

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CAMPUS DE SÃO CARLOS

Mariana Brasil da Cunha Martino Pereira

**DIFERENTES FASES CLÍNICAS DA DPOC: INVESTIGAÇÃO DA
ESTRUTURA E FUNÇÃO CARDÍACAS E CAPACIDADE DE EXERCÍCIO**

São Carlos
Dezembro/2020

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CAMPUS DE SÃO CARLOS**

Mariana Brasil da Cunha Martino Pereira

**DIFERENTES FASES CLÍNICAS DA DPOC: INVESTIGAÇÃO DA
ESTRUTURA E FUNÇÃO CARDÍACAS E CAPACIDADE DE EXERCÍCIO**

Trabalho de Graduação II e III,
apresentado ao curso de Fisioterapia
da Universidade Federal de São Carlos
– Campus de São Carlos, como
requisito parcial para obtenção do
título de bacharel em Fisioterapia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Renata Gonçalves Mendes

Coorientadora: Dr.^a Viviane Castello Simões

São Carlos

Dezembro/2020

SUMÁRIO

RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	8
3. MÉTODOS	9
3.1. Desenho do estudo e aspectos éticos	9
3.2. População do estudo	9
3.3. Procedimentos Experimentais	10
3.4. Análise estatística	16
4. RESULTADOS	17
5. DISCUSSÃO	24
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

RESUMO

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada pela obstrução do fluxo aéreo e inflamação crônica das vias aéreas. Além dos danos pulmonares, a DPOC traz diversas consequências sistêmicas incluindo prejuízo cardiovascular e funcional. Comumente, essa doença resulta em hospitalização em períodos conhecidos como exacerbação que impactam ainda mais negativamente na saúde desta população, incluindo aumento do risco para eventos cardiovasculares. Entretanto, pouco se sabe sobre a estrutura e função cardíaca nos pacientes recém exacerbadados e em estáveis e suas possíveis relações com a capacidade de exercício. **Objetivos:** Avaliar a estrutura e função cardíaca em pacientes com DPOC estáveis e em exacerbação recente e suas relações com capacidade de exercício. **Métodos:** Estudo observacional e transversal. A amostra foi composta por 40 indivíduos com DPOC distribuídos em grupos: 1) DPOC exacerbadados recentemente (30 dias) (GEX n=20) e, DPOC estáveis clinicamente há, pelo menos, três meses (GEST=20). Para avaliação cardiovascular foi realizado o ecodopplercardiograma e considerados diâmetro da aorta, diâmetro do átrio esquerdo, diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (VE), espessura do septo interventricular, espessura da parede posterior (PP) do VE, diâmetro do ventrículo direito (VD) e volumes dos átrios esquerdo e direito; adicionalmente foram realizadas medidas referentes à função do VE e VD (ondas E, A e S, além das relações E/A e E/e'). Em seguida, realizou-se o teste de caminhada de seis minutos (TC6) e a distância percorrida (DP) foi considerada para avaliação da capacidade de exercício. **Resultados:** Na comparação entre pacientes estáveis e exacerbadados não foi observada diferença significativa para função e estrutura cardíaca avaliadas pelo ecodopplercardiograma. Observamos que houve correlação positiva entre E/A mitral e DP no TC6 ($r=0,50$; $p=0,001$), e correlação negativa entre PP do VE e DP no TC6 ($r=-0,33$; $p=0,035$). **Conclusão:** A função e estrutura cardíaca foram similares entre os grupos avaliados em

diferentes momentos clínicos da DPOC e a capacidade de exercício está associada a estrutura e função cardíaca independente se pacientes estáveis ou exacerbados recentemente.

Palavras-chave: DPOC; ecodopplercardiograma; teste de caminhada; exacerbação; pneumologia.

1. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença comum, evitável e tratável, caracterizada por obstrução persistente e progressiva ao fluxo aéreo e está associada à inflamação crônica das vias aéreas causada por exposição à gases e partículas nocivas, sendo reconhecida por sintomas respiratórios persistentes devido às anormalidades nas vias aéreas e/ou nos alvéolos [1]. O diagnóstico de DPOC deve ser considerado em qualquer paciente com os seguintes sintomas: dispneia, tosse crônica ou produção de escarro, infecção recorrente do trato respiratório inferior e/ou histórico de exposição a fatores de risco para a doença [1,2]; adicionalmente, a realização da espirometria é necessária para o diagnóstico da doença, sendo que a presença da relação volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1)/capacidade vital forçada (CVF) < 70 (pós-broncodilatador), confirma a presença de limitação ao fluxo aéreo [1].

Estudos realizados entre 2004 e 2015 indicaram que a prevalência de DPOC de acordo com o gênero foi de 15,7% em homens contra 9,9% em mulheres em todo o mundo [3]. A Organização Mundial da Saúde (OMS) mostrou uma prevalência de 251 milhões de casos de DPOC em todo o mundo em 2016, e estima-se que 3,17 milhões de mortes foram causadas pela doença em 2015 (ou seja, 5% de todas as mortes globalmente naquele ano), com projeções de que essa torne-se a terceira principal causa de morte em 2030 [4]. No Brasil, dados recentes mostram que a DPOC acomete de 5 a 15% da população, sendo assim, a quinta maior causa de internação hospitalar entre os adultos [5] e a quarta maior causa de morte [6].

A DPOC apresenta, além do comprometimento pulmonar, consequências cardiovasculares devido ao tabagismo e aos inúmeros fatores que podem levar ao stress do sistema cardiovascular ou arritmias cardíacas como, por exemplo, o uso de medicações que podem estimular o sistema cardiovascular, causando hipoxemia e hiperventilação,

levando a alcalose respiratória e inflamação [7]. Outra razão para a associação entre DPOC e as doenças cardiovasculares está a idade avançada e a diminuição da atividade física, uma vez que a DPOC limita a capacidade funcional desses pacientes [8].

