



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

**A FUNÇÃO NEUROCARDIOVASCULAR E A ASSOCIAÇÃO COM
DIFERENTES COMPONENTES DA CAPACIDADE FÍSICA NA
EXACERBAÇÃO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Discente: Nathany Souza Schafauser

Orientadora: Prof^a Dr^a Renata Gonçalves Mendes

Coorientadora: Prof^a Dr^a Meliza Goi Roscani

São Carlos – SP

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

**A FUNÇÃO NEUROCARDIOVASCULAR E A ASSOCIAÇÃO COM
DIFERENTES COMPONENTES DA CAPACIDADE FÍSICA NA
EXACERBAÇÃO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Discente: Nathany Souza Schafauser

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Fisioterapia, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Renata Gonçalves Mendes

Coorientadora: Prof^a Dr^a Meliza Goi Roscani

São Carlos – SP

2021

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Nathany Souza Schafausser, realizada em 24/02/2021.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes (UFSCar)

Profa. Dra. Eloara Vieira Machado Ferreira Alvares da Silva Campos (UNIFESP)

Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei (UNESP)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.
O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

Estudo desenvolvido no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos e Hospital Universitário Prof. Dr. Horácio Carlos Panepucci - UFSCar/EBSERH – São Carlos. Projeto desenvolvido com apoio FAPESP (2015/26501-1;2018/00860-3); da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e CNPq 1584375.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe Hortênciã e meu irmão Pedro Vinicius, as pessoas mais importantes na minha vida, que sempre me apoiam e estão ao meu lado, sem vocês eu não teria conseguido.

Minha mãe, uma mulher batalhadora, que sempre me mostra os reais valores da vida. Que sempre tem uma palavra amiga de apoio e sabedoria. Que nos ensinou que desistir nunca será nossa opção, sempre me incentivando em busca dos meus sonhos e me acompanhando em cada jornada.

Meu irmão, que mesmo longe sempre tem uma palavra de ânimo e incentivo, me impulsionando a cada vez ser melhor.

Aos meus tios e tias que mesmo longe sempre estão por perto, e estiveram me apoiando nesta jornada.

À minha avó Ana Pardim (in memoriam) que pouco me lembro, mas que cuidou de mim enquanto criança com muito amor e carinho, contribuindo para a mulher que me tornei hoje.

Essa conquista também é de vocês!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela incrível oportunidade que tive no meu mestrado, por ter me proporcionado saúde, psicológico e força para superar as dificuldades e obstáculos.

À minha mãe por não medir esforços em me ajudar, por não me deixar desistir nos momentos de dificuldade, por sempre me incentivar, por todas as orações de proteção e apoio nessa trajetória – te amo.

À todos os meus familiares de Goiás, pelo apoio, conversas e suporte familiar – sem vocês eu não teria conseguido.

À minha orientadora, Prof.^a Renata Mendes, pela amizade, carinho, confiança, paciência e conhecimento compartilhado durante os vários projetos e trabalhos desenvolvidos neste período – minha melhor escolha para trilhar este caminho.

À minha coorientadora, Prof.^a Meliza Roscani, pelo carinho, dedicação, atenção, suporte e ensinamentos durante o trabalho – senhora foi fundamental na construção deste trabalho e na minha trajetória enquanto mestranda.

À banca examinadora, Prof.^a Eloara Vieira Machado Ferreira Alvares da Silva Campos, Prof.^a Luciana Maria Malosá Sampaio, Prof. Luiz Carlos Marques Vanderlei, e Prof.^a Valéria Amorim Pires di Lorenzo, pelo aceite em participar da banca examinadora, contribuindo com críticas e sugestões pertinentes para o meu enriquecimento enquanto pesquisadora e do presente trabalho.

Ao meu time de pesquisa do presente trabalho, Alessandro Heubel, Erika Kabbach, por todo ensinamento passado quando cheguei ao laboratório, pelos momentos de parceria durante as avaliações, coleta de dados, elaboração e condução dos trabalhos – sem vocês eu não conseguiria.

À minha amiga, dupla de mestrado, confidente e companheira de todas as horas Débora, obrigada por todo apoio, paciência, cumplicidade e amizade – sem você eu não teria chegado até aqui com tanto êxito.

Às minhas colegas de pesquisa Naiara Leonardi e Bruna pela parceria e conhecimentos compartilhados.

À minha amiga de laboratório Cassia Goulart, por toda paciência e conhecimento compartilhado, apoio nas dúvidas de estatística e pela disponibilidade em me ajudar sempre – muito obrigada.

A todos os pacientes que aceitaram participar e que contribuíram para a concretização deste trabalho.

Aos meus colegas e amigos do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP): Patrícia Camargo, Polliana Batista, Renan Shida, Clara Monteiro, Viviane Castello, Flávia Caruso e Paula Ricci. Obrigado pela convivência, pelos momentos de descontração e pelas trocas de experiências durante estes dois anos.

À Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPG-Ft), por proporcionar suporte com ampla infraestrutura,

equipamentos de qualidade e condições necessárias para o desenvolvimento dos trabalhos de pesquisa e atividades acadêmicas, os quais foram essenciais em minha formação.

Às minhas amigas e colegas de apartamento, Ana Jessica, Jessica e Thaíse pela convivência nestes dois anos, pelas conversas, apoio, amizade, suporte e reflexões acadêmicas – vocês foram essenciais nesta trajetória.

À equipe de Fisioterapia da Unidade de Terapia Intensiva Geral da Santa Casa, Mariana, Ivanize e Bianca – obrigada pelo apoio. E em especial à minha supervisora, Luciana Di Thommazo, pela confiança e por ajustar a escala de plantões a fim de que eu pudesse me dedicar presencialmente às atividades do mestrado.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para minha evolução acadêmica nestes dois últimos anos. Muito obrigado!

Apoio financeiro:

A pesquisa foi realizada com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

O presente trabalho foi realizado com apoio de Auxílio Temático da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo 2018/00860-3.

As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da FAPESP.

EPÍGRAFE

*Os que estão plantados na casa do
SENHOR florescerão nos átrios do
nosso Deus.*

Salmos 92:13

RESUMO

Introdução: Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) apresentam comprometimento do sistema neurocardiovascular com elevado risco para eventos cardiovasculares, além de prejuízos na capacidade físico-funcional ambos potencialmente agravados pelos períodos de exacerbação da doença (EADPOC). No entanto, ainda não há conhecimento amplo sobre a associação da função neurocardiovascular com diferentes parâmetros da capacidade física o que pode ser valioso e precursor de estratégias que visem melhorar a capacidade física com conseqüente potencial a saúde cardiovascular. **Objetivo:** investigar a função neurocardiovascular e sua associação com diferentes componentes da capacidade física de pacientes durante a exacerbação aguda DPOC. **Metodologia:** Estudo observacional e transversal sendo a população do estudo composta por 50 pacientes com diagnóstico de DPOC em exacerbação. A avaliação da função neurocardiovascular incluiu 1. Avaliação da função endotelial pela vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF), 2. Avaliação hemodinâmica pela análise da onda de pulso e velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOPcf) e 3. Avaliação da modulação neuroautônômica cardíaca pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A avaliação da capacidade física incluiu: 1. Capacidade de caminhada pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6), 2. Força de preensão manual e 3. Força muscular periférica de quadríceps. **Resultados:** Todos os parâmetros da capacidade física (capacidade de caminhada, força de quadríceps e de preensão manual) mostraram associação positiva com a função endotelial (DMF %) ($r=0,37$, $p=0,01$; $r=0,44$, $p<0,01$ e $r=0,31$, $p=0,03$ respectivamente) e com o índice simpático BF da VFC ($r=0,31$, $p=0,05$; $0,37$, $p=0,31$ e $r=0,55$, $p<0,01$ respectivamente). A rigidez arterial (VOPcf) se associou negativamente com a caminhada ($r=-0,50$, $p<0,01$) e força muscular periférica ($r=-0,57$, $p<0,01$). Adicionalmente, a análise de regressão múltipla revelou a força muscular periférica de quadríceps e a idade como preditores independentes da função endotelial (R^2 ajustado = 0,19; $F = 4,47$; $p = 0,008$) e da rigidez arterial (R^2 ajustado = 0,35; $F = 5,86$, $p = 0,004$). **Conclusão:** A capacidade física por meio de seus diferentes parâmetros (capacidade de caminhada, força muscular de quadríceps e força de preensão palmar) está associada a função endotelial, neuro-autônômica cardíaca e a rigidez arterial de pacientes durante exacerbação grave da DPOC. A maior força muscular periférica do quadríceps é um preditor independente de melhor função endotelial e da rigidez arterial. Este estudo reforça a necessidade do cuidado integrativo no manejo dos pacientes com DPOC exacerbada com olhar a saúde cardiovascular e a capacidade física-funcional.

Palavras chave: força muscular; sistema cardiovascular; exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica; reatividade vascular; sistema nervoso autônômico; capacidade física.

ABSTRACT

Introduction: Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) present impairment of the neuro-cardiovascular system with a high risk for cardiovascular events, in addition to impairments in physical-functional capacity, both of which are potentially aggravated by periods of exacerbation of the disease (AECOPD). However, there is still no broad knowledge about the association of neuro-cardiovascular function with different parameters of physical capacity, which can be valuable and a precursor to strategies aimed at improving physical capacity with consequent potential for cardiovascular health. **Objective:** to investigate neuro-cardiovascular function and its association with different components of patients' physical capacity during acute COPD exacerbation. **Methodology:** Observational and cross-sectional study with the study population consisting of 50 patients with a diagnosis of COPD in exacerbation. The assessment of neuro-cardiovascular function included 1. Evaluation of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation (FMD), 2. Hemodynamic evaluation by analysis of pulse wave and carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and 3. Evaluation of cardiac neuroautonomic modulation by frequency variability heart rate (HRV). The assessment of physical capacity included: 1. Walking capacity by the six-minute walk test (6MCW), 2. Handgrip strength and 3. Quadriceps peripheral muscle strength. **Results:** All parameters of physical capacity (walking ability, quadriceps strength and handgrip) showed a positive association with endothelial function (FMD%) ($r=0.37$, $p=0.01$; $r=0.44$, $p<0.01$ and $r=0.31$, $p=0.03$ respectively) and with the LF sympathetic index of HRV ($r=0.31$, $p=0.05$; $r=0.37$, $p=0.31$ and $r=0.55$, $p<0.01$ respectively). Arterial stiffness (cfPWV) was negatively associated with walking ($r=-0.50$, $p<0.01$) and peripheral muscle strength ($r=-0.57$, $p<0.01$). In addition, multiple regression analysis revealed peripheral quadriceps muscle strength and age as independent predictors of endothelial function (adjusted $R^2=0.19$; $F=4.47$; $p=0.008$) and arterial stiffness (adjusted $R^2 = 0,35$; $F=5.86$, $p=0.004$). **Conclusion:** Physical capacity through its different parameters (walking ability, quadriceps muscle strength and handgrip strength) is associated with endothelial, cardiac neuro-autonomic function and arterial stiffness in patients during severe COPD exacerbation. The greater peripheral muscle strength of the quadriceps is an independent predictor of better endothelial function and arterial stiffness. This study reinforces the need for integrative care in the management of patients with COPD exacerbated with a view to cardiovascular health and physical-functional capacity.

Keywords: muscle strength; Cardiovascular system; exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; vascular reactivity; autonomic nervous system; physical ability.

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	banda alta frequência
ApEn	entropia aproximada
BF	banda de baixa frequência
BODE	índice de massa corporal ^f
bpm	batimentos por minuto
BSL	basal
CAT	COPD assesment test – teste de avaliação em DPOC
VOPcf	velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral
Cm/sec	centímetros por segundos
DASI	Índice de status de atividade Duke
DCNT	doenças crônicas não transmissíveis
DCV	doenças cardiovasculares
DFA α 1	inclinação de flutuação de curto prazo da análise de flutuação distendida
DMF	Dilatação mediada pelo fluxo
DMFa	Dilatação mediada pelo fluxo absoluta
DP	desvio padrão
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DPTC6	distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos
E/A Mitral	relação entre a velocidade de pico mitral de enchimento precoce (E) e a velocidade de pico mitral de enchimento tardio (A)
E/e' Mitral	relação entre o pico mitral da onda E do Doppler (E) e o pico da velocidade do anel mitral (e')
EADPOC	Exacerbação aguda grave da DPOC
ECG	Eletrocardiograma
EDHF	hiperpolarização derivado do endotélio
FC	frequência cardíaca

FEVE	Fração ejetada do ventrículo esquerdo
FMP	força muscular periférica
g/dL	grama por decilitro
GBD	<i>Global Burden Of Disease</i>
GOLD	Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
HR	hiperemia reativa
IA	índice de amplificação
IAx	Indicie de aumento
IMC	índice de massa corporal
iR-R	intervalo R-R
kg	quilograma
Kgf	quilogramas-força
L/min	litros por minuto
LABA	beta2-agonistas de longa duração
LAMA	anticolinérgicos de longa duração
M	metro
m/s	metros por segundo
MAC	modulação autonômica cardíaca
mg/dL	miligrama por decilitro
MHz	mega-hertz
Mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
mMRC	escala do Medical Research Council dispnéia
MRC	Medical Research Council
ms	milissegundos
ms ²	milissegundos ao quadrado
N m	Newton-metro

NF-κB	fator nuclear kappa B
ON	óxido nítrico
PA	pressão arterial
PA	Pressão aumento
PCR	proteína C reativa
PD	pressão diastólica
PGI2	prostaciclina
PP	Pressão de pulso aorta
PS	pressão sistólica
QF	quadríceps femoral
rMSSD	raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre sucessivos iRR
rpm	respirações por minuto
RR tri histograma	integrante do histograma do intervalo R-R dividido pela altura do histograma
S	segundos
SABA	beta2-agonistas de curta duração
SAMA	anticolinérgicos de curta duração
SampEn	entropia da amostra
SD1	desvio padrão dos pontos perpendiculares à linha de identidade
SD2	desvio padrão dos pontos ao longo da linha de identidade
SNA	sistema nervoso autônomo
SpO2	saturação periférica de oxigênio
STDRR	Desvio padrão dos intervalos RR
TC6	teste de caminhada de seis minutos
TINN	largura da base do histograma de intervalos R-R
TV	taquicardia ventricular
UN	unidades normalizadas

VEF ₁	volume expiratório forçado no 1º segundo
VEF ₁ /CVF	relação volume expiratório forçado no 1º segundo/capacidade vital forçada
VFC	variabilidade da frequência cardíaca

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração da avaliação da função endotelial pelo registro da imagem da arterial braquial pré e pós-hiperemia reativa.....	38
Figura 2. Ilustração da tela do software Brachial Analyzer® utilizado para mensuração do diâmetro da artéria braquial pós-hiperemia reativa.....	38
Figura 3. Ilustração do cardiofrequencímetro utilizado para captação e registro do sinal da frequência cardíaca e dos iRR.....	40
Figura 4. Ilustração do procedimento de registro do sinal da frequência cardíaca e dos iRR no paciente com DPOC.....	40
Figura 5. Ilustração da avaliação da velocidade de onda de pulso e variáveis hemodinâmicas, com paciente na posição decúbito dorsal utilizando SphygmoCor.....	43
Figura 6. Ilustração da tela do software, fita métrica utilizada para medir as distancia a serem inseridas no software, equipamento SphygmoCor, em azul claro manguito para captura do pulso femoral, azul escuro manguito para medição da pressão arterial.....	43
Figura 7. Ilustração da avaliação da força de preensão manual.....	44
Figura 8. Ilustração da avaliação da força muscular periférica de quadríceps utilizando dinamômetro portátil, em A com paciente posicionado na cadeira ergometria, em B posicionamento do dinamômetro portátil utilizado.....	45
Figura 9. Ilustração da realização do teste de caminhada de 6 minutos no ambiente hospitalar.....	46
Figura 10. Correlação entre os três parâmetros da capacidade física com a função endotelial. Ambras foram correlações positivas, em (A) correlação moderada positiva entre a DPTC6 e a DMF relativa; (B) correlação moderada positiva entre a força muscular periférica de quadríceps e DMF relativa; (C) correlação positiva baixa entre a força de preensão manual e DMF relativa.....	53
Figura 11. Comparação da função endotelial entre os pacientes de acordo com DPTC6....	54
Figura 12. Correlação entre parâmetros da capacidade física (DPTC6 e força muscular periférica de quadríceps) com as variáveis de medida hemodinâmica em pacientes com EADPOC.....	54
Figura 13. Correlação entre os três parâmetros da capacidade física com o índice de VFC predominantemente simpático – Baixa frequência (n.u).....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais, medicamentos, exames laboratoriais, função pulmonar, função cardíaca e capacidade física de todos os pacientes avaliados.....	48
Tabela 2. Características neurocardiovasculares dos pacientes estudados.....	50
Tabela 3. Modelo de Regressão Linear (1) e determinantes da função endotelial em pacientes com EADOPC.....	56
Tabela 4. Modelo de Regressão Linear (2) e determinantes da rigidez arterial em pacientes com EADPOC.....	56

