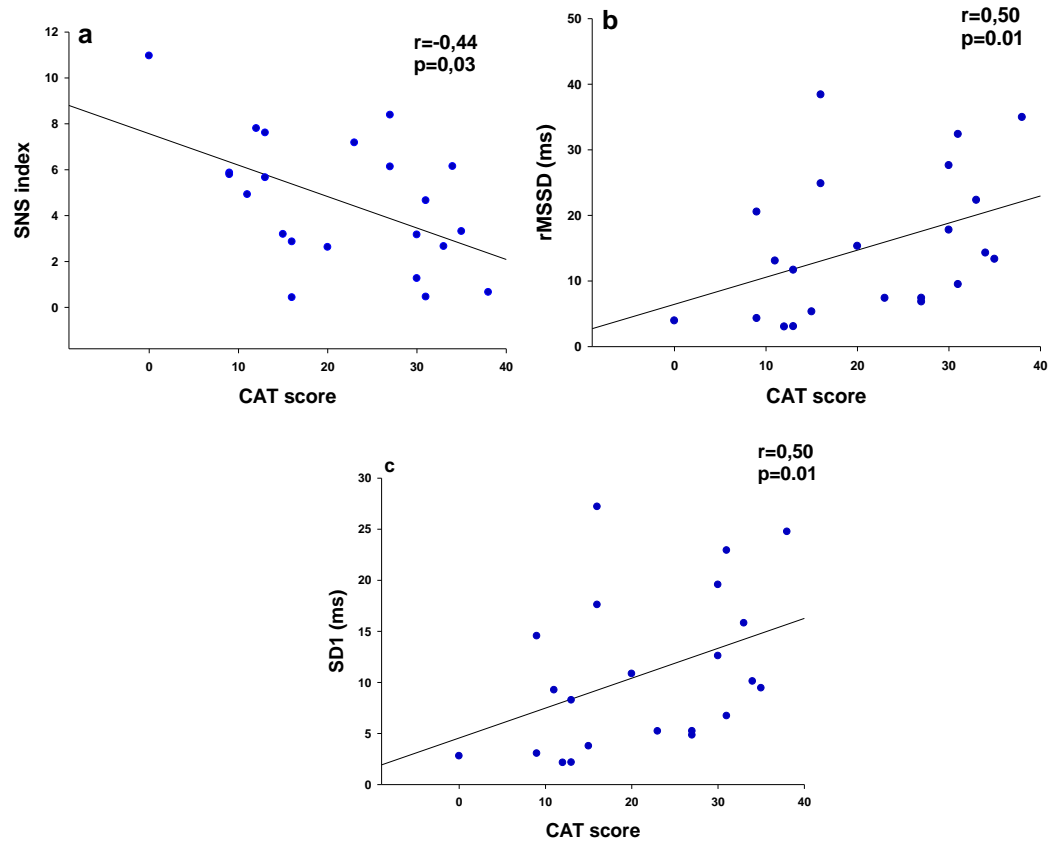
Tabela 2. Índices da Variabilidade na Frequência Cardíaca.

	TOTAL	GCAT1	GCAT2	P valor
	N=22	N=11	N=11	
PNS index	1.8±0.9	1.9±0.7	1.6±1	0.79
SNS index	4.5±2.8	5.2±2.9	4±2.7	0.31
Média RR (ms)	690.3±128.9	680±130.3	700.5±149.5	0.94
STD RR (ms)	16.7±10.4	13.9±9.7	18.8±10.7	0.27
Média FC (bpm)	89.6±15.6	89.8±11.6	89.2±18.7	0.92
rMSSD (ms)	15.8±10.7	12.9±11.3	17.6±10.3	0.18
RR tri index	4.8±2.5	4.9±3.2	5.2±2.5	0.43
TINN (ms)	82.9±49.3	65.1±46.6	93.9±52.6	0.22
BF (n.u.)	63.4±19.4	66.6±17.8	60.5±21.2	0.33
AF (n.u.)	35.9±19.3	32.5±17.5	38.9±21.3	0.34
BF/AF	3.4±4.1	4.3±5.3	2.6±2.4	0.35
SD1 (ms)	11.2±7.6	9.8±8.1	12.4±7.2	0.18
SD2 (ms)	21.1±13.1	18.9±12.1	23.1±14.2	0.29
Entropia Aproximada (ApEn)	1±0	1±1	1±0	0.57
Amostra da Entropia (SampEn)	1.6±0.3	1.6±0.3	1.7±0.3	0.43
alpha 1	1±0.3	1.1±0.3	0.9±0.3	0.24
alpha 2	0.6±0.1	0.5±0.1	0.6±0.1	0.27

