

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

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA E SUA
RELAÇÃO COM A CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES
COM DPOC**

Estudo I: Correlação entre as dinâmicas linear e não linear da frequência cardíaca e o comprometimento da função pulmonar em pacientes com DPOC

Estudo II: Os índices da dinâmica linear e não linear na frequência cardíaca no exercício submáximo estão relacionados com as respostas cardiorrespiratórias ao exercício máximo em pacientes com DPOC?

Aluna: Adriana Mazzuco Bonança

Orientadora: Prof^a Dr^a Audrey Borghi e Silva

São Carlos – SP

2015

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

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA E SUA
RELAÇÃO COM A CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES
COM DPOC**

Adriana Mazzuco Bonança

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 Audrey Borghi e Silva

São Carlos – SP

2015

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

B697af Bonança, Adriana Mazzuco.
Avaliação da função autonômica cardíaca e sua relação
com a capacidade funcional em pacientes com DPOC /
Adriana Mazzuco Bonança. -- São Carlos : UFSCar, 2015.
75 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São
Carlos, 2015.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). 2.
Variabilidade da frequência cardíaca. 3. Teste de
caminhada. 4. Teste de exercício cardiopulmonar. 5.
Capacidade de difusão pulmonar. I. Título.

CDD: 615.836 (20^a)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Adriana Mazzuco Bonança, realizada em 27/02/2015:

Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva
UFSCar

Prof. Dr. Michel Silva Reis
UFRJ

Profa. Dra. Valeria Amorim Pires Di Lorenzo
UFSCar

Dedicatórias

Dedico este trabalho a todos aqueles que, ao vincularem a pesquisa à prática clínica, contribuem para a qualidade dos serviços de saúde no Brasil.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, à professora Audrey Borghi eSilva, pela orientação, pela confiança em mim depositada e pela paciência em conduzir esse estudo, mesmo que à distância. Sua intensa dedicação a seu trabalho torna-o de excelência e, constantemente, aprendo com sua “ousadia” científica. Obrigada pelos ensinamentos, pelos esclarecimentos e pelo constante incentivo.

Agradeço ao professor José Alberto Neder por me receber no seu grupo de pesquisa e por ensinar o caminho rumo à excelência em pesquisa.

Agradeço a toda à equipe do Laboratório Cardiopulmonar – LaCAP – que, mesmo à distância, ajudou-me a concretizar este trabalho. Obrigada pelos bons, embora poucos, momentos de convivência. Em especial, gostaria de agradecer à amiga Milena Sperling pela contribuição direta neste trabalho e pelo “abrigo” oferecido com tanto carinho nas minhas idas à São Carlos.

Agradeço à equipe do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício – SEFICE – pela enorme contribuição nas diversas etapas deste trabalho. Sem vocês, a realização deste estudo não seria possível. Muito obrigada pela adorável e enriquecedora convivência na lida diária e pelos divertidos momentos de descontração! Todos, de alguma forma, contribuíram para meu crescimento profissional e pessoal.

Agradeço às amigas Paula Rezende Camargo e Alice Turqueto Soares pelo constante incentivo e pelas boas conversas. Em especial, à Paula, agradeço por também me receber com tanto carinho em sua casa nas minhas idas à São Carlos.

Agradeço à minha amada família. À minha mãe, Marisa, pelo constante apoio e incentivo no aprimoramento profissional. Obrigada pelo amor e pela dedicação incondicional para com todos da família. Aos meus queridos irmãos, Bruno e Daniel, e à minha cunhada Gislaíne pelo amor e incentivo. À minha vó Lena, por sempre nos fazer acreditar que tudo vai dar certo!

Agradeço às minhas amadas sobrinhas, Malu, Bruna e Fernanda, que, sem saber, traziam imensa alegria e recarregavam minhas energias!

Agradeço ao meu querido e amado marido, Felipe, por tudo! Pelo amor, pela dedicação, pela imensa paciência, pela ajuda efetiva neste trabalho, pelo constante incentivo, enfim, por acreditar no meu sonho! Agradeço também à sua família pelo apoio durante o desenvolvimento deste trabalho.

Finalmente, agradeço à Deus, força maior que sempre me ilumina e conforta e me traz forças para encarar os obstáculos que a vida nos impõe.

*“ Sentir primeiro, pensar depois
Perdoar primeiro, julgar depois
Amar primeiro, educar depois
Esquecer primeiro, aprender depois
Libertar primeiro, ensinar depois
Alimentar primeiro, cantar depois
Possuir primeiro, contemplar depois
Agir primeiro, julgar depois
Navegar primeiro, aportar depois
Viver primeiro, morrer depois”*

(Mário Quintana)

RESUMO

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), as alterações funcionais e estruturais do pulmão podem impactar negativamente na variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Além disso, a reduzida capacidade de exercício se traduz como um marcador prognóstico nesses pacientes. No entanto, ainda não estão esclarecidos 1) se o grau de comprometimento pulmonar tem impacto negativo sobre as respostas da VFC, frente a diferentes estímulos autonômicos, e 2) se o prejuízo no controle autonômico pode estar relacionado à reduzida capacidade de exercício nos pacientes com DPOC. Sendo assim, dois estudos foram realizados com o intuito de relacionar as alterações funcionais, no repouso e no exercício, com o grau de prejuízo autonômico em pacientes com DPOC. O primeiro estudo, cujo título é “Correlação entre as dinâmicas linear e não linear da frequência cardíaca e o comprometimento da função pulmonar em pacientes com DPOC”, teve como objetivo investigar se o comprometimento nos volumes pulmonares estáticos e na difusão pulmonar estaria relacionado aos índices da VFC em repouso e em resposta às mudanças posturais. Dezesesseis pacientes com diagnóstico de DPOC foram submetidos à prova de função pulmonar (espirometria, pletismografia e capacidade de difusão pulmonar ao monóxido de carbono – D_{CO}) e à coleta da VFC nas posturas supino, ortostatismo e sentado e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória (M-ASR). Nossos resultados sugerem que as respostas da VFC frente a um estímulo vagal (M-ASR) são mais evidentes. Ainda, quanto maior o comprometimento da função pulmonar pior a dinâmica da frequência cardíaca. Por fim, a redução da D_{CO} está relacionada à alterada resposta vagal nos pacientes com DPOC. O segundo estudo, intitulado “Os índices da dinâmica linear e não linear na frequência cardíaca no exercício submáximo estão relacionados com as respostas cardiorrespiratórias ao exercício máximo em pacientes com DPOC?” teve por objetivo avaliar se existe relação entre as respostas da VFC e a capacidade de exercício em pacientes com DPOC. Quinze pacientes foram submetidos aos testes de exercício cardiopulmonar incremental e de caminhada de seis minutos (TC6). A coleta da VFC feita em repouso (ortostatismo) e durante o TC6. Os resultados mostraram que as respostas da VFC no repouso e em testes simples de campo podem inferir o prejuízo funcional de pacientes com DPOC, fornecendo informações importantes acerca das limitações ventilatória e hemodinâmica destes pacientes.

Palavras-chave: volumes pulmonares estáticos; capacidade de difusão pulmonar; teste de caminhada; teste de exercício cardiopulmonar; sistema nervoso autonômico; variabilidade da frequência cardíaca.

Apoio financeiro: Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq – Brasil) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – 2009/01842-0).

ABSTRACT

In chronic obstructive pulmonary disease (COPD), functional and structural impairment of lung function can negatively impact heart rate variability (HRV); in addition, a reduced exercise capacity is an important independent prognostic marker in COPD patients. However, 1) if the degree of lung impairment negatively impacts HRV responses and 2) whether the injury of the autonomic control may be associated with reduced exercise capacity in patients with COPD remain unclear. Thus, two studies were conducted in order to verify if functional status at rest and during exercise would be related to autonomic impairment in COPD patients. In the first study, entitled "Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients," we investigated whether the impairment static lung volumes and lung diffusion capacity (DL) would be related to HRV indices in moderate-to-severe COPD. Sixteen patients with COPD underwent pulmonary function tests (spirometry, plethysmography and lung diffusion capacity for carbon monoxide - DL_{CO}). The RR interval was registered in the supine, standing and seated positions and during a respiratory sinus arrhythmia maneuver (M-RSA). Our results suggest that responses of HRV indices were more prominent during M-RSA in moderate-to-severe COPD. Moreover, greater lung function impairment was related to poorer heart rate dynamics. Finally, impaired DL_{CO} is related to an altered parasympathetic response in these patients. The second study, entitled "Are linear and nonlinear heart rate dynamics in submaximal exercise related to cardiorespiratory responses during maximal exercise in patients with COPD?", we inquired whether there is a relationship between HRV responses and exercise capacity in patients with COPD. Fifteen patients underwent incremental cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk test (6MWT). The RR interval was registered at rest (standing position) and during 6MWT. Our results showed that HRV responses at rest and during simple field tests may reflect functional impairment of COPD patients, providing important information about both ventilatory and hemodynamic inefficiency in these patients.

Key words: static lung volumes; lung diffusion capacity; 6-minute walk test; cardiopulmonary exercise testing; cardiac autonomic nervous system; heart rate variability.

Financial support: National Research Council (CNPq – Brazil) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – 2009/01842-0).

Lista de abreviaturas e siglas

% prev – porcentagem do previsto

$\Delta\dot{V}_E / \dot{V}_{CO_2}$ – relação volume minuto expirado/produção de dióxido de carbono do início ao pico do exercício

AF – banda de alta frequência

ApEn – entropia aproximada

BF – banda de baixa frequência

BF/AF – relação baixa frequência/alta frequência

bpm – batimentos por minuto

CI – capacidade inspiratória

CI/CPT – relação capacidade inspiratória/capacidade pulmonar total

CPT – capacidade pulmonar total

CRF – capacidade residual funcional

CVF – capacidade vital forçada

DAC – doença arterial coronariana

D_{CO} – capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono

DFA – análise de flutuações depurada de tendências – *detrended fluctuation analysis*

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica

DPTC6 – distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos

f – frequência respiratória

FC – frequência cardíaca

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

IC – insuficiência cardíaca

ICS – *inhaled corticosteroids* – corticosteroides inalatórios

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IMC – índice de massa corpórea

iRR – intervalo RR

LABA – *long-acting beta₂-agonist* – beta₂-agonistas de longa duração

LAMA – *long-acting anticholinergics* – anticolinérgicos de longa duração

M-ASR – manobra de arritmia sinusal respiratória

mMRC – escala de dispneia modificada do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas (*modified Medical Research Council*)

ms – milissegundos

OUES – inclinação da eficiência do consumo de oxigênio – *slope efficiency uptake oxygen*

PA – pressão arterial

PaCO₂ – pressão parcial arterial para o dióxido de carbono

PAD – pressão arterial diastólica

PaO₂ – pressão parcial arterial para o oxigênio

PAS – pressão arterial sistólica

PC – potência circulatória

PE_{máx} – pressão expiratória máxima

PI_{máx} – pressão inspiratória máxima

PV – potência ventilatória

R – taxa de troca gasosa

Raw – resistência de vias aéreas

rMSSD – raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre sucessivos iRR

SaO₂ – saturação arterial da oxihemoglobina

SD1 – desvio padrão da medida de dispersão de pontos perpendicular à linha de identidade

SD2 – desvio padrão da medida de dispersão de pontos ao longo da linha de identidade

SDNN – desvio padrão dos iRR

SEE – erro estimado da média – *standard error of the estimate*

SpO₂ – saturação periférica da oxihemoglobina

TC6 – teste de caminhada de seis minutos

TE – tempo expiratório

TECPinc – teste de exercício cardiopulmonar incremental

TI – tempo inspiratório

TOT – tempo total do ciclo respiratório

un – unidades normalizadas

VA – vias aéreas

$\dot{V}CO_2$ – produção de dióxido de carbono

VD – ventrículo direito

\dot{V}_E – volume minuto

VEF₁ – volume expiratório forçado no 1º segundo

VEF₁/CVF – relação volume expiratório forçado no 1º segundo/capacidade vital forçada

VFC – variabilidade da frequência cardíaca

$\dot{V}O_2$ – consumo de oxigênio

VPE – volumes pulmonares estáticos

VR – volume residual

VR/CPT – relação volume residual/capacidade pulmonar total

V_T – volume corrente

Lista de tabelas

Estudo I

Tabela 1. Características basais dos pacientes.....	15
--	----

Estudo II

Tabela 1. Características basais dos pacientes.....	49
--	----

Tabela 2. Variáveis funcionais no repouso e no pico de exercício.....	50
--	----

Tabela 3. Coeficientes de correlação entre os índices de VFC (no repouso e no exercício submáximo) e as variáveis obtidas no TC6.....	51
--	----

Tabela 4. Coeficientes de correlação entre a variação repouso-exercício submáximo dos índices de VFC e a DPTC6.....	52
--	----

Lista de figuras

Estudo I

Figura 1. Ilustração da prova de função pulmonar.....	16
Figura 2. Ilustração da tela de aquisição da frequência cardíaca instantânea por meio do software Polar Pro-Trainer 5TM [®] nas posturas supina, ortostática, sentada e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória.....	18
Figura 3. Ilustração da análise não linear da variabilidade da frequência cardíaca na postura supina.....	19
Figura 4. Comparação entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca entre as manobras supino-ortostatismo, supino-sentado e sentado-M-ASR.....	22
Figura 5. Correlação entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca (deltas) e as variáveis obtidas nos testes de função pulmonar.....	23
Figura 6. Correlação entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca (valores absolutos) e as variáveis obtidas nos testes de função pulmonar.....	24
Figura 7. Regressão linear.....	24

Estudo II

Figura 1. Ilustração da tela de aquisição da frequência cardíaca instantânea por meio do software Polar Pro-Trainer 5TM [®] durante o teste de caminhada de seis minutos.....	44
Figura 2. Correlação entre índices lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e as variáveis obtidas no teste de exercício cardiopulmonar incremental.....	52
Figura 3. Correlação entre índice não linear da variabilidade da frequência cardíaca e as variáveis obtidas no teste de exercício cardiopulmonar incremental.....	53
Figura 4. Correlação entre a potência circulatória e a variação do balanço simpato-vagal do repouso para o exercício submáximo.....	53

Figura 5. Correlação entre a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DPTC6) e a variação do balanço simpatovagal do repouso para o exercício submáximo.....54

SUMÁRIO

CONTEXTUALIZAÇÃO	1
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	4
ESTUDO I – Correlação entre as dinâmicas linear e não linear da frequência cardíaca e o comprometimento da função pulmonar em pacientes com DPOC.....	9
Resumo	10
Introdução	11
Métodos	12
Resultados	20
Discussão	25
Referências bibliográficas	31
ESTUDO II – Os índices da dinâmica linear e não linear na frequência cardíaca no exercício submáximo estão relacionados com as respostas cardiorrespiratórias ao exercício máximo em pacientes com DPOC?	37
Resumo	38
Introdução	39
Métodos	41
Resultados	48
Discussão	54
Referências bibliográficas	60
CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
APÊNDICES.....	66
Apêndice I – Resumo do artigo submetido ao periódico <i>International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	66
Apêndice II – Termo de consentimento livre e esclarecido	68
ANEXOS	71
Anexo I – Carta de submissão do artigo ao periódico <i>International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	71
Anexo II – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	73
Anexo III - Escala de dispneia modificada do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas (<i>modified Medical Research Council – mMRC</i>)	75

CONTEXTUALIZAÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se por presença de limitação ao fluxo aéreo, usualmente progressiva e associada à resposta inflamatória das vias aéreas (VA) frente a partículas ou gases nocivos¹. As alterações estruturais e o estreitamento das VA, decorrentes do heterogêneo processo inflamatório no parênquima e na vasculatura pulmonares, levam à redução no volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁). Em adição, a destruição do parênquima pulmonar reduz o recolhimento elástico dos pulmões, contribuindo para a limitação ao fluxo aéreo. Associados, progressivamente ocorre aprisionamento de ar durante a expiração, resultando em hiperinsuflação pulmonar².