SUMÁRIO

1. PREFÁCIO	18
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	21
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
4. Estudo 1	32
4.1 INTRODUÇÃO	33
4.2 MÉTODOS	36
4.2.1 Desenho do estudo	36
4.2.2 Aspectos éticos	36
4.2.3 Protocolo	36
4.2.4 Função endotelial	37
4.2.5 Controle Neural do Coração	39
4.2.6 Medição hemodinâmica	41
4.2.7 Capacidade Física	43
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	47
4.4 RESULTADOS	48
4.5 DISCUSSÃO	57
4.6 CONCLUSÃO	64
4.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
4.8 APÊNDICE I	73
4.9 APÊNDICE II	83
4.10 ANEXO I	86

1. *PREFÁCIO*

A presente dissertação foi desenvolvida pela aluna Nathany Souza Schafauser sob orientação da Prof^a. Dr^a. Renata Gonçalves Mendes e coorientação da Prof^a. Dr^a. Meliza Goi Roscani, vinculada ao Programa de Pós Graduação em Fisioterapia – PPGFT (conceito 7 CAPES), no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) e Hospital Universitário Prof. Dr. Horácio Carlos Panepucci - UFSCar/EBSERH da Universidade Federal de São Carlos. Com enfoque na área de concentração “Fisioterapia e Desempenho Funcional” e mais especificamente na linha de pesquisa “Fisioterapia Cardiovascular, Respiratória, Fisiologia do Exercício e Desempenho Funcional” esta proposta envolveu a investigação de aspectos neurocardiovasculares e físico-funcionais em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) hospitalizados por exacerbação aguda da doença. É importante destacar que o último ano do curso da aluna foi impactado pela pandemia, de forma mais contundente as coletas de dados presenciais que foram suspensas e, portanto, a finalização desta dissertação passou por adequações que diferem da proposta apresentada em sua qualificação. Conforme normas do programa, a presente dissertação é composta pelo artigo científico desenvolvido como produto final do curso de mestrado. O artigo envolve uma proposta de investigação da função neurocardiovascular por meio da avaliação da função vascular (função endotelial e rigidez arterial) e do controle neuroautônômico cardíaco bem como da capacidade física por meio da avaliação da força muscular periférica (quadríceps e força de preensão manual) e capacidade de

caminhada dos pacientes com DPOC em exacerbação aguda grave. Seguem abaixo informações sobre as atividades acadêmicas desenvolvidas pela aluna:

a. Artigo desenvolvido a ser submetido para revista científica:

Estudo: Será submetido na revista *International Journal Of COPD*, intitulado: “Neuro-cardiovascular function and association with different components of physical capacity in the exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease”.

b. Coorientação de aluno:

2019-2020: Projeto de iniciação científica com bolsa PIBIC: aluna Nicole Marques Sgarbosa, intitulado: Diferentes fenótipos da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica influencia no controle autonômico cardíaco?

2020-2021: Projeto de iniciação científica com apoio FAPESP: aluna Nicole Marques Sgarbosa, intitulado: Investigação de fenótipos na DPOC exacerbada: o maior impacto e sintomatologia refletem em pior modulação autonômica cardíaca?

2020-2021: Trabalho de conclusão da graduação I, II e III da aluna Nicole Marques Sgarbosa, intitulado: Associação do COPD Assessment Test (CAT) com o eixo neuro-cardíaco na exacerbação grave em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

c. Resumos aceitos em eventos científicos nacionais e internacionais:

American Thoracic Society International Conference (2020) – **N. S. Schafauser**, E. Z. Kabbach, A. D. Heubel, N. Sgarbosa, N. Leonardi, A. Borghi-Silva R. G. Mendes. Phenotypes Investigation in Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Does the Greatest Impact and Symptoms Reflect in Worse Cardiac Autonomic Modulation? *Am J Respir Crit Care Med* 2020. New York. V. 201:A7392.

European Respiratory Congress (2020) – **Nathany Souza Schafauser**, Débora Mayumi De Oliveira Kawakami, Alessandro Domingues Heubel, Erika Zavaglia Kabbach, Nicole Marques Sgarbosa, Valéria Amorim Pires Di-Lorenzo, Audrey Borghi-Silva, Renata

Gonçalves Mendes. Does airflow limitation severity in stable condition severity of COPD influences in patient cardiac autonomic modulation in COPD patients during hospitalization for exacerbation? In. *ERS International Congress 2020 abstracts*, 2020, Vienna. *Physiotherapists*. V. 56: Pag. 2437; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2437.

European Respiratory Congress (2020). **Nathany Souza Schafauser**, Jorge Manuel Oliveira Henriques, Erika Zavaglia Kabbach, Alessandro Domingues Heubel, Bruna Shara Vidal De Oliveira, Valéria Amorim Pires Di Lorenzo, Meliza Goi Roscani, Audrey Borghi-Silva, Renata Gonçalves Mendes. Decision tree models as a classifier of endothelial function based on strength, pulmonary and cardiac function in COPD: Preliminary analysis. In. *ERS International Congress 2020 abstracts*, 2020, Vienna. *Physiotherapists*. V. 56: 2874; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2874.

d. Indicadores e informações acadêmicas:

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5075933151971198>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7790-7191>

e. Descrição geral:

O presente estudo se propôs a investigar a função neurocardiovascular e sua associação com diferentes parâmetros da capacidade física de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica na fase de exacerbção.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença de origem multifatorial e de apresentação heterogênea que se caracteriza por limitação ao fluxo aéreo parcialmente reversível e associada a resposta inflamatória do epitélio alveolar frente à injúria por partículas e/ou gases nocivos (1). A DPOC é considerada um problema de saúde pública com elevada morbimortalidade e ônus aos sistemas de saúde mundiais (2) sendo esta carga ainda mais elevada com a maior gravidade da doença (3) e com os períodos de exacerbação que culminam em internações hospitalares (4–6).

De acordo com o *Global Burden Of Disease* (GBD), a prevalência mundial da DPOC em 2017 foi de 11,4% de casos, com mortalidade estimada em 3,2 milhões no mesmo ano (7). No ano de 2015, 5% da mortalidade mundial foi decorrente da DPOC e a estimativa é de aumento para 7,8% em 2030 (8). No Brasil a taxa de mortalidade para pacientes com DPOC na internação hospitalar chegou a 4,98 para homens e 2,95 para mulheres (9). No *ranking* das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) mais prevalentes no mundo, a DPOC ocupa a 3º posição e as doenças cardiovasculares (DCV) (10) permanecem na liderança.

Os períodos de exacerbações agudas da DPOC (EADPOC) e a presença de comorbidades afetam ainda mais negativamente os pacientes com DPOC. Estes eventos agudos são caracterizados por aumento dos sintomas de tosse crônica, dispneia e expectoração excessiva, com alteração na coloração do escarro e da medicação de uso contínuo e, em casos graves por internação hospitalar (11). Um estudo de base populacional mundial identificou que no Brasil, no período de um ano, 61% dos pacientes entrevistados foram admitidos em sala de emergência e 25% necessitaram de hospitalização por EADPOC (12).

As EADPOCs adicionam impacto negativo na qualidade de vida (13), função pulmonar (14), sobrevida, capacidade física, desempenho funcional, no estado de saúde bem como ao risco de morte por evento cardiovascular (15,16). Adicionalmente, há conhecimento de que as DCV são comorbidades de alta expressividade e carga na DPOC como a doença arterial coronariana, as arritmias cardíacas, o infarto agudo do miocárdio e a insuficiência cardíaca (17).

Durante os eventos de exacerbação da DPOC, há uma amplificação do estado inflamatório nos pacientes o que conecta ao menos em parte a DPOC e os eventos cardiovasculares. Marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR), fibrinogênio, contagem de leucócitos, interleucina-6, interleucina-8 e fator de necrose tumoral- α estão mais elevados no plasma durante estes eventos além do maior estresse oxidativo (18,19). A ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), associado ao maior estresse oxidativo favorece a inflamação na parede dos vasos (19,20) com prejuízo a função vascular e adicionalmente, a hipoxemia também se associa a resposta ineficaz vasodilatadora dependente do endotélio (18,19).

Em condições fisiológicas, o endotélio atua na manutenção da homeostasia vascular, transporte de nutrientes aos órgãos e tecidos, regularização da sinalização intravascular, permeabilidade e controle de tônus vascular. A função vasodilatadora é regulada pela modulação da síntese e liberação de diferentes agentes como o fator de hiperpolarização derivado do endotélio (EDHF), prostaciclina (PGI₂) e o fator de relaxamento dependente do endotélio ou óxido nítrico (ON) (21).

O ON é um radical livre produzido pela oxidação do aminoácido L-arginina no endotélio (22). Em condições de hipóxia e/ou aumento do estresse oxidativo há redução na sua expressão caracterizando a disfunção endotelial (19,23). Esses mecanismos de hipoxemia, estresse oxidativo, inflamação já são observados na DPOC em condição de

estabilidade clínica e são portanto agravados durante as exacerbações, o que explica a presença de disfunção endotelial nessa população (24). Outro aspecto vascular afetado nos pacientes com DPOC é o aumento da rigidez arterial (25–28) tendo também como mecanismo gatilho o estado inflamatório aumentado que reflete em desequilíbrio na produção e degradação das proteínas de colágeno e elastina (29) além do comprometimento endotelial considerado como componente dinâmico do estado da rigidez das artérias. Há evidência de que nos períodos de EADPOC, os valores de rigidez arterial se elevam, levando cerca de seis meses para regredir no período pós-exacerbação (30).

Alguns métodos de avaliação das propriedades vasculares como a avaliação não-invasiva da vasodilatação mediada pelo fluxo, para avaliação da reatividade vascular e a avaliação da velocidade da onda de pulso para avaliar os valores de rigidez arterial, são métodos fidedignos e não-invasivos da avaliação vascular e tem sido utilizados como preditores de risco para eventos cardiovasculares (30–33).

O sistema nervoso autônomo funciona no nível do inconsciente, ele tem a propriedade de influenciar a pressão arterial, resistência periférica, frequência cardíaca e débito cardíaco. O controle autonômico do coração é obtido por impulsos neurais aferentes que são transmitidos do coração aos neurônios intrínsecos do coração, aos gânglios intratorácicos extracardíacos (por exemplo, gânglio estrelado), à medula espinhal e ao tronco cerebral. Esses sinais neurais aferentes são processados por várias partes do sistema nervoso para regular o débito neural cardiomotor para o coração por meio dos nervos simpático e parassimpático. As fibras nervosas simpáticas estão localizadas nos átrios e nos ventrículos. Os efeitos parassimpáticos são coordenados através do nervo vago cervical, que se divide em nervos cardíacos superior e inferior para finalmente entrar no coração através do plexo cardíaco. As fibras nervosas

parassimpáticas tem inervação significativa do nó sinoatrial, nó atrioventricular (7) e dos ventrículos (17).

O espaço de tempo transcorrido entre duas ondas R no eletrocardiograma é conhecido como variabilidade da frequência cardíaca. O intervalo de tempo entre as ondas R-R é influenciado pelo sistema nervoso autônomo, simpático e parassimpático. Essa variabilidade entre as ondas R-R tem sido considerada uma ferramenta promissora não invasiva, de fácil manuseio, além de ser uma medida de aplicação simples, no que diz respeito à avaliação do sistema nervoso autônomo bem como do sistema cardiovascular. sistema esse, que modula as necessidades fisiológicas tanto em repouso, onde existe predomínio do parassimpático, como durante o exercício com a predominância do simpático.

Adicionalmente, destaca-se que no contexto neurocardiovascular, além do comprometimento da função vascular em seus diferentes componentes, também observa-se disfunção do eixo neurocardíaco responsável pelo controle autonômico do cardíaco (34,35). Este comprometimento no sistema neuro cardíaco em pacientes com DPOC pode ser decorrente da hipoxemia, hipercapnia, inflamação sistêmica e aumento no trabalho respiratório (35). Em condições estáveis há evidência de que os pacientes com DPOC apresentam aumento da frequência cardíaca de repouso, redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e conseqüente elevação do risco de eventos cardiovasculares.

Em pacientes com DPOC exacerbada, Wang *et al*, (2016) ⁽³⁶⁾, observaram maior comprometimento da função autonômica cardíaca em pacientes com taquicardia ventricular (TV) com conseqüente risco aumentado de morte súbita. Kabbach *et al* (2017) ⁽³⁷⁾, identificaram diferentes perfis neuroautonômico cardíaco entre pacientes em

EADPOC e estáveis, com maior ativação parassimpática para os pacientes hospitalizados por evento agudo da doença.

Adicionado a todo esse cenário de comprometimento neurocardiovascular, os pacientes com DPOC apresentam disfunção na capacidade física também acentuada no período de exacerbação (38,39). O prejuízo na função dos músculos respiratórios e periféricos com redução de fibras musculares tipo I, redução da área de secção transversa do músculo e consequente atrofia muscular são achados comuns com influência direta a tolerância e desempenho ao exercício, ao estado e aos custos de saúde (38,40).

Esses efeitos deletérios são atribuídos a uma combinação de fatores que também se agravam com os períodos de exacerbação como o tratamento com esteroides, alterações metabólicas, nutricionais, aumento do estado inflamatório e estresse oxidativo, alteração da demanda e oferta de oxigênio e inatividade física (39). A redução da atividade física, especialmente relacionada ao repouso no leito, contribui ainda mais para o comprometimento muscular sendo constatada uma redução de 5% da força muscular do quadríceps após 5º dia de hospitalização (41).

Diante do exposto, é possível identificar que os pacientes com DPOC cursam com prejuízos importantes no sistema cardiovascular e na capacidade física e que estes são potencialmente agravados pelos períodos de exacerbação da doença, marcado como responsáveis por aumento na morbimortalidade e por redução na qualidade de vida destes pacientes. Neste sentido, as perspectivas integrativas que envolvem a DPOC e doenças cardiovasculares têm sido fortemente encorajadas (30,31) com intuito de ampliar a ótica do cuidado necessário a estes pacientes para além daquele centrado primariamente ao sistema respiratório.

Está problemática motivou o desenvolvimento deste estudo **“A função neurocardiovascular e a associação com diferentes componentes da capacidade**

física na exacerbação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica”. O estudo se propõe a investigar a função neurocardiovascular e a capacidade física de pacientes durante a EADPOC. O conhecimento sobre o potencial de diferentes parâmetros da capacidade física, como a capacidade de caminhada, força de prensão manual e força muscular de quadríceps, como determinantes da função neurocardiovascular pode ser valioso e precursor de estratégias que visem melhorar a capacidade física e, conseqüentemente a saúde cardiovascular.

Por fim, ressalta-se que a investigação da função neurocardiovascular e da capacidade física perfaz um elo com as necessidades elencadas pela Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD), a qual estabelece a importância das doenças cardiovasculares na DPOC e realça a necessidade de perspectivas integrativas de manejo da DPOC tanto em sua fase estável quanto exacerbada.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;53(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD Report 2020. *Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis* [Internet]. 2020;141. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
3. Foo J, Landis SH, Maskell J, Oh YM, Van Der Molen T, Han MLK, et al. Continuing to confront COPD international patient survey: Economic impact of COPD in 12 countries. *PLoS One*. 2016;11(4):1–15.
4. Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, Swensen AR, Duh MS. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: A review. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2010;7(3):214–28.
5. Polatli M, Ben Kheder A, Wali S, Javed A, Khattab A, Mahboub B, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and associated healthcare resource consumption in the Middle East and North Africa: The BREATHE study. *Respir Med*. 2012;106(SUPPL. 2).
6. Woo LL, Smith HE, Sullivan SD. The Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Asia-Pacific Region: A Systematic Review. *Value Heal Reg Issues*. 2019;18:121–31.
7. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88.
8. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):2011–30.

9. Gonçalves. M L, Lacerda EM, Lundgren FLC, Markman-Filho B, Luna CF. Tendências da morbidade e mortalidade da DPOC no Brasil, de 2000 a 2016. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2019;45(6):1–8.
10. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10159):2052–90. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5)
11. Molinari N, Briand C, Vachier I, Malafaye N, Aubas P, Georgescu V, et al. Hospitalizations for COPD exacerbations: Trends and determinants of death. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2015;12(6):621–7.
12. S. H Landis et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013. *Int J COPD*. 2014;2014(default):597–611.
13. Seemungal Tar, Bestall Jc, Jeffries Dj, Wedzicha Ja, Donaldson Gc, Paul Ea. Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5):1418–22.
14. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A WJ. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847–52.
15. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2016;11 Spec(3):21–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0103-2017>
16. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):51–7.
17. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*.