O curso da DPOC é acompanhado por períodos instáveis, denominados de exacerbações. Essas exacerbações em grande parte dos casos são causadas por uma infecção pulmonar viral ou bacteriana [9], que contribui consideravelmente para o aumento da morbidade, mortalidade e assistência médica [10,11]. As exacerbações são caracterizadas pelo aumento dos sintomas normais da DPOC, sendo que ocorre uma piora da dispneia, aumento da tosse típica, aumento de secreções expectoradas, mudança de cor no muco e aumento da fadiga [9]. A maioria destes pacientes apresenta, pelo menos, uma exacerbação por ano, e uma proporção considerável dos pacientes com DPOC (17%) apresentam três ou mais episódios por ano [12]. Pacientes com DPOC que exacerbam com mais frequência apresentam redução da atividade física e qualidade de vida, apresentando maior risco à mortalidade quando comparada aos pacientes com DPOC estáveis, além de apresentarem risco aumentado para doenças cardiovasculares [13], mais especificamente a doença cardíaca isquêmica [8].

Diante do exposto, é clara a relação entre a DPOC e o comprometimento cardiovascular, além de que, no curso natural da doença, estes pacientes passam por experiências clínicas diferenciadas considerando momentos de maior e menor estabilidade da doença. Assim, há um racional para se levantar questionamentos a respeito da real condição da estrutura e da função cardíacas nestes dois momentos do espectro da doença. Além disso, as capacidades de exercício e funcional destes pacientes podem ser impactadas de maneira diferenciada nestes dois períodos da doença, o que pode ser um foco importante das estratégias reabilitadoras oferecidas a esta população.

Quanto à estrutura e função cardíacas, alguns estudos se ativeram em avaliar o ecodopplercardiograma e mostraram que, de fato, a DPOC está relacionada a prejuízo nos

vasos sanguíneos pulmonares, ventrículo direito, bem como ventrículo esquerdo, levando ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP), cor pulmonale e disfunção ventricular esquerda [14,15]. Um estudo recente [16] em pacientes com DPOC na fase hospitalar, mostrou que a HP estava evidente em todos os pacientes avaliados e associada à uma alta prevalência de disfunção do ventrículo direito. Adicionalmente, outro estudo [14] que avaliou diferentes graus da severidade da DPOC, mostrou alta prevalência de regurgitação tricúspide e HP, além de evidências de cor pulmonale, disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Neste contexto, podemos afirmar que há evidências na literatura sobre comprometimento da estrutura e função cardíaca na população com DPOC na fase hospitalar, bem como sua importância clínica. Entretanto, não é de nosso conhecimento estudos que tenham focado nas possíveis alterações cardíacas dos pacientes com DPOC estáveis com aqueles que exacerbaram recentemente e suas possíveis relações com a capacidade de exercício. Estes resultados poderão embasar as estratégias de reabilitação e o cuidado dos pacientes com DPOC em seus diferentes momentos da doença. A hipótese do estudo é que pacientes com DPOC recém exacerbados terão estrutura cardíaca similar, mas pior função quando comparados aos DPOC estáveis; além disso acreditamos que a estrutura e a função cardíacas tenham correlação negativa e positiva respectivamente com o desempenho no teste de caminhada de seis minutos (TC6).

2. OBJETIVOS

Avaliar a estrutura e a função cardíacas em pacientes com DPOC em fase estável com fase de exacerbação recente da doença e sua relação com a capacidade de exercício.

3 MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo e aspectos éticos

Esse é um estudo observacional e transversal. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) (CAAE: 46431415.0.0000.5504, parecer número 2015/1220983) e a anuência para a realização da pesquisa foi fornecida pelos responsáveis das duas instituições envolvidas (Hospital Universitário - HU da UFSCar e UFSCar). Todos os participantes e/ou responsáveis foram assegurados sobre o sigilo de suas informações pessoais, sendo informados sobre os objetivos do estudo e consultados sobre a aceitação de participação. Somente após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido os participantes foram incluídos no estudo e deram início aos procedimentos propostos.

3.2. População do estudo

A coleta dos dados foi realizada entre os meses de fevereiro de 2016 a março de 2020, sendo que a população do estudo foi composta por 40 pacientes com diagnóstico de DPOC distribuídos em dois grupos, a saber:

- 1) Composto por pacientes com diagnóstico de DPOC 30 dias após a exacerbação (GEX, n=20);
- 2) Composto por pacientes com diagnóstico de DPOC estáveis clinicamente há pelo menos 3 meses (GEST, n=20);

Foram considerados pacientes com DPOC, aqueles com diagnóstico clínico da doença (com tratamento medicamentoso) associado a padrão obstrutivo comprovado pela avaliação da função pulmonar após administração de broncodilatador, ou seja, $VEF_1/CVF < 0,7$ [1].

Os pacientes que exacerbaram e foram hospitalizados foram previamente triados no HU da UFSCar; já os estáveis foram triados no Ambulatório de Pneumologia do Centro de Especialidades Médicas (CEME) de São Carlos, no HU da UFSCar e através de uma base de dados do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) da UFSCar.

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão do GEX e GEST foram definidos de acordo com os critérios de GOLD [1]. Foram classificados como estáveis, os indivíduos que, sob o ponto de vista clínico, não apresentaram hospitalizações prévias por, pelo menos, três meses, sem alterações das medicações por um período de três meses, ausência de mudança de 3% ou mais do peso no período de três dias, além de 50% de aumento de N-terminal pro-B peptídeo natriurético (NT-pro-BNP) no prazo de um mês.

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes etilistas e/ou usuários de drogas que causem dependência química, com diabetes mellitus e/ou hipertensão arterial não controladas, outra doença respiratória concomitante à DPOC, presença de angina instável ou história de infarto do miocárdio nos últimos seis meses, insuficiência cardíaca (com fração de ejeção do ventrículo esquerdo – FEVE < 50%), problemas neurológicos e/ou ortopédicos e dificuldade em realizar o protocolo proposto.

3.3. Procedimentos Experimentais

As avaliações foram realizadas em dois dias, com intervalo de 24 a 48 horas entre as avaliações, como apresentado na **Figura 1**.