Sendo a DPOC uma doença complexa, suas manifestações patofisiológicas podem não ser adequadamente avaliadas pela espirometria simples³. Neste contexto, medidas dos volumes pulmonares, da resistência de VA e da difusão pulmonar adicionam informação valiosa sobre a homogeneidade da ventilação pulmonar bem como fornecem dados acerca do prognóstico e da mortalidade em pacientes com DPOC⁴⁻⁶.

Adicionalmente, a avaliação da capacidade de exercício, em sujeitos com DPOC, traduz-se como importante determinante do estado de saúde e um marcador prognóstico independente⁷. As anormalidades na mecânica pulmonar têm sido entendidas como o mecanismo limitante à tolerância ao exercício por esses pacientes. Por meio de um processo chamado “hiperinsuflação dinâmica”, durante o exercício, ocorre o aprisionamento de ar nos pulmões, na medida em que há aumento da frequência respiratória e declínio do tempo expiratório⁷⁻¹⁰. Portanto, há desvantagem mecânica, maior gasto energético e menor eficiência muscular respiratória, conforme a ventilação se aproxima dos altos volumes pulmonares. Além disso, caso haja hiperinsuflação em

repouso, a reserva ventilatória encontra-se diminuída para as situações em que houver aumento da demanda, como, por exemplo, durante o exercício¹¹⁻²¹.

Ainda, as anormalidades na mecânica pulmonar em pacientes com DPOC podem acarretar efeitos cardiocirculatórios negativos²². O excessivo aumento nas pressões abdominal, pleural e alveolar pode reduzir o retorno venoso, reduzindo a pré carga do ventrículo direito e aumentando a pós carga de ambos os ventrículos^{23, 24}. A hiperinsuflação, ao causar aumento das pressões alveolares, leva à compressão dos capilares e arteríolas pulmonares, aumentando a resistência vascular pulmonar e reduzindo a fração de ejeção do ventrículo direito. Além disso, pode provocar compressão mecânica nas câmaras cardíacas e diminuir a complacência das mesmas. Portanto, os volumes diastólico final, sistólico final e sistólico do ventrículo esquerdo também se tornam menores²⁵⁻³².

Sabe-se que a obstrução de VA apresenta-se como fator de risco para injúria cardíaca, sendo que, já em pacientes com DPOC moderado (VEF₁ de 50% a 80%), devido à presença de inflamação sistêmica, pequenas reduções no VEF₁ podem aumentar o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares em duas a três vezes³³. Por sua vez, o equilíbrio autonômico depende de complexa interação entre o barorreflexo arterial, o ergorreflexo, o reflexo de estiramento pulmonar e os quimiorreceptores central e periférico³⁴. Em pacientes com doenças respiratórias, o elevado trabalho respiratório pode causar estimulação de metaboceptores locais e levar à hiperativação simpática, assim como o reflexo de insuflação pulmonar, mediado pelo aferente vagal, também pode alterar a atividade simpática³⁵.

Diversos estudos³⁶⁻³⁹ evidenciaram que o sistema nervoso autonômico cardíaco, em pacientes com DPOC, opera em nível saturado, ou seja, respostas aos estímulos vagal e

simpático são deprimidas. Desta forma, comparado a um indivíduo saudável, pacientes com DPOC apresentam inabilidade em ajustar-se frente a diferentes estímulos autonômicos cardíacos (simpáticos e parassimpáticos). Ainda não está esclarecido se o grau de comprometimento pulmonar – verificado por meio dos testes de função pulmonar completa (espirometria, medida de volumes pulmonares e difusão pulmonar) – correlaciona-se com o grau de prejuízo autonômico de pacientes com DPOC. Além disso, visto que mudanças nos padrões da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) fornecem indicador sensível e antecipado de comprometimento da saúde⁴⁰, até o momento também não está claro se tais (des)ajustes autonômicos podem estar relacionados à reduzida capacidade de exercício do indivíduo com DPOC.

Sendo assim, dois estudos foram realizados com enfoque 1) na relação entre a função pulmonar completa e avaliação da VFC frente a diferentes posturas e 2) na relação entre capacidade funcional no exercício e avaliação do controle autonômico cardíaco na transição repouso-exercício. O primeiro estudo, intitulado “Correlação entre as dinâmicas linear e não linear da frequência cardíaca e o comprometimento da função pulmonar em pacientes com DPOC” foi submetido à avaliação do corpo editorial do periódico *International Journal of Chronic Obstruvtive Pulmonary Disease* (**Apêndice I e Anexo I**). Já o segundo estudo, cujo título é “Os índices da dinâmica linear e não linear na frequência cardíaca no exercício submáximo estão relacionadas com as respostas cardiorrespiratórias ao exercício máximo em pacientes com DPOC?” será posteriormente submetido ao corpo editorial de um periódico científico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2014. Em www.goldcopd.org (acesso em 15 de outubro de 2014).
2. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (4): 347–365.
3. O'Donnell DE, Laveneziana P, Neder JA. Lung function. *Eur Respir Monogr* 2013; 62: 127-145.
4. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, Berdel D, Köhler D, Magnussen H, Marek W, Mitfessel H, Rasche K, Rolke M, Worth H, Jörres RA, Working Group for Body Plethysmography of the German Society for Pneumology and Respiratory Care. Body plethysmography and its principles and clinical use. *Respiratory Medicine* 2011; 105: 959-971.
5. Casanova C, Cote C, Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, Celli BR. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591–597.
6. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, Smith C, Kelly JL, Ward SP, Polkey MI, Hopkinson NS. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; 42: 616–625.
7. Calverley PM. Dynamic hyperinflation: is it worth measuring? *Proc Am Thorac Soc.* 2006 3(3):239-44.
8. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest.* 1999 116(2):488-503.
9. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JLC, et al. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol.* 1980;49:511–5.

10. O'Donnell DE, Reville SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:770–7.
11. Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:723-9.
12. Vogiatzis I, Terzis G, Stratakos G, Cherouveim E, Athanasopoulos D, Spetsioti S, Nasis I, Manta P, Roussos C, Zakynthinos S. Effect of pulmonary rehabilitation on peripheral muscle fiber remodeling in patients with COPD in GOLD stages II to IV. *Chest.* 2011 Sep;140(3):744-52.
13. Vogiatzis I, Stratakos G, Athanasopoulos D, Georgiadou O, Golemati S, Koutsoukou A, Weisman I, Roussos C, Zakynthinos S. Chest wall volume regulation during exercise in COPD patients with GOLD stages II to IV. *Eur Respir J.* 2008 Jul;32(1):42-52.
14. Georgiadou O, Vogiatzis I, Stratakos G, Koutsoukou A, Golemati S, Aliverti A, Roussos C, Zakynthinos S. Effects of rehabilitation on chest wall volume regulation during exercise in COPD patients. *Eur Respir J.* 2007 Feb;29(2):284-91.
15. Vogiatzis I, Nanas S, Kastanakis E, Georgiadou O, Papazahou O, Roussos Ch. Dynamic hyperinflation and tolerance to interval exercise in patients with advanced COPD. *Eur Respir J.* 2004 Sep;24(3):385-90.
16. Vogiatzis I, Aliverti A, Golemati S, Georgiadou O, Lomauro A, Kosmas E, Kastanakis, Roussos C. Respiratory kinematics by optoelectronic plethysmography during exercise in men and women. *Eur J Appl Physiol.* 2005 Mar;93(5-6):581-7.
17. Neder JA, Jones PW, Nery LE, Whipp BJ. Determinants of the exercise endurance capacity in patients with COPD: the power-duration relationship. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000 162:497-504.
18. Berton DC, Reis M, Siqueira AC, Barroco AC, Takara LS, Bravo DM, Andreoni S, Neder JA. Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir Med.* 2010 Sep;104(9):1288-96.

19. Neder JA, Fuld JP, Overend T, Thirlwell J, Carter R, Stevenson R, Ward SA. Effects of formoterol on exercise tolerance in severely disabled patients with COPD. *Respir Med.* 2007 Oct;101(10):2056-64.
20. Oliveira C, Carrascosa CR, Borghi-Silva A, Berton DC, Queiroga F Jr, Ferreira EM, Nery LE, Neder JA. Influence of respiratory pressure support on hemodynamics and exercise tolerance in patients with COPD. *Eur J Appl Physiol.* 2010 Jul;109(4):681-9.
21. Carrascosa CR, Oliveira CC, Borghi-Silva A, Ferreira EM, Maya J, Queiroga F Jr, Berton DC, Nery LE, Neder JA. Haemodynamic effects of proportional assist ventilation during high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2010 Nov;15(8):1185-91.
22. Aliverti A, Macklem PT. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration* 2001;68(3):229-39.
23. Cassidy SS, Mitchell JH. Effects of positive pressure breathing on right and left ventricular preload and afterload. *Fed Proc.* 1981 40(8):2178-81.
24. Scharf SM. Cardiovascular effects of airways obstruction. *Lung.* 1991 169(1):1-23.
25. Robotham JL, Lixfeld W, Holland L, MacGregor D, Bryan AC, Rabson J. Effects of respiration on cardiac performance. *J Appl Physiol.* 1978 44(5):703-9.
26. Nobrega AC, Williamson JW, Araujo CG, Friedman DB. Heart rate and blood pressure responses at the onset of dynamic exercise: effect of Valsalva manoeuvre. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1994 68(4):336-40.
27. Aliverti A, Dellaca RL, Lotti P, Bertini S, Duranti R, Scano G, Heyman J, Lo Mauro A, Pedotti A, Macklem PT. Influence of expiratory flow-limitation during exercise on systemic oxygen delivery in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2005 95(2-3):229-42.
28. Stark-Leyva KN, Beck KC, Johnson BD. Influence of expiratory loading and hyperinflation on cardiac output during exercise. *J Appl Physiol.* 2004 96(5):1920-7.
29. Miller JD, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA. Effects of augmented respiratory muscle pressure production on locomotor limb venous return during calf contraction exercise. *J Appl Physiol.* 2005 99(5):1802-15.

30. Miller JD, Hemauer SJ, Smith CA, Stickland MK, Dempsey JA. Expiratory threshold loading impairs cardiovascular function in health and chronic heart failure during submaximal exercise. *J Appl Physiol.* 2006 101(1):213-27.
31. Potter WA, Olafsson S, Hyatt RE. Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in patients with obstructive lung disease. *J. Clin. Invest.* 1971 50: 910-919.
32. Saito S, Miyamoto K, Nishimura M, Aida A, Saito H, Tsujino I, Kawakami Y. Effects of inhaled bronchodilators on pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in patients with COPD. *Chest.* 1999 115(2):376-82.
33. Sin DD, Paul Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003; 107: 1514-1519.
34. Malliani A, Montano N. Emerging excitatory role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions. *Hypertension.* 2002; 39: 63-68.
35. Heindl S, Lehnert M, Criée C, Hasenfuss G, Andreas A. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 597–601.
36. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, Levi G. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 106: 1432-1437.
37. Pagani M, Lucini D, Pizzinelli P, Sergi M, Mela GS, Malliani A. Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on RR interval variability. *Journal of the Autonomic Nervous System* 1996; 59: 125-132.
38. Reis MS, Deus AP, Simoes RP, Aniceto IA, Catai AM, Borghi-Silva A. Autonomic control of heart rate in patients with chronic cardiorespiratory disease and in healthy participants at rest and during a respiratory sinus arrhythmia maneuver. *Rev Bras Fisioter* 2010; 14: 106–113.
39. Pantoni CBF, Reis MS, Martins LEB, Catai AM, Costa D, Borghi-Silva A. Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Fisioter* 2007; 11(1): 35-41.

40. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. Rev Bras Cir Cardiovasc 2009; 24(2): 205-217.

ESTUDO I

**CORRELAÇÃO ENTRE AS DINÂMICAS LINEAR E NÃO LINEAR DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA E O COMPROMETIMENTO DA FUNÇÃO
PULMONAR EM PACIENTES COM DPOC**

Resumo

Contextualização: Na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), as alterações estruturais e funcionais pulmonares podem impactar negativamente na variabilidade da frequência cardíaca (VFC); entretanto, ainda não está esclarecido se os volumes pulmonares estáticos (VPE) e a capacidade de difusão pulmonar (D) podem repercutir de forma negativa sobre as respostas da VFC. **Objetivo:** Investigar se o comprometimento dos VEP e da D estão relacionados aos índices da VFC em pacientes com DPOC moderada-grave. **Métodos:** Dezesseis homens sedentários com DPOC foram envolvidos neste estudo. Os gases sanguíneos no repouso, os VEP e a D para o monóxido de carbono (D_{CO}) foram medidos. O intervalo RR (iRR) foi registrado nas posturas supino, em ortostatismo, sentado (10 minutos em cada uma) e durante 4 minutos da manobra de arritmia sinusal respiratória (M-ASR). Delta nos índices (Δ ; $\Delta_{supino-ortostatismo}$ e $\Delta_{supino-M-ASR}$) desvio padrão dos iRR (SDNN), baixa frequência (BF, unidades normalizadas – un) e alta frequência (AF, un), SD1, SD2, alfa1, alfa2 e entropia aproximada (ApEn) foram calculadas. **Resultados:** Δ das variáveis AF, BF, SD1, SD2, alfa1, alfa2 e ApEn se correlacionaram significativamente com o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1), D_{CO} , resistência de vias aéreas (Raw), volume residual (VR) e relações capacidade inspiratória/capacidade pulmonar total (CI/CPT) e VR/CPT. Foram observadas associações moderadas significativas entre a razão BF/AF vs. capacidade residual funcional (CRF, %), $r=0.53$; razão BF/AF vs. VR, %, $r=0.52$; AF vs. CRF, %, $r=0.53$ ($p<0.05$). A análise de regressão linear mostrou que $\Delta iRR_{supino-M-ASR}$ se relaciona independentemente com D_{CO} ($r=-0.77$, $r^2=0.43$, $p<0.05$). **Conclusão:** As respostas dos índices da VFC foram mais evidentes durante a M-ASR em pacientes com DPOC moderada-grave. Além disso, maior comprometimento pulmonar se relacionou com pior dinâmica da frequência cardíaca. Por fim, nesses pacientes, a reduzida D_{CO} correlaciona-se com a resposta parassimpática alterada.