- 2018;12:1–16.
18. Sapey E, Bafadhel M, Bolton CE, Wilkinson T, Hurst JR, Quint JK. Building toolkits for COPD exacerbations: lessons from the past and present State of the art review. 2019;1–8. Available from: <http://thorax.bmj.com/>
 19. Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci*. 2019;133(7):885–904.
 20. Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agusti A, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax*. 2005;60(4):293–300.
 21. Batlouni M. Endothelium and hypertension. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8(3):328–38.
 22. Areas GPT, Mazzuco A, Caruso FR, Jaenisch RB, Cabiddu R, Phillips SA, Arena R B-SA. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation. *Heart Fail Rev*. 2019;24(1):69–80.
 23. Cerqueira NF, Yoshida WB. Óxido nítrico. revisão. 2002;17(6):417–23.
 24. Csoma B, Bikov A, Nagy L, Tóth B, Tábi T, Komlósi ZI, et al. Dysregulation of the endothelial nitric oxide pathway is associated with airway inflammation in COPD. 2019;1–10.
 25. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Mair G, Miller J, Anderson D, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1208–14.
 26. Maclay JD, McAllister DA, Mills NL, Paterson FP, Ludlam CA, Drost EM, et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):513–20.
 27. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen MTJ, Bruijnzeel PLB, Taib Z, Rutten EPA, et al. Arterial stiffness in patients with COPD: The role of systemic

- inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1306–15.
28. Weir-McCall JR, Liu-Shiu-Cheong PSK, Struthers AD, Lipworth BJ, Houston JG. Disconnection of pulmonary and systemic arterial stiffness in COPD. *Int J COPD*. 2018;13:1755–65.
 29. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932–43.
 30. Patel ARC, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(9):1091–9.
 31. Anderson TJ, Phillips SA. ScienceDirect Assessment and Prognosis of Peripheral Artery Measures of Vascular Function. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014;57(5):497–509.
 32. Wilkinson IB, Townsend RR, Schiffrin EL, Vice-chair F, Avolio AP, Mceniery C, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association [Internet]. Vol. 66, *Hypertension*. 2015. 698–722 p.
 33. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;55(13):1318–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
 34. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1991;4(10):1207–14.
 35. Van Gestel A, Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis*. 2010;2(4):215–22.
 36. Wang X, Jiang Z, Chen B, Zhou L, Kong Z, Zuo S, et al. Cardiac autonomic function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary

- disease with and without ventricular tachycardia. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2016;16(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-016-0287-0>
37. Kabachh, E.Z. A. Mazzuco, Cabiddu R, A.G. A, J. F. B, J.F. B, et al. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: How should we interpret it? *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017;195:2221–30.
 38. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol*. 2013;114(9):1222–34.
 39. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: Update on causes and biological findings. *J Thorac Dis*. 2015;7(10):E418–38.
 40. Li R, Xia J, Zhang X, Gathirua-Mwangi WG, Guo J, Li Y, et al. Associations of Muscle Mass and Strength with All-Cause Mortality among US Older Adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(3):458–67.
 41. Gayan-Ramirez G, Decramer M. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD. *J Appl Physiol*. 2013;114(9):1291–9.

**FUNÇÃO NEUROCARDIOVASCULAR E ASSOCIAÇÃO COM DIFERENTES
COMPONENTES DE CAPACIDADE FÍSICA NA EXACERBAÇÃO DA
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

NEUROCARDIOVASCULAR FUNCTION AND ASSOCIATION WITH
DIFFERENT COMPONENTS OF PHYSICAL CAPACITY IN THE
EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O estudo será submetido a revista *International Journal Of COPD*

N.S. Schafhauser¹; M.G. Roscani²; A.D. Heubel¹; E.Z. Kabbach¹; A. Borghi-Silva¹; R.G. Mendes¹.

¹Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

²Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

4.1 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença respiratória progressiva e debilitante (1,2) que representa uma das principais causas de morte no mundo (3,4). Recentemente, o *Global Burden of Disease Study* (GBD) revelou aumento no número de anos de vida ajustados por incapacidade devido à DPOC no Brasil. Parte substancial de sua morbidade e mortalidade tem sido atribuída a comorbidades, como as cardiovasculares, nas quais um risco 2 a 3 vezes maior foi observado em indivíduos sem DPOC (5).

As complexas interações cardiorrespiratórias têm sido valorizadas, devido aos fatores de risco compartilhados como tabagismo, inflamação sistêmica, estresse oxidativo, estilo de vida sedentário, mas também devido ao real impacto nos desfechos de saúde (6). A Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD) reconhece a importância das doenças cardiovasculares na DPOC e reforça a necessidade de perspectivas integrativas de manejo da doença.

Dessa forma, a inflamação sistêmica, uma característica marcante da DPOC, está associada a um risco aumentado de lesão cardíaca e a altas taxas de complicações cardiovasculares na DPOC estável ou exacerbada (7). Um risco 2,58 vezes maior de evento cardiovascular foi demonstrado nos dias seguintes de uma exacerbação aguda grave da DPOC (EADPOC) e associada a uma elevação no estado de inflamação (8). Um aumento na produção e excreção de mediadores inflamatórios das vias aéreas para a circulação sistêmica leva a prejuízos neurocardiovasculares (9).

Além disso, a hipoxemia, o estresse oxidativo e a inflamação de baixo grau são também responsáveis pelo comprometimento da massa muscular e da capacidade de exercício em pacientes com DPOC (7), e representam preditores independentes de mortalidade (8,9). Esta condição é agravada pelo repouso no leito na hospitalização por

EADPOC (10). Desta forma, as EADPOCs graves são eventos negativos e importantes associados à deterioração dos desfechos cardiovasculares, funcionais e da qualidade de vida (11).

A função endotelial foi associada ao nível de atividade física (12), demonstrando que indivíduos com pior desempenho no teste de caminhada de seis minutos (TC6) também apresentam endotélio disfuncional (13). Em pacientes com DPOC na fase estável, Vivodtzev, *et al* (2018) (14), descobriram que o excesso de adipócitos no tecido muscular do quadríceps está associado à disfunção endotelial. Assim, a compreensão da EADPOC grave e sua relação complexa entre os marcadores cardiovasculares e o estado físico são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias eficazes para pacientes com DPOC em maior risco.

Disfunção do endotélio (15) com diminuição da disponibilidade de óxido nítrico (ON) e alterações na estrutura das paredes dos vasos, como desregulação na produção e degradação das proteínas do colágeno e elastina, levando ao aumento da rigidez arterial (16) é evidenciada na EADPOC e conhecida por contribuir para doenças cardiovasculares.

A disfunção endotelial em pacientes com DPOC foi demonstrada pela avaliação da dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial (17,18). Uma associação positiva foi encontrada entre a DMF e a distância de caminhada avaliada pelo TC6, onde a capacidade de exercício foi capaz de explicar 15% da variação da DMF em indivíduos com EADPOC (19). Entretanto, estudos que realizaram intervenção com programa de treinamento físico para pacientes com DPOC estável não encontraram melhora da função endotelial e rigidez arterial atrelada a melhora da capacidade física (20–22).

A avaliação da hemodinâmica central e a análise da onda de pulso da carótida-femoral também podem fornecer marcadores cardiovasculares adicionais que indicam

rigidez arterial e predizem desfechos cardiovasculares com maior de morbidade e mortalidade associada à DPOC (23). Já foi demonstrado que pacientes com DPOC estável apresentam aumento da rigidez arterial e da pressão arterial em comparação com indivíduos saudáveis (24,25).

Em relação ao controle neural do coração, ele também é profundamente afetado em pacientes com DPOC, resultando em respostas cardíacas mal adaptativas a estressores (26) e aumentando o risco cardiovascular (27). A funcionalidade dessa rede neural cardíaca mostrou ser afetada por fatores comuns em pacientes com DPOC representados por hipoxemia, hipercapnia, inflamação sistêmica, hiperinsuflação pulmonar, VEF₁ e aumento da broncoconstrição (26,28). Um estudo anterior que avaliou o controle neural do coração na DPOC estável vs exacerbação identificou associação entre a capacidade funcional e a hiperatividade da modulação parassimpática, mostrando que pacientes com menor força de preensão manual apresentaram aumento da modulação vagal (29).

Perspectivas integrativas na área da EADPOC e doenças cardiovasculares têm sido fortemente encorajadas (30,31) e dessa forma, a investigação de marcadores neurocardiovasculares e medidas de capacidade física atende às necessidades levantadas com potencial de avanço na área. Estabelecer a capacidade funcional e a força muscular periférica como determinantes da disfunção neurocardiovascular pode ser valioso para o desenvolvimento de intervenções que visem melhorar a capacidade funcional e a força muscular e, conseqüentemente, a saúde cardiovascular.

Portanto, nosso objetivo foi investigar a função neurocardiovascular e sua associação com a capacidade física por meio de diferentes parâmetros (capacidade de caminhada, força de preensão palmar e força muscular de quadríceps) em pacientes com EADPOC. Nossa hipótese é a de que a melhor capacidade física independente do

parâmetro está associada a melhor função neurocardiovascular em pacientes com EADPOC.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Desenho do estudo

Este estudo é caracterizado como observacional e transversal e foi desenvolvido no período de 2017 a 2019 no Hospital Universitário de São Carlos. O projeto, a análise, a interpretação dos dados, a redação e as revisões seguiram as diretrizes STROBE para estudos observacionais (32). Foram incluídos no estudo, os pacientes no Hospital Universitário com diagnóstico de exacerbação aguda grave da DPOC de acordo com os critérios GOLD. Para confirmar o diagnóstico e estratificação da DPOC, todos os pacientes compareceram ao laboratório para teste de função pulmonar (espirometria considerando a relação volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) / capacidade vital forçada (CVF) <0,7 e VEF₁ <80% do previsto) em estágios I, II, III ou IV), trinta dias após a alta hospitalar (estado estável) (33).

4.2.2 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (referência número 46431415.0.0000.5504) e o consentimento para a pesquisa foi fornecido pelo Hospital Universitário de São Carlos. Todos os voluntários foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo. Após aceitarem a participação no estudo, todos os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2.3 Protocolo

Os dados clínicos e demográficos, história da doença, número de exacerbações, capacidade física foram coletados entre 24 e 48 horas após o início da terapia padrão para EADPOC (beta-2 agonista, anticolinérgicos, corticosteroides orais, oxigenoterapia, e

tratamento com antibióticos) e estabilização clínica. EADPOC foi caracterizada por piora dos sintomas respiratórios (tosse, dispneia, expectoração com alteração da cor do escarro), troca de medicamento para uso contínuo e internação hospitalar.

Os critérios de exclusão foram pacientes com mais de 80 anos, condições neurológicas que impossibilitavam a participação no protocolo exigido, limitação física, doença vascular periférica, uso de ventilação mecânica invasiva, câncer de pulmão ou outros tipos de câncer, outras doenças respiratórias concomitantes, isolamento por vírus ou bactérias, instabilidade hemodinâmica, angina instável ou história de infarto do miocárdio nos últimos 6 meses, incapacidade de consentir com o estudo e diagnóstico de DPOC não confirmado por espirometria em 30 dias após a alta hospitalar.

4.2.4 Avaliação da Função endotelial

Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF)

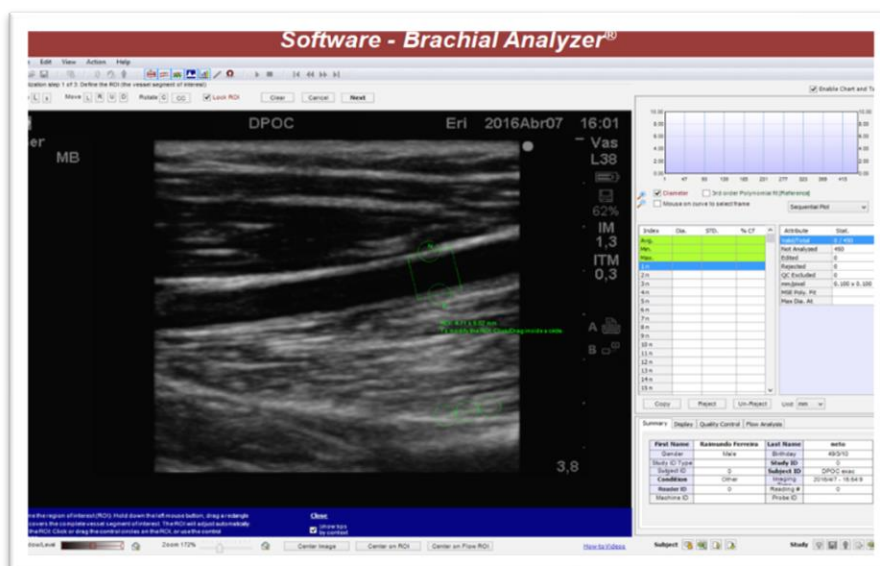
Para avaliação da DMF foi realizada a avaliação ultrassonográfica da artéria braquial com sistema de ultrassom de alta resolução (M-Turbo, Sonosite, Bothell, WA, EUA). As medidas foram obtidas com o braço abduzido a aproximadamente 80 ° do corpo e o antebraço supinado. O probe do ultrassom (10 MHz) foi posicionado com um ângulo de insonação de 60° em um plano longitudinal em um local 1–3 cm proximal à fossa antecubital, a fim de visualizar as interfaces lúmen-íntima anterior e posterior da artéria braquial para medir o diâmetro e a velocidade do fluxo central (Doppler pulsado) (**figura 1**). Após o registro das imagens no basal (BSL), um manguito de pressão arterial posicionado no antebraço foi insuflado a 200mmHg por 5 min. Para avaliar a DMF, as imagens foram adquiridas continuamente por 3 minutos após a desinsuflação do manguito, durante um período de hiperemia reativa (HR). A velocidade do fluxo foi registrada no BSL e logo após a liberação do manguito, onde a velocidade máxima foi observada.

Figura 1. Ilustração da avaliação da função endotelial pelo registro da imagem da arterial braquial pré e pós-hiperemia reativa. (Fonte: arquivo pessoal)



Todas as imagens foram gravadas digitalmente para posterior análise no software *Braquial Imager* (Medical Imaging, Iowa City, IA, EUA) (**figura 2**). A DMF relativa foi calculada usando o maior diâmetro médio da artéria braquial no BSL em comparação com os maiores valores médios obtidos após a liberação da oclusão do antebraço [% DMF = (HR diâmetro mm – BSL diâmetro mm / BSL diâmetro mm) x 100] (17,34).

Figura 2. Ilustração da tela do *software* Brachial Analyzer® utilizado para mensuração do diâmetro da artéria braquial pós-hiperemia reativa. (Fonte: arquivo pessoal).



4.2.5 Avaliação do Controle Neural do Coração

Aquisição da frequência cardíaca e dos intervalos de detecção de pico da onda R em ms (iRR):

Os iRR foram registrados no sistema Polar® (Polar, Kempele, Finlândia), com o paciente em repouso em decúbito dorsal horizontal por 10 minutos. Todos os pacientes permaneceram em repouso por um período de 15 minutos antes do registro para garantir a estabilização da FC. O registro dos dados foi realizado no período da tarde para todos os pacientes, em temperatura e umidade ambiente. Além disso, para os pacientes que estavam em oxigenoterapia, a suplementação foi mantida. Para obtenção do sinal, uma cinta elástica (transmissor Polar T31, Polar Electro, Kempele, Finlândia) foi colocada no tórax do paciente, abaixo do apêndice xifóide. Esta cinta elástica contém eletrodos para captura da FC, uma unidade de processamento eletrônico e um transmissor de campo eletromagnético. Os sinais de FC foram transmitidos continuamente para a unidade receptora por um campo eletromagnético. Todos os dados foram transferidos para um computador por meio do software Polar Pro-Trainer 5TM® (35).

Figura 3. Ilustração do cardiofrequencímetro utilizado para captação e registro do sinal da frequência cardíaca e dos iRR. (Fonte: arquivo pessoal).



Figura 4. Ilustração do procedimento de registro do sinal da frequência cardíaca e dos iRR no paciente com DPOC.



Análise VFC

Para a análise da VFC, todos os artefatos de sinal foram analisados por inspeção visual na tela do computador e os iRR que diferiram ± 20 bpm da média do período analisado foram excluídos para minimizar os artefatos na análise. Uma série contendo 300 RRi sequenciais foi analisada usando o software Kubios HRV® versão 2.1 (Matlab, Kuopio, Finlândia). A VFC foi analisada por medidas lineares nos domínios do tempo e

da frequência. A média iRR (média iRR), o desvio padrão da média de todos os iRR (STD RRi), a raiz quadrada das sucessivas diferenças quadradas médias iRR (rMSSD), o índice triangular (RRtri) e o histograma do intervalo de interpolação NN triangular (TINN) foram obtidos para análise linear no domínio do tempo. A baixa frequência (BF) e a alta frequência (AF), ambas expressas em unidades normalizadas (un) e milissegundos ao quadrado (ms²), foram calculadas pela transformada rápida de Fourier e avaliados os índices de baixa frequência – BF (oscilações entre 0,04 - 0,15 Hz) e alta frequência – AF (oscilações entre 0,15 - 0,40 Hz), foram obtidos para análise linear no domínio da frequência.