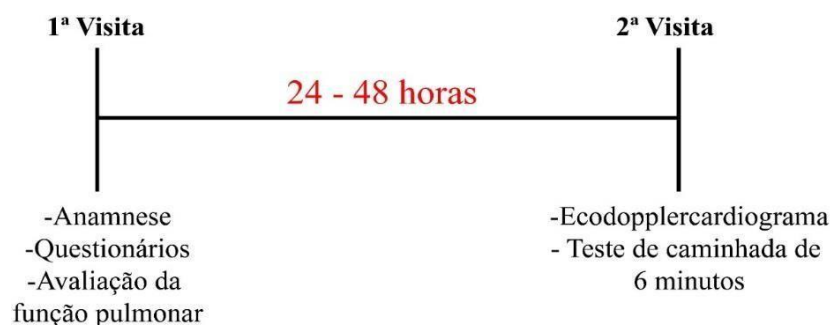


Figura 1. Linha do tempo dos procedimentos experimentais.

A 1.^a visita foi realizada no LACAP da UFSCar, e a 2.^a visita foi realizada tanto no LACAP (onde foi realizado o TC6), quanto no Ambulatório de Cardiologia do Departamento de Medicina (DMed) da UFSCar (onde foi realizado o ecodopplercardiograma).

1.^a Visita

Anamnese

Todos os pacientes foram submetidos à uma anamnese e exame físico para obtenção dos dados pessoais e antropométricos como: nome completo, endereço, idade, massa corpórea, estatura, mensuração da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) hábitos de vida diária e alimentares, medicações em uso, suplementação de oxigênio (O₂), antecedentes familiares e história pregressa.

Escala *Medical Research Council* modificada (mMRC) – Sintoma de dispneia

A escala Modificada do *Medical Research Council* (17) é uma ferramenta simples, contendo apenas cinco itens, dentre os quais o paciente escolhe qual o seu nível de limitação nas atividades de vida diária devido à dispneia. Nessa escala o paciente relata a sua percepção de dispneia escolhendo entre valores de 0 a 4, sendo: 0 quando apresenta

dispneia durante exercícios intensos, 1 apresenta dispneia quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve, 2 quando anda mais devagar do que pessoas da mesma idade devido à dispneia ou tem que parar para descansar mesmo andando devagar, 3 quando precisa parar para respirar depois de andar menos de 100m ou após alguns minutos, e 4 quando apresenta dispneia e não sai mais de casa, ou até quando está se vestindo. A presença de maior pontuação total na escala mMRC consiste em maior sensação de dispneia durante as atividades de vida diária.

COPD Assesment Test (CAT) – Estado geral de saúde

O CAT é um instrumento curto e simples para a quantificação do impacto dos sintomas da DPOC na prática clínica, além de auxiliar na avaliação do estado de saúde e facilitar a comunicação entre o paciente e os profissionais de saúde [18]. O CAT é composto por oito itens, relacionados a tosse, secreção, aperto no peito, dispneia ao subir rampa, limitações nas atividades diárias, confiança para sair de casa, sono e energia. A pontuação varia de 0 a 5 e o paciente deve escolher apenas uma opção de resposta; com a somatória de todas as respostas (totalizando no máximo 40 pontos), avalia-se o impacto clínico da DPOC: 6-10 pontos, leve; 11-20, moderado; 21-30, grave; e 31-40, muito grave [18], sendo que maiores pontuações indicam piores resultados. Nesse estudo, utilizamos a versão em português, validada para a população brasileira em 2013 [19].

Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) – Qualidade de vida

O SGRQ é um instrumento fidedigno que pode mensurar o quanto a DPOC acomete a qualidade vida desses pacientes. É um questionário auto administrável e compõe-se de três domínios (sintomas, atividade e impactos psicossociais) divididos em

50 itens e 76 respostas, sendo que a interpretação dos escores dos domínios é referida pelos pontos de cada resposta que, somados, traduzem o total de cada domínio pelo percentual do valor máximo obtido. Os escores finais podem variar de 0 a 100; um escore de 0 indica qualidade de vida sem comprometimento, enquanto um escore de 100 indica o máximo de perda possível na qualidade de vida e valores acima de 10 refletem qualidade de vida alterada [20,21]; dessa forma, maiores pontuações, indicam piores resultados. Nesse estudo, utilizamos a versão em português, validada para a população brasileira em 2000 [21].

Duke Activity Status Index (DASI) – Capacidade funcional

O questionário DASI será aplicado com a finalidade de predizer o consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) dos pacientes e o equivalente metabólico máximo ($METS_{max}$). É um questionário curto e rápido criado para avaliar pacientes com cardiopatias, além de válido e adequado para avaliar a capacidade funcional em pacientes com DPOC de moderada a grave obstrução [22]. O DASI é composto por 12 itens envolvendo cuidados pessoais, deambulação, tarefas domésticas, atividade sexual e atividade recreativa. Cada item tem um peso específico com base no custo metabólico (MET). Para cada resposta afirmativa são acrescentados pontos que resultam no escore total do DASI e o somatório das respostas afirmativas produz um escore de zero (pior resultado) a 58,2 (melhor resultado) [22,23]. Nesse estudo, utilizamos a versão em português, validada para a população brasileira em 2014 [23].

Avaliação da Função Pulmonar

A avaliação da função pulmonar foi realizada com o objetivo de confirmar o diagnóstico clínico da DPOC e caracterização da amostra. Foi realizada com espirômetro

Master Screen Body® (Jäeger, Würzburg, Alemanha), utilizando técnicas convencionais e seguindo as recomendações técnicas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia [24] como critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade. Foram realizadas pelo menos três manobras rápida e forçada reprodutíveis, repetidas 20 minutos após a administração inalatória de sulfato de salbutamol 400 mg.