Palavras-chave: capacidade de difusão pulmonar; volumes pulmonares estáticos, hiperinsuflação em repouso; doença pulmonar obstrutiva crônica; variabilidade da frequência cardíaca; sistema nervoso autonômico.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se por ser uma complexa desordem com manifestações fisiopatológicas diversas¹ e a quarta causa mundial de morte². Os sintomas respiratórios e os prejuízos na função pulmonar, tais como redução no volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁), são preditores estabelecidos de doença arterial coronariana, arritmias ventriculares e mortalidade cardiovascular³⁻⁶. Além disso, pacientes com DPOC apresentam desbalanço autonômico característico, evidenciado pela anormal redução nas variações da frequência cardíaca⁷.

Sabe-se que o controle do sistema nervoso autonômico em pacientes com DPOC opera em nível saturado; portanto, respostas aos estímulos simpático e parassimpático são reduzidas⁷. De fato, foi descrito previamente que a modulação excitatória do nó sinoatrial bem como a modulação respiratória estão atenuadas, sendo esta provavelmente influenciada pelo aumento no volume residual (VR)⁸. Ainda, o debilitado controle autonômico cardíaco está associado à fraqueza muscular respiratória⁹ e à redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), esta observada durante a manobra de arritmia sinusal respiratória (M-ASR), a qual se caracteriza como um estímulo parassimpático. Tal resposta pode estar associada com alterações na complacência e no reflexo de estiramento pulmonares em pacientes com doenças cardiopulmonares¹⁰ e em indivíduos saudáveis¹¹. Além disso, a DPOC leva à ativação neuro-humoral, conforme evidenciado pela pronunciada ativação simpática periférica (por meio da microneurografia do nervo tibial) e reduzida sensibilidade barorreflexa¹².

Por um lado, os testes de função pulmonar são amplamente usados para acessar a eficácia de tratamentos em pacientes com DPOC e medidas como a capacidade inspiratória (CI) fornecem importantes subsídios para entender sintomas comuns como

a dispneia¹. Técnicas como a pletismografia de corpo inteiro evidenciam valiosas informações sobre alterações heterogêneas que ocorrem nos pacientes com DPOC e que não são devidamente acessadas pela espirometria simples¹³. Casanova et al¹⁴, Zaman et al¹⁵ and Albuquerque et al¹⁶ demonstraram que a redução da relação CI/capacidade pulmonar total (CPT) constitui importante preditor de mortalidade, exacerbação e reduzida capacidade máxima de exercício. Além do mais, medidas do fator de transferência fornece informação prognóstica adicional¹⁷. Por outro lado, as informações disponíveis na literatura sobre a relação entre as variáveis obtidas nos testes de função pulmonar e os índices da VFC em pacientes com DPOC ainda são conflitantes. Por exemplo, Camillo et al¹⁸ não evidenciaram correlações entre a VFC em repouso e a severidade da doença (verificada por meio da espirometria simples) enquanto um outro estudo piloto demonstrou que pacientes com DPOC moderada a grave apresentam modulação autonômica cardíaca alterada, a qual está relacionada ao grau de comprometimento da função pulmonar¹⁹.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi investigar se o comprometimento da função pulmonar, especialmente naquelas variáveis obtidas por meio da medida dos volumes pulmonares estáticos (VPE) e da capacidade de difusão pulmonar ao monóxido de carbono (D_{CO}), estaria relacionado aos índices lineares e não lineares da VFC em pacientes com DPOC moderada-grave. Nossa hipótese foi a de que quanto maior a gravidade da DPOC maior seria o prejuízo autonômico cardíaco.

Métodos

Sujeitos

Dezesseis homens sedentários com DPOC relacionada ao cigarro² foram envolvidos neste estudo clínico, observacional, transversal. Todos os pacientes foram

avaliados pelo mesmo médico pneumologista num ambulatório especializado e, antes do estudo, receberam tratamento clínico otimizado (**Tabela 1**). Todos os pacientes apresentaram diagnósticos clínico e espirométrico de DPOC (VEF_1 /capacidade vital forçada (CVF) < 0.7 e VEF_1 pós broncodilatador $< 80\%$ previsto), em estágios II, III ou IV². Os voluntários também relatavam dispneia crônica, de acordo com a escala de dispneia modificada do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas (*modified Medical Research Council – mMRC*) (**Anexo III**). Além disso, os mesmos não poderiam ter tido episódios de descompensação no mês anterior ao início do estudo nem ter participado de programas de atividade física regular nos últimos seis meses anteriores ao início do estudo. Os critérios de exclusão incluíram oxigenoterapia domiciliar, diabetes mellitus tipo I ou tipo II não controlada, doença vascular periférica, limitações neurológicas que impedissem a participação no protocolo, hipertensão arterial sistêmica não controlada, outras doenças respiratórias concomitantes, alcoolismo atual, uso de teofilina e história de arritmias cardíacas ou potenciais alterações eletrocardiográficas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo, São Paulo, Brasil (parecer nº 473.529/2013) (**Anexo II**), e todos os pacientes foram previamente informados sobre os objetivos, procedimentos experimentais e potenciais riscos do estudo. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento antes do início do estudo.

Desfechos principais

Os pacientes foram submetidos aos procedimentos deste estudo num ambulatório. O principal desfecho foi a relação entre ambos aprisionamento de ar e reduzida capacidade de difusão pulmonar e os índices parassimpáticos da VFC. O desfecho secundário incluiu as respostas da VFC frente às mudanças posturais.

Protocolo

Todos os pacientes foram submetidos a uma abrangente avaliação, dividida em dois dias: 1) avaliação clínica com o médico pneumologista e com o fisioterapeuta, seguida de testes de função pulmonar (coleta de sangue arterial para análise de gases sanguíneos em repouso, espirometria, medidas de VPE, D_{CO} e pressões inspiratória e expiratória máximas – $PI_{máx}$ e $PE_{máx}$, respectivamente) e ecodopplercardiografia; 2) coleta da VFC em repouso (posturas supina, ortostática, sentada e durante a M-ASR, nesta sequência).

Descrição das principais medidas

Todos os pacientes foram avaliados no mesmo período do dia, a fim de evitar a influência das alterações circadianas, e foram instruídos a absterem-se de caféina e bebidas alcoólicas e a não realizar exercício no dia prévio à coleta de dados.

Função pulmonar: a espirometria, o fator de transferência e os VEP foram medidos (1085 ELITE DTM, Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, USA) de acordo com os consensos das Sociedades Americana e Europeia do Tórax – American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)²⁰⁻²² (**Figuras 1A e 1B**) Valores de referência foram previamente descritos²³⁻²⁵. As medidas da $PI_{máx}$ e $PE_{máx}$ (1085 ELITE DTM, Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, USA) foram feitas partindo do VR e da CPT, respectivamente²⁶. A coleta de sangue arterial (artéria radial) para análise das pressões parciais de O_2 e dióxido de carbono (CO_2) (respectivamente, PaO_2 e $PaCO_2$, mmHg) foi feita de acordo com o procedimento padrão²⁷.

Tabela 1. Características basais dos pacientes

	DPOC (n=16)
Demográficas	
Idade, anos	66.3±8.4
Gênero, masculino/feminino, n	16/0
IMC, kg/m ²	24.7±4.2
Raça, (caucasiano/outras)	16/0
Ecodopplercardiograma	
FEVE, %	67.1±4.4
VD diâmetro, mm	22.2±3.4
DDVE, normal/tipo I, n (%)	1 (0.06)/15 (0.94)
BNP, pg/ml	17.3±18.7
mMRC, 1/2/3, n (%)	10 (62.5)/5 (31.3)/1 (6.3)
Tabagismo, nunca/ex/actual	0/16/0
anos/maço	48.0±26.9
Função pulmonar	
Capacidade vital forçada, % prev	92.6±21.1
VEF ₁ , % prev	53.9±19.7
VEF ₁ /capacidade vital forçada	44.0±10.8
Capacidade pulmonar total, % prev	113.8±16.6
Capacidade inspiratória, % prev	88.5±24.8
CI/CPT	0.36±0.09
Volume residual, % prev	164.6±40.3
VR/CPT	0.48±0.08
Raw, (cmH ₂ O/L/s)	3.5±1.2
D _{CO} , % prev	54.3±20.6 [#]
PI _{máx} (cmH ₂ O/% prev)	-92±32/92±30
PE _{máx} (cmH ₂ O/% prev)	126±30/112±24
PaO ₂ , mmHg	70.2±6.3
PaCO ₂ , mmHg	37.1±4.7
SaO ₂ , %	93±2
Principais comorbidades, n (%)	
Hipertensão	9 (56.3)
Diabetes tipo II	3 (18.8)
Hipercolesterolemia	5 (31.3)
Apneia obstrutiva do sono	2 (12.5)
Doença renal crônica	13 (81.3)
Osteoporose	2 (12.5)
Fibrilação atrial crônica	1 (6.3)
DAC	1 (6.3)
Refluxo gastroesofágico	1 (6.3)
Alcoolismo, ex/actual	5 (31.3)/0
Terapia, n (%)	
LABA	1 (6.3)
LABA + ICS	5 (31.3)
LABA + ICS + LAMA	9 (56.3)
LABA + LAMA	1 (6.3)
Beta-bloqueadores	0
IECA	6 (37.5)
Amlodipina	5 (31.3)
Espironolactona	1 (6.3)
Diltiazem	1 (6.3)
Amiodarona	1 (6.3)
Furosemida	1 (6.3)
Hidroclorotiazida	6 (37.5)
Aspirina	2 (12.5)
Estatina	5 (31.3)
Metformina	3 (18.8)
Outros hipoglicemiantes	1 (6.3)
Warfarina	1 (6.3)

IMC=índice de massa corpórea; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VD=ventrículo direito; DDVE=disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; BNP=peptídeo natriurético tipo B; mMRC=modified Medical Research Council – escala de dispneia do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas modificada; VEF₁=volume expiratório forçado no 1º segundo; CI/CPT=relação capacidade inspiratória/capacidade pulmonar total; Raw=resistência de vias aéreas; D_{CO}=capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono; PI_{máx}=pressão inspiratória máxima; PE_{máx}=pressão expiratória máxima; PaO₂=pressão parcial arterial para o oxigênio; PaCO₂=pressão parcial arterial para o dióxido de carbono; SaO₂=saturação arterial da oxihemoglobina DAC=doença arterial coronariana; LABA=long-acting beta₂-agonist – beta₂-agonistas de longa duração; ICS= inhaled corticosteroids – corticosteroides inalatórios; LAMA= long-acting anticholinergics – anticolinérgicos de longa duração; IECA=inibidor da enzima de conversão da angiotensina. #=treze pacientes foram capazes de atingir critérios aceitáveis para o teste de D_{CO}.



Figura 1. Ilustração da prova de função pulmonar. A) espirometria; B) pletismografia de corpo inteiro.

Ecodopplercardiografia: todos os indivíduos foram submetidos a um ecocardiograma 2D por meio do sistema de ecocardiografia IE33 (Philips, Andover, Massachusetts), com um transdutor de matriz 2-5 MHz, sob monitorização eletrocardiográfica contínua, e software de doppler tecidual. Os pacientes, sempre avaliados pelo mesmo médico, foram posicionados em decúbito lateral esquerdo. A quantificação das câmaras foi realizada de acordo com a Sociedade Americana de Ecocardiografia – American Society of Echocardiography²⁸.

Peptídeo natriurético tipo B (BNP): amostras de sangue foram obtidas no primeiro dia de avaliação e os níveis plasmáticos de BNP foram dosados por meio do método imunoensaio por quimioluminescência.

Aquisição do intervalo R-R (iRR): o registro do iRR foi feito por meio do sistema Polar® (Polar® S810i, Kempele, OL, Finlândia), com o voluntário em repouso

(supino, ortostatismo, sentado, 10 minutos em cada postura) e durante a M-ASR (4 minutos, na postura sentada). Nesta manobra, os pacientes foram orientados a realizar uma série de inspirações e expirações profundas e lentas, com variação do volume pulmonar desde a CPT até o VR. Cada ciclo respiratório durou 10 segundos (5 segundos de inspiração, 5 segundos de expiração). Os voluntários foram guiados pelo comando verbal do pesquisador na tentativa de manter a frequência respiratória em seis respirações por minuto, na qual se espera induzir a máxima ASR¹⁰. Uma faixa elástica (Polar T31 transmitter, Polar Electro, Kempele, Finland) foi colocada no tórax do paciente, ao nível do terço inferior do esterno. Esta cinta contém um case com eletrodos para captação da frequência cardíaca (FC), uma unidade de processamento eletrônico e um transmissor de campo magnético. Portanto, os sinais de FC são continuamente transmitidos ao receptor Polar Advantage via campo eletromagnético²⁹. Todos os dados foram transferidos ao computador por meio do software Polar Pro-Trainer 5TM® (**Figura 2**).

Análise da VFC: a VFC foi analisada por meio do software Kubius HRV® (MATLAB, version 2.1, Kuopio, Finland). O período total de coleta dos iRR foi examinado e, para análise, foi selecionado o segmento mais estável, sem ruídos (ie, sem batimentos ectópicos, eventos arrítmicos, dados faltantes e/ou artefatos). O trecho mais estável deveria conter pelo menos 256 pontos³⁰. Foram feitas análises nos domínios do tempo e da frequência, bem como análise não-linear, dos dados coletados em repouso, nas posturas supina, ortostática e sentada e durante a M-ASR. Para a análise linear no domínio do tempo, foram obtidos os valores da média dos iRR (ms), do desvio padrão dos iRR (SDNN, ms) e da raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre sucessivos iRR (rMSSD, ms). Baixa frequência (BF) e alta frequência (AF), ambos expressos em unidades normalizadas (u.n.), incluíram os índices de VFC no domínio da

frequência. Além disso, a relação BF/AF foi calculada para verificar o balanço simpátovagal²⁸. A análise não linear da VFC foi feita a partir dos índices SD1 (desvio padrão da medida de dispersão de pontos perpendicular à linha de identidade, ms), SD2 (desvio padrão da medida de dispersão de pontos ao longo da linha de identidade, ms), alfa1 e alfa2 (respectivamente, flutuações de curto e longo prazo da análise de flutuações depurada de tendências – *detrended fluctuation analysis*, DFA) (**Figura 3**) e entropia aproximada (ApEn). O índice SD1 está relacionado à atividade parassimpática, enquanto o SD2 reflete a variabilidade total. Alfa1 e alfa2 são índices usados para quantificar a propriedade fractal de série temporal dos iRR e, em condições saudáveis, o valor de alfa1 deve estar próximo de 1 e ser maior que o de alfa2³¹. Por sua vez, a ApEn detecta mudanças numa série temporal e fornece um número não negativo para a série, sendo que maiores valores indicam dados de maior complexidade³². Além disso, na tentativa de verificar as respostas devido às mudanças posturais, os índices da VFC também foram expressos em *delta* (Δ) (Δ supino-sentado=índice da VFC na postura supina *menos* índice da VFC na postura sentada; Δ supino-M-ASR=índice da VFC na postura supina *menos* índice da VFC durante a M-ASR; e Δ sentado-M-ASR=índice da VFC na postura sentada *menos* índice da VFC durante a M-ASR).