GCAT1: grupo DPOC com CAT≤20; GCAT2: grupo DPOC com CAT>20; PNS index: Índices do sistema nervoso parassimpático; SNS index: Índices do sistema nervoso simpático; Stress index: Índice de estresse; Média RR: média dos intervalos RR; STDRR: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais; Média HR: média da frequência cardíaca; STDHR: desvio-padrão da média de todas as frequências; beats/min: Batimentos por minuto; rMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR sucessivos; RRtri index: índice triangular; TINN: interpolação triangular dos intervalos RR; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; BF/AF: balanço simpato-vagal sobre o coração; n.u.: Unidades naturais; SD1: Índice de registro instantâneo; SD2: Índice de registros de longa duração; ApEn: Entropia aproximada; SamEn: Amostra da entropia.

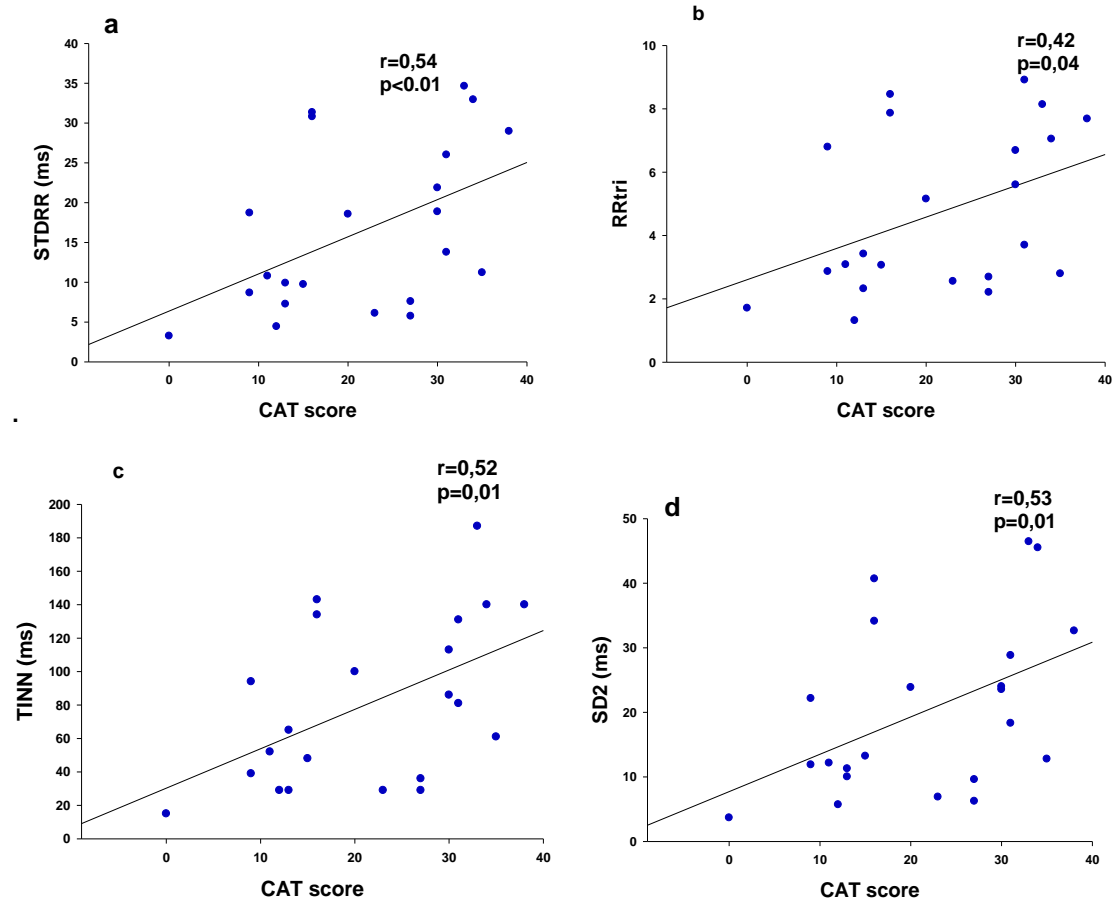
Na figura 4 apresentamos o coeficiente de correlação e valor de p entre os índices da VFC representativos com a predominância simpática e a modulação parassimpática e o escore CAT.