A análise não-linear de VFC incluiu a entropia aproximada (ApEn), entropia da amostra (SampEn), inclinação de flutuação de curto prazo da análise de flutuação distendida (DFA α 1). Os gráficos de dispersão Poincaré foram construídos e investigados como ferramentas não linear: o DP do eixo perpendicular do gráfico de Poincaré (SD1), desvio padrão da medida de dispersão de pontos ao longo da linha de identidade (SD2), a razão da dispersão, ou desvio padrão, perpendicular ao eixo da linha de identidade (aproximadamente inferior esquerdo para o superior direito), indicando variação batimento a batimento instantâneo de curto prazo versus o desvio padrão do eixo diagonal, indicando variação contínua de longo prazo (SD1/SD2) (35).

4.2.6 Avaliação hemodinâmica

Análise da onda de pulso

Para a avaliação das variáveis hemodinâmica do paciente, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal com os membros estendidos. Um manguito foi posicionado na coxa do paciente e conectado ao aparelho SphygmoCor (**figura 5**). As variáveis hemodinâmicas foram determinadas por tonometria de aplanção (*SphygmoCor; AtCor Medical, West Ryde, NSW, Austrália*) (**figura 6**) pela pressão

arterial sistólica e diastólica central medida com um manguito inflado na artéria braquial direita de acordo com recomendações do fabricante. Variáveis obtidas foram Pressão sistólica (PS), Pressão diastólica (PD), Pressão de pulso (PP) , Pressão de aumento (PA) – diferença da pressão entre os dois picos durante a sístole; o Índice de Aumento (AIx) – diferença entre os dois picos durante a sístole, relativo à pressão de pulso. Como o AIx varia com a frequência cardíaca, ele é ajustado para 75 batimentos por minuto referindo o índice AIx75% . do equipamento. Foram obtidas pelo menos duas medidas das variáveis hemodinâmicas, sendo repetidas quando não foram aprovadas no controle de qualidade do software (36).

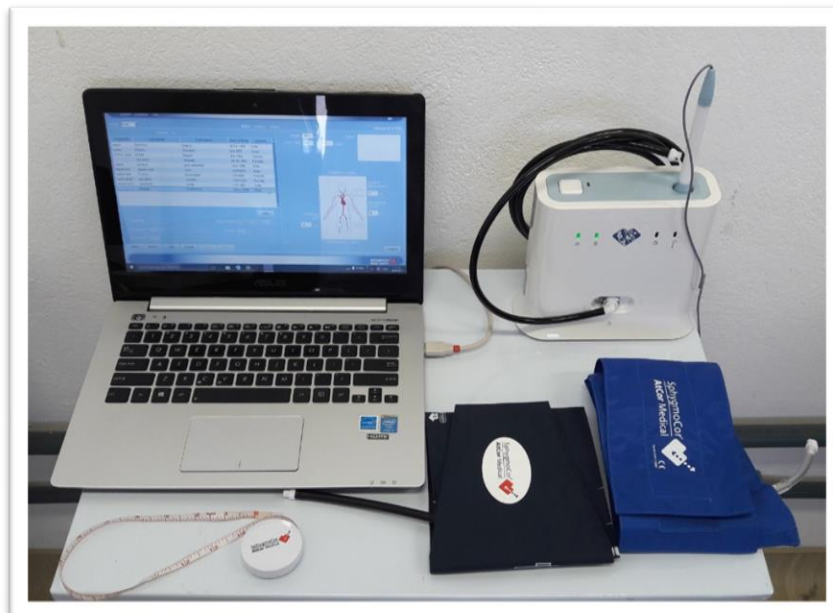
Medida da Velocidade da onda de pulso

A velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOPcf) foi avaliada pelo método não invasivo transcutâneo com o equipamento *SphygmoCor; AtCor Medical*, Sydney, Austrália (**figura 6**). Os transdutores foram posicionados na topografia das artérias carótida e femoral direitas, respectivamente. Para cálculo posterior da velocidade de onda de pulso foram realizadas e inseridas no software as medidas das distâncias entre pulso carotídeo e manúbrio, manúbrio até o manguito femoral e crista ilíaca superior ao manguito femoral. Os participantes permaneceram em repouso por 10 minutos antes da avaliação, garantindo estabilidade hemodinâmica. A VOPcf foi registrada duas vezes e a média dos dois valores foi utilizada para análise, caso medidas apresentassem variação $>0,5$ m/s, uma terceira avaliação foi realizada. O tempo de trânsito da onda foi calculado pelo software do sistema, utilizando como referência a onda R do ECG de registro simultâneo. O VOPcf foi determinado dividindo a distância entre os dois locais de registro (artéria carótida e artéria femoral) pelo tempo de trânsito da onda (24).

Figura 5. Ilustração da avaliação da velocidade de onda de pulso e variáveis hemodinâmicas, com paciente na posição decúbito dorsal utilizando SphygmoCor. (Fonte: arquivo pessoal).



Figura 6. Ilustração da tela do software, fita métrica utilizada para medir as distancia a serem inseridas no software, equipamento SphygmoCor, em azul claro manguito para captura do pulso femoral, azul escuro manguito para medição da pressão arterial. (Fonte: arquivo pessoal)



4.2.7 Avaliação da Capacidade Física

Força de preensão manual (FPM)

A força de preensão manual foi avaliada em dinamômetro hidráulico de mão (Hand Grip modelo SH5001, Saehan™), em quilogramas-força (kgf), conforme recomendação da American Society of Hand Therapists (ASHT), com o paciente em sedestação, cotovelo a 45°, antebraço em posição neutra, leve abdução de ombro (**figura 7**). Foi solicitado ao paciente a contração isométrica máxima com duração de seis segundos com estímulo verbal. A contração foi realizada por três vezes, em casos de diferença maior que 5% entre as medidas, foi solicitado uma nova contração e descartada a com maior variação. Para a análise estatística, foi considerada a média dos três valores obtidos, sem uma variação maior de 5% entre eles (37).

Figura 7. Ilustração da avaliação da força de preensão manual. (Fonte: arquivo pessoal)



Força muscular periférica quadríceps (FMP)

Para quantificar a força muscular máxima do quadríceps, foi utilizado um dinamômetro portátil (MicroFet 2®, Hoggan - Health Industries, West Jordan, UT, EUA) (38). A FMP foi avaliada com o paciente sentado em uma cadeira ergonômica ajustável, posicionando joelho e quadril flexionados a 90 ° e mantendo os pés suspensos (**figura 8 A**). O dinamômetro foi fixado na região anterior da tíbia 2 cm acima do maléolo, fixado por uma faixa de náilon inextensível presa na região posterior da cadeira ergométrica ajustável. (**figura 8 B**). O voluntário foi solicitado a realizar três contrações voluntárias máximas com intervalo de 60 segundos entre elas. A avaliação foi feita para cada membro inferior e considerada a média dos três valores do pico de força para análise (Nm) (39).

Figura 8. Ilustração da avaliação da força muscular periférica de quadríceps utilizando dinamômetro portátil, em A com paciente posicionado na cadeira ergométrica, em B posicionamento do dinamômetro portátil utilizado. (Fonte: arquivo pessoal)



Teste de caminhada de seis minutos (TC6)

Os participantes foram orientados a realizar a maior distância caminhada no período de 6 minutos em um corredor de 30 metros. Foi orientado ao paciente sobre a liberdade para pausar / interromper o teste em casos de necessidade. Os sinais vitais foram registrados antes, durante (a cada dois minutos) e ao final do teste: saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e frequência cardíaca (FC) com oxímetro portátil e sensação de dispnéia (40). A pressão arterial (PA) foi medida no início e ao final do teste com um esfigmomanômetro (Welch Allyn1, Skaneateles Falls, New York, EUA) e estetoscópio (Littmann, Saint Paul, Minnesota, EUA). Pacientes com SpO₂ <88% realizaram o teste com suplementação de oxigênio, e também aqueles pacientes que já estavam em uso do oxigênio. A distância percorrida em metros foi utilizada para as análises. Os valores previstos foram calculados de acordo com a referência para a população brasileira: $DTC6_{predição} = 890,46 - (6,11 \times idade) + (0,0345 \times idade^2) + (48,87 \times sexo) - (4,87 \times IMC)$ (41).

Figura 9: Ilustração da realização do teste de caminhada de 6 minutos no ambiente hospitalar. (Fonte: arquivo pessoal)



Força muscular periférica pela escala Medical Research Council (MRC)

A força muscular periférica também foi analisada pela escala *Medical Research Council* (MRC), a escala quantificou a força muscular em seis movimentos (abdução de ombro, flexão de cotovelo, flexão de punho, flexão de quadril, flexão de joelho e dorsiflexão), sendo três de membros superiores e três de membros inferiores. A força foi graduada na escala de 1 (menor força – ausência de contração muscular) e 5 (melhor força – consegue vencer resistência imposta pelo avaliador). A avaliação foi feita bilateralmente, com paciente em sedestação a beira leito.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados por meio do pacote estatístico Sigmaplot® (versão 11.0, Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA). A normalidade dos resultados foi avaliada pelo teste de Shapiro - Wilk e apresentados descritivamente como média e desvio padrão. O teste t de *Student* foi usado para dados paramétricos e o teste de *Mann-Whitney* foi usado para dados não paramétricos para comparar os grupos acima e abaixo do ponto de corte do DTC6. O teste de correlação de Pearson foi aplicado para verificar as associações entre as variáveis neurocardiovasculares e capacidade física. A magnitude das correlações foi determinada considerando o seguinte esquema de classificação para os valores de r: $\leq 0,35$ baixo ou fraco; $0,36 \leq 0,67$ moderado; $\geq 0,68$ forte ou alto; $\geq 0,9$ muito alto; e ótimo: 1 (42). O modelo de regressão múltipla foi usado para identificar a contribuição na associação dos componentes da capacidade física (variáveis independentes) para a função neurocardiovascular (variáveis dependentes). As variáveis independentes incluídas no modelo foram parâmetros cuja associação com os parâmetros vasculares alcançaram significância estatística ($P < 0,05$) além de outros fatores que

podem afetar a disfunção endotelial e rigidez arterial (idade, sexo). Os valores foram aceitos como significativos quando $P \leq 0,05$.

4.4 RESULTADOS

Cinquenta pacientes com DPOC hospitalizados por exacerbação da doença foram avaliados neste estudo. As características gerais, medicamentos, exames laboratoriais, função pulmonar, função cardíaca, estado físico-funcional dos pacientes estão apresentados na **Tabela 1**. A amostra foi composta de pacientes de ambos os sexos e em sua maioria idosos e. Em relação ao índice de massa corporal, 46% dos pacientes eram eutróficos e 18% foram classificados como obesos. Quanto a frequência cardíaca 80% deles apresentaram $FC < 100$ bpm no momento da avaliação. Em relação ao suporte de oxigênio, 74% recebiam a suplementação via cateter nasal (fluxo médio de 1,7L/min). Três pacientes relataram dispneia com escore mMRC máximo de 4 pontos, referindo-se à dispneia em repouso; para o índice DASI 58% pontuaram < 20 e três pacientes pontuaram baixo impacto da doença pelo escore CAT < 10 pontos. Quanto a função cardíaca, quatro pacientes apresentaram fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (FEVE) $< 50\%$ e 46% da amostra apresentou achados de disfunção diastólica no ecocardiograma.

Tabela 1. Características gerais, medicamentos, exames laboratoriais, função pulmonar, função cardíaca e capacidade física de todos os pacientes avaliados.

	DPOC (n=50)
Características Gerais	
Idade, anos	67.5 ± 8.7
Homens, n (%)	28 (55)
IMC, kg/m ²	25.0 ± 5.5
Ex-tabagista/tabagista ativo, n (%)	33 (65) / 16 (31)
Hipertensão, n (%)	31 (61)
Diabetes <i>mellitus</i> tipo II, n (%)	12 (23)
Infarto miocárdio prévio, n (%)	6 (12)

Pressão Sistólica, mmHg	124.4 ± 18.5
Pressão diastólica, mmHg	76.4 ± 9.6
Frequência cardíaca, bpm	87.0 ± 18.6
Frequência respiratória, bpm	22.0 ± 4.0
SpO ₂ , %	92.6 ± 3.0
Oxigênio terapia, n (%)	38 (74)
Fluxo de Oxigênio, L/min	1.7 ± 1.4
Frequência de exacerbação, n (%)	2 (22)
mMRC dispneia, escala	2 (1 – 4)
CAT, score	23.2 ± 8.5
DASI, score	21,3 ± 11.9
Medicações	
Antibióticos, n (%)	46 (90)
LABA, n (%)	4 (8)
SABA, n (%)	30 (59)
LAMA, n (%)	5 (10)
SAMA, n (%)	36 (70)
Corticosteroides inalatórios, n (%)	42 (82)
Anti-hipertensivo, n (%)	22 (43)
Antiagregante Plaquetário, n (%)	10 (20)
Anticoagulantes, n (%)	23 (45)
Exames laboratório	
Hemoglobina, g/dL	14.1 ± 2.1
Hematócrito, %	43.7 ± 6.4
Leucócitos, 10 ³ /mm ³	12.7 ± 13.4
Linfócitos, 10 ³ /mm ³	1.1 ± 0.8
Neutrófilos, 10 ³ /mm ³	8.9 ± 3.6
Eosinófilos, 10 ³ /mm ³	0.16 ± 0.22
Plaquetas, 10 ³ /mm ³	249.2 ± 86.9
Ureia, mg/dL	44.8 ± 17.6
Creatinina, mg/dL	0.9 ± 0.3
Proteína C-reativa, mg/dL	6.0 ± 6.6
Função pulmonar	
VEF ₁ /CVF, %	54.5 ± 17.6
VEF ₁ , % predito	48.2 ± 15.5
GOLD 2 / 3, n (%)	16 (31) / 20 (39)

Função Cardíaca

FEVE, %	67.4 ± 13.3
E/A Mitral	0.8 ± 0.6
E/e' Mitral	8.7 ± 4.2
Volume átrio esquerdo	43 ± 28

Capacidade física

Força de prensão manual, kg	19.2 ± 7.9
DTC6, m	237.1 ± 150.1
DTC6, % predito	38.8 ± 22.4
Pico força muscular quadríceps, N m	18.8 ± 7.2
MRC, score	4.2 ± 0.7

Os dados são expressos como média ± desvio padrão, frequência absoluta (%). IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; mmHg: milímetros de mercúrio; bpm: batimento por minuto; rpm: respirações por minuto; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; L / min: litros por minuto; mMRC: escala do Medical Research Council dispnéia; CAT: Teste de Avaliação de DPOC; DASI, status de atividade do Duke; LABA: beta agonista de longa ação; SABA: beta agonista de ação curta; LAMA: antagonistas muscarínicos de ação prolongada; SAMA: antagonistas muscarínicos de curta ação; g / dL: grama por decilitro; mg / dL: miligrama por decilitro; FEV1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; GOLD: Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; mitral E/A, relação entre a velocidade de pico mitral de enchimento precoce (E) e a velocidade de pico mitral de enchimento tardio (A); E/e', relação entre o pico mitral da onda E do Doppler (E) e o pico da velocidade do anel mitral (e'); kg: quilograma; DPTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; m: metro; N m: Newton-metro; MRC: Conselho de Pesquisa Médica.

Os resultados das avaliações neurocardiovasculares da função endotelial, rigidez arterial, dados hemodinâmicos e índices da neuroautonômicos cardíacos dos pacientes estão demonstrados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Características neurocardiovasculares dos pacientes estudados.

<i>Avaliação da Função endotelial</i>	Total (50)
Diâmetro basal, mm	4.51±0.65
DMF, mm	0.17±0.13
DMF, %	3.85±2.73
Velocidade basal fluxo, cm/sec	1.4±0.7
Velocidade do fluxo HR, cm/sec	3.0±1.5
<i>Shear-rate</i> HR, s	199.3±75.74

<i>Avaliação hemodinâmica e da rigidez arterial</i>	Total (34)
<i>Velocidade onda de pulso</i>	
VOPcf, m/s	7.18±2.38
Tempo de trânsito de pulso, s	47.72±9.33
<i>Variáveis hemodinâmicas pela análise da onda de pulso</i>	
Pressão sistólica central, mmHg	116.86±17.73
Pressão diastólica central, mmHg	80.79±10.33
Pressão arterial média, mmHg	95.23±17.76
PA, mmHg	11.76±9.47
IAx, %	26.36±18.67
IAx 75, %	31.17±17.79
<i>Índices da VFC</i>	Total (46)
<i>Índices no domínio do tempo</i>	
Média iRR, ms	711.95±128.99
Média FC, bpm	86.97±15.45
STD iRR, ms	24.64±18.43
rMSSD, ms	25.74±19.77
RR tri	6.05±4.91
TINN, ms	119.35±83.55
<i>Índices no domínio da frequência</i>	
AF, ms ²	283.09±443.62
BF, nu	61.20±38.50
<i>Índices não lineares</i>	
SD1, ms	18.23±14.00
SD2, ms	29.26±22.26
SD1/SD2	1.77±0.74
ApEn	1.03±0.14
DFA α 1	0.95±0.36

Os dados estão apresentados como média \pm DP. Abreviações: DMF: Dilatação mediada por fluxo; HR: Hiperemia Reativa; %: mudança relativa; VOPcf: velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral; PA: pressão de aumento; AIx: índice de aumento; AIx 75%: índice de aumento ajustado 75 batimentos por minuto; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; RRI: intervalos de detecção de pico da onda R; FC: frequências cardíaca; bpm: batimentos por minuto; STD RRI, desvio padrão de RRI; RMSSD, raiz quadrada média de diferenças sucessivas; RRI tri, índice triangular; TINN, interpolação triangular de RRI; AF: alta frequência; BF, baixa frequência; nu: unidades normalizadas; DP: desvio padrão da

frequência cardíaca; SD1 = DP do eixo perpendicular da parcela de Poincaré; SD1 / SD2: desvio padrão, perpendicular ao eixo da linha de identidade (aproximadamente inferior esquerdo para superior direito), indicando variação instantânea batimento a batimento de curto prazo *versus* o desvio padrão do eixo diagonal, indicando longo prazo; ApEn, entropia aproximada; DFA α : declive da flutuação de curto prazo da análise de flutuação sem tendência.