2.^a Visita

Ecodopplercardiograma

Para o estudo ecocardiográfico, foram consideradas as padronizações e as técnicas recomendadas pelas Sociedades Americana e Européia [25] utilizando-se equipamento de ultra-sonografia (Phillips®, HD11 XE, Amsterdã, Holanda), com transdutor setorial mecânico de 3 MHz (**Figura 2**). As mensurações foram realizadas sempre pelo mesmo observador, um médico especialista em ecocardiografia, no modo M e bidimensional, além do estudo dos fluxos intracardíacos com Doppler pulsátil. Foram obtidas as medidas em mm do diâmetro da aorta, diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro sistólico do VE (DSVE), espessura do septo interventricular, espessura da parede posterior (PP) do ventrículo esquerdo (VE), diâmetro do ventrículo direito (VD) e volumes do átrio esquerdo e direito (VAE e VAD, respectivamente) a partir da planimetria na janela apical quatro câmaras. As medidas referentes à função do VE e VD também foram realizadas diretamente no monitor do equipamento (ondas E, A e S, além das relações E/A e E/e’).

A FEVE do VE foi calculada a partir do método de Simpson e foram excluídos pacientes com valores < 50%, como já mencionado nos critérios de exclusão.



Figura 2. Ilustração da realização do Ecodopplercardiograma

Teste de caminhada de 6 minutos - TC6

Para avaliarmos a capacidade funcional dos pacientes foi realizado o TC6, que é um método de avaliação bem conhecido, simples, de fácil administração, de baixo custo e muito utilizado nessa população [26,27]. Os princípios gerais do teste, bem como os estímulos verbais, foram padronizados e baseados nas recomendações da ATS [28]. Os pacientes foram encorajados a caminhar continuamente a maior distância possível, em um percurso de 30 metros durante seis minutos, sendo permitido diminuir o ritmo e, até mesmo interromper o teste caso necessário (**Figura 3**). No final do teste foi feita a medida da distância percorrida (DP) em metros e o cálculo da DP em percentual em relação ao predito foi realizado por meio da equação descrita por Iwama et al. [29].

No período de repouso pré teste e, ao final do exercício, foi aplicada a escala de Borg CR10 [30] (pontuação mínima e máxima de 0 e 10) para mensuração das respostas subjetivas de dispneia e fadiga de membros inferiores (MMII) e, nos mesmos períodos e recuperação a PA foi devidamente mensurada através de um esfigmomanômetro aneróide BD® (São Paulo, São Paulo, Brasil), sendo o manguito posicionado a 3 cm acima da fossa cubital e a campânula do estetoscópio sobre a artéria braquial. Durante todo o teste e na

recuperação, a monitorização da FC foi realizada por meio de um cardiofrequencímetro Polar S810i® (Kempele, Oulu, Finlândia), com uma cinta fixada no tórax do paciente com transmissão simultânea para um monitor (um relógio de pulso); além disso, a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) dos pacientes foi monitorizada continuamente durante o teste com oxímetro de pulso portátil (Rossmax, UT-100 MR®, China).

Os critérios para interrupção do teste foram: dor torácica, dispneia intolerável, câibras, transpiração excessiva, palidez [28], $FC \geq 85\%$ da FC máxima ($220 - idade \times 0,85$) e dessaturação de oxigênio, ou seja, queda na SpO₂ \geq que 4% ou SpO₂ $<$ 90% [31,32], e assim a suplementação de oxigênio foi administrada [32].

A FC de recuperação (FCR) foi calculada como a diferença entre a FC máxima obtida no TC6 e a FC 1 minuto após a cessação do esforço.



Figura 3. Ilustração do teste de caminhada de seis minutos (TC6).

3.4. Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o *software* Sigma Plot 11.0 (Systat, USA, 2011). O teste de *ShapiroWilk* foi utilizado para investigar a distribuição dos dados. As variáveis quantitativas contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão ou

mediana [mínimo-máximo] e as variáveis quantitativas discretas apresentadas como valores absolutos e porcentagem de ocorrência (%). O teste t de Student não pareado foi utilizado para comparar as variáveis quantitativas contínuas entre os grupos, já o teste exato de Fischer foi usado para comparar as variáveis quantitativas discretas. A relação entre a DP no TC6 e as variáveis do ecodopplercardiograma foram avaliadas usando a correlação de Pearson. Para o coeficiente de correlação foi utilizada a classificação proposta por Taylor [33], sendo considerada correlação baixa ou fraca valores $\leq 0,35$; moderada de 0,36 a 0,67; forte ou alta valores $\geq 0,68$; e perfeita = 1. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

A **Tabela 1** mostra idade, antropometria, dados clínicos, fatores de risco, pontuação dos questionários aplicados, dados da espirometria e medicações em uso do GEX e GEST. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação à idade, gênero, altura, índice de massa corpórea (IMC), FC, PA sistólica, SpO₂, suplementação de O₂ e fatores de risco. Por outro lado, pode-se notar que o GEX apresentou menor valor de peso corporal e maior PA diastólica em relação ao GEST. No que diz respeito aos questionários aplicados, não houve diferença significativa entre os grupos em relação à sensação de dispneia avaliada pela escala mMRC; já em relação aos questionários CAT e SGRQ, o GEX apresentou pontuação significativamente maior em relação ao GEST (exceto para o domínio impacto do SGRQ), representando um pior estado de saúde e qualidade de vida nos pacientes exacerbados recentemente. Por fim, o último questionário avaliado, o DASI, mostrou mais uma vez que os pacientes recém exacerbados apresentaram menor capacidade funcional representada pela pontuação de total do questionário DASI, VO_{2max} e METs_{max} em relação ao GEST.

Como listado na **Tabela 1**, o GEX apresentou valores significativamente menores para CVF (% do predito) e VEF₁ (absoluto e % do predito) quando comparado ao GEST, e embora não apresentaram diferença entre si para VEF₁/CVF, ambos os grupos tiveram valores abaixo do predito, como já esperado. Com isso, pudemos observar uma diferença significativa na classificação dos dois grupos de GOLD 1, sendo que no GEST tivemos seis vezes mais pacientes dentro dessa classificação do que no GEX. Já nas classificações de GOLD 2, GOLD 3 e GOLD 4 não foi possível observar diferença significativa entre eles.