Figura 4. Análise de correlação entre os índices da VFC e escore CAT. Índices da VFC representativos de predominância simpática em (a): SNS index e modulação parassimpática, representados pelos índices rMSSD em (b) e SD1 em (c).



Os índices da VFC representativos da VFC total e escore CAT apresentados na figura 5 representam a análise de correlação entre os índices VFC.

Figura 5. Análise de correlação entre os índices da VFC e escore CAT. Índices representativos da VFC geral: (a) STDRR; (b) RRtri; (c) TINN e (d) SD2.



DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo investigar se em pacientes com EADPOC, o impacto da doença referida influencia o eixo neuro-autônômico cardíaco via análise da modulação autonômica cardíaca. Neste estudo: 1. Não foi identificada diferença entre os grupos que referiram maior ou menor impacto da doença quanto a MAC, 2. Foram observadas associações positivas entre o escore CAT e os índices parassimpáticos indicando que pacientes com maior impacto clínico da doença pior VFC refletida por maior modulação parassimpática e VFC total; 3. Foi observada correlação negativa entre o índice da VFC com representação simpática. Nossos achados em geral podem ser interpretados de forma que pacientes com maior impacto clínico da doença associam-se a maior modulação cardíaca parassimpática e menor modulação simpática e da VFC total.

O CAT é um questionário utilizado na quantificação do impacto dos sintomas da DPOC na vida diária do paciente. Validado no Brasil em 2013, composto por oito perguntas referentes a tosse, secreção, pressão no peito, falta de ar, limitações nas atividades domésticas, confiança ao sair de casa, sono e disposição. O paciente então atribui uma pontuação de zero a cinco para cada pergunta e ao final os valores são somados avaliando, dessa forma, o impacto da doença. Quanto maior o score na pontuação final, maior impacto da doença referido pelo paciente. [26]. Um estudo de Herrero *et al* (2019), aplicou o questionário CAT em pacientes com DPOC exacerbada e reaplicou o mesmo questionário após 2 meses da internação do paciente, foi observado durante a segunda aplicação uma significativa diminuição no escore dos pacientes mostrando uma recuperação do impacto da doença perceptível ao paciente. [27] Diante do fato que é uma ferramenta de simples aplicação e alto valor clínico, elaboramos esta proposta com o intuito de investigar se ela seria capaz de discriminar diferentes perfis quanto ao eixo neuro-cardíaco por meio da análise da MAC.

O SNA é responsável pela regulação de muitos processos no organismo, sendo esses, em condições normais ou patológicas. O controle do sistema cardiovascular pelo SNA se dá pela liberação de neurotransmissores que modificam o débito cardíaco, através de nervos aferentes e eferentes fornecidos ao coração. Dividido entre simpático, que apresenta terminações nervosas por todo miocárdio, e parassimpático, suas terminações nervosas são direcionadas

do nodo sinusal, nodo sinoatrial e nodo atrioventricular, geralmente o parassimpático e simpático atuam de forma antagonista no indivíduo. [27, 28]. Desta forma, o melhor entendimento sobre o sistema de controle cardíaco em diferentes populações e momentos clínicos, aqui representado pela DPOC em exacerbação se faz importante.

Considerando o sistema cardiovascular, em condições normais e repouso a literatura traz evidência de que a alta VFC é sinal de boa adaptação do coração aos estímulos que recebe ao longo do dia. Essa variabilidade pode ser explicada de acordo com respostas das vias simpáticas e parassimpáticas. O aumento da FC se dá pela inibição vagal decorrente de uma menor atividade parassimpática e uma ativação da via simpática. A maior atividade simpática também proporciona uma maior contração das musculaturas lisas e miocárdicas, enquanto a ação parassimpática promove o relaxamento dessas musculaturas. A ação conjunta dessas vias promove uma estabilização da pressão arterial adaptando-se as necessidades momentâneas de cada indivíduo. [28,29]

No estudo de Mazzuco *et al.* (2015) observou-se uma sobrecarga do SNA, em pacientes com DPOC moderada a grave, evidenciando uma diminuição em sua modulação para diferentes estímulos. Notou-se também que os estímulos parassimpáticos causaram mais alterações se comparados aos estímulos simpáticos ocorridos, tanto nos índices lineares da VFC quanto os não lineares, demonstrando, dessa forma, que esses índices podem estimar o risco de eventos cardíacos por fornecerem um conhecimento aprofundado sobre a disfunção autonômica cardíaca. [30]