As principais associações significativas observadas entre a capacidade física e função endotelial, variáveis hemodinâmicas e índices da VFC nos pacientes com EADPOC estão demonstradas nas **figuras 10, 12 e 13**. Os três parâmetros da capacidade física (caminhada, força de quadríceps e de preensão manual) mostraram associação positiva com a função endotelial (DMF %, **figura 10**) bem como com o índice de VFC predominantemente simpático - Baixa frequência (n.u). Associação negativa entre a DPTC6 e força muscular periférica foi observada com a rigidez arterial (VOP e, **figura 12**) Para a DMF absoluta também foram encontradas associações significativas DTC6 vs DMF ($r=0.36$, $p=0.02$); força muscular de quadríceps vs DMF ($r=0.51$, $p<0.01$); e força de preensão manual vs DMF ($r=0.35$, $p=0.01$).

Na **Figura 11** apresentamos a análise comparativa da função endotelial com base no ponto de corte de distância percorrida de 317 metros (43). Pacientes que percorreram distâncias <317m no TC6 apresentaram menor DMF (mm ($p=0.03$) e % ($p=0.02$)).

Figura 10. Correlação entre os três parâmetros da capacidade física com a função endotelial. Ambas foram correlações positivas, em (A) correlação moderada positiva entre a DPTC6 e a DMF relativa; (B) correlação moderada positiva entre a força muscular periférica de quadríceps e DMF relativa; (C) correlação positiva baixa entre a força de preensão manual e DMF relativa.

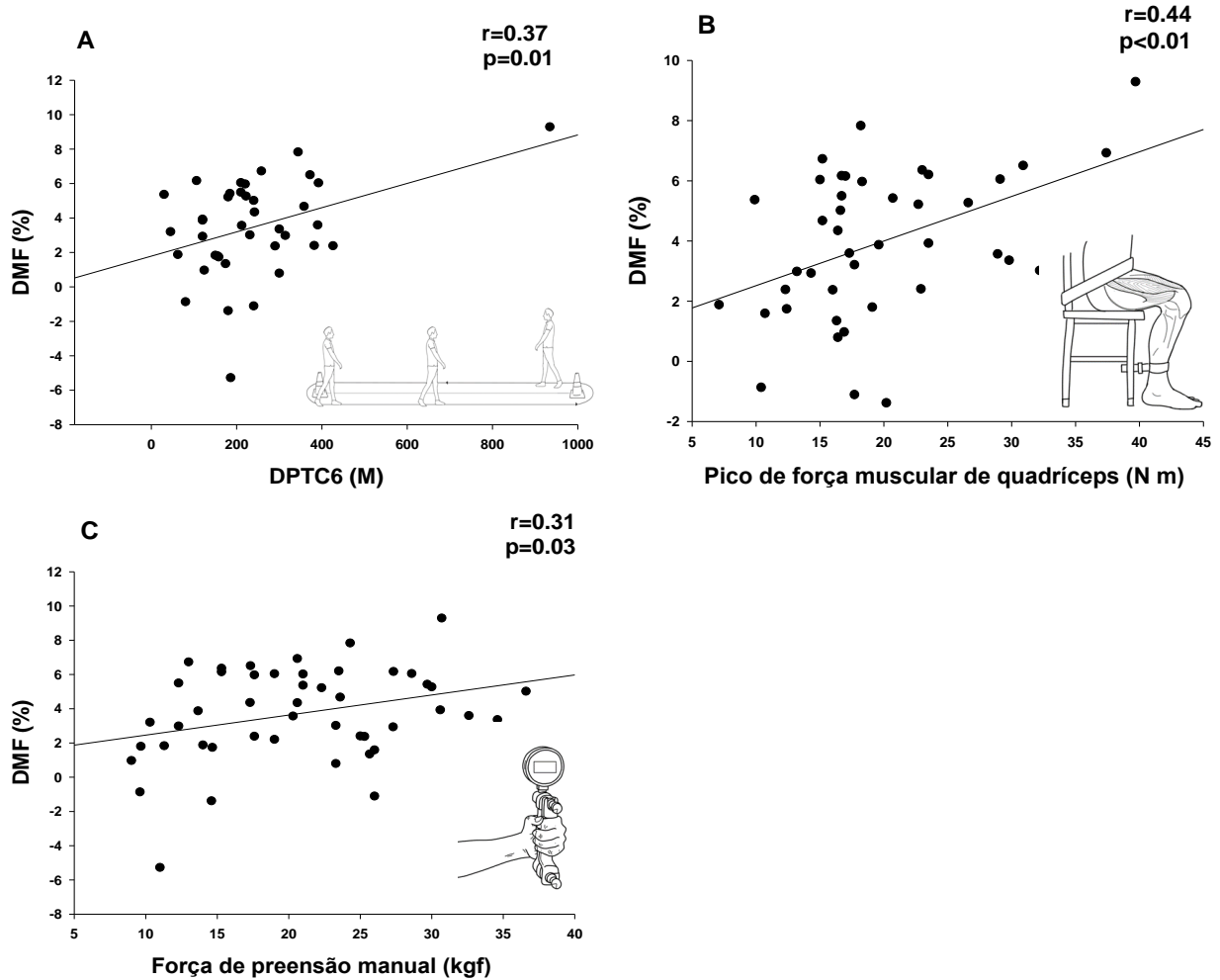


Figura 11. Comparação da função endotelial entre os pacientes de acordo com DPTC6. Valor de corte de <317m vs > 317m DMF em mm (A) e % relativa (B).

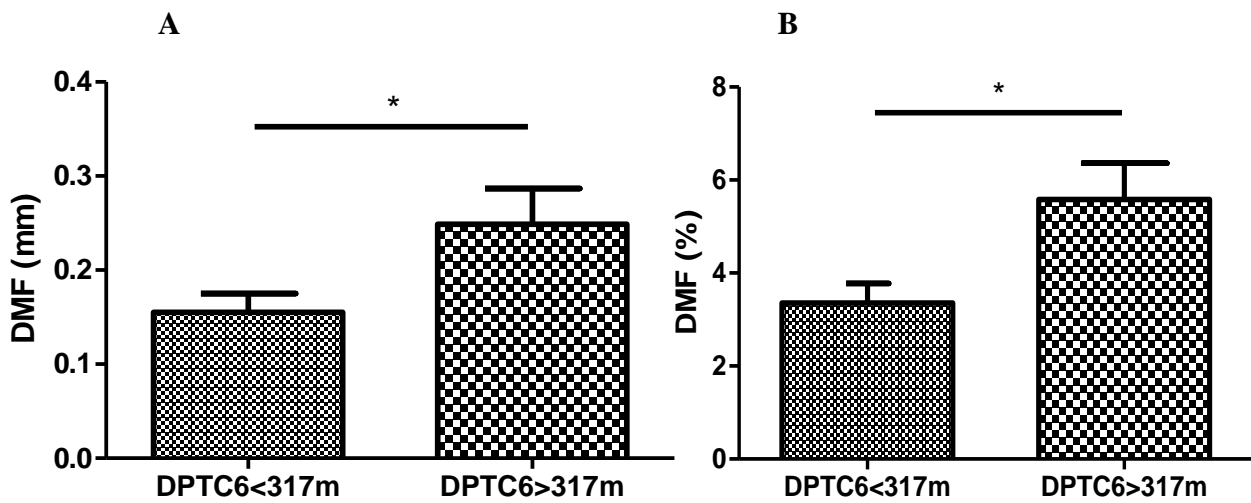


Figura 12. Correlação entre parâmetros da capacidade física (DPTC6 e força muscular periférica de quadríceps) com as variáveis de medida hemodinâmica em pacientes com EADPOC. Em A e B correlação negativa moderada entre VOPcf (m/s) e (A) DPTC6 e (B) força muscular periférica.

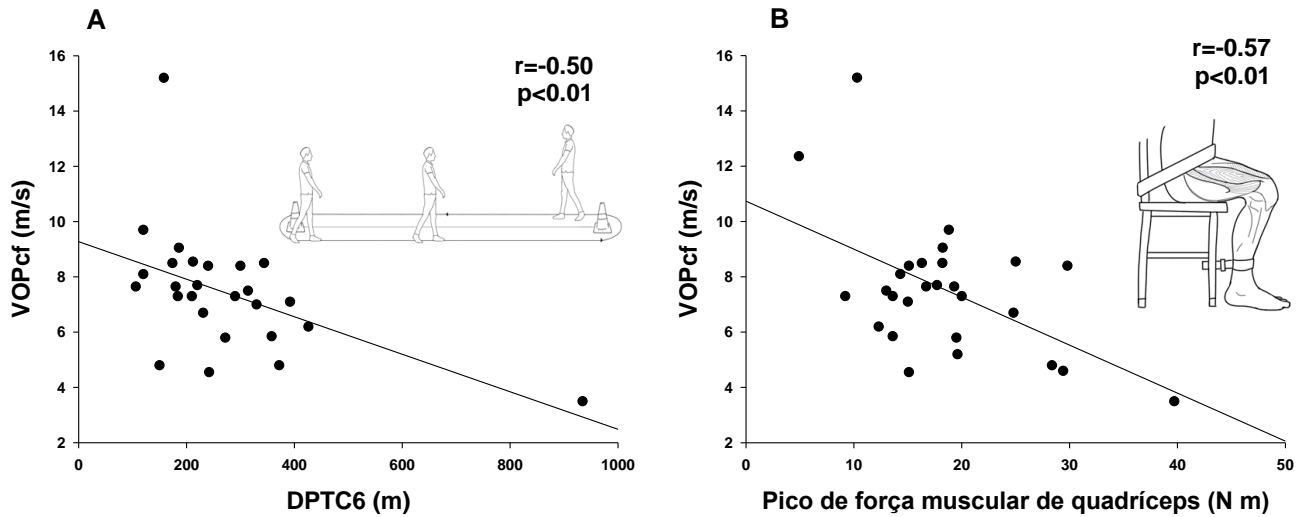
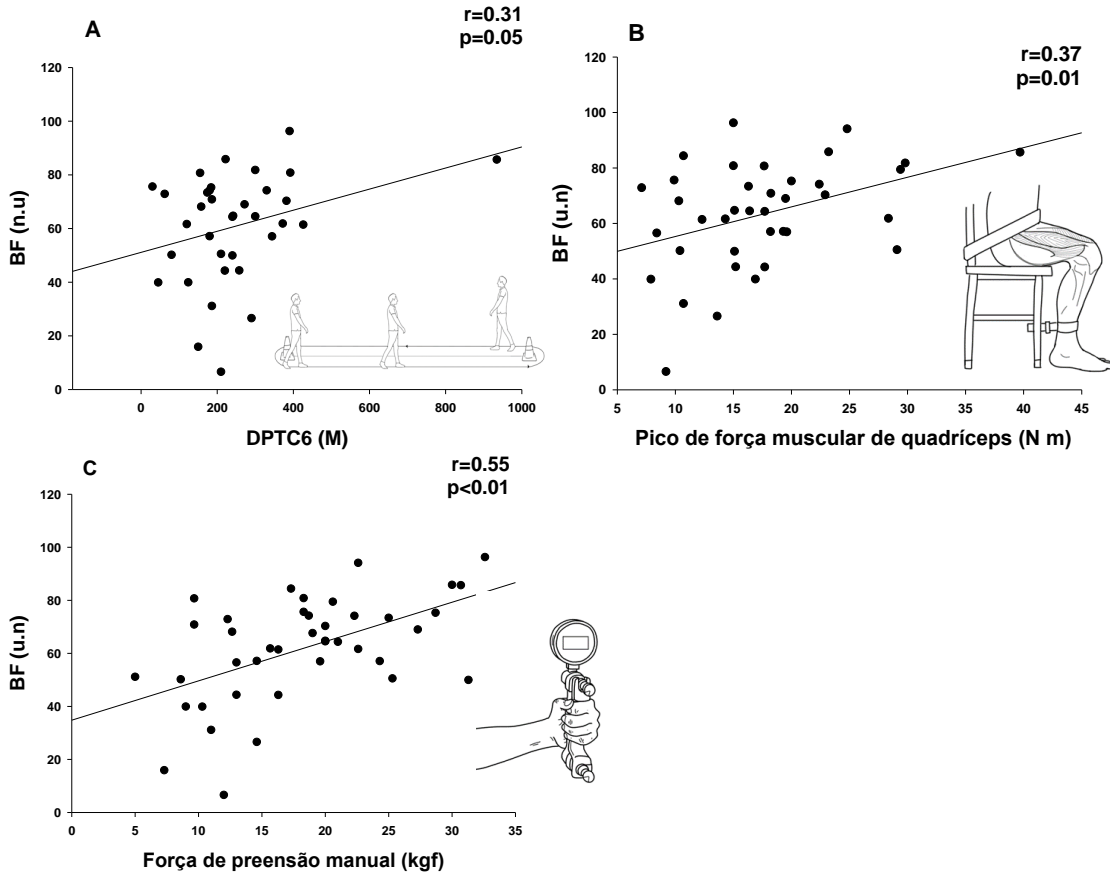


Figura 13. Correlação entre os três parâmetros da capacidade física com o índice de VFC predominantemente simpático - Baixa frequência (n.u); Em (A) correlação positiva com a DPTC6; (B) correlação positiva com a força muscular periférica de quadríceps; e (C) correlação positiva com a força de preensão manual.



Ainda, outras associações significativas foram identificadas. A força muscular periférica avaliada pela escala MRC identificou associação significativa e negativa com a variável IAX de rigidez arterial ($r=-0.41$, $p=0.03$). Já com os índices da função autonômica cardíaca foram identificadas associações positivas entre a força de preensão manual e o índice DFA α 1 ($r=0.34$, $p=0.02$) e associação negativa entre MRC score e Média RR ($r=-.30$, $p=0.05$).

Na análise de regressão linear múltipla (**Tabela 3**), modelo 1, utilizando a função endotelial como variável dependente, o aumento da força muscular periférica de

quadríceps e da idade foram preditores independentes do aumento e redução da DMF%, respectivamente (R^2 ajustado = 0,19; $F = 4,47$; $p = 0,008$). O coeficiente de regressão associado a força muscular periférica de quadríceps demonstra que cada unidade adicional na força muscular está associada com um acréscimo de 0,136 na DFM %.

Tabela 3. Modelo de Regressão Linear Múltipla (1) e determinantes da função endotelial em pacientes com EADOPC.

	β Coeficiente	Erro padrão	P valor
Constante	8,091	3,502	0,02
Força muscular de quadríceps, N m	0,136	0,056	0,01
Idade	-0,103	0,047	0,03
Gênero, masculino	0,001	0,772	1,00

R^2 ajustado = 0,19; $F = 4,47$ ($p = 0,008$).

Na segunda análise de regressão múltipla (**Tabela 4**), modelo 2, utilizando a rigidez arterial como variável dependente, a redução da força muscular periférica de quadríceps e o aumento da idade foram preditores independentes do aumento da VOP (R^2 ajustado = 0,35; $F = 5,86$, $p = 0,004$). O coeficiente de regressão associado a força muscular periférica de quadríceps demonstra que que a cada unidade de acréscimo na força muscular está associada com um decréscimo de -0.153 na VOPcf. (**Tabela 4**).

Tabela 4. Modelo de Regressão Linear Múltipla (2) e determinantes da rigidez arterial em pacientes com EADPOC.

	β Coeficiente	Erro padrão	P valor
Constante	3,698	3,574	0,311
Força muscular de quadríceps, N m	-0,153	0,045	0,005
Idade	0,104	0,045	0,046
Gênero, masculino	-0,085	0,791	0,916

R^2 ajustado = 0,35; $F = 5,86$ ($p = 0,004$).

4.5 DISCUSSÃO

Este estudo foi desenvolvido com intuito de investigar a função neurocardiovascular e sua associação com diferentes parâmetros da capacidade física em pacientes com DPOC hospitalizados por EADPOC. Os principais achados do estudo foram: 1. A capacidade física em seus diferentes parâmetros (capacidade de caminhada, força muscular de quadríceps e força de preensão palmar) está associada a função endotelial, neuro-autônômica cardíaca e a rigidez arterial; 2. A força muscular periférica é um preditor independente da função endotelial e da rigidez arterial em que a DMF% e a VOPcf aumentam e diminuem com o aumento da força muscular, respectivamente.