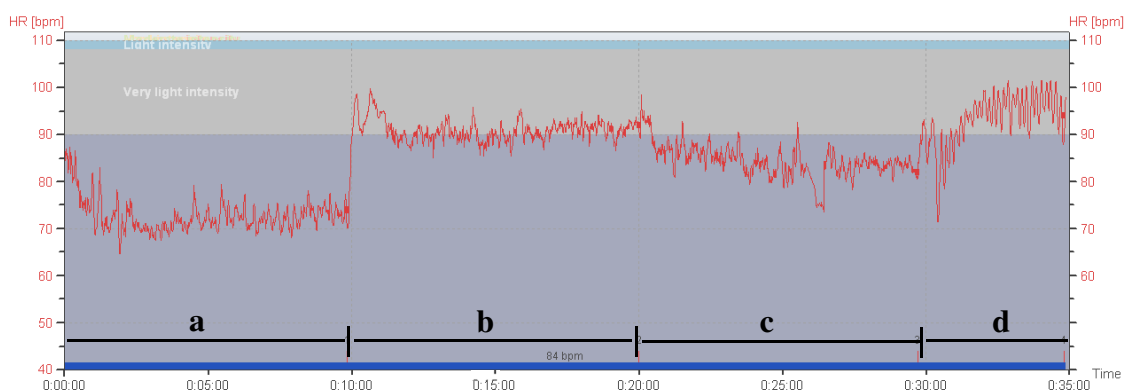


Figura 2. Ilustração da tela de aquisição da frequência cardíaca instantânea por meio do software Polar Pro-Trainer 5TM[®] nas posturas supina (a), ortostática (b), sentada (c) e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória (d).

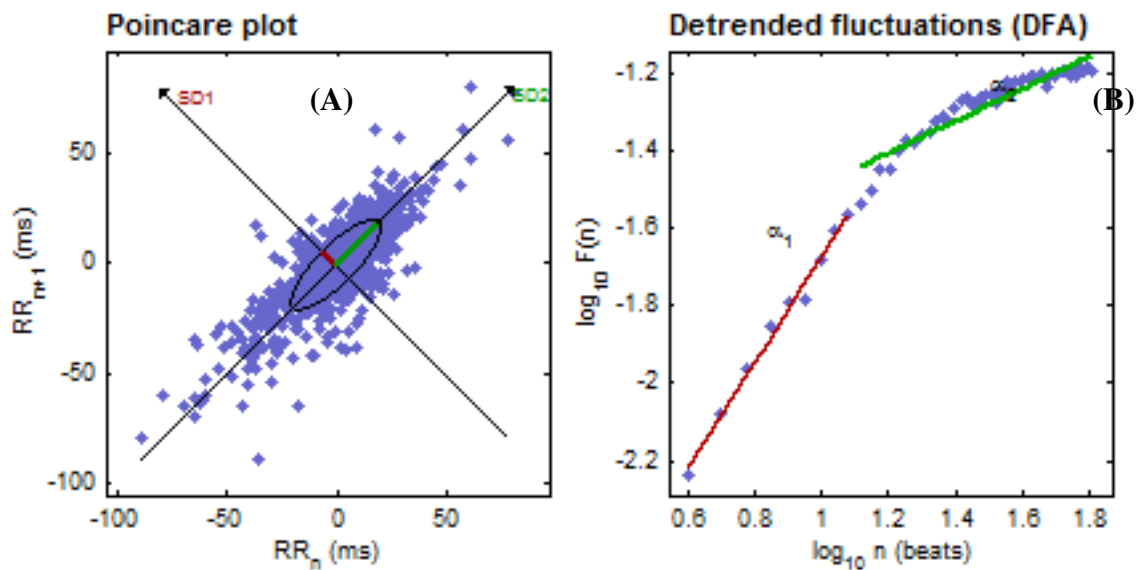


Figura 3. Ilustração da análise não linear da variabilidade da frequência cardíaca na postura supina. A) análise de Poincaré – índices SD1 e SD2; B) análise de flutuações depuradas de tendências – *detrended fluctuation analysis* (DFA). Vide texto para mais detalhes.

Análise estatística

O tamanho da amostra para este estudo foi estimado a partir da análise de correlação entre os índices da VFC e a função pulmonar. Para atingir 80% de chance de detectar uma associação moderada ($r \geq 0.6$), com erro tipo I (α) de 0.05, o cálculo do poder indicou uma amostra de 16 pacientes³³. Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão e todas as análises estatísticas foram conduzidas com nível de significância de 95%. De acordo com a distribuição da variável, o teste Kruskal-Wallis H, com pos hoc Mann-Whitney, foi usado para avaliar diferenças entre os deltas dos índices da VFC. O coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman foi usado para testar a associação entre as variáveis. Considerou-se a magnitude da correlação a partir do seguinte esquema de classificação para os valores de r : 0.26 to 0.49 – baixa ou fraca; 0.50 a 0.69 – moderada; 0.70 a 0.89 – forte ou alta; 0.90 a 1.0 – muito alta³⁴. Análise de regressão linear foi feita para identificar o preditor independente de comprometimento

da função pulmonar em pacientes com DPOC. Para a análise estatística, foi utilizado o software SPSS versão 17.0 (SPSS, Inc., Chicago IL).

Resultados

Características gerais

Vinte e seis pacientes de um ambulatório especializado em DPOC (amostra de conveniência), na Universidade Federal de São Paulo, foram recrutados. Dez não preencheram os critérios de inclusão [(oxigenoterapia domiciliar (1), exacerbação respiratória recente (4), alcoolismo atual (1), participa de programa de reabilitação pulmonar (1) e recusa em participar do estudo (3)]. As características basais dos voluntários incluídos no estudo estão apresentadas na **Tabela 1**. Todos os pacientes envolvidos neste estudo eram ex-fumantes (48.0 ± 26.9 anos/maço) e apresentaram valores normais de fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($67.1 \pm 4.4\%$), sem alterações no diâmetro do ventrículo direito (22.2 ± 3.4 mm). A maior parte dos pacientes (94%) apresentaram disfunção diastólica do ventrículo esquerdo tipo I (alteração de relaxamento) e níveis plasmáticos de BNP de 17.3 pg/ml em média. A maioria dos pacientes (62.5%) apresentaram escala de dispneia mMRC em valor 1 e a comorbidade mais presente nesta amostra de pacientes foi doença renal crônica (81.3%). Com relação ao tratamento medicamentoso, a maior parte dos pacientes recebeu terapia respiratória combinada (n=9).

Função pulmonar

Três pacientes não foram capazes de atingir critérios aceitáveis no teste de D_{CO} . A média do VEF_1 foi de 53.9 ± 19.7 (%) com abrangência dos estágios II-IV do GOLD. Os voluntários apresentaram leve redução da D_{CO} e aumento da resistência de vias

aéreas (Raw), com evidência de aprisionamento de ar. Todos os pacientes apresentaram força muscular respiratória normal e normoxemia (**Tabela 1**).

Índices da VFC durante as mudanças posturais

Comparações entre os índices da VFC durante as mudanças posturais (Δ supino-ortostatismo, Δ supino- sentado e sentado M-ASR) estão apresentados na **Figura 4**. Os pacientes com DPOC apresentaram significativas mudanças nos índices da VFC nos domínios de tempo e da frequência (Δ SDNN, Δ rMSSD, Δ BF un, Δ AF un) e naqueles não lineares (Δ SD1, Δ SD2, Δ alfa1, Δ alfa2, Δ ApEn), quando respostas devido às mudanças posturais foram comparadas (Δ supino-ortostatismo vs Δ sentado-M-ASR and Δ supino-sentado vs Δ sentado-M-ASR; $p < 0.05$).

Associação entre a função pulmonar e os índices da VFC

Diversas associações moderadas estatisticamente significativas, entre os índices da VFC (Δ) e variáveis obtidas a partir dos testes de função pulmonar, estão apresentadas na **Figura 5**. Ambos os deltas (linear, AF un; e não lineares, SD1, SD2, alfa1) se correlacionaram com a espirometria simples (VEF_1 , L), D_{CO} (%) e pletismografia de corpo inteiro [Raw (cmH₂O/L/s), VR (%), CI/CPT e VR/CPT). Ainda, os valores absolutos dos índices lineares da VFC em repouso (sentado) mostraram correlações estatisticamente significativas com as variáveis do teste de função pulmonar (BF/AF vs capacidade residual funcional – CRF, %, $r=0.53$; BF/AF vs VR, %, $r=0.52$; AF un vs CRF, %, $r=-0.53$; $p < 0.05$) (**Figura 6**). Em adição, foram observadas correlações estatisticamente significativas, que variaram de 0.50 a 0.59, entre VEF_1 (L), volumes pulmonares estáticos [VR(%), CRF (%), CI/CPT e VR/CPT] e D_{CO} (%) e os índices lineares e não lineares da VFC (Δ) [BF (ms), BF (un), RMSSD (ms), razão BF/AF, AF (un)] (não apresentados nas figuras 5 e 6). Além disso, a análise de regressão linear revelou que Δ iRR sentado-M-ASR (ms) foi independente

relacionado à D_{CO} (%) nessa coorte de pacientes com DPOC [$r=-0.77$, $r^2=0.43$, $p<0.05$, erro estimado da média (*standard error of the estimate*, $SEE=16.3$; $D_{CO}(\%)=60.55-(0.23\Delta iRR \text{ sentado-M-ASR})$] (**Figura 7**).

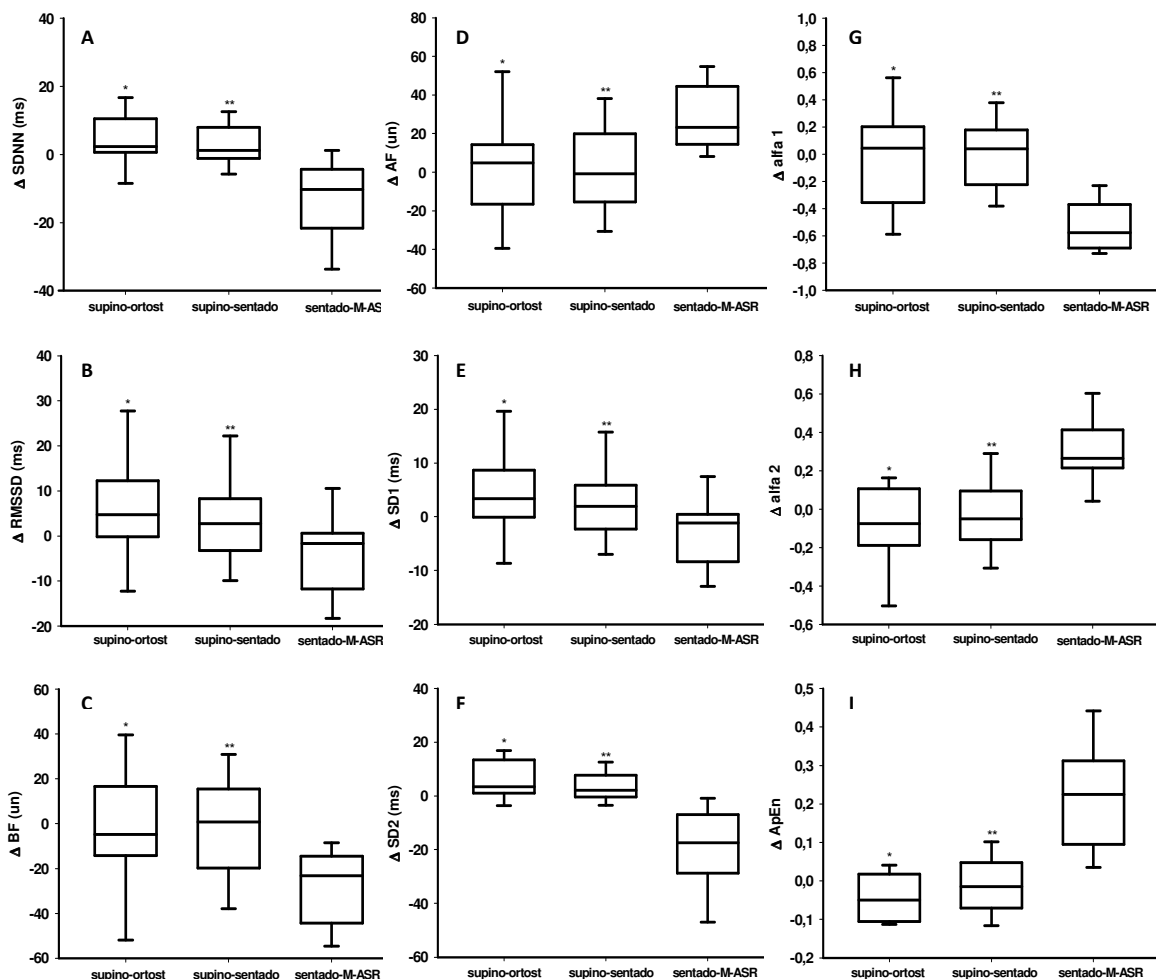


Figura 4. Comparação entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca entre as manobras supino-ortostatismo, supino-sentado e sentado-M-ASR. Ortost=ortostatismo; M-ASR=manobra de arritmia sinusal respiratória; SDNN= desvio padrão dos intervalos RR (iRR); RMSSD= raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre sucessivos iRR; BF (un)=baixa frequência em unidade normalizada; AF (un)=alta frequência em unidade normalizada; SD1=desvio padrão da medida de dispersão de pontos perpendicular à linha de identidade; SD2= desvio padrão da medida de dispersão de pontos ao longo da linha de identidade; alfa 1 e alfa 2=respectivamente, flutuações de curto e longo prazo da análise de flutuações depurada de tendências; ApEn=entropia aproximada. *= $p < 0.05$ entre supino-ortostatismo e sentado-M-ASR; **= $p < 0.05$ entre supino-sentado e sentado-M-ASR.