Na revisão sistemática de Roque *et al* (2014), com o intuito de investigar a VFC em pacientes com DPOC, foi encontrado alterações na FC mesmo em repouso, onde os pacientes, com DPOC estável, apresentaram uma diminuição na atividade simpática em comparação aos indivíduos saudáveis. [31] Em contrapartida, o estudo de Reis *et al.* (2010), mostraram diminuição de SD1, SD2, TINN e RRtri no grupo com pacientes DPOC, o que nos mostra uma diminuição vagal por SD1 e uma diminuição da VFC geral por SD2, TINN e RRtri. Esses dados indicam um dano global na MAC. Durante a análise do plot de Poincaré notou-se, também, uma redução da VFC, indicada pela diminuição dos dados nos pacientes com DPOC coletados. [32]

No estudo de Goulart *et al* (2016), foi analisada a VFC em pacientes com DPOC moderada a grave em dois momentos: em repouso na posição sentada e durante uma manobra de arritmia sinusal e notou-se um aumento na atividade parassimpática no repouso quando comparada à manobra de arritmia sinusal. Por outro lado, a manobra de arritmia apresentou um aumento na atividade simpática e redução do parassimpático quando comparados ao repouso. Em contradição, no estudo de Reis *et al* (2010), avaliando também pacientes com DPOC moderada a grave foi notado uma diminuição da atividade simpática em pacientes DPOC quando comparados a indivíduos saudáveis. [32,33]

No estudo atual, quando comparamos os dois grupos de acordo com o impacto percebido, ou seja, aqueles que referiram maior e menor impacto da doença, não observamos diferença significativa entre os grupos. Este resultado pode ser atribuído a características próprias da nossa amostra como nosso número amostral bem como a variabilidade dos dados da VFC que possui uma variância elevada. O racional para nossa hipótese envolvia que aqueles com maior impacto da doença seriam os com VFC mais prejudicada, no entanto nossa hipótese foi refutada neste aspecto. Estudos maiores são sugeridos para verificar se nossa hipótese será ou não comprovada.

Neste estudo, para avaliação do eixo neuro cardíaco, avaliamos a análise da modulação autonômica cardíaca por meio dos índices da VFC considerando os índices lineares no domínio do tempo (média FC, média RR, STDRR, rMSSD, RRtri, TINN) e no domínio da frequência (BF, AF e BF/AF), avaliamos também os índices não lineares (SD1 e SD2). Sendo SD1 e BF representativos de uma maior influência simpática, os índices rMSSD e AF que estão relacionados com a modulação parassimpática sobre o coração e ainda SNS index, STDRR, RRTri, TINN e SD2 representam a modulação geral da VFC.

Nosso estudo, identificou uma correlação negativa entre o índice que representa a maior modulação simpática e o escore do CAT, ou seja a maior atividade simpática se relaciona a menor escore CAT, evidenciando um menor impacto da doença percebido pelo paciente. Contrariamente, para os índices representativos da modulação parassimpática rMSSD e SD1 observamos correlação positiva com o escore CAT e dessa forma, podemos interpretar pior MAC associada ao maior impacto da doença percebido.

Refletindo nossos achados, temos que Kabbach *et al* (2017) enfatizou a atenção necessária que devemos tomar ao analisar os dados da MAC em pacientes exacerbados pois a maior modulação parassimpática demonstrou relação com pior prognóstico quando comparados a maior modulação simpática. [16] diferentemente de quando as várias patologias são analisadas em condição de estabilidade ou mesmo o apontamento de um sistema mais saudável atribuído a uma maior modulação parassimpática cardíaca via eixo neuro-autônômico cardíaco. O mesmo foi observado para os índices que refletem a modulação global, STDRR, TINN, RRTri, SD2 visto que nestes componentes, de VFC total, também há influência da modulação parassimpática e a mesma explicação acima pode ser atribuída.

CONCLUSÃO

Com base nos achados deste estudo, concluímos que pacientes com DPOC exacerbada e diferenciado em fenótipos quanto ao impacto referido da doença não se diferenciam quanto ao controle autonômico cardíaco, no entanto, observou-se que associação entre o maior impacto clínico da doença com maior modulação autonômica cardíaca parassimpática e a total.