Ainda na **Tabela 1**, trazemos a relação de medicamentos em uso pelos grupos. Não foram observadas diferenças significativas em relação ao uso de corticoides inalatórios, antagonistas dos receptores de acetilcolina de ação curta (SAMA), antagonista dos receptores de acetilcolina muscarínicos de ação longa (LAMA), beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), diuréticos e hipoglicemiantes. Contudo, foi encontrada diferença significativa no que diz respeito ao uso de medicamentos beta-2 agonistas de ação curta (SABA) e beta-2 agonistas de ação longa (LABA), sendo esse uso maior no grupo de pacientes com DPOC estável.

Tabela 1. Idade, antropometria, dados clínicos, fatores de risco, pontuação dos questionários, dados da espirometria e medicações em uso dos dois grupos avaliados.

	GEX (n=20)	GEST (n=20)	Valor de P
Idade, anos	68,9 ± 8,3	66,4 ± 9,25	0,38
Homens/Mulheres, n	11/9	11/9	1,24
Antropometria			
Peso, kg	60,0 ± 12,1	73,7 ± 20,81	0,01
Altura, m	1,60 ± 9,5	1,61 ± 7,8	0,55
IMC, kg/m ²	23,5 ± 4,6	27,9 ± 8,8	0,05
Dados clínicos			
FC, bpm	82,4 ± 16,9	74,6 ± 9,22	0,07
PAS, mmHg	119,8 ± 17,3	121,7 ± 13,4	0,69
PAD, mmHg	73,1 ± 10,0	80,4 ± 8,7	0,01
SpO ₂ , %	92,9 ± 4,0	93,3 ± 3,8	0,68
Suplementação de O ₂ , n	3 (15%)	0	0,23
Fatores de risco			
Hipertensão, n	12 (60%)	10 (50%)	0,75
Diabetes, n	2 (10%)	1 (5%)	1,00
Tabagista, n	8 (40%)	6 (30%)	0,74
Ex-tabagista, n	12 (60%)	14 (70%)	0,74
Anos/maço	56,1 ± 47,3	64,4 ± 73,2	0,67
mMRC	2 [0-3]	1 [0-4]	0,14
CAT	18,5 ± 6,9	12,65 ± 8,93	0,03
Saint George			
Sintomas, %	54,3 ± 20,4	31,08 ± 18,64	<0,01
Atividades, %	73,1 ± 19,1	52,59 ± 27,14	0,01
Impacto, %	38,8 ± 20,9	32,45 ± 19,75	0,36
Total, %	51,8 ± 14,1	38,43 ± 19,36	0,03
DASI			
Total	22,9 ± 11,5	33,73 ± 13,16	<0,01
VO _{2max} estimado, ml.kg ⁻¹ .min	19,4 ± 4,9	24,10 ± 5,66	<0,01
METS _{max} estimado	5,6 ± 1,4	6,88 ± 1,62	<0,01

Espirometria

CVF, L	2,3 ± 0,9	2,8 ± 0,9	0,12
CVF, %	70,0 ± 20,1	95,7 ± 22,9	<0,01
VEF ₁ , L	1,0 ± 0,3	1,5 ± 0,7	0,01
VEF ₁ , %	43,8 ± 11,8	63,8 ± 22,9	<0,01
VEF ₁ /CVF, %	48,2 ± 16,6	53,0 ± 12,9	0,32
GOLD 1, n	0	6 (30%)	0,02
GOLD 2, n	5 (25%)	7 (35%)	0,73
GOLD 3, n	13 (65%)	7 (35%)	0,11
GOLD 4, n	2 (10%)	0	0,48

Medicações em uso, n (%)

Corticóides inalatórios	4 (20%)	0	0,10
SAMA	2 (10%)	0	0,48
LAMA	4 (20%)	2 (10%)	0,66
SABA	4 (20%)	13 (65%)	<0,01
LABA	1 (5%)	7 (35%)	0,04
Beta-bloqueadores	0	2 (10%)	0,48
Bloqueadores dos canais de cálcio	1 (5%)	0	1,0
Inibidores da ECA	2 (10%)	1 (5%)	1,0
Diuréticos	3 (15%)	0	0,23
Hipoglicemiantes	2 (10%)	1 (5%)	1,0

Valores expressos em média ± desvio padrão, mediana [mínimo - máximo] ou valores absolutos (porcentagem). GEX: grupo de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica 30 dias após a exacerbação; GEST: grupo de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica estáveis; n: número de pacientes; IMC: índice de massa corpórea; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; O₂: oxigênio; mMRC: escala *Medical Research Council* modificada; CAT: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assesment Test*; DASI: *Duke Activity Status Index*; VO_{2max}: consumo máximo de oxigênio; MET_{Smax}: equivalente metabólico máximo; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; SAMA: antagonistas dos receptores de acetilcolina de ação curta; LAMA: antagonista dos receptores de acetilcolina muscarínicos de ação longa; SABA: beta-2 agonistas de ação curta; LABA: beta-2 agonistas de ação longa; ECA: enzima conversora de angiotensina.

A **Tabela 2** mostra os dados do TC6 desses mesmos grupos; podemos observar que ambos os grupos apresentaram valores reduzidos em relação ao % predito para a DP, porém o GEX apresentou menor valor médio dessa distância tanto em metros como em % predito comparado ao GEST. Em relação aos dados de repouso, podemos observar que houve diferença significativa nos valores de FC e PAD, porém não houve diferença nos valores de PAS, SpO₂, Borg de dispneia e Borg de MMII. Aos 6 minutos de teste de caminhada obtivemos os valores de pico, onde não foi possível observar diferença significativa nos valores de FC, PAS, PAD, suplementação de O₂, Borg de dispneia e MMII, apenas houve essa diferença no valor de SpO₂. Durante a recuperação (1 minuto) o grupo GEX apresentou significativamente maior valor de FC, porém na situação de repouso eles já partiram de valores maiores; não houve diferença significativa da FCR entre os grupos.