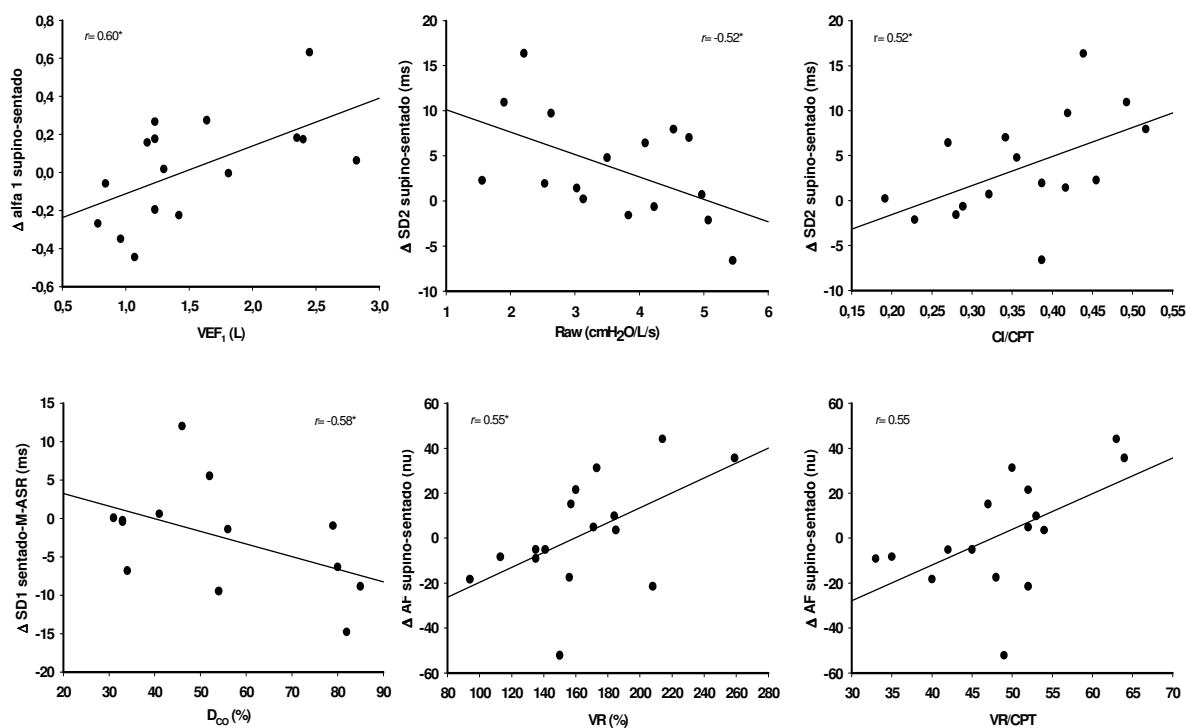


Figura 5. Correlação entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca (deltas) e as variáveis obtidas nos testes de função pulmonar. Dados apresentados como coeficiente de correlação (r). M-ASR=manobra de arritmia sinusal respiratória; AF (un)=alta frequência em unidade normalizada; SD1=desvio padrão da medida de dispersão de pontos perpendicular à linha de identidade; SD2= desvio padrão da medida de dispersão de pontos ao longo da linha de identidade; alfa 1=flutuações de curto prazo da análise de flutuações depurada de tendências; VEF₁=volume expiratório forçado no 1º segundo; D_{CO}=capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono; Raw=resistência de vias aéreas; VR=volume residual; CI/CPT=relação capacidade inspiratória/capacidade pulmonar total; VR/CPT=relação volume residual/capacidade pulmonar total; %=porcentagem do previsto; Δ supino-sentado=índice da VFC na posição supina *menos* índice da VFC na posição sentada; Δ sentado-M-ASR=índice da VFC na posição sentada *menos* índice da VFC durante a M-ASR; *= $p < 0.05$.

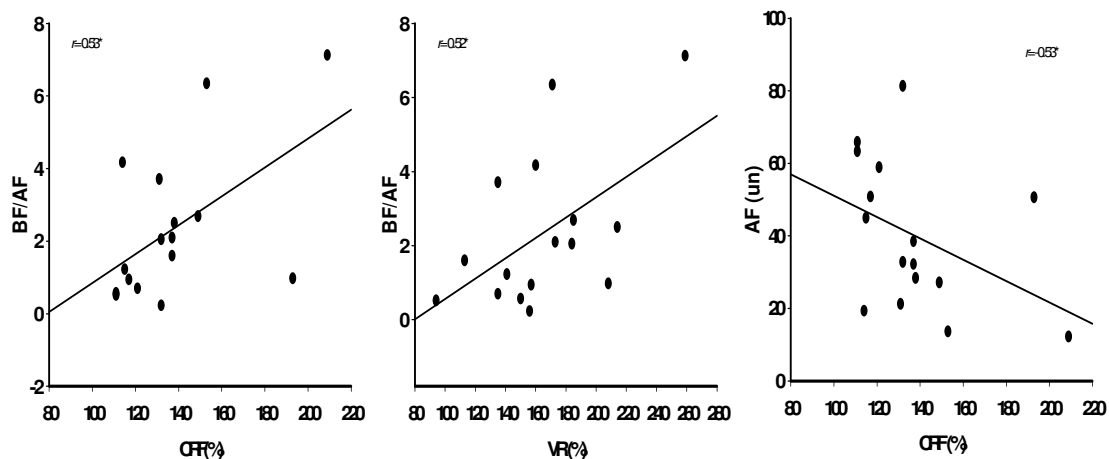


Figura 6. Correlação entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca (valores absolutos) e as variáveis obtidas nos testes de função pulmonar. BF/AF=relação baixa frequência/alta frequência; AF (un)=alta frequência em unidade normalizadas; CRF=capacidade residual funcional; VR=volume residual; %=porcentagem do previsto; *= $p < 0.05$.

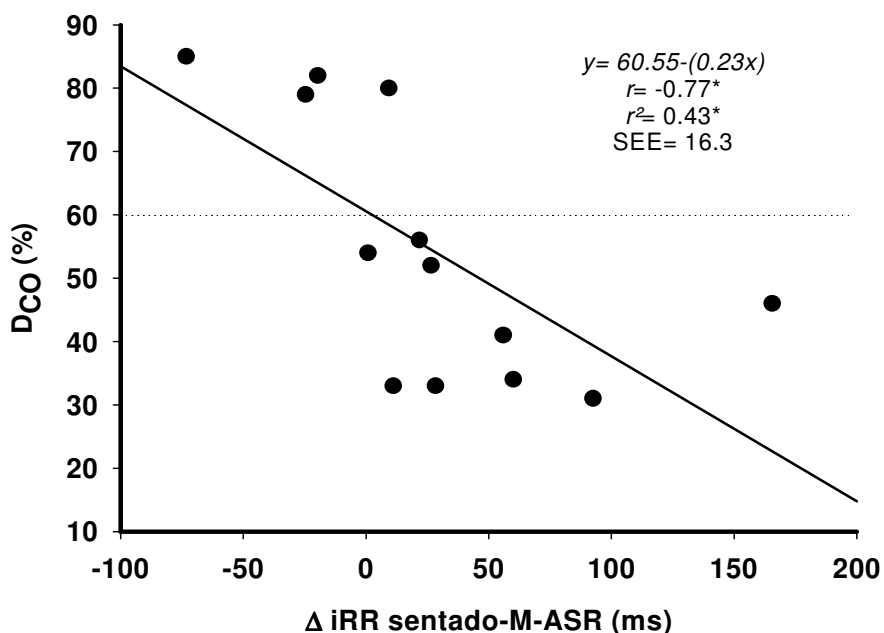


Figura 7. Regressão linear. DCO =capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono; ΔiRR sentado-M-ASR= iRR na posição sentada *menos* iRR durante a manobra de arritmia sinusal respiratória (M-ASR). *= $p < 0.05$.

Discussão

Este é o primeiro estudo a correlacionar os índices não lineares da VFC com os VPE e D_{CO} em pacientes com DPOC. De acordo com nossa hipótese, os principais achados do presente estudo foram os seguintes: 1) as respostas dos índices da VFC frente às mudanças posturais são mais evidentes nas transições supino ou sentado para a M-ASR; 2) existem moderadas associações entre o comprometimento da função pulmonar e a alterada dinâmica da FC; e 3) há forte relação entre a D_{CO} (%) e ΔiRR durante a transição sentado-M-ASR (estímulo parassimpático).

Respostas da VFC frente às mudanças posturais

A VFC fornece importante informação acerca da regulação cardíaca, por meio de índices que indicam respostas normais aos estímulos autonômicos³⁵. O sistema nervoso autonômico em pacientes com DPOC parece trabalhar de forma sobrecarregada⁷; por essa razão, o controle autonômico está saturado e sua modulação frente a diferentes estímulos é deprimida⁸. O mesmo padrão de (des)regulação autonômica pode ser evidenciado em pacientes com insuficiência respiratória crônica (fibrose pulmonar e DPOC)³⁶ e asma³⁷ durante manobras autonômicas.

Um outro achado interessante do atual estudo mostrou que a manobra respiratória (estímulo parassimpático) parece causar maior perturbação no sistema nervoso autonômico cardíaco, quando comparado a manobras simpáticas (ie, manobra postural ativa), em ambos os índices lineares (**Figura 4**, gráficos A, B, C e D) e não lineares (**Figura 4**, gráficos E, F, G, H e I). Em indivíduos saudáveis, a atividade simpática parece ser influenciada pelo padrão respiratório (profundidade e volume pulmonar inicial)¹¹. A maior parte dos pacientes incluída nesse estudo (n=13) apresentaram sinais de aprisionamento de ar (elevados VR e relação VR/CPT). Embora no presente estudo não tenham sido medidos os marcadores de atividade simpática,

supomos que o aumentado volume pulmonar inicial assim como o elevado trabalho respiratório podem causar elevada ativação simpática e, portanto, menor resposta simpática ao estímulo autonômico.

Comprometimento da função pulmonar vs diminuída dinâmica da FC

A obstrução ao fluxo aéreo aumenta o risco de injúria cardíaca em pacientes com DPOC moderada a grave³⁸ e a associação entre função pulmonar e ocorrência de arritmia ventricular foi previamente evidenciada⁴. Nossos resultados mostraram moderadas correlações entre o grau de comprometimento pulmonar e os índices lineares e não lineares da VFC (**Figuras 5 e 6**). Esses achados apontam que não só a pobre dinâmica da FC pode estar relacionada à gravidade da DPOC como também ambos espirometria e VEP podem ser usados para expressar tais interações. Em adição, a DFA (obtida pelos índices alfa1 e alfa2) e a análise de Poincaré (por meio dos índices SD1 e SD2) adicionam informações pertinentes, à medida que a primeira não é “poluída” por mudanças no ambiente externo (como a respiração)³⁹ e a segunda é capaz de captar diversos tipos de oscilações na variabilidade numa série temporal (como recorrência e periodicidade)⁴⁰. Logo, o presente estudo demonstrou que usar ambos os índices lineares e não lineares da VFC pode fornecer amplo entendimento sobre a disfunção cardíaca autonômica em pacientes com DPOC e, indiretamente, estimar o potencial risco para eventos cardíacos negativos.

Por um lado, um estudo recente sugeriu que a diminuída VFC não está necessariamente relacionada à severidade da DPOC, estimada pelo VEF₁ (%)¹⁸. Por sua vez, Corbo et al¹⁹ evidenciaram associações entre regulação cardíaca anormal em repouso e a relação CI/CPT. Os resultados aqui apresentados mostraram que valores anormais de função pulmonar ($D_{CO} < 60\%$, $R_{aw} > 2.5 \text{ cmH}_2\text{O/L/s}$, $VR > 140\%$, $CRF > 130\%$, $VR/CPT > 0.4$ ²³⁻²⁵, $CI/CPT < 0.28$ ¹⁶ e < 0.25 ¹⁴), que indicam

comprometimento dos pulmões, estão moderadamente relacionados a anômalos índices da VFC em repouso (por exemplo, elevada razão BF/AF e baixa AF un) (**Figura 6**) e alteradas respostas da VFC às mudanças posturais (Δ) (**Figura 5**). Visto que a DPOC é uma doença complexa com diversas manifestações patofisiológicas, os VEP e a D_{CO} parecem captar devidamente a ampla variabilidade na resistência da via aérea, hiperinsuflação pulmonar em repouso e integridade da membrana alvéolo-capilar¹.

D_{CO} e a relação com a VFC – ΔiRR sentado-M-ASR

Uma forte e negativa correlação entre a D_{CO} e a resposta iRR a uma manobra autonômica (M-ASR) foi apresentada no atual estudo (**Figura 7**). As razões pelas quais essas duas variáveis se relacionam não puderam ser completamente elucidadas; assim, são necessárias futuras investigações. No entanto, algumas hipóteses podem ser consideradas. Primeiramente, ambos (reduzida D_{CO} e resposta anormal da VFC ao estímulo parassimpático) são esperados marcadores independentes de comprometimento fisiológico na DPOC. Reis et al⁹ recentemente evidenciou que pacientes com DPOC com redução da força muscular respiratória também apresentavam reduzido tônus vagal durante a M-ASR. Além da fraqueza muscular respiratória (um dos componentes de membrana alvéolo-capilar), a capacidade de difusão pulmonar pode ser alterada pelo volume sanguíneo capilar²². Neste contexto, o papel da hiperativação simpática pode contribuir para a já reduzida D_{CO} , na medida em que modifica o tônus e o enchimento capilares.

Em adição, durante o envelhecimento saudável, a dinâmica iRR apresenta-se com elevada regularidade e perda consistente de complexidade, fatos que levam à menor adaptação aos estresses fisiológicos⁴¹. Na presença de DPOC, a modulação respiratória da variabilidade iRR é ainda mais reduzida⁸. Nossos resultados mostraram

que quanto maior o desbalanço iRR na transição sentado-M-ASR (pacientes com $\Delta > 0$), pior a D_{CO} .

Implicações clínicas

O presente estudo possui implicações clínicas potencialmente importantes com respeito à análise da VFC na DPOC, cujo método é simples, de baixo custo e fornece não só informações acerca da função autonômica cardíaca, mas também sobre desfechos adversos, como elevado risco de morte súbita cardíaca⁴². Além disso, a análise não linear da VFC complementa a linear, dado que a DFA (índices alfa1 e alfa2) não é poluída por mudanças no ambiente externo³⁹ e a análise de Poincaré (índices SD1 e SD2) pode capturar diversos tipos de oscilação na variabilidade numa série temporal, tais como recorrência e periodicidade⁴⁰. Visto que a pletismografia de corpo inteiro e a D_{CO} não são amplamente disponíveis e são técnicas dispendiosas, nossos resultados demonstraram que, por meio de um método direto, facilmente aplicável como a análise da VFC, em pacientes com DPOC moderada-grave, podemos inferir que o prejuízo no ajuste autonômico está relacionado à severidade da doença pulmonar. Portanto, quando a pletismografia de corpo inteiro e a D_{CO} não estiverem disponíveis, a análise da VFC pode ser considerada como uma abordagem de avaliação nos pacientes com DPOC.