Reforçando esses achados, o impacto clínico em pacientes com DPOC está associado diretamente a função da MAC durante a fase de exacerbação. Novas pesquisas devem se ater a analisar o prognóstico e associação deste perfil de associação com desfechos positivos e negativos para guiar futuras estratégias de intervenção.

Algumas limitações do nosso estudo devem ser consideradas: Primeiro, nosso número amostral é reduzido e diante da alta variabilidade da medida da VFC pode ter influenciado nossos achados. Não realizamos análises comparando os diferentes graus relacionados à gravidade da doença pelo VEF₁, apesar dos dados referentes a função pulmonar terem sido avaliados. Por fim, não foram consideradas em subanálises as comorbidades que podem influenciar o controle autonômico cardíaco. A implicação clínica desses achados precisa ser investigada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated 2019. A collaborative project of the National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, and the World Health Organization Disponível em: www.goldcopd.com.
2. Varmaghani, M, Dehghani, M, Heidari, E, Sharifi, F, Moghaddam, SS, Farzadfar, F. *Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis*. 2019; 25: 47 – 57
3. Zoppi, D, Filho, ABA. *Doença pulmonar obstrutiva crônica – Exacerbação aguda na sala de urgência*. **Revista Qualidade HC**; 2018.
4. Cardoso, AP. *Exacerbação da DPOC*; 2013. 22(2): 60 – 64
5. Teixeira, C, Cabral, CR, Hass, JS, Oliveira, RP, Vargas, MAO, Freitas, APR, Fleig, AHD, Treptow, EC, Rizzotto, MIB. *Exacerbação aguda da DPOC: mortalidade e estado funcional dois anos após a alta da UTI*. **J Bras Pneumol**; 2011. 37(3): 334 – 340.
6. Poder, TG, Carrier, N, Bélanger, M, Couillard, S, Courteau, J, Larivée, P, Vanasse, A. *Eosinophil counts in first COPD hospitalizations: a 1-year cost analysis in Quebec, Canada*. **Dove Press jornal: International Journal of COPD**. 2018: 3065 – 3076
7. Han, MK , Agusti, A, Calverley, PM, Celli, BR, Criner, G, Curtis, JL et al. *Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: The future of COPD*. **Am J Respir Crit Care Med**. 2010; 182: 598-604.
8. Agusti, A, Sobradillo, P, Celli B. *Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease – From phenotypes and biomarkers to scale free networks, system biology and P4 medicine*. **Am J Respir Crit Care Med**. 2011; 183: 1129-1137.
9. Chai, CS, Liam, CK, Pang, YK, Ng, DLC, Tan, SB, Wong, TS, Sai, JE. *Clinical phenotypes of COPD and health-related quality of life: a cross-sectional study*. **Dove Press Medical jornal: International Journal of COPD**. 2019: 14 565 – 573
10. Bhártolo, TP, Costa, CH. *Fenótipos da DPOC: há interesse prático nesta avaliação?* **Pulmão RJ**; 2017. 26(1): 23 – 28.
11. Bafadhel, M, McKenna, S, Terry, S, Mistry, V, Reid, C, Haldar, P, McCormick, M, Haldar, K, Kebabdzé, T, Duvoix, A, Lindblad, K, Patel, H, Rugman, P, Dodson, P, Jenkins, M, Saunders, M, Newbold, P, Green, RT, Venge, P, Lomas, DA, Barer, MR, Johnston, SL, Pavord, ID, Brightling, CE. *Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Identification of Biologic Clusters and Their Biomarkers*. **Biomarkers in COPD Exacerbations**. 2014; 662 – 671.