Os dados do ecodopplercardiograma de ambos os grupos estão apresentados na **Tabela 3**. Não foi possível observar diferenças significativas nos valores analisados tanto na estrutura como na função cardíaca.

Tabela 2. Dados do teste de caminhada de seis minutos (TC6) dos dois grupos avaliados.

	GEX (n=20)	GEST (n=20)	Valor de P
TC6			
DP, m	305,2 ± 109,9	408,7 ± 112,1	<0,01
DP, % predito	57,9 ± 20,9	76,5 ± 20,7	<0,01
Repouso			
FC, bpm	83,2 ± 15,8	74,6 ± 9,2	0,04
PAS, mmHg	122,5 ± 17,8	121,7 ± 13,5	0,87
PAD, mmHg	73,3 ± 10,1	80,4 ± 8,8	0,02
SpO ₂ , %	93,3 ± 3,1	93,4 ± 3,9	0,96
Borg dispneia	0 [0 – 3]	0 [0 – 3]	0,87
Borg MMII	0 [0 – 3]	0 [0 – 7]	0,08
Pico (6 minutos)			
FC, bpm	110,1 ± 17,7	99,9 ± 17,5	0,08
PAS, mmHg	143,4 ± 20,5	143,4 ± 18,9	0,99
PAD, mmHg	82,4 ± 14,0	83,0 ± 19,9	0,91
SpO ₂ , %	88,3 ± 5,9	92,7 ± 3,6	0,01
Suplementação de O ₂ , n	4 (20%)	2 (10%)	0,66
Borg dispneia	3 [0 – 7]	1 [0 – 10]	0,39
Borg MMIII	2 [0 – 7]	1 [0 – 9]	0,97
Recuperação (1 minuto)			
FC, bpm	94,9 ± 23,1	82,3 ± 13,5	0,04
FCR, bpm	12,6 ± 7,6	17,0 ± 8,3	0,09

Valores expressos em média ± desvio padrão ou mediana [mínimo - máximo]. GEX: grupo de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica 30 dias após a exacerbação; GEST: grupo de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica estáveis; n: número de pacientes; DP: distância percorrida; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; MMII: membros inferiores; FCR: frequência cardíaca de recuperação – FC pico menos FC de 1 minuto.

Tabela 3. Dados do ecodopplercardiograma dos dois grupos avaliados.

	GEX (n=20)	GEST (n=20)	Valor de P
Estrutura			
Diâmetro da aorta, mm	32,9 ± 6,2	33,4 ± 4,87	0,75
Diâmetro do AE, mm	35,3 ± 7,0	37,85 ± 9,55	0,33
DDVE, mm	44,8 ± 5,6	45,9 ± 7,02	0,56
DSVE, mm	28,2 ± 6,8	29,8 ± 4,62	0,37
Espessura do SIV, mm	10,7 ± 2,3	11,90 ± 8,03	0,52
Espessura da PP do VE, mm	10,6 ± 2,2	10,13 ± 1,7	0,50
Diâmetro do VD, mm	35,6 ± 7,7	31,59 ± 6,17	0,09
VAE, mL/m ²	34,4 ± 16,3	35,95 ± 11,80	0,73
VAD, mL/m ²	29,6 ± 11,8	29,85 ± 12,47	0,96
Função do VE			
FEVE, %	67,9 ± 9,3	66,9 ± 6,8	0,74
Onda E mitral, cm/s	60,5 ± 17,5	60,1 ± 19,1	0,95
Onda A mitral, cm/s	87,9 ± 25,3	76,34 ± 19,49	0,11
Onda S mitral, cm/s	8,9 ± 2,3	9,15 ± 2,28	0,75
Relação E/A, cm/s	0,7 ± 0,2	0,78 ± 0,16	0,30
Relação E/e', cm/s	7,6 ± 2,6	7,41 ± 3,06	0,82
Função do VD			
Onda E tricúspide, cm/s	44,8 ± 12,9	40,7 ± 11,2	0,29
Onda A tricúspide, cm/s	48,6 ± 14,3	46,53 ± 7,9	0,58
Onda S tricúspide, cm/s	14,0 ± 6,1	13,38 ± 2,89	0,7
Relação E/A, cm/s	1,0 ± 0,5	0,91 ± 0,29	0,43
Relação E/e', cm/s	4,3 ± 2,3	3,74 ± 1,45	0,41

Valores expressos em média ± desvio padrão. GEX: grupo de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica 30 dias após a exacerbação; GEST: grupo de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica estáveis; n: número; AE: átrio esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; PP: parede posterior; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; VAE: volume do átrio esquerdo; VAD: volume do átrio direito; E (onda): fase de enchimento rápido; A (onda): sístole atrial; S (onda): sístole ventricular.

Nas análises de correlação entre a DP no TC6 e as variáveis do ecodopplercardiograma, observamos correlação moderada positiva entre DP e a relação E/A da mitral ($r=0,50$; $p=0,001$) e correlação moderada e negativa entre DP e PP do VE ($r=-0,33$; $p=0,035$), como demonstrado na **Figura 4**.