Limitações

Naturalmente, este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, um pequeno número de pacientes foi incluído e todos eram homens. Assim, com os resultados do presente estudo não se pode inferir se existe relação entre o comprometimento da função pulmonar e os índices da VFC em pacientes do sexo feminino. Entretanto, o cálculo do poder mostrou que dezesseis voluntários poderiam atingir uma probabilidade de 80% para detectar uma correlação moderada, com erro α de 0.05. Em segundo lugar, reconhecemos que a adição de um grupo controle poderia

acrescentar válida informação comparativa aos resultados aqui apresentados. Em adição, o termo “balanço simpátovagal” refere-se à relação recíproca entre os componentes de AF e BF da VFC⁴³. Sendo assim, esta medida capta perspectivas tanto com relação à alta modulação simpática quanto no que se refere à redução do tônus vagal. Certamente, a presença de comorbidades que causam excesso de ativação simpática pode ter interferido nos resultados, o que se traduz como uma limitação do presente estudo. Entretanto, nossa amostra descreve uma coorte de pacientes com DPOC muito próxima da realidade, em que a presença de inflamação sistêmica parece ser compartilhada entre a DPOC e outras comorbidades, tais como hipertensão arterial sistêmica, diabetes e doença isquêmica cardíaca⁴⁴⁻⁴⁶. Neste estudo, marcadores de atividade simpática não foram medidos; portanto, a ocorrência de hiperativação simpática, neste momento, é hipotética. Por fim, embora a VFC não possa mensurar a atividade nervosa autonômica simpática, ela consiste em uma ferramenta não invasiva que pode ser amplamente usada para estudar a regulação cardíaca autonômica, conforme previamente bem estabelecido⁴⁷.

Conclusão

Em resumo, nossos resultados mostraram que, em pacientes com DPOC moderada a grave, as respostas dos índices da VFC às mudanças posturais são mais evidenciadas quando os pacientes são submetidos a uma manobra respiratória (como a M-ASR). Ademais, um elevado nível de comprometimento da função pulmonar está relacionado à pobre dinâmica da FC, evidenciada tanto por índices lineares quanto não lineares da análise de VFC. Finalmente, há uma forte e negativa relação entre D_{CO} (%) e o iRR frente a um estímulo parassimpático (Δ sentado-M-ASR). Estudos futuros são necessários para melhor esclarecer o papel da análise da VFC em pacientes com DPOC.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os colegas do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE) pela colaboração técnica irrestrita. Nós também gostaríamos de expressar nossa gratidão a todos os voluntários pelo seu esforço e cooperação ao longo do estudo. Por fim, os autores agradecem o Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq-Brasil) e a FAPESP (2009 / 01842-0) pelo apoio financeiro.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses

Referências bibliográficas

1. O'Donnell DE, Laveneziana P, Neder JA. Lung function. *Eur Respir Monogr* 2013; 62: 127-145.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2014. Available from www.goldcopd.org, Accessed 15 october, 2014.
3. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996; 348: 567-572.
4. Engström G, Wollmer P, Hedblad B, Juul-Möller S, Valind S, Janzon L. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function. A study from "Men Born in 1914," Malmö, Sweden. *Circulation* 2001; 103: 3086-3091.
5. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, and the Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-339
6. Sin DD, Wu LL, Paul Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality. A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952-1959.
7. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 106: 1432-1437.
8. Pagani M, Lucini D, Pizzinelli P, Sergi M, Mela GS, Malliani A. Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on RR interval variability. *Journal of the Autonomic Nervous System* 1996; 59: 125-132.

9. Reis MS, Arena R, Deus AP, Simões RP, Catai AM, Borghi-Silva A. Deep breathing heart rate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics* 2010; 65(4): 396-375.
10. Reis MS, Deus AP, Simões RP, Aniceto IA, Catai AM, Borghi-Silva A. Autonomic control of heart rate in patients with chronic cardiorespiratory disease and in healthy participants at rest and during a respiratory sinus arrhythmia maneuver. *Rev Bras Fisioter* 2010; 14: 106–113.
11. Seals DR, Suwarno NO, Dempsey JA. Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. *Circulation Research* 1990; 67(1): 130-141.
12. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 2005; 128:3618–3624.
13. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, et al. Body plethysmography and its principles and clinical use. *Respiratory Medicine* 2011; 105: 959-971.
14. Casanova C, Cote C, Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591–597.
15. Zaman M, Mahmood S, Altayeh A. Low inspiratory capacity to total lung capacity ratio is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Med Sci* 2010; 339(5): 411-414.
16. Albuquerque ALP, Nery LE, Villaça DS, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II–III. *Eur Respir J* 2006; 28: 939–944.
17. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; 42: 616–625.
18. Camillo CA, Pitta F, Possani HV, et al. Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD. *Lung* 2008; 186:393-401.

19. Corbo GM, Inchingolo R, Sgueglia GA, Lanza G, Valente S. C-reactive protein, lung hyperinflation and heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease – a pilot study. *COPD* 2013; 10: 200–207.
20. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319–338.
21. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26(3): 511–522.
22. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26(4): 720–735.
23. Barreto SSM. Volumes pulmonares. *J Pneumol* 2002; 28(Supl 3): S83-S94.
24. Pereira CAC, Viegas CAA, Alves RF. Capacidade de difusão do monóxido de carbono. *J Pneumol* 2002; 28(Supl 3): S122-S138.
25. Pereira CAC, Moreira MAF. Pletismografia – resistência das vias aéreas. *J Pneumol* 2002; 28(Supl 3): S139-S150.
26. Neder JA, Andreoni, S, Lerario, MC e Nery, LE. Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32(6): 719-727.
27. Williams AJ. Assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *BMJ* 1998; 317 (31): 1213-1216.
28. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 3-46.
29. Radespiel-Troger M, Rauh R, Mahlke C, Gottschalk T, Muck- Weymann M. Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. *Clin Auton Res* 2003; 13: 99-102.

30. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043-65.
31. Ferreira MT. Caracterização do comportamento caótico da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em jovens saudáveis. *TEMA Tend Mat Apl Comput* 2010; 11: 141–151.
32. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV–heart rate variability analysis software. *Comput Method Prog Biomed* 2014; 113: 210–220.
33. Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Estimando o tamanho da amostra e o poder estatístico: pontos básicos. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica, 2nd ed. Porto Alegre: Artmed; 2003: 108-109.
34. Munro BH. Statistical method for health care research, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 2000.
35. Soares-Miranda L, Sattelmair J, Chaves P, Duncan GE, Siscovick DS, Stein PK, Mozaffarian D. Physical activity and heart rate variability in older adults - The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2014; 129: 2100-2110.
36. Heindl S, Lehnert M, Criée C, Hasenfuss G, Andreas A. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 597–601.
37. Garcia-Araújo AS, Di Lorenzo VAP, Labadessa IG, et al. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma. *J Asthma* 2014; 31: 1-8.

38. Sin DD, Paul Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003; 107: 1514-1519.
39. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Mäkikallio A, et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1395– 402.
40. Fishman M, Jacono FJ, Park S, et al. A method for analyzing temporal patterns of variability of a time series from Poincaré plots. *J Appl Physiol* 2012; 113: 297-306.
41. Pikkujämsä SM, Mäkikallio TH, Sourander LB, et al. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence. Comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation* 1999; 100: 393-399.
42. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180-185.
43. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84(2): 482-492.
44. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-1185. Corsonello A, Incalzi RA, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2011, 17 (suppl 1):S21–S28
45. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, Meurice J, Morel H, Person-Tacnet C, Leroyer C, Diot P. Comorbidity of COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 454-475.

46. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962-969.
47. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213(4504):220-2.

ESTUDO II

**OS ÍNDICES DA DINÂMICA LINEAR E NÃO LINEAR NA FREQUÊNCIA
CARDÍACA NO EXERCÍCIO SUBMÁXIMO ESTÃO RELACIONADOS COM
AS RESPOSTAS CARDIORRESPIRATÓRIAS AO EXERCÍCIO MÁXIMO EM
PACIENTES COM DPOC?**

Resumo

Contextualização: A reduzida capacidade de exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tem sido traduzida como um importante marcador prognóstico. Por outro lado, as respostas da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) podem indicar prejuízos no controle autonômico cardíaco desses pacientes. No entanto, se tais prejuízos estão intimamente relacionados à capacidade de exercício nesses pacientes ainda pouco explorado. **Objetivo:** Avaliar se as respostas da VFC estão relacionadas à capacidade de exercício em pacientes com DPOC. **Métodos:** Quinze homens com diagnóstico de DPOC foram avaliados. A coleta dos intervalos R-R (iRR) foi feita em ortostatismo e durante teste de caminhada de seis minutos (TC6) e todos foram submetidos a um teste cardiopulmonar sintoma limitado em cicloergômetro. As variações dos índices de VFC no repouso ortostático para o exercício (Δ repouso-TC6) foram calculadas. **Resultados:** Δ repouso-TC6 das bandas de baixa-BF e alta frequência-AF (un) se correlacionaram com a Δ SpO₂ (saturação periférica da oxihemoglobina; respectivamente, $r=-0.64$ e $r=0.65$, $p<0.05$), com a variação da relação volume minuto expirado/produção de dióxido de carbono do início ao pico do exercício – $\Delta \dot{V}_E / \dot{V}CO_2$; respectivamente, $r=-0.52$ e $r=0.53$, $p<0.05$) e com a potência ventilatória – PV (respectivamente, $r=0.52$ e $r=-0.53$, $p<0.05$). Uma forte correlação estatisticamente significativa ($r=0.82$, $p<0.05$) foi observada entre a DPTC6 e Δ BF/AF transição repouso-exercício. **Conclusão:** As respostas da VFC no repouso e em testes simples de campo podem indicar o prejuízo funcional de pacientes com DPOC, fornecendo informações importantes acerca da limitação ventilatória e hemodinâmica destes pacientes.

Palavras-chave: teste de caminhada de seis minutos, teste de exercício cardiopulmonar, sistema nervoso autonômico.

Introdução

A reduzida capacidade de exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tem sido traduzida como um importante determinante do estado de saúde e um marcador prognóstico independente¹. Visto que se trata de uma doença caracterizada pela limitação ao fluxo aéreo, hiperinsuflação pulmonar e resposta inflamatória crônica das vias aéreas², as anormalidades na mecânica pulmonar têm sido entendidas como o mecanismo limitante à tolerância ao exercício por esses pacientes. Além disso, a disfunção muscular periférica apresenta-se como uma consequência sistêmica relevante em pacientes com DPOC, cuja importância clínica traduz-se pelos seus efeitos sobre a tolerância ao exercício, qualidade de vida e mortalidade desses pacientes³.

Quando o objetivo é determinar as alterações fisiopatológicas da doença e os respectivos mecanismos de intolerância ao exercício, o teste de exercício cardiopulmonar incremental (TECPinc) é mais acurado e sensível que os testes em repouso e os testes de campo, embora sua realização demande maiores custos e equipamento e equipe especializados^{4,6}. Importantes variáveis de interesse que refletem o trabalho mecânico (taxa de trabalho – W), a troca gasosa (consumo de oxigênio – $\dot{V}O_2$, produção do dióxido de carbono – $\dot{V}CO_2$, taxa de troca gasosa – R), a ventilação (volume minuto – \dot{V}_E , volume corrente – V_T), os gases sanguíneos (pressão parcial arterial para o oxigênio – PaO_2 , pressão parcial arterial para o dióxido de carbono – $PaCO_2$, saturação arterial da oxihemoglobina – SaO_2), o sistema cardiovascular (frequência cardíaca – FC , pulso de oxigênio) e os sintomas (dispneia e fadiga de membros inferiores) são amplamente usadas para identificar os principais fatores limitantes ao exercício físico⁶.

Adicionalmente, cálculos derivados de variáveis como $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ e \dot{V}_E (por exemplo, inclinação da eficiência do consumo de oxigênio – OUES (slope efficiency uptake oxygen), inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ – relação volume minuto expirado/produção de dióxido de carbono do início ao pico do exercício) podem adicionar informações fisiologicamente relevantes sobre a eficiência ventilatória na presença de inúmeras doenças crônicas^{7, 8}. Mais recentemente, as potências circulatória (PC, dado pelo produto do $\dot{V}O_2$ pico com a pressão arterial sistólica (PAS) pico) e ventilatória (PV, relação entre PAS pico e $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope) combinam a (in)eficiência ventilatória com a hemodinâmica no exercício; assim, são importantes parâmetros para determinar o prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca (IC)^{9, 10}. Se tais variáveis podem adicionar informações clinicamente relevantes ao contexto da DPOC ainda é desconhecido.

Sabe-se que pequenas reduções no VEF_1 elevam o risco cardiovascular do indivíduo com DPOC em duas a três vezes, quando comparado a indivíduos saudáveis¹¹. Além disso, o sistema de controle autonômico cardíaco desses pacientes opera em nível saturado, visto que as respostas aos estímulos simpático e vagal encontram-se deprimidas¹²⁻¹⁴. Neste contexto, a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) constitui uma importante ferramenta de avaliação do sistema nervoso autonômico, cuja aplicabilidade clínica é promissora, visto que possibilita amplo uso, com baixo custo-benefício e facilidade de aquisição dos dados. Ademais, as mudanças nos padrões de VFC fornecem indicadores sensíveis e antecipados de comprometimento da saúde¹⁵. Por sua vez, o teste de caminhada de seis minutos (TC6) também constitui uma ferramenta simples, de baixo custo e de fácil realização para avaliação da capacidade submáxima de exercício^{16, 17}. Visto que a maioria das atividades de vida diária são realizadas em níveis submáximos de esforço, a verificação da distância

percorrida no TC6 (DPTC6) fornece importante dado sobre a capacidade funcional¹⁵, especialmente em pacientes com doenças cardiorrespiratórias, sendo a idade um fator impactante sobre a DPTC6¹⁸.

Na literatura, a relação entre função autonômica cardíaca em repouso e as variáveis obtidas no TECPinc em pacientes com DPOC ainda é pouco explorada. Um estudo recente¹⁹ evidenciou correlações fracas entre os índices da VFC em repouso e a capacidade aeróbia em DPOC. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi investigar se o uso de ferramentas mais simples de avaliação pode auxiliar na determinação da capacidade de exercício em pacientes com DPOC. Nossa hipótese é a de que o uso de medidas não invasivas, tais como a VFC, em testes simples de campo (TC6), pode ser útil na avaliação funcional de pacientes com DPOC. Além disso, consideramos que as respostas da FC e de sua variabilidade em testes de campo podem refletir o prejuízo ventilatório e hemodinâmico em exercício máximo destes pacientes.