A reduzida capacidade física dos pacientes com DPOC é considerada um dos grandes impactos da DPOC, sendo este um componente limitante e agravante do grau de dependência dos pacientes nas atividades de vida diária (43,44). Nesse contexto, a valorização da avaliação e atenção aos componentes físico-funcionais como a força muscular periférica e capacidade de exercício são importantes ao contexto do cuidado ampliado requerido pela doença. Para além deste conceito, a compreensão da associação entre o estado neurocardiovascular e a capacidade física durante a exacerbação permite transcender o olhar inicialmente de comprometimento respiratório para os diversos aspectos desta doença de elevada morbimortalidade em um cenário ainda mais grave e de maior vulnerabilidade. Adicionalmente, o conhecimento integrado e ampliado levanta conhecimento útil a reflexão e proposição de estratégias futuras de intervenção que possam melhorar os desfechos em saúde da população com DPOC.

Sobre o sistema neurocardiovascular, em condições fisiológicas este é responsável pela manutenção do fornecimento adequado de nutrientes aos órgãos e tecidos nas variadas atividades impostas na rotina diária dos indivíduos como a deambulação, realização da higiene pessoal e prática de atividades físicas e de lazer. Aos pacientes com

DPOC, há no entanto, evidência do comprometimento da função neurocardiovascular independente se em condição clínica estável ou exacerbada (27,29, 45). Há portanto, conhecimento de disfunção cardiovascular complexa, evidenciada por endotélio disfuncional, alteração na modulação da atividade neural cardíaca e aumento da rigidez arterial, o que corrobora nossos achados de DMF reduzida, maior rigidez arterial e redução da VFC comparados a populações saudáveis.

Conforme já exposto, em pacientes com DPOC a inflamação das vias aéreas foi comprovada estar associada à menor disponibilidade e produção de óxido nítrico (15), o que agrava a disfunção endotelial e pode justificar os valores reduzidos de nossa amostra (DMF=3.85%) comparados a valores de DMF=8-12% considerados normais (46). Os valores de DMF encontrados em nosso estudo estão de acordo Kabbach., *et al* (2021) ⁽¹⁹⁾. Neste estudo, não foi possível mapear vários mediadores inflamatórios, no entanto notamos níveis elevados de proteína C reativa, considerando o valor de referência entre 1 e 3 mg/L, a média dos pacientes na fase exacerbada foi de 6,1 (0,6 – 21,5).

Como era esperado, os pacientes deste estudo apresentaram desempenho reduzido no TC6 com distância média percorrida de 236 metros não atingindo a cobertura da distância prevista e tendo apenas 22,5% alcançado 50% deste valor esperado para a DPTC6. Outro estudo que avaliou a DTC6 em paciente DPOC exacerbados encontraram uma distância média de 206 metros (47). Interessantemente, um ponto de corte de distância para o TC6 de 317m foi estabelecido recentemente como um valor capaz de prever a maior mortalidade em pacientes com DPOC. Neste estudo de revisão (48), em 93% dos estudos incluídos, a menor DPTC6 foi significativamente associada ao aumento da mortalidade e em 78% dos estudos os pacientes apresentavam comorbidades cardiovasculares.

Em nossa amostra, foi possível observar que pacientes com melhor capacidade física aqui discriminados por aqueles que atingiram >317m apresentavam melhor função endotelial avaliada pela medida de dilatação mediada pelo fluxo o que pode ser explicado em partes pela capacidade reduzida do endotélio no controle do ajuste do fluxo sanguíneo, que garante o suprimento de oxigênio de acordo com a necessidade (18, 49, 50). Embora este estudo se ateu a olhar o comprometimento cardiovascular e sua associação a capacidade física funcional, outros fatores conhecidos limitantes do exercício neste momento, como a maior sensação de dispneia, fadiga, ansiedade, mudanças ciclo sono-vigília não pode ser desprezados.

Com olhar mais específico a musculatura esquelética, há de se destacar que sua funcionalidade também está conectada a integridade funcional do endotélio principalmente pela adequada oferta de nutrientes (51), a estes tecidos. O endotélio disfuncional pode acarretar em diminuição de fluxo sanguíneo devido à disfunção microvascular, e essa microcirculação reduzida resultar em atrofia das fibras musculares e disfunção muscular esquelética, parâmetro este limitante da capacidade física (52, 53). Esta evidência corrobora nossos achados em que o aumento da força muscular periférica de quadríceps e da idade foram preditores independentes do aumento e redução da DMF%, respectivamente em que cada unidade adicional na força muscular está associada com um acréscimo de 0,136 na DFM %. Portanto podemos inferir que este seja um dos possíveis elos fisiopatológicos capazes de explicar a força muscular de quadríceps como preditora de marcadores de risco cardiovascular principalmente em momento de maior vulnerabilidade representado pelas exacerbações.

Nossos pacientes apresentaram força muscular de quadríceps reduzida avaliada pelo dinamômetro Microfit, bem como pelo score MRC e força de preensão palmar. Vaidya., *et al* (2018)⁽⁵⁴⁾, encontraram valor médio de 96 Nm de força de quadríceps em

pacientes DPOC estáveis (avaliados com mesma metodologia). Torres-Sánchez., *et al* (2017)⁽⁵⁵⁾, avaliaram os pacientes na condição exacerbada e encontraram valores mais elevados de força muscular de quadríceps, porém com valores semelhantes da força de preensão palmar (FPM).

A FPM é uma avaliação simples, porém com conhecido valor clínico por refletir prejuízos e risco a saúde, como eventos cardiovasculares adversos, fragilidade, menor qualidade de vida e tempo permanência hospitalar (56). Em pacientes com DPOC a baixa força de preensão palmar foi associada a um risco aumentado de exacerbação da doença, e associada a mortalidade (57) e neste estudo a menor FPM foi associada a pior função endotelial, corroborando resultados prévios como o de Yoo., *et al* (2018)⁽⁵⁸⁾ que identificou associação FPM e função endotelial (hiperemia reativa - índice tonometria arterial periférica) em mulheres de uma comunidade rural, onde a disfunção endotelial aumentou significativamente o risco redução da FPM (*odds ratio* = 2,019; intervalo de confiança de 95% = 1,107-3,682; P = 0,022).

Um estudo publicado recentemente foi capaz de identificar adicionalmente que a menor FPM foi associada a maiores valores de rigidez arterial, e que a cada redução de 5 kg na FPM houve um aumento médio na VOP de 0,08 m/s ajustada para idade, sexo, doença arterial coronariana, pressão arterial sistólica, índice de massa corporal e tabagismo (59). Neste estudo, não observamos associação entre VOPcf e a FPM.

Comparado com valores de estudos prévios, foi identificado que nossa amostra de pacientes em exacerbação, apresentou maiores valores da modulação parassimpática cardíaca (índices rMSSD, AF e SD1) que pacientes em DPOC estável e exacerbada. Adicionalmente, também foram identificados valores superiores dos índices de VFC total (STD RRI, RRI tri, TINN e SD2) que englobam ambos os braços simpáticos e

parassimpáticos do controle neural. A ação do SNA sobre o sistema cardiovascular é dependente de informações provenientes, entre outras, de barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, sistema vasomotor, alterações do sistema respiratório, entre outros (29). Assim, pacientes com DPOC podem apresentar hipóxia tecidual periférica crônica, capaz de modificar o controle por quimiorreceptores centrais e periféricos resultando em resposta inadequada do SNA (60).

Considerando o período de exacerbação, estes pacientes necessitam de otimização das medicações broncodilatadoras (61) sendo conhecido que o uso de beta-2 agonista de curta duração é capaz de promover relaxamento da musculatura lisa e aumentar a atividade nervosa simpática além de bloquear seletivamente a atividade parassimpática (62). Zamarrón *et al.*, (2014)⁽⁴⁵⁾, também relata a influência dos beta-2 agonista de longa duração como uma possível influência nos achados da VFC. Neste sentido, esperar-se-ia que a modulação autonômica simpática estivesse em predominância, o que já é uma característica dos pacientes com DPOC em momentos de estabilidade e representa um maior risco cardiovascular com elevado potencial arritmogênico.

No entanto, ainda nessa linha de raciocínio, estudo publicado por Tseng., *et al* (2017)⁽⁶³⁾, observou que os pacientes com EADPOC admitidos em setor de emergência e que apresentaram aumento do índice parassimpático foram os que precisaram ser mantidos internados após 24 horas de tratamento clínico por não apresentarem melhora clínica significativa. Ou seja, mesmo após introdução da medicação beta-2 agonista de curta duração, os pacientes apresentaram pronunciada modulação parassimpática, o poderia estar refletindo sua ação neural ainda predominante nas vias aéreas e justificar, portanto, a não melhora clínica. Uma inferência citada a esta condição foi a possibilidade de que nestes pacientes, a hiperatividade da modulação simpática de longo prazo bem como sua maior ativação imediata ao início da EADPOC possam ter resultado em

exaustão simpática favorecendo o predomínio da via parassimpática mais funcionalmente íntegra neste momento.

Previamente, Camillo., *et al* (2008) ⁽⁶⁴⁾, identificaram que a função autonômica cardíaca de pacientes com DPOC está diretamente associada ao nível de atividade física de vida diária, bem como demonstraram relação positiva entre a força muscular periférica de quadríceps e o índice geral da VFC representada pelos índices SDNN e BF/AF em pacientes com DPOC na condição estável. Estes achados são válidos e concisos para a condição de estabilidade devendo, portanto, haver cautela na sua extrapolação para o cenário da exacerbação.

Fronchetti., *et al* (2006) ⁽⁶⁵⁾, encontraram em indivíduos saudáveis uma correlação da VFC com a aptidão aeróbia, indicando que a maior atividade vagal em repouso reflete em melhor condição cardiovascular e capacidade aeróbia. Enquanto no presente estudo, os parâmetros de capacidade física foram associados positivamente com o índice BF, representativo da modulação com predominância simpática o que vai ao encontro do raciocínio de que aqueles com maior modulação parassimpática (braço oposto) estão em pior condição clínica. É fato que em condições fisiológicas a maior ativação neuro-cardíaca vagal é vista como protetora e indicativa de saúde cardiovascular porém neste momento clínico específico no curso da doença há uma mudança neste olhar da interpretação Outros achados interessantes do estudo foram as associações positivas entre a força de preensão manual e o índice DFA α 1 (componente representativo da dinâmica do controle cardíaco) e negativa com a força avaliada pelo MRC score com a média RR (inverso da FC), reforçando que independente da forma de avaliação a melhor capacidade física se associa a melhor padrão de controle cardíaco.

Labonté., *et al* (2016) ⁽⁶⁶⁾, encontraram em seu estudo também envolvendo pacientes DPOC exacerbada valores de VOPcf mais elevados que em nossa amostra (7.18m/s), com média de 11,6 m/s, devendo ser considerados os diferentes momentos de avaliação e as comorbidades que podem contribuir com este desfecho. Com o foco nos parâmetros da capacidade física, este estudo encontrou o interessante achado de que a redução da força muscular periférica de quadríceps combinado com o aumento da idade foram preditores independentes do aumento da rigidez arterial, em que a cada unidade de acréscimo na força muscular foi associada com um decréscimo de -0.153 na VOPcf. Desta forma, com o conhecimento de que maiores valores de rigidez arterial podem estar associados a fatores de risco cardiovascular aumentados (67-69) este achado desperta um olhar promissor de estratégias que foquem a melhora da força muscular periférica destes pacientes destacando também o papel da função endotelial como um componente dinâmico da rigidez das artérias.

Previamente, vários autores já demonstraram os benefícios do exercício em aspectos neurocardiovasculares em diferentes populações. O aumento das células progenitoras endoteliais circulantes como resultado do maior estresse de cisalhamento promovido pelo aumentado fluxo sanguíneo laminar com consequente estímulo, a liberação de óxido nítrico imposto por sessões repetidas e prolongadas de exercícios já foi demonstrado. Adicionalmente, Abramson & Vaccarino (2002) ⁽⁷⁰⁾, identificaram associação da aptidão cardiorrespiratória com potencial anti-inflamatório e antitrombótico, que pode afetar a estrutura e função vascular. Assim, pode-se esperar que os pacientes com melhor capacidade física durante as hospitalizações possam carregar benefícios neurocardiovasculares acumulados da prática de exercícios físicos com consequente menor impacto do evento agudo e, portanto, inferir um papel protetor da função física funcional aos pacientes exacerbados.

Implicações clínicas

Destacando que um estudo multicêntrico envolvendo mais de 16.000 pacientes que evidenciou que EADPOC eleva o risco de desenvolver CV especialmente nos primeiros 30 dias após uma exacerbação e que para os hospitalizados há um risco ainda mais elevado (10 vezes) deste eventos, este estudo também identificou que pacientes com DPOC em exacerbação estão em momento de grande vulnerabilidade cardiovascular para o qual é preciso despertar da atenção para o direcionamento de estratégias que visem reduzir esses riscos.

Embora estas avaliações neurocardiovasculares estejam disponíveis nos centros de pesquisa estes são métodos pouco difundidos nos sistemas de saúde em geral, e assim o conhecimento gerado neste estudo e disponibilizado de maneira ampliada pode atingir os diferentes profissionais que estão responsáveis pelo manejo da doença em diferentes cenários de saúde. Adicionalmente, o olhar para a associação de diferentes parâmetros da capacidade física com fatores neurocardiovasculares nesta fase crítica desperta para um grande potencial dos programas de reabilitação que envolvem exercício físico e que tem como alvo a melhora da capacidade funcional por meio de estratégias de melhora de força muscular periférica e de outros componentes físico-funcionais que podem se traduzir em benefícios cardiovasculares. Desta forma, este estudo revelou que a capacidade física de um paciente com EADPOC pode ter significado ainda mais importante do que apenas a constatação da perda de força ou limitação da distância percorrida em um teste de caminhada.

O presente estudo tem algumas limitações que devem ser citadas. O desenho transversal que não nos permite o estabelecimento de uma relação de causa e efeito dos nossos achados porém levanta o conhecimento promissor para novas frentes de

investigação nesta temática; a ausência de avaliação de medidas vasculares endotélio independente o que não exclui a possibilidade de comprometimento funcional na musculatura lisa. Finalmente, nosso estudo incluiu apenas pacientes hospitalizados, com a maioria com DPOC moderada a grave; portanto, esses resultados provavelmente não podem ser extrapolados a todas as populações de pacientes com DPOC.

4.6 CONCLUSÃO

Concluimos que a capacidade física por meio de seus diferentes parâmetros (capacidade de caminhada, força muscular de quadríceps e força de preensão palmar) está associada a função endotelial, neuro-autonômica cardíaca e a rigidez arterial de pacientes durante exacerbação grave da DPOC. Adicionalmente, para estes pacientes, a maior força muscular periférica do quadríceps é um preditor independente de melhor função endotelial e da rigidez arterial. Este estudo reforça a necessidade do cuidado integrativo no manejo dos pacientes com DPOC exacerbada com olhar a saúde cardiovascular e de capacidade física-funcional.

4.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165–85.
2. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences - Clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2008;5(4):235–56.
3. Xiaochen Li, 1, 2 Xiaopei Cao, 1, 2 Mingzhou Guo, 1, 2 Min Xie, 1, 2 Xiansheng Liu^{1, 2}, 1Department. Trends and risk factors of mortality and disability adjusted life years for chronic respiratory diseases from 1990 to 2017: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ*. 2020;368.
4. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet [Internet]*. 2018;392(10159):2052–90. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5)
5. Leal LF, Cousin E, Bidinotto AB, Sganzerla D, Borges RB, Malta DC, et al. Epidemiology and burden of chronic respiratory diseases in Brazil from 1990 to 2017: Analysis for the global burden of disease 2017 study. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23.
6. Surya P. Bhatt, Mark T. Dransfield MD. AECOPD: Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Cardiopulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(9):1045–6.
7. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1–16.
8. Rothnie KJ, Connell O, Müllerová H, Smeeth L, Pearce N, Douglas I, et al. Myocardial infarction and ischemic stroke after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(8):935–46.
9. Sapey E, Bafadhel M, Bolton CE, Wilkinson T, Hurst JR, Quint JK. Building toolkits for COPD exacerbations: lessons from the past and present State of the art review. 2019;1–8. Available from: <http://thorax.bmj.com/>
10. Escarrabill J. Discharge planning and home care for endstage COPD patients. *Eur Respir J*. 2008;34(2):507–12.
11. Minet C, Vivodtzev I, Tamisier R, Arbib F, Wuyam B, Timsit JF, et al. Reduced six-minute walking distance, high fat-free-mass index and hypercapnia are associated with endothelial dysfunction in COPD. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;183(2):128–34.