12. Barnes, NC, Sharma, R, Lettis, S, & Calverley, PMA. *Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD*. **European Respiratory Journal**. 2016; 47(5), 1374–1382.
13. Okutan, O., Tas, D., Demirer, E., & Kartaloglu, Z. (2013). *Evaluation of Quality of Life with the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Effect of Dyspnea on Disease-Specific Quality of Life in These Patients*. **Yonsei Medical Journal**, 54(5), 1214
14. Agustí, A., Soler, J. J., Molina, J., Muñoz, M. J., García-Losa, M., Roset, M., ... Badia, X. (2012). *Is The CAT Questionnaire Sensitive To Changes In Health Status In Patients With Severe COPD Exacerbations?* **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, 9(5), 492–498.
15. Chhabra, SK, Gupta, M, Ramaswamy, S, Dash, DJ, Bansal, V, Deepak, KK (2014). *Cardiac Sympathetic Dominance and Systemic Inflammation in COPD*. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, 12(5), 552–559
16. Kabbach, EZ, Mazzuco, A, Borghi-Silva, A, Cabiddu, R, Agnoletto, AG, Barbosa, JF, de Carvahó Junior, LCS, Mendes, RG. *Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: how should we interpret it?* **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**. 2017; 2017(12): 2221 – 2230.
17. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. *Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease*. **J Bras Pneumol**. 2008;34(12):1008-1018.
18. Silva, GPF; Morano, MTAP; Viana, CMS; Magalhães, CBA; Pereira, EDB. *Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil*. **J Bras Pneumol**, v. 39, n. 4, p. 26–31, 2013.
19. Fabbri, LM, Beghé, B, Papi, A. (2018). *Blood eosinophils for the management of COPD patients?* **The Lancet Respiratory Medicine**
20. Müllerová, H, Hahn, B, Simard, EP, Mu, G, Hatipoğlu, U. *Exacerbations and health care resource use among patients with COPD in relation to blood eosinophil counts*. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**. 2019; Volume 14, 683–692.
21. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. *Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise*. **Prog Cardiovasc Dis** 2006;48:342-62.
22. Lambertz M, Nelesen RA, Bardwell W, Choi JB, Dimsdale JE. *Effects of stress on heart rate complexity – a comparison between short-term and chronic stress*. **Biol Psychol** 2009; 80: 325–332.

23. Viola AU, Tobaldini E, Chellappa SL, Casali KR, Porta A, Montano N. *Short-term complexity of cardiac autonomic control during sleep: REM as a potential risk factor for cardiovascular system in aging.* **PLoS One** 2011; 6(4): e19002.
24. Richman JS, Moorman JR. *Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy.* **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 2000 Jun; 278(6): H2039-49.
25. Piskorski J, Guzik P. *Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults.* **Physiol Meas.** 2007; 28: 287–300.
26. Silva, GPF da et al. *Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil.* **J. Bras. Pneumol.**, São Paulo, v. 39, n 4, p. 402-408. 2013.
27. Pulido Herrero E, García Gutiérrez S, Antón Ladislao A, Piñera Salmerón P, Martín Corral MJ, Gorordo Unzueta MI, Lopetegui Eraso P, García Lamberechts EJ, Quintana López JM. *Chronic obstructive pulmonary disease assessment test: usefulness for monitoring recovery and predicting poor course of disease after exacerbations.* **Emergencias.** 2019 Feb;31(1):21-26. English, Spanish. PMID: 30656869.
28. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD de, & Godoy MF de. (2009). *Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica.* **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, 24(2), 205–217. doi:10.1590/s0102-76382009000200018
29. De Angelis K, MSB Santos, and Irigoyen MC "Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular." **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul** 3 (2004): 1-7.
30. Mazzuco A, Medeiros WM, Sperling MPR, De Souza AS, Alencar MCN, Arbex FF, Neder JA, Arena R & Borghi-Silva A. 2015. "Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients". **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis** 10: 1651-1661.
31. Roque AL, Valenti VE, Massetti T, da Silva TD, Monteiro CB, Oliveira FR, de Almeida Junior ÁD, Lacerda SN, Pinasco GC, Nascimento VG, Granja Filho LG, de Abreu LC, Garner DM, Ferreira C. *Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update.* **Int Arch Med.** 2014 Oct 3;7:43. doi: 10.1186/1755-7682-7-43. PMID: 25945125; PMCID: PMC4414304.
32. Reis MS, Deus AP, Simões RP, Aniceto IA, Catai AM, Borghi-Silva A. *Autonomic control of heart rate in patients with chronic cardiorespiratory disease and in healthy participants at rest and during a respiratory sinus arrhythmia maneuver.* **Rev Bras Fisioter.** 2010 Mar-Apr;14(2):106-13. English, Portuguese. Epub 2010 May 7. PMID: 20464168.
33. Goulart CL, Simon JC, Schneiders PB, San Martin EA, Cabbidu R, Borghi-Silva A., Trimer R & Gonçalves da Silva AL 2016. "Respiratory

muscle strength effect on linear and nonlinear heart rate variability parameters in COPD patients". Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 11: 1671-1677.