Métodos

Sujeitos

Quinze homens com diagnóstico de DPOC relacionada ao cigarro² foram incluídos neste estudo transversal. Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo médico pneumologista num ambulatório especializado e, antes do estudo, receberam tratamento clínico otimizado (**Tabela 1**). Todos os pacientes apresentaram diagnósticos clínico e espirométrico de DPOC (VEF_1 /capacidade vital forçada (CVF) < 0.7 e VEF_1 pós broncodilatador $< 80\%$ previsto), em estágios II, III ou IV². Os voluntários também relatavam dispneia crônica, de acordo com a escala de dispneia modificada do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas (*modified Medical Research Council – mMRC*) (**Anexo III**). Além disso, os mesmos não poderiam ter tido episódios de descompensação no

mês anterior ao início do estudo nem ter participado de programas de atividade física regular nos últimos seis meses anteriores ao início do estudo. Os critérios de exclusão incluíram oxigenoterapia a longo prazo, diabetes mellitus tipo I ou tipo II não controlada, doença vascular periférica, limitações ortopédicas/reumatológicas/neurológicas que impedissem a participação no protocolo, hipertensão arterial sistêmica não controlada, outras doenças respiratórias concomitantes, alcoolismo atual, história de arritmias cardíacas ou potenciais alterações eletrocardiográficas, asma induzida por exercício, angina instável, infarto agudo do miocárdio nos seis meses prévios ao início do estudo, história de síncope induzida por exercício, qualquer contra indicação para realização de exercício, de acordo com as diretrizes da American Heart Association²⁰ e incapacidade para entender e cooperar com os procedimentos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo, São Paulo, Brasil (parecer nº 473.529/2013) (**Anexo II**), e todos os pacientes foram previamente informados sobre os objetivos, procedimentos experimentais e potenciais riscos do estudo. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento antes do início do estudo.

Protocolo

Todos os pacientes foram submetidos a uma abrangente avaliação, dividida em três dias: 1) avaliação clínica com o médico pneumologista e com o fisioterapeuta, seguida de testes de função pulmonar (coleta de sangue arterial para análise de gases sanguíneos em repouso, espirometria e medidas de volumes pulmonares estáticos e capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono) e ecodopplercardiografia; 2) coleta da variabilidade da frequência cardíaca em repouso (posição ortostática) e durante o teste de caminhada de seis minutos; 3) teste de exercício cardiopulmonar incremental.

Descrição das principais medidas

Todos os pacientes foram avaliados no mesmo período do dia, a fim de evitar a influência das alterações circadianas, e foram instruídos a absterem-se de cafeína e bebidas alcoólicas e a não realizar exercício no dia prévio à coleta de dados.

Função pulmonar: a espirometria foi realizada por meio de um pneumotacógrafo calibrado (CPF SystemTM, Medical Graphics Corporation - MGC, St Paul, MN, EUA). O volume residual (VR – L) e a capacidade pulmonar total (CPT – L) foram medidos em um pletismógrafo de corpo inteiro com volume constante (Elite SystemTM, MGC). O fator de transferência em uma única respiração para o dióxido de carbono (D_{CO} – ml/min/mmHg) foi medido através do SystemTM 1085D (MGC)^{21, 22}. Procedimentos técnicos, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade são aqueles recomendados pelos consensos das Sociedades Americana e Europeia do Tórax – American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)²³⁻²⁵. A coleta de sangue arterial (artéria radial) para análise das pressões parciais de O₂ e dióxido de carbono (CO₂) (respectivamente, PaO₂ e PaCO₂, mmHg) foi feita de acordo com o procedimento padrão²⁶.

Ecodopplercardiografia: todos os indivíduos foram submetidos a um ecocardiograma 2D por meio do sistema de ecocardiografia IE33 (Philips, Andover, Massachusetts), com um transdutor de matriz 2-5 MHz, sob monitorização eletrocardiográfica contínua, e software de doppler tecidual. Os pacientes, sempre avaliados pelo mesmo médico, foram posicionados em decúbito lateral esquerdo. A quantificação das câmaras foi realizada de acordo com a Sociedade Americana de Ecocardiografia – American Society of Echocardiography²⁷.

Aquisição do intervalo R-R (iRR): o registro do iRR foi feito por meio do sistema Polar® (Polar® S810i, Kempele, OL, Finlândia), com o voluntário em repouso

(posição ortostática, 10 min) e durante a realização do TC6. Uma faixa elástica (Polar T31 transmitter, Polar Electro, Kempele, Finland) foi colocada no tórax do paciente, ao nível do terço inferior do esterno. Esta cinta contém um case com eletrodos para captação da frequência cardíaca (FC), uma unidade de processamento eletrônico e um transmissor de campo magnético. Portanto, os sinais de FC são continuamente transmitidos ao receptor Polar Advantage via campo eletromagnético²⁸. Todos os dados foram transferidos ao computador por meio do software Polar Pro-Trainer 5TM[®] (**Figura 1**).



Figura 1. Ilustração da tela de aquisição da frequência cardíaca instantânea por meio do software Polar Pro-Trainer 5TM[®] durante o teste de caminhada de seis minutos.

Análise da VFC: a VFC foi analisada por meio do software Kubius HRV[®] (MATLAB, version 2.1, Kuopio, Finland). O período total de coleta dos iRR foi examinado e, para análise, foi selecionado o segmento mais estável, sem ruídos (ie, sem batimentos ectópicos, eventos arrítmicos, dados faltantes e/ou artefatos), dentro do período de 10 minutos na posição ortostática e no minuto final do TC6. Em ambas as situações, o trecho mais estável deveria conter pelo menos 256 pontos²⁹. Foram feitas análises nos domínios do tempo e da frequência, bem como análise não-linear, dos dados coletados em repouso e no TC6. Para a análise linear no domínio do tempo,

foram obtidos os valores da média dos iRR (ms), do desvio padrão dos iRR (SDNN, ms) e da raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre sucessivos iRR (rMSSD, ms). Baixa frequência (BF) e alta frequência (AF), ambos expressos em unidades normalizadas (u.n.), incluíram os índices de VFC no domínio da frequência. Além disso, a relação BF/AF foi calculada para verificar o balanço simpátovagal²⁹. A análise não linear da VFC foi feita a partir dos índices SD1 (desvio padrão da medida de dispersão de pontos perpendicular à linha de identidade, ms), SD2 (desvio padrão da medida de dispersão de pontos ao longo da linha de identidade, ms), alfa1 e alfa2 (respectivamente, flutuações de curto e longo prazo da análise de flutuações depurada de tendências) e entropia aproximada (ApEn). O índice SD1 está relacionado à atividade parassimpática, enquanto o SD2 reflete a variabilidade total. Alfa1 e alfa2 são índices usados para quantificar a propriedade fractal de série temporal dos iRR e, em condições saudáveis, o valor de alfa1 deve estar próximo de 1 e ser maior que o de alfa2³⁰. Por sua vez, a ApEn detecta mudanças numa série temporal e fornece um número não negativo para a série, sendo que maiores valores indicam dados de maior complexidade³¹. Além disso, na tentativa de verificar as respostas devido ao estímulo simpático (exercício), os índices da VFC também foram expressos em *delta* (Δ) da situação de repouso (ortostatismo) para o exercício submáximo (TC6) (Δ repouso-TC6=índice da VFC em repouso (postura ortostática) *menos* índice da VFC durante o TC6).

Teste de caminhada de seis minutos (TC6): este teste foi realizado de acordo com as diretrizes da American Thoracic Society¹⁶. Foram coletados os sinais vitais como pressão arterial (PA – mmHg) (aferida pelo método auscultatório indireto por meio de um esfigmomanômetro WelchAllyn[®] e um estoscópio Rappaport Premium[®] no repouso, no 6º minuto e nos 1º, 2º e 3º minutos da recuperação), FC (bpm) e saturação

periférica da oxihemoglobina (SpO_2 - %) (verificados por meio de um oxímetro de pulso Nonin Medical, Plymouth, MN, no repouso, nos 3º e 6º minutos do teste e nos 1º, 2º e 3º minutos da recuperação). Os participantes foram solicitados a classificar a "falta de ar" e a "fadiga de membros inferiores" no repouso, no 6º minuto e nos 1º, 2º e 3º minutos da recuperação, utilizando a escala de Borg 0-10³².

Teste de exercício cardiopulmonar incremental (TECPinc): o TECPinc foi realizado num cicloergômetro com frenagem eletromagnética (Corival 400, Lode B.V., The Netherlands) com coleta de variáveis respiração a respiração por meio de um carro metabólico (CardiO₂ SystemTM, MGC)³³. A calibração do módulo de análise de gases foi feita antes de cada teste, utilizando uma amostra gasosa de referência, com 21% de O₂ em balanço nitrogenado. A mistura de calibração foi de 12% de O₂ e 5% de CO₂, com mistura de balanço nitrogenado. Após a calibração, o paciente foi instruído quanto às etapas do teste e à cessação do exercício físico de acordo com recomendações consensuais³⁴. Os voluntários foram submetidos a um teste incremental de rampa, com incrementos lineares e contínuos de 5 ou 10 W, sintoma limitado, para se obter a carga pico de trabalho. O teste consistiu de 2 minutos de repouso, seguidos de 2 minutos em carga zero (free wheel) e, após, iniciou-se o incremento da carga, distribuída ao longo do minuto. O teste foi limitado por sintomas, num tempo ideal entre 8 a 12 minutos. O voluntário foi instruído a manter a rotação do pedal entre 60 a 65 rotações por minuto. Além disso, os voluntários foram encorajados a continuar o esforço pelo maior tempo possível até atingir o máximo de sua tolerância³⁴. Durante este teste, os seguintes dados foram coletados por meio da média de 15 segundos: $\dot{V}O_2$ (L/min), produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$, L/min), taxa de troca respiratória (R), \dot{V}_E (L/min), volume corrente (VT, ml), frequência respiratória (f), e tempos inspiratório, expiratório e total (TI, TE and TTOT, s; respectivamente). A saturação da oxihemoglobina foi determinada por

meio da oximetria de pulso (SpO_2 (%); Nonin Medical, Plymouth, MN). Os voluntários foram solicitados a classificar sua “falta de ar” e “fadiga de membros inferiores”, ao cessarem o exercício, por meio da escala de Borg³². A partir dos dados de \dot{V}_E e do $\dot{V}CO_2$ coletados do início ao pico do exercício foi feito o cálculo da inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ (Microsoft Excel; Microsoft Corp., Bellevue, WA, USA), derivado de regressão linear [ie, $y=mx+b$, sendo m =inclinação (*slope*)]³⁵. O cálculo da inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES – slope efficiency uptake oxygen) foi realizado por meio da transformação logarítmica (base 10) da \dot{V}_E no eixo x e do $\dot{V}O_2$ no eixo y , ambas as variáveis expressas em L/min ³⁶. A potência circulatória (PC) foi definida como o produto do $\dot{V}O_2$ pico e da pressão arterial sistólica (PAS) pico⁹, enquanto a potência ventilatória (PV) foi obtida pela divisão da PAS pico pela inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ ¹⁰.

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão e todas as análises estatísticas foram conduzidas com nível de significância de 95%. De acordo com a distribuição da variável (teste de Shapiro-Wilk), o coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman foi usado para testar a associação entre as variáveis. Considerou-se a magnitude da correlação a partir do seguinte esquema de classificação para os valores de r : 0.26 to 0.49 – baixa ou fraca; 0.50 a 0.69 – moderada; 0.70 a 0.89 – forte ou alta; 0.90 a 1.0 – muito alta³⁷. Para a análise estatística, foi utilizado o software Sigma Plot para Windows, versão 11.0 (Sigma Plot, San Jose, CA, USA).

Resultados

Características gerais

A partir de uma amostra de conveniência, foram recrutados vinte e seis pacientes para triagem e, destes, onze foram excluídos [recusa em participar do estudo (3), oxigenoterapia domiciliar (1), exacerbação respiratória recente (4), alcoolismo atual (1), participa de programa de reabilitação pulmonar (1), incapaz de executar o movimento de pedalada (1)]. As características basais dos voluntários incluídos no estudo estão apresentadas na **Tabela 1**. Todos os pacientes eram ex-fumantes (48.5 ± 27.8 anos/maço), sendo que a maioria (66.7%) apresentava escala 1 de dispneia mMRC. Nenhum deles apresentou alterações na fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($66.8 \pm 4.3\%$) e a maioria recebeu tratamento medicamentoso combinado ($n=8$).

Variáveis funcionais

A **Tabela 2** mostra as variáveis funcionais, obtidas em repouso e no TECPinc. A média do VEF₁ foi de 55.1 ± 19.2 (% previsto) e nenhum paciente apresentou hipoxemia em repouso ($PaO_2=70.5 \pm 6.5$ mmHg, $SaO_2=93.2 \pm 1.8\%$). Em média, os voluntários atingiram 75 ± 22 W de taxa de trabalho no TECPinc, com $\dot{V}O_2$ pico de 18.7 ± 4.0 ml/kg/min. A inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ foi de 29.1 ± 7.2 , enquanto o valor de OUES em média foi de 1.2 ± 0.4 . Os valores calculados de PC e PV foram, respectivamente, 3151.9 ± 1006.0 mmHg.mlO₂.kg⁻¹.min⁻¹ e 6.5 ± 2.7 mmHg (**Tabela 2**).

Associação entre as variáveis do TECP e os índices de VFC

Diversas correlações moderadas, estatisticamente significativas, foram observadas entre as variáveis obtidas no TECPinc e a variação dos índices da VFC, do repouso em ortostatismo para o TC6 (Δ repouso-TC6). Os índices lineares (BF e AF, ambos expressos em u.n.) se correlacionaram com variáveis do TECP obtidas direta (Δ SpO₂, respectivamente, $r=-0.64$ e $r=0.65$, $p<0.05$) e indiretamente (inclinação

$\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$, respectivamente, $r=-0.52$ e $r=0.53$, $p<0.05$, e PV, respectivamente, $r=0.52$ e $r=-0.53$, $p<0.05$) (**Figura 2**). O mesmo comportamento foi observado na correlação entre o índice não linear α_1 e as variáveis ΔSpO_2 , OUES e PV (respectivamente, $r=-0.56$, $r=0.51$ e $r=0.57$, $p<0.05$) (**Figura 3**). A **Figura 4** ilustra a correlação moderada positiva entre a PC e a variação do balanço simpatovagal na transição repouso-exercício ($r=0.52$, $p<0.05$).