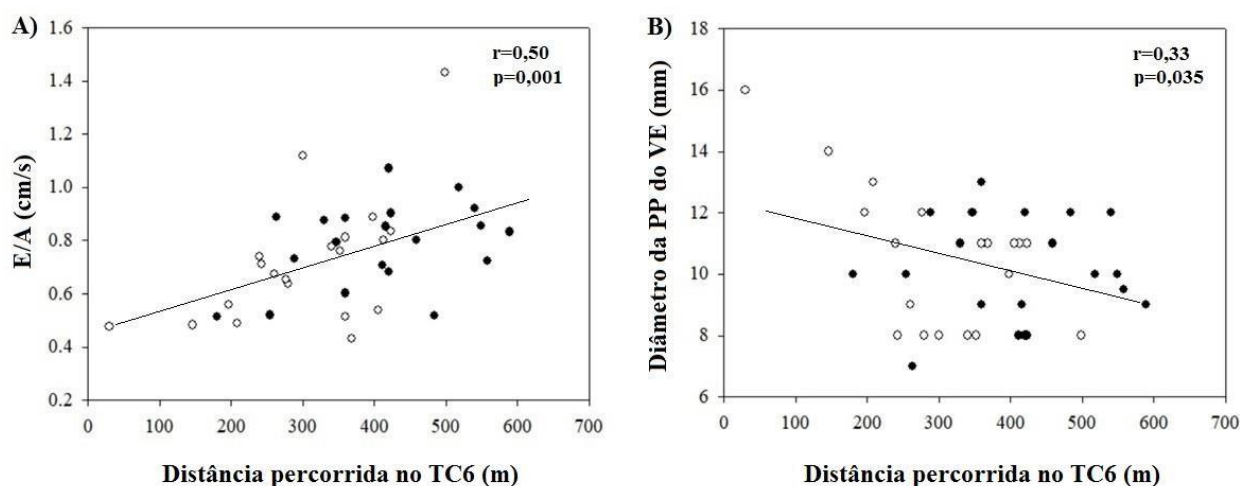


Figura 4. Correlações entre distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6) e a relação E/A da mitral (A), e distância percorrida no TC6 e diâmetro da parede posterior (PP) do ventrículo esquerdo (VE) (B). (○) GEX; (●) GEST.

5. DISCUSSÃO

O principal achado foi que o grupo de pacientes com DPOC recém exacerbados há 30 dias apresentaram função e estrutura cardíacas (avaliadas pelo ecodopplercardiograma) similares aos pacientes com DPOC estáveis clinicamente há pelo menos 3 meses. Adicionalmente, observa-se correlações entre a capacidade de exercício e as variáveis do ecodopplercardiograma, sendo que quanto maior a E/A mitral maior a DP e quanto maior a PP do VE menor essa distância.

É de grande relevância entendermos o comportamento da DPOC em vários estágios da doença e como ela impacta os diferentes aspectos da saúde do paciente, principalmente no que diz respeito à função e estrutura cardíacas. Estes novos

conhecimentos contribuirão para o embasamento de futuras propostas intervencionais e para o manejo mais adequado desses pacientes, uma vez que a DPOC traz diversas consequências para o sistema cardíaco [7,8]; dessa forma, não era de nosso conhecimento estudos que comparassem tanto a função como a estrutura cardíacas em pacientes na exacerbação recente da DPOC com aqueles clinicamente estáveis, fazendo com que nossos achados se tornem extremamente relevantes pois trata-se de um assunto novo com grande relevância clínica.

Em pacientes com DPOC, embora as anormalidades cardíacas sejam frequentemente associadas ao VD [34], alguns estudos mostram que o VE também pode estar prejudicado [35,36]. Um estudo realizado recentemente por Heubel et al. [37], na qual avaliou pacientes com DPOC na fase estável da doença, os autores mostraram que pacientes com hipertrofia do VE concêntrica apresentaram aumento do VAE associado, o que representa aumento da pressão de enchimento do VE, e conseqüentemente, comprometimento da função diastólica. Por outro lado, durante a fase aguda da exacerbação, os pacientes com DPOC apresentam hipertensão pulmonar, que pode levar a disfunção do VD e a uma congestão sistêmica; isso ocorre porque o leito pulmonar está parcialmente obstruído, o que eleva a pressão na artéria pulmonar e por consequência aumenta a resistência vascular pulmonar. Toda essa dificuldade do circulatória pulmonar, aumenta a carga de trabalho do VD causando um aumento da pós-carga alterando assim o funcionamento e estrutura do mesmo, que passa a ter um valor de diâmetro aumentado [38]. Em nosso estudo, não foram constatadas diferenças significativas tanto na função como na estrutura cardíaca entre pacientes com DPOC com exacerbação recente e estável; uma possível explicação para os é que avaliamos pacientes durante a fase de recuperação da exacerbação (30 dias) e acreditamos que esse período foi suficiente para que houvesse normalização desses acontecimentos; se

o ecodopplercardiograma tivesse sido realizado durante o período agudo supõe-se que esse grupo exacerbado pudesse ter apresentado pior função cardíaca, mas estrutura similar quando comparados aos pacientes do GEST, corroborando com achados prévios na literatura [38]. Ainda assim, o índice que apresentou valor mais próximo de significância ($p=0,09$) em nosso estudo foi o que diz respeito ao diâmetro do VD, ou seja, o GEX apresentou uma tendência de maior diâmetro do VD em relação aos clinicamente estáveis, embora ambos os grupos apresentassem valores dentro da normalidade que é de 42 mm [39] (GEX 35,6 vs. GEST 31,59); o diâmetro do VD é um índice extremamente importante pois é capaz de identificar pacientes com doença pulmonar de alto risco e fornecer informações prognósticas adicionais além daquelas fornecidas pelos dados clínicos [40].

Um importante achado do nosso estudo foi associação da DP no TC6 com as variáveis do ecodopplercardiograma em que pudemos observar que quanto maior a relação E/A da mitral maior a DP e quanto maior a PP do VE menor essa distância. A relação E/A da mitral é uma variável que avalia a função cardíaca e sugere alteração de relaxamento ventricular sendo possível inferir a existência de disfunção diastólica ventricular [39,41]. No mesmo sentido, a espessura da PP do VE é um fator determinante da rigidez e pressão diastólica do VE influenciando diretamente no relaxamento ventricular [42]. Baseado nessas informações da literatura, podemos inferir que quanto pior a função diastólica cardíaca do VE (menores valores), pior a capacidade de exercício e, quanto maior a PP do VE (hipertrofia), na qual representa a estrutura cardíaca, menor a capacidade de exercício desses sujeitos com DPOC.

No que diz respeito aos questionários aplicados, nossos resultados mostraram que os grupos apresentaram-se similares em relação à sensação de dispneia, porém o GEX apresentou pior sintoma de estado geral de saúde, qualidade de vida e capacidade

funcional em relação ao GEST. Em relação ao questionário CAT, ambos os grupos foram considerados moderados (11-20 pontos) de acordo de acordo com o impacto clínico da DPOC [18], porém o GEX apresentou uma diferença significativa de 5,85 pontos em relação ao GEST, mostrando que o episódio de exacerbação recente influenciou no estado geral de saúde desses pacientes.