12. Bernardi E, Merlo C, Cogo A. Endothelial Function in COPD Is in an Intermediate Position Between Healthy Subjects and Coronary Artery Disease Patients and Is Related to Physical Activity. *Lung* [Internet]. 2018;196(6):669–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-018-0168-9>
13. Blum A, Simsolo C, Sirchan R. Vascular responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur J Intern Med* [Internet]. 2014;25(4):370–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.03.017>
14. Vivodtzev I, Moncharmont L, Tamisier R, Borel JC, Arbib F, Wuyam B, et al. Quadriceps muscle fat infiltration is associated with cardiometabolic risk in COPD. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(5):788–97.
15. Csoma B, Bikov A, Nagy L, Tóth B, Tábi T, Komlósi ZI, et al. Dysregulation of the endothelial nitric oxide pathway is associated with airway inflammation in COPD. 2019;1–10.
16. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932–43.
17. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, Holder SM, Fajta F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;1–14.
18. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: A methodological and physiological guideline. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2011;300(1):2–13.
19. Kabbach EZ, Heubel AD, da Luz Goulart C, Di Lorenzo VAP, Phillips SA, Borghi-Silva A, et al. Association of exercise capacity and endothelial function in patients with severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80601-w>
20. Pereira de Araujo CL, Pereira Reinaldo G, Foscarini BG, Ferreira Schneider B, Moraes Menezes VJ, Dal Lago P. The effects of pulmonary rehabilitation on endothelial function and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Res Int*. 2020;25(2):1–10.
21. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen MTJ, Bruijnzeel PLB, Taib Z, Rutten EPA, et al. Arterial stiffness in patients with COPD: The role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1306–15.
22. Gelinas JC, Lewis NC, Harper MI, Melzer B, Agar G, Rolf JD, et al. Aerobic exercise training does not alter vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Physiol*. 2017;102(11):1548–60.
23. Mills NL, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A

- mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*. 2008;63(4):306–11.
24. Wilkinson IB, Townsend RR, Schiffrin EL, Vice-chair F, Avolio AP, Mceniery C, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association [Internet]. Vol. 66, *Hypertension*. 2015. 698–722 p. Available from: <https://sslgate.uni-luebeck.de/pmc/articles/PMC4587661/>, DanaInfo=www.ncbi.nlm.nih.gov+
 25. Vivodtzev I, Tamisier R, Baguet JP, Borel JC, Levy P, Pépin JL. Arterial stiffness in COPD. *Chest*. 2014;145(4):861–75.
 26. van Gestel A, Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis*. 2010;2(4):215–22.
 27. Mohammed J, Meeus M, Derom E, Da Silva H, Calders P. Evidence for autonomic function and its influencing factors in subjects with COPD: A systematic review. *Respir Care*. 2015;60(12):1841–51.
 28. Chen WL, Chen GY, Kuo CD. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2006;100(9):1547–53.
 29. Kabbach EZ, Mazzuco A, Borghi-Silva A, Cabiddu R, Agnoletto AG, Barbosa JF, et al. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: How should we interpret it? *Int J COPD*. 2017;12:2221–30.
 30. Bon J. Acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and cardiovascular risk: A time for lung disease-specific screening strategies. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(8):913–5.
 31. Trinkmann F, Saur J, Borggreffe M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)— Current Considerations for Clinical Practice. 2019;
 32. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, da Silva CMFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559–65.
 33. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD Report 2020. *Glob Initiati Chronic Obstr Lung Dis* [Internet]. 2020;141. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
 34. Anderson TJ, Phillips SA. ScienceDirect Assessment and Prognosis of Peripheral Artery Measures of Vascular Function. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014;57(5):497–509. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2014.11.005>

35. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF de, Silva E da, Takahashi AC de M, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian J Phys Ther* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.02.006>
36. Polónia J, Barbosa L, Silva JA, Rosas M. Improvement of aortic reflection wave responses 6 months after stopping smoking: a prospective study. *Blood Press Monit*. 2009;14(2):69–75.
37. Dias JA, Ovando AC, Kalkamp W, Junior NGB. Força de preensão palmar: Métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida. *Rev Bras Cineantropometria e Desempenho Hum*. 2010;12(3):209–16.
38. O’Shea SD, Taylor NF, Paratz JD. Measuring Muscle Strength for People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Retest Reliability of Hand-Held Dynamometry. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(1):32–6.
39. Lienhard K, Lauermann SP, Schneider D, Item-Glatthorn JF, Casartelli NC, Maffiuletti NA. Validity and reliability of isometric, isokinetic and isoinertial modalities for the assessment of quadriceps muscle strength in patients with total knee arthroplasty. *J Electromyogr Kinesiol* [Internet]. 2013;23(6):1283–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelekin.2013.09.004>
40. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428–46.
41. Britto RR, Probst VS, Dornelas De Andrade AF, Samora GAR, Hernandez NA, Marinho PEM, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Brazilian J Phys Ther*. 2013;17(6):556–63.
42. Taylor R. Interpretation of the correlation coefficient: a basic review. 1990. p. 35–9.
43. Harris PRE, Stein PK, Fung GL, Drew BJ. Heart rate variability measured early in patients with evolving acute coronary syndrome and 1-year outcomes of rehospitalization and mortality. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:451–64.
44. Garrod R, Bestall JC, Paul EA, Wedzicha JA, Jones PW. Development and validation of a standardized measure of activity of daily living in patients with severe COPD: The London chest activity of daily living scale (LCADL). *Respir Med*. 2000;94(6):589–96.
45. Zamarrón C, Lado MJ, Teijeiro T, Morete E, Vila XA, Lamas PF. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program. *Technol Heal Care*. 2014;22(1):91–8.
46. Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, Feinberg MS, Hirsch L. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014;113(1):162–7.

47. Borgmann M, Ivanda M, Hadizamani Y, Mohaupt M, Bals R, Lucas R, et al. Short report: Does the 6-minute walk test in hospitalized COPD patients exclusively correlate with lung function parameters or should psychological factors also be taken into account? *PLoS One*. 2020;15(5):1–11.
48. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: Measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1447–78.
49. Clifford PS, Hellsten Y. Vasodilatory mechanisms in contracting skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2004;97(1):393–403.
50. Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP. Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. *J Physiol*. 2012;590(24):6297–305.
51. Dvoretzkiy S, Lieblein-Boff JC, Jonnalagadda S, Atherton PJ, Phillips BE, Pereira SL. Exploring the association between vascular dysfunction and skeletal muscle mass, strength and function in healthy adults: A systematic review. *Nutrients*. 2020;12(3).
52. Rensma SP, Stehouwer CDA, Van Boxtel MPJ, Houben AJHM, Berendschot TTJM, Jansen JFA, et al. Associations of Arterial Stiffness with Cognitive Performance, and the Role of Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study. *Hypertension*. 2020;75(6):1607–14.
53. Park KE, Pepine CJ. Microvascular dysfunction: What have we learned from WISE? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(12):1491–4.
54. Vaidya T, Beaumont M, de Bisschop C, Bazerque L, Le Blanc C, Vincent A, et al. Determining the minimally important difference in quadriceps strength in individuals with COPD using a fixed dynamometer. *Int J COPD*. 2018;13:2685–93.
55. Torres-Sánchez I, Cabrera-Martos I, Díaz-Pelegriña A, Valenza-Demet G, Moreno-Ramírez MP, Valenza MC. Physical and functional impairment during and after hospitalization in subjects with severe COPD exacerbation. *Respir Care*. 2017;62(2):209–14.
56. Bohannon RW. Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. *J Geriatr Phys Ther*. 2008;31(1):3–10.
57. Burtin C, Ter Riet G, Puhan MA, Waschki B, Garcia-Aymerich J, Pinto-Plata V, et al. Handgrip weakness and mortality risk in COPD: A multicentre analysis. *Thorax*. 2016;71(1):86–7.
58. Yee N, Locke ER, Pike KC, Chen Z, Lee J, Huang JC, et al. Frailty in chronic obstructive pulmonary disease and risk of exacerbations and hospitalizations. *Int J*

COPD. 2020;15:1967–76.

58. Yoo J Il, Kim MJ, Na JB, Chun YH, Park YJ, Park Y, et al. Relationship between endothelial function and skeletal muscle strength in community dwelling elderly women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(6):1034–41.
59. König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81084-z>
60. Heindl S, Lehnert M, Criée CP, Hasenfuss G, Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):597–601.
61. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2016;11 Spec(3):21–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0103-2017>
62. Campos HS, Camargos PAM. Artigo original Broncodilatadores. *Pulmão RJ*. 2012;21(2):60–4.
63. Tseng CY, Chang JCY, Chen YC, Huang HH, Lin CS, How CK, et al. Changes of heart rate variability predicting patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization after Emergency Department treatment. *J Chinese Med Assoc* [Internet]. 2018;81(1):47–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.10.003>
64. Camillo CA, Pitta F, Possani H V., Barbosa MVRA, Marques DSO, Cavalheri V, et al. Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD. *Lung*. 2008;186(6):393–401.
65. Fronchetti L, Nakamura F, Aguiar C, Oliveira F. Indicadores de regulação autonômica cardíaca em repouso e durante exercício progressivo. Aplicação do limiar de variabilidade da frequência cardíaca. *Rev Port Ciências do Desporto*. 2006;2006(1):21–8.
66. Labonté LE, Bourbeau J, Daskalopoulou SS, Zhang M, Coulombe P, Garland K, et al. Club cell-16 and RelB as novel determinants of arterial stiffness in exacerbating COPD patients. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(2):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0149974>
67. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Mair G, Miller J, Anderson D, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1208–14.
68. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;55(13):1318–27. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>

69. Patel ARC, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(9):1091–9.
70. Abramson, J. L., & Vaccarino, V. (2002). Relationship Between Physical Activity and Inflammation Among Apparently Healthy Middle-aged and Older US Adults. *Archives of Internal Medicine*, 162(11), 1286. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.11.1286>

4.8 APÊNDICE I

APÊNDICE II
Universidade Federal de São Carlos
Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar

Data: ___/___/___ Data internação: ___/___/___ Data de alta: ___/___/___
Início ____:____ Término ____:____

FICHA DE AVALIAÇÃO

Avaliadores: _____

1. DADOS PESSOAIS

Nome: _____
Quarto/leito _____ Identificação: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ Telefone: () _____ - _____ Celular: () _____ - _____
Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: ____ Sexo: ____ Raça: _____ Profissão: _____
Escolaridade: _____

2. ANAMNESE:

Diagnóstico Clínico.....
Médico:.....
QP:.....
.....
HP:.....

HMA (quando e como começaram os sintomas da exacerbação).....
.....

Ecodoplercardiograma prévio (se sim resultado): _____

História de internação prévia

Já foi internado? S () N () – Quantas vezes? _____ Data da última internação? _____

Qual o motivo da internação: _____

Realiza fisioterapia de rotina? S () N () Número de exacerbações no último ano: _____

Pratica alguma atividade física? S () N () Qual? _____ Quantas vezes? _____

Desde quando? _____

Medicamentos de Rotina (utilizados em casa):

Nome	Dosagem	Frequência

Fatores de Risco: Diabetes () HA () Obesidade () Stress () Dislipidemias () Insuficiência renal
 História de AVC () Hipertensão pulmonar () Doença vascular periférica () IAM nos últimos 6 meses
 Disfunção Tiroideiana () Outros ()
 Limitações de ADM que impossibilite as avaliações: () Sim, qual?..... ()

Fumante: () Sim () Não

Se sim: Quanto tempo:.....

Quantos cigarro/dia:.....

Se não: Já fumou antes:.....

Período:..... Quanto tempo parou:.....

Quantos cig/dia:.....

Ingesta de bebidas Alcoólicas: () Sim () Não () Raramente / Destilado () Fermentado ()
 Freqüência.....x/semana Quantidade: Pouca () Média () Grande ()

Portador de marcapasso Sim () Não ()

1. EXAME FÍSICO

Altura:.....cm Peso:.....Kg IMC:.....Kg/m² FR:.....

FCrep:.....bpm PArep:.....mmHg T°:..... SatO₂:.....% FR:.....

O₂: Sim ().....l/min Não ()

Tipo de tórax: normal () tonel () escavatum () carinatum ()

Ausculata pulmonar: MV.....RA: () Ronco () Sibilos () S\RA () estertores

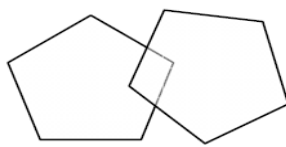
crepitantes () estertores subcrepitantes: () grossas () médias ()

finas.....

Tosse atualmente () S () N Elimina secreção () S () N Qtd: () + () ++ () +++ Cor:.....

2. MINI MENTAL

ORIENTAÇÃO		
* Qual é o (ano) (estação) (dia/semana) (dia/mês) e (mês).	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
* Onde estamos (país) (estado) (cidade) (rua ou local ^a) (andar).	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
REGISTRO		
* Dizer três palavras: PENTE RUA AZUL. Pedir para prestar atenção pois terá que repetir mais tarde. Pergunte pelas três palavras após tê-las nomeado. Repetir até que evoque corretamente e anotar número de vezes: ____	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
ATENÇÃO E CÁLCULO		
* Subtrair: 100-7 (5 tentativas: 93 – 86 – 79 – 72 – 65) Alternativo ¹ : série de 7 dígitos (5 8 2 6 9 4 1)	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
EVOCAÇÃO		
* Perguntar pelas 3 palavras anteriores (pente-rua-azul)	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
LINGUAGEM		
* Identificar lápis e relógio de pulso	<input type="text"/>	<input type="text" value="2"/>
* Repetir: "Nem aqui, nem ali, nem lá".	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Seguir o comando de três estágios: "Pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e ponha no chão".	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
* Ler 'em voz baixa' e executar: FECHER OS OLHOS	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Escrever uma frase (um pensamento, idéia completa)	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Copiar o desenho:	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
TOTAL:	<input type="text"/>	<input type="text"/>



5. MRC- DISPNEIA

Grau	Descrição
<input type="checkbox"/> 0	Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos.
<input type="checkbox"/> 1	Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve.
<input type="checkbox"/> 2	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando anda devagar
<input type="checkbox"/> 3	Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos
<input type="checkbox"/> 4	Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou quando está se vestindo

6. MRC- Força (0 a 5)

	Direita	Esquerda
Abdução ombro		
Flexão de cotovelo		
Extensão punho		
Flexão quadril		
Extensão joelho		
Dorsiflexão		

7. DPOC Assesment 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

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.

08. QUESTIONÁRIO DO HOSPITAL DE SAINT GEORGE

Anexo 1 - Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória modificada para três meses (SGRQm)

Antes de preencher o questionário:

Assinale com um "x" a resposta que descreve melhor seu estado de saúde:

Muito bom ()1 Bom ()2 Moderado ()3 Mau ()4 Muito Mau ()5

PARTE 1

Nas perguntas abaixo, assinale aquela que melhor identifica seus problemas respiratórios nos últimos 3 meses.

Obs.: Assinale um só quadrado para cada pergunta.

Durante os últimos 3 meses:	maioria dos dias da semana	vários dias na semana	alguns dias no mês	só com infecções respiratórias	nunca
1. tosse					
2. tive catarro					
3. tive falta de ar					
4. tive "chiado no peito"					

5. Durante os últimos 3 meses, quantas crises graves de problemas respiratórios você teve:

Mais de 3	3	2	1	Nenhuma
-----------	---	---	---	---------

6. Quanto tempo durou a pior destas crises ? (Passe para a pergunta 7 se não teve crises graves)

1 semana ou mais	3 ou mais dias	1 ou 2 dias	menos de 1 dia
------------------	----------------	-------------	----------------

7. Durante os últimos 3 meses, em uma semana considerada como habitual, quantos dias bons (com poucos problemas respiratórios) você teve:

Nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	quase todos os dias	1	Todos os dias
------------	-------------	-------------	---------------------	---	---------------

8. Se você tem "chiado no peito", ele é pior de manhã?

Não 0	Sim 1
-------	-------

PARTE 2

Seção 1

Assinale 1 só quadrado para descrever a sua doença respiratória:

É o meu maior problema	causa-me muitos problemas	causa-me alguns problemas	não me causa nenhum problema
------------------------	---------------------------	---------------------------	------------------------------

Se você já teve um trabalho pago, assinale um dos quadrados: (passe para a seção 2, se você não trabalha)

Minha doença respiratória obrigou-me a parar de trabalhar
Minha doença respiratória interfere (ou interferiu) com o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho
Minha doença respiratória não afeta (ou não afetou) o meu trabalho

Seção 2

As repostas abaixo referem-se às atividades que normalmente lhe têm provocado falta de ar nos últimos dias.