Nesse estudo, observamos que em relação à DP no TC6 os pacientes exacerbados recentemente apresentaram pior desempenho comparados aos pacientes estáveis, mesmo 30 dias após a alta hospitalar. Estudo recente [43], mostrou que o desempenho no TC6 é capaz de prever exacerbações em pacientes com DPOC ao longo de 2 anos, sendo que pacientes com $DP \leq 80\%$ do valor predito apresentam mais que o dobro de chances de exacerbarem em 2 anos quando comparados com aqueles que apresentam sua capacidade de exercício preservada.

Nossos resultados, mostraram que ambos os grupos apresentaram valores reduzidos da DP em relação ao % predito, porém vale ressaltar que o GEX apresentou um percentual de 18,6 menor em relação ao GEST, mostrando que a exacerbação recente afetou ainda mais essa redução da capacidade funcional.

Ademais, nosso estudo é relevante para a comunidade fisioterapêutica pois com o conhecimento das principais variáveis do ecodopplercardiograma e as diferenças entre os grupos de pacientes com DPOC, é possível a construção de uma rotina de exercício muito mais adaptada para a realidade de cada paciente, tendo cuidados diferentes com pacientes com funções cardíacas mais prejudicadas.

Em conclusão, nossos resultados mostraram que pacientes com DPOC recém exacerbados apresentaram função e estrutura cardíacas similares aos pacientes clinicamente estáveis. Adicionalmente, a capacidade de exercício está associada a

estrutura e função cardíacas independente se pacientes estáveis ou exacerbados recentemente.

AGRADECIMENTO: O presente trabalho foi realizado com apoio Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) como aluna bolsista do PIBIC/ Programa de Iniciação Científica e Tecnológica/UFSCar.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2021.
2. Celli BR, MacNee A, Agusti A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal* 2004; 23:932-946.
3. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, et al. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2019; 25:47-57
4. CHRONIC obstructive pulmonary disease (COPD). WHO. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonaryDisease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonaryDisease-(copd)). Acesso: 13.04.20.
5. Portal Saúde. Disponível em: <http://www.portalsaude.saude.gov.br>. Acesso: 22.04.20.
6. Macedo LG, Lacerda EM, Filho BM, et al. Tendências da morbidade e mortalidade da DPOC no Brasil, de 2000 a 2016. *J Bras Pneumol* 2019; 45:1-8.
7. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128:2068-2075.
8. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128:2640-2646.
9. Zoppi D, Filho ABA. Doença pulmonar obstrutiva crônica – Exacerbação aguda na sala de urgência. *Revista Qualidade HC* 2018.
10. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003; 48:1204-1213
11. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-931.
12. Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:252-256.

13. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1091-1099.
14. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, et al. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India* 2011; 28:105-109.
15. Kaushal M, Parth SS, Shah AD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac comorbidities: A cross-sectional study. *Lung India* 2016; 33:404-409.
16. Hirachan A, Maske, A, Shah RK, et al. Echocardiographic right heart study in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nepalese Heart Journal* 2017; 14:9-12.
17. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, et al. 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;34:1008-1018.
18. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34:648-54.
19. Silva GPF, Morano MTAP, Viana CMS, et al. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol* 2013; 39:402-408.
20. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85:25-31.
21. Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol* 2000; 26: 119-125.
22. Carter R, Holiday DB, Grothues C, et al. Criterion validity of the Duke Activity Status Index for assessing functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22:298-308.
23. Tavares LA, Neto JB, Jardim JR, et al. Adaptação cultural e avaliação da reprodutibilidade do Duke Activity Status Index para pacientes com DPOC no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(6):684-691.
24. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para teste de função pulmonar. *J Pneumol* 2002; 28:1-82.
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of

- Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:233-70.
26. Moreira MA, Medeiros GA, Boeno FP, et al. Oxygen desaturation during the sixminute walk test in COPD patients. *J Bras Pneumol* 2014; 40:222–228.
 27. Borghi-Silva A, Arena R, Castello V, et al. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. *Respir Med* 2009; 103:1503-1510.
 28. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117.
 29. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, et al. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 2009; 42: 1080-1085.
 30. Borg G. Borg’s perceived exertion and pain scales. Champaign: Human Kinetics; 1998.
 31. Dilektasli AG, Porszasz J, Stringer WW, et al. Physiologic effects of oxygen supplementation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2019; 40:385–395.
 32. Casanova C, Cote C, Marin JM, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008;134:746–752.
 33. Taylor R. Interpretation of the correlation coefficient: a basic review. *J Diagn Med Sonogr* 1990;6:35–39.
 34. Klinger JR, Hill NS. Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Evaluation and management. *Chest* 1991;99:715-723.
 35. Anderson WJ, Lipworth BJ, Rekhraj S, et al. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: the elephant in the room? *Chest* 2013;143:91-97.
 36. Pelà G, Li Calzi M, Pinelli S, et al. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1015-1022.
 37. Heubel AD, Roscani MG, Kabbach EZ, et al. Left ventricular geometry in COPD patients: Are there associations with airflow limitation, functional capacity, and grip strength? *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2020;40:341-344.
 38. Ozben B, Eryuksel E, Tanrikulu AM, et al. Acute exacerbation impairs right ventricular function in COPD patients. *Hellenic J Cardiol* 2015;56:324-331.

39. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Diretrizes para avaliação ecocardiográfica do coração direito em adultos: um informe da sociedade americana de ecocardiografia. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
40. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, et al. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:633-639.
41. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
42. Grossman W, McLaurin LP, Moos SP, et al. Wall thickness and diastolic properties of the left ventricle. *Circulation* 1974;49:129-135.
43. Morakami FK, Morita AA, Bisca GW, et al. A distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos pode predizer a ocorrência de exacerbações agudas da DPOC em pacientes brasileiros?. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2017;43:280-284.