Assinale com um "x" cada questão abaixo, indicando a resposta "concordo" ou "não concordo", de acordo com o seu caso:

Sentado/a ou deitado/a	Concordo	Não concordo
Tomando banho ou vestindo	Concordo	Não concordo
Caminhando dentro de casa	Concordo	Não concordo
Caminhando em terreno plano	Concordo	Não concordo
Subindo um lance de escada	Concordo	Não concordo
Subindo ladeiras	Concordo	Não concordo
Praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico	Concordo	Não concordo

Seção 3

Mais algumas perguntas sobre a sua tosse e a sua falta de ar nos últimos dias. Assinale com um "x" cada pergunta abaixo, indicando a resposta "concordo" ou "não concordo", de acordo com seu caso:

Minha tosse causa-me dor	Concordo	Não concordo
Minha tosse me cansa	Concordo	Não concordo
Tenho falta de ar quando falo	Concordo	Não concordo
Tenho falta de ar quando me inclino para a frente	Concordo	Não concordo
Minha tosse ou falta de ar perturba o meu sono	Concordo	Não concordo
Fico exausto/a com facilidade	Concordo	Não concordo

Seção 4

Perguntas sobre outros efeitos causados pela sua doença respiratória nos últimos dias. Assinale com um "x" cada questão abaixo, indicando a resposta "concordo" ou "não concordo", de acordo com seu caso:

Minha tosse ou falta de ar me deixam envergonhado/a em público	Concordo	Não concordo
Minha doença respiratória é inconveniente para a minha família, amigos ou vizinhos	Concordo	Não concordo
Tenho medo, ou mesmo pânico quando não consigo respirar	Concordo	Não concordo
Sinto que a minha doença respiratória escapa ao meu controle	Concordo	Não concordo
Eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	Concordo	Não concordo
Minha doença me debilitou fisicamente, o que faz com que eu precise da ajuda de alguém	Concordo	Não concordo
Fazer exercício é arriscado para mim	Concordo	Não concordo
Tudo o que eu faço parece ser um esforço muito grande	Concordo	Não concordo

Seção 5

Perguntas sobre sua medicação. Caso não tenha medicação, passe para a seção 6. Assinale com um "x" cada pergunta abaixo, indicando a resposta "concordo" ou "não concordo", de acordo com seu caso:

minha medicação não está me ajudando muito	Concordo	Não concordo
fico envergonhado/a ao tomar medicamentos em público	Concordo	Não concordo
minha medicação me provoca efeitos colaterais desagradáveis	Concordo	Não concordo
minha medicação interfere muito com o meu dia-a-dia	Concordo	Não concordo

Seção 6

As perguntas seguintes se referem às atividades que podem ser afetadas pela sua doença respiratória. Assinale com um "x" cada pergunta abaixo, indicando a resposta "concordo", se pelo menos uma parte da frase se aplica ao seu caso; se não, assinale "não concordo".

Levo muito tempo para me lavar ou me vestir	Concordo	Não concordo
Demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na banheira	Concordo	Não concordo
Ando mais devagar que as outras pessoas, ou tenho que parar para descansar	Concordo	Não concordo
Demoro muito tempo para realizar as tarefas como o trabalho de casa, ou tenho que parar para descansar	Concordo	Não concordo
Quando subo um lance de escada, vou muito devagar, ou tenho que parar para descansar	Concordo	Não concordo
Se estou apressado/a ou caminho mais depressa, tenho que parar para descansar ou ir mais devagar	Concordo	Não concordo
Por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para desenvolver atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar	Concordo	Não concordo
Por causa da minha doença respiratória tenho dificuldades para desenvolver atividades como: carregar grandes pesos, fazer "cooper", andar rápido (8km/h) ou nadar	Concordo	Não concordo
Por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para desenvolver atividades como: trabalho manual pesado, correr, nadar rápido, ou praticar esportes muito cansativos	Concordo	Não concordo

Seção 7

Nós gostaríamos de saber como sua doença respiratória habitualmente afeta seu dia a dia.

Assinale com um "x" a resposta "concordo" ou "não concordo":

(Não se esqueça que "concordo" só se aplica ao seu caso quando não puder fazer esta atividade devido à sua doença respiratória)

Não sou capaz de praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	Concordo	Não concordo
Não sou capaz de sair de casa para me divertir	Concordo	Não concordo
Não sou capaz de sair de casa para fazer compras	Concordo	Não concordo
Não sou capaz de fazer o trabalho de casa	Concordo	Não concordo
Não sou capaz de sair da cama ou da cadeira	Concordo	Não concordo

A lista seguinte descreve uma série de outras atividades que o seu problema respiratório pode impedir você de realizar (Você não tem que assinalar nenhuma das atividades, pretendemos apenas lembrá-lo/la das atividades que podem ser afetadas pela sua falta de ar).

Dar passeios a pé ou passear com o seu cachorro
Fazer o trabalho doméstico ou jardinagem
Ter relações sexuais
Ir à igreja, bar ou a locais de diversão
Sair com mau tempo ou permanecer em locais com fumaça de cigarro
Visitar a família e os amigos ou brincar com as crianças
Por favor, escreva qualquer outra atividade importante que sua doença respiratória pode impedir você de fazer. _____

Assinale com "x" somente a resposta que melhor define a forma como você é afetado/a pela sua doença respiratória:

Não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de fazer	(0)
Me impede de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer	(1)
Me impede de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer	(2)
Me impede de fazer tudo o que eu gostaria de fazer	(3)

Avaliadores: _____

PWA / PWV

Paciente: _____ ID: _____ Data: ___/___/___

Data de nascimento	___/___/___
Idade	
Altura (cm)	

Medidas (Distâncias em cm)	
Carótida → Manúbrio	
Manúbrio → EIAS	
EIAS → CUFF	

Pulse Wave Analysis (PWA)

	1	2	3
Pressão sistólica – SP (mmHg)			
Pressão diastólica- DP (mmHg)			
Pressão de Pulso – PP (mmHg)			
Pressão arterial média- MAP (mmHg)			
Avaliação central – HR (bpm)			
Pressão aumentada - AP			
Índice aumentado - ALx			
ALx 75			
Pressão Braquial periférica			
SYS			
DIA			
Pressão sanguínea média (mmHg)			

Pulse Wave Velocity (PWV)

Variáveis	1	2	3
Avaliação Central – HR (bpm)			
Velocidade de pulso da onda- PWV (m/s)			
Tempo da passagem do pulso- PTT (m/s)			

Notas: _____

1. SINAIS VITAIS:

FCrep:.....bpm PArep:.....mmHg FR:..... SatO2:.....%

O2: Sim ().....l/min Não ()

Ausculta pulmonar: MV.....RA: () Ronco () Sibilo () S\RA () estertores

crepitantes () estertores subcrepitantes: () grossas () médias ()

finas.....

2. TESTE DE FORÇA DE PREENSÃO MANUAL

Direita	Esquerda
1ª Tentativa	1ª Tentativa
2ª Tentativa	2ª Tentativa
3ª Tentativa	3ª Tentativa

3. DASI

Item	Atividade	Sim	Não
1	Você consegue cuidar de si mesmo (comer, vestir-se, tomar banho ou utilizar o vaso sanitário)?	2,75	0
2	Você consegue andar dentro de casa?	1,75	0
3	Você consegue andar um ou dois quarteirões em terreno plano?	2,75	0
4	Você consegue subir uma escada ou uma ladeira?	5,50	0
5	Você consegue correr uma distância curta?	8,00	0
6	Você consegue realizar tarefas leves de casa, como tirar o pó ou lavar a louça?	2,70	0
7	Você consegue fazer trabalho moderado em casa como aspirar, varrer o chão ou guardar as compras?	3,50	0
8	Você consegue fazer trabalho pesado em casa, como esfregar o piso ou levantar e movimentar móveis pesados?	8,00	0
9	Você consegue realizar tarefas como apanhar folhas caídas ou cortar a grama?	4,50	0
10	Você consegue ter relações sexuais?	5,25	0
11	Você consegue participar de atividades de lazer moderadas (boliche, dança, tênis ou chutar uma bola)?	6,00	0
12	Você consegue participar de esportes vigorosos (natação, futebol, basquete ou voleibol)?	7,50	0

Notas: Índice de Atividade de Duke: SOMA (valores de todos os 12 itens); interpretação: valor máximo = 58,2; valor mínimo = 0; estimativa de pico de oxigênio (em mL/min): $0,43 \times (\text{Índice de Atividade de Duke}) + 9,6$.

4. REGISTRO DA FC E IRR (início/final)

POLAR:	Início	Final
	CRONOMETRO / HORA	CRONOMETRO / HORA
Rep Sentado	/	/
Rep Supino	/	/

5. FMD

Início	
Cuff up	
Cuff down	

1. EXAMES LABORATORIAIS

HEMOGRAMA		GASOMETRIA		BIOQUÍMICA		OUTROS EXAMES	
Data:		Data:		Data:		Data:	
Hemácias		PH		PCR		Creatinina	
Hemoglobina		PaCO ₂		BNP		Uréia	
Hematócrito		PaO ₂					
Plaquetas		SatO ₂					
Leucócitos		HCO ₃ ⁻					
VCM		BE					
HCM							
CHCM							

2. PRESCRIÇÃO MEDICAMENTOS:

Nome	Dosagem	Frequência

Glicemia de Jejum: _____

EXAMES COMPLEMENTARES: _____

TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS:

Data avaliação: ___/___/___ Avaliador: _____

Valores em repouso	Valores Finais:
FC:	PA pico:
PA:	PA final:
SpO2:	SpO2:

Tempo	FC	SpO2	Disp	MMII
Rep				
2'				
4'				
6'				
Rec 1'				
Rec 3'				
Rec 6'				

Número de voltas: _____

Distância percorrida: _____ (Percentil da distância prevista: _____%)

Conclui o teste sem interromper? () Sim Não () Motivo: _____

Sinais e sintomas apresentados no teste: _____

POLAR:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA

Título da pesquisa: “A função neurocardiovascular e a associação com diferentes componentes da capacidade física na exacerbação da DPOC”

RESPONSÁVEL PELO PROJETO: RENATA GONÇALVES MENDES

LOCAL DO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO: Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos e no Hospital Universitário de São Carlos.

Eu, _____, _____ anos de idade, portador do RG n. _____, residente à Rua (Av): _____, n. _____, Bairro: _____, Cidade de: _____, Estado: _____, fui convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima mencionado que será realizado no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de São Carlos e no Hospital Universitário de São Carlos, voluntariamente concordo em participar do referido projeto.

A pesquisa tem por finalidade avaliar a influência da doença pulmonar obstrutiva crônica isolada ou em conjunto com a doença cardíaca (insuficiência cardíaca) sobre a função dos vasos sanguíneos e do sistema nervoso do coração em participantes que estão em fase de descompensação da doença e, investigar a possível influência dos resultados de exames de sangue e de outros exames (estado inflamatório, gasometria, ecocardiografia, dispneia, força muscular, qualidade de vida e função pulmonar).

Serei submetido a uma avaliação inicial para coleta dos meus dados pessoais, idade, peso, altura, hábitos de vida diária e medicações em uso. Responderei algumas perguntas de questionários para avaliar a minha falta de ar (Escala do Medical Research Council), a influência da doença na minha vida cotidiana (Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória, Medida da Independência Funcional), estado psicológico (Mini Mental) e meu condicionamento físico (Questionário de Duke).

Além disso, serei submetido a avaliação da função do meu pulmão (pletismografia) e do meu coração (ecocardiograma) e a exames de sangue. A quantidade de oxigênio, a

pressão arterial, a frequência respiratória e o eletrocardiograma também serão monitorados durante as avaliações. Os meus batimentos cardíacos serão registrados por uma cinta colocada no meu tórax e a avaliação da função dos meus vasos sanguíneos será realizada por um ultrassom localizado na pele do braço antes e após a insuflação de um manguito no antebraço além de um sensor colocado na minha pele para medir a velocidade do sangue pela artéria.

Os benefícios esperados que terei incluem a verificação de possíveis alterações cardiovasculares, respiratórias, musculares, desempenho em tarefas da vida diária e de exames de sangue que serão conhecidos pela avaliação do meu coração (ecocardiograma, eletrocardiograma, modulação autonômica e dos vasos sanguíneos) da função do pulmão (pletismografia), das atividades da minha vida (questionários) associadas com a análise dos exames de sangue, observando assim, clinicamente minha situação física.

A possibilidade de qualquer risco é mínima durante os procedimentos propostos, porém caso eu venha sentir tontura, visão embaçada, falta de ar, cansaço, formigamento nas mãos, fadiga e qualquer tipo de dor ou mal-estar comunicarei o fisioterapeuta responsável que imediatamente interromperá a realização da avaliação. Caso os sintomas permaneçam após um período (10 minutos), um profissional médico será contatado imediatamente. Para aumentar a minha segurança, a frequência cardíaca, pressão arterial e a saturação periférica de oxigênio serão monitorizadas antes e após as avaliações, e no caso dessas variáveis apresentarem respostas inadequadas, as atividades também serão imediatamente suspensas. Adicionalmente, cabe ressaltar que a avaliação será realizada no ambiente hospitalar com total estrutura para o procedimento e eventuais intercorrências.

As informações obtidas durante as avaliações e os exames serão mantidas em caráter confidencial, portanto não serei identificado (a). Além disso, essas informações não poderão ser consultadas por pessoas não ligadas ao estudo. As informações assim obtidas, no entanto, poderão ser utilizadas para fins científicos, sempre resguardando minha privacidade. Tenho a garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos e benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa. Além disso, os pesquisadores responsáveis se comprometem a me fornecer informações atualizadas sobre o estudo, mesmo que isso possa afetar a minha vontade em continuar participando da pesquisa. Estou ciente da importância das avaliações que serei submetido e procurarei seguir com o programa, salvo algum problema que possa surgir que me impossibilite de participar.

Durante qualquer período da pesquisa poderei deixar de participar da pesquisa se assim for meu desejo, sem que isso me traga nenhum tipo de penalidade ou prejuízo em minha relação com os pesquisadores ou com a instituição.

Esta pesquisa não prevê nenhuma remuneração ou ressarcimento de gastos aos sujeitos da pesquisa.

Os pesquisadores me informaram que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, cujo endereço e telefone são apresentados neste termo.

O presente termo será emitido em 2 vias, uma delas ficará em posse dos pesquisadores e receberei a outra cópia deste termo, no qual consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar minhas dúvidas sobre o projeto e minha participação, agora ou a qualquer momento.

Declaro que eu li, entendi e concordo inteiramente com as informações que me foram apresentadas. Dessa maneira, manifesto livremente a minha vontade em participar deste projeto de pesquisa.

São Carlos, _____ de _____ de _____.

Assinatura do(a) voluntário(a)

D^{ra} Renata Gonçalves Mendes

Coordenadora do projeto

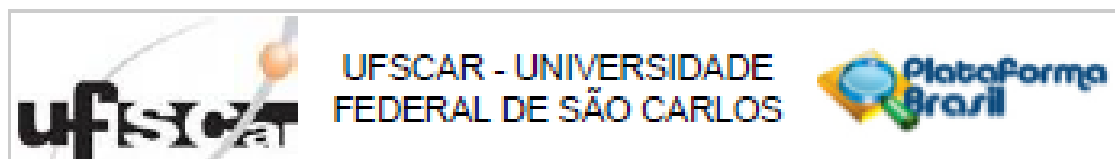
E-MAIL PARA CONTATOS:

Dra. Renata Gonçalves Mendes mendesrg@hotmail.com

LABORATÓRIO DE FISIOTERAPIA CARDIOPULMONAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS: Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil. Telefone (16) 3306-6704.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA UFSCAR (Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos): Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil. Telefone (16) 3351-8110 ou (16) 3351-8109. Endereço eletrônico: cephumanos@power.ufscar.br.

4.10 ANEXO I



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: A exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica isolada e na coexistência da insuficiência cardíaca e o suporte ventilatório não invasivo: Investigação do impacto sobre a função endotelial e autonômica cardíaca e análise da relação dos desfechos cardiovasculares com aspectos clínicos e funcionais.

Pesquisador: Renata Gonçalves Mendes

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 46431415.0.0000.5504

Instituição Proponente: Departamento de Fisioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.163.641

Apresentação do Projeto:

A Pesquisadora informou que o Projeto será desenvolvido no HU-UFSCar, tendo apresentado documento de autorização para tal.

Objetivo da Pesquisa:

Vide parecer anterior.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide parecer anterior. O cronograma foi revisado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide parecer anterior. Foi inserido documento de ciência do HU-UFSCar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências resolvidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-908
UF: SP Município: SÃO CARLOS
Telefone: (16)3261-6603 E-mail: cep@umanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 3.183.6H1

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_656542_E1.pdf	30/01/2019 10:38:44		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	aprovação.pdf	30/01/2019 10:37:40	Renata Gonçalves Mendes	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta.pdf	30/01/2019 10:36:42	Renata Gonçalves Mendes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Adendo.pdf	02/10/2018 22:35:57	Alessandro Domingues Heubel	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Adendo_novo.pdf	02/10/2018 22:35:29	Alessandro Domingues Heubel	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	07/08/2018 15:47:02	Alessandro Domingues Heubel	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 22 de Fevereiro de 2019

Assinado por:
Priscilla Hortense
(Coordenador(a))

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 205
Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.505-905
UF: SP Município: SAO CARLOS
Telefone: (16)3361-9883 E-mail: cephumanos@ufscar.br