Tabela 1. Características basais dos pacientes

	DPOC (n=15)
Demográficas/antropométricas	
Idade, anos	66.2±8.7
Altura, cm	166.7±0.1
Peso, kg	68.9±15.5
IMC, kg/m ²	24.6±4.4
Tabagismo, ex/atual	15/0
anos/maço	48.5±27.8
mMRC, 1/2, n (%)	10 (66.7)/5 (33.3)
Ecocardiograma	
FEVE, %	66.8±4.3
Diâmetro do VD, mm	22.0±3.4
Comorbidades, n (%)	
Hipertensão arterial sistêmica	8 (53.3)
Diabetes tipo II	2 (20.0)
Hipercolesterolemia	5 (33.3)
Doença renal crônica	12 (80.0)
Alcoolismo, ex/atual	4 (26.7)/0
Medicações, n (%)	
LABA	1 (6.7)
LABA + ICS	5 (33.3)
LABA + ICS + LAMA	8 (53.3)
LABA + LAMA	1 (6.7)
Beta-bloqueador	0
IECA	5 (33.3)
Amlodipina	5 (33.3)
Espironolactona	1 (6.7)
Amiodarona	1 (6.7)
Furosemida	1 (6.7)
Hidroclorotiazida	5 (33.3)
Aspirina	2 (13.3)
Estatina	5 (33.3)
Metformina	3 (20.0)

IMC=índice de massa corpórea; mMRC=modified Medical Research Council – escala de dispneia do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas modificada; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VD=ventrículo direito; LABA=long-acting beta₂-agonist – beta₂-agonistas de longa duração; ICS= inhaled corticosteroids – corticosteroides inalatórios; LAMA= long-acting anticholinergics – anticolinérgicos de longa duração; IECA=inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

Tabela 2. Variáveis funcionais no repouso e no pico de exercício

	DPOC (n=15)
Função pulmonar	
Capacidade vital forçada, % prev	93.1±21.7
VEF ₁ , % prev	55.1±19.2
VEF ₁ /Capacidade vital forçada	44.8±10.7
Capacidade pulmonar total, % prev	112.6±16.4
Capacidade inspiratória, % prev	86.6±24.5
Volume residual, % prev	163.4±41.4
Raw, (cmH ₂ O/L/s)	3.4±1.1
D _{CO} , % prev	55.4±21.1 [†]
PaO ₂ , mmHg	70.5±6.5
PaCO ₂ , mmHg	37.1±4.9
SaO ₂ , %	93.2±1.8
TECPinc	
Taxa de trabalho, W	75±22
VO ₂ pico, ml/kg/min	18.7±4.0
P _{EF} CO ₂ repouso, mmHg	32.2±3.7
P _{EF} CO ₂ pico, mmHg	37.7±7.2
R pico	1.1±0.1
Inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$	29.1±7.2
OUES	1.2±0.4
PC, mmHg.mlO ₂ .kg ⁻¹ .min ⁻¹	3151.9±1006.0
PV, mmHg	6.5±2.7

VEF₁=volume expiratório forçado em 1 s; Raw=resistência de vias aéreas; D_{CO}=capacidade de difusão dos pulmões para o monóxido de carbono; PaO₂=pressão parcial arterial para o oxigênio; PaCO₂=pressão parcial arterial para o dióxido de carbono; SaO₂=saturação arterial da oxihemoglobina; TECPinc=teste de exercício cardiopulmonar incremental; P_{EF}CO₂=pressão expiratória final do CO₂; R=taxa de troca gasosa; inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ = relação volume minuto expirado/produção de dióxido de carbono do início ao pico do exercício; OUES=slope efficiency uptake oxygen – inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; PC=potência circulatória, PV=potência ventilatória; †=doze pacientes foram capazes atingir critérios aceitáveis para o teste de D_{CO}.

Associação entre as variáveis do TC6 e os índices de VFC

A **Tabela 3** mostra os coeficientes de correlação entre os valores absolutos dos índices de VFC, obtidos em repouso e no exercício (TC6), e as variáveis do TC6. Os valores de VFC em repouso, lineares (BF, AF e a relação BF/AF) e não lineares (SD2, alfa1 e ApEn), correlacionaram-se de forma moderada/forte com as variáveis objetivas (pressão arterial diastólica (PAD) e distância percorrida no teste de caminhada (DPTC6)) e subjetivas de esforço (escala de Borg). Por sua vez, os valores absolutos dos índices lineares e não lineares obtidos no exercício submáximo correlacionaram-se de forma moderada com variáveis coletadas no TC6 (SpO₂ pico, distância percorrida e FC pico).

No que se refere às variações dos índices de VFC na transição repouso-exercício submáximo (Δ repouso-TC6), observamos moderadas correlações estatisticamente significativas entre a DPTC6 e os *deltas* de BF (u.n., $r=0.58$, $p<0.05$), AF (u.n., $r=-0.59$, $p<0.05$) e alfa1 ($r=0.62$, $p<0.05$) (**Tabela 4**). Interessantemente, forte correlação estatisticamente significativa ($r=0.82$, $p<0.05$) foi observada entre a DPTC6 e a variação do balanço simpátovagal na transição repouso-exercício (Δ BF/AF repouso-TC6) (**Figura 5**).

Tabela 3. Coeficientes de correlação entre os índices de VFC (no repouso e no exercício submáximo) e as variáveis obtidas no TC6

Índices de VFC – repouso	Variável do TC6	Coefficiente
BF (ms ²)	PAD pico	0.80*
BF (u.n.)	Δ PAD	0.71*
AF (u.n.)	Δ PAD	-0.71*
BF/AF	Escala de Borg – dispneia pico	0.54*
SD2 (ms)	PAD pico	0.75*
Alfa1	Escala de Borg – dispneia pico	0.53*
	Escala de Borg – fadiga de MMII	0.53*
	pico	
	Δ PAD	0.64*
ApEn	Distância percorrida	-0.64*
	PAD pico	-0.63*
iRR (ms)	SpO ₂ pico	0.54*
BF (u.n.)	Distância percorrida	-0.53*
AF (u.n.)	Distância percorrida	0.55*
Alfa2	FC pico	0.58*
ApEn	Distância percorrida	-0.52*

VFC=variabilidade da frequência cardíaca; TC6=teste de caminhada de seis minutos; BF=baixa frequência; AF=alta frequência; u.n.=unidades normalizadas; BF/AF=relação baixa frequência/alta frequência; SD2=desvio padrão da medida de dispersão de pontos ao longo da linha de identidade; alfa1= flutuações de curto prazo da análise de flutuações depurada de tendências; ApEn=entropia aproximada; iRR=intervalo R-R; alfa2= flutuações de longo prazo da análise de flutuações depurada de tendências; PAD=pressão arterial diastólica, mmHg; Δ PAD= PAD pico *menos* PAD no repouso; MMII=membros inferiores; a distância percorrida foi medida em metros; SpO₂=saturação periférica da oxihemoglobina, %; FC=frequência cardíaca, batimentos por minuto. *= $p<0.05$.

Tabela 4. Coeficientes de correlação entre a variação repouso-exercício submáximo dos índices de VFC e a DPTC6

Δ índice VFC repouso-TC6	DPTC6
BF (u.n.)	0.58*
AF (u.n.)	-0.59*
Alfa1	0.62*

VFC=variabilidade da frequência cardíaca; DPTC6=distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; TC6=teste de caminhada de seis minutos; BF=baixa frequência; AF=alta frequência; u.n.=unidades normalizadas; alfa1= flutuações de curto prazo da análise de flutuações depurada de tendências; Δ índice VFC repouso-TC6=índice VFC no repouso *menos* índice VFC durante o TC6. *= $p < 0.05$.

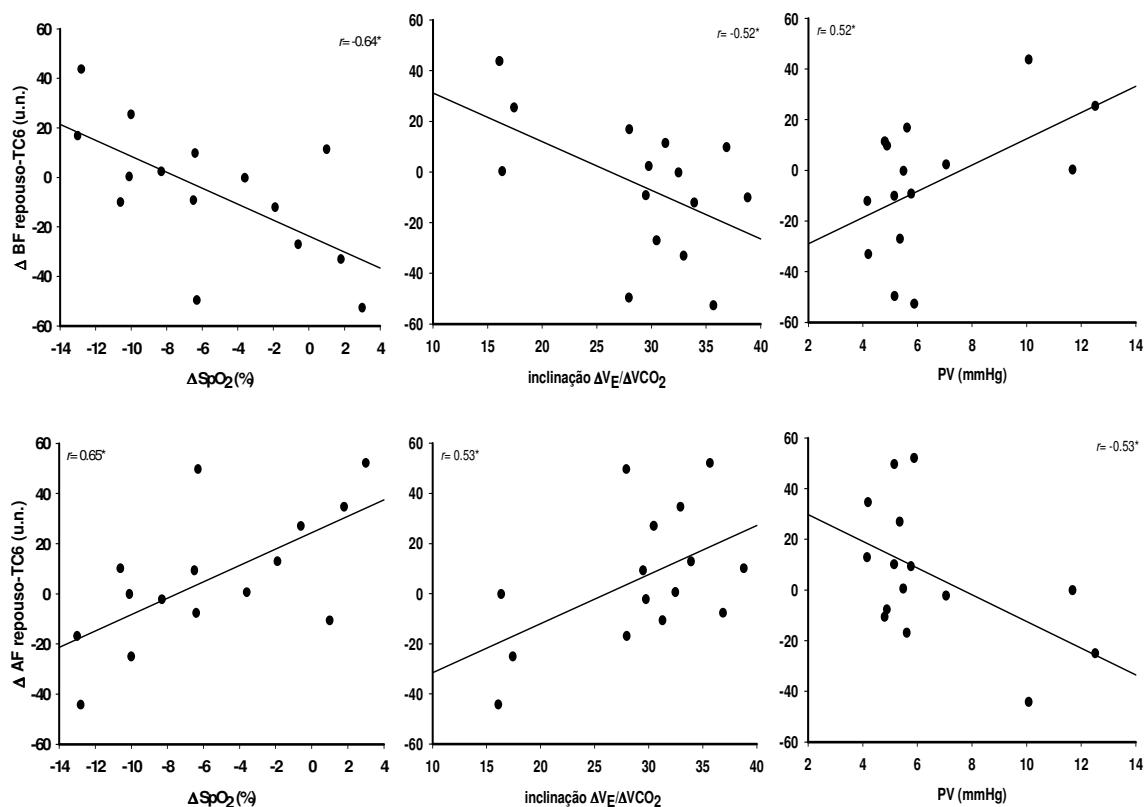


Figura 2. Correlação entre índices lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e as variáveis obtidas no teste de exercício cardiopulmonar incremental. BF= baixa frequência; AF= alta frequência; u.n.=unidades normalizadas; inclinação $\Delta VE/\Delta VCO_2$ = relação volume minuto expirado/produção de dióxido de carbono do início ao pico do exercício; PV= potência ventilatória; Δ repouso-TC6= índice VFC no repouso *menos* índice VFC durante o teste de caminhada de seis minutos; ΔSpO_2 = saturação periférica da oxihemoglobina pico *menos* saturação periférica da oxihemoglobina no repouso; *= $p < 0.05$.

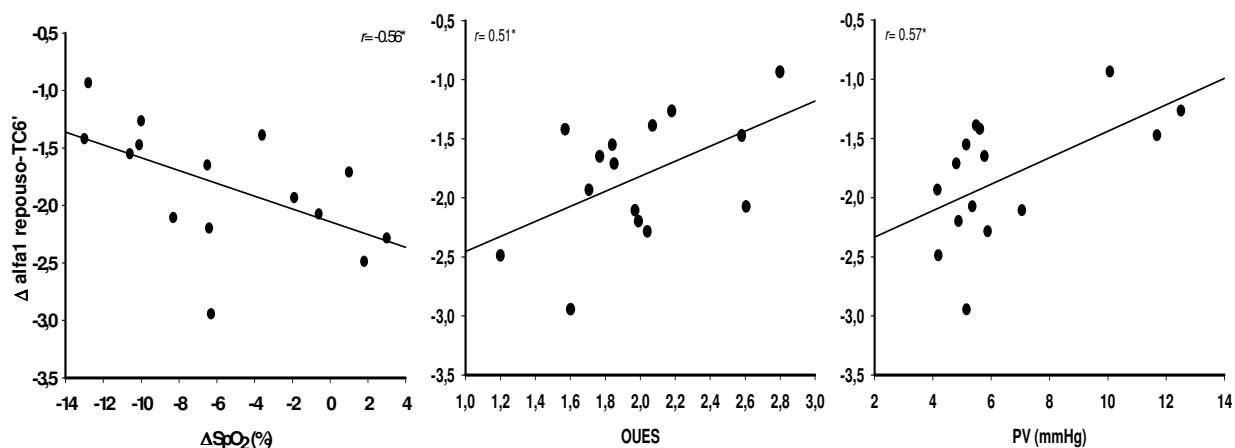


Figura 3. Correlação entre índice não linear da variabilidade da frequência cardíaca e as variáveis obtidas no teste de exercício cardiopulmonar incremental. Alfa1= flutuações de curto prazo da análise de flutuações depurada de tendências. OUES= *oxygen uptake efficiency slope* – inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; PV= potência ventilatória; Δ alfa1 repouso-TC6'= valor de alfa1 no repouso *menos* valor de alfa1 durante o teste de caminhada de seis minutos; Δ SpO₂= saturação periférica da oxihemoglobina pico *menos* saturação periférica da oxihemoglobina no repouso; *=p<0.05.

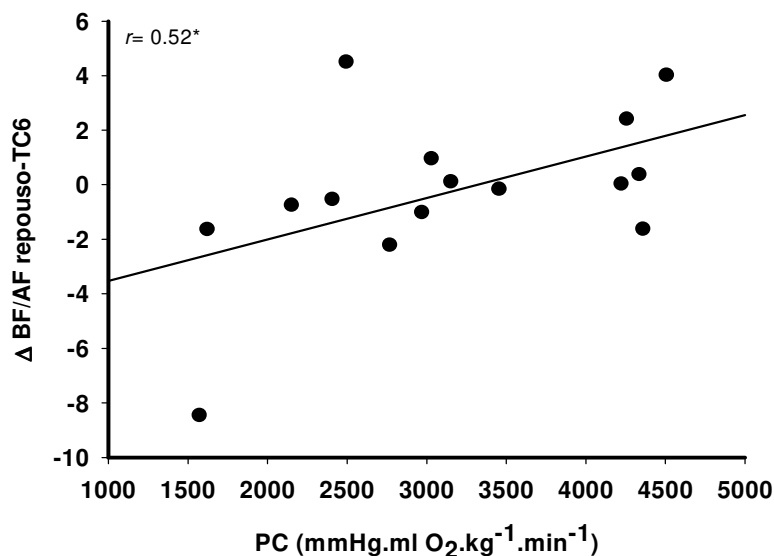


Figura 4. Correlação entre a potência circulatória e a variação do balanço simpato-vagal do repouso para o exercício submáximo. BF/AF= relação baixa frequência/alta frequência; TC6= teste de caminhada de seis minutos; PC= potência circulatória; Δ BF/AF repouso-TC6'= relação BF/AF no repouso *menos* relação BF/AF durante o TC6; *=p<0.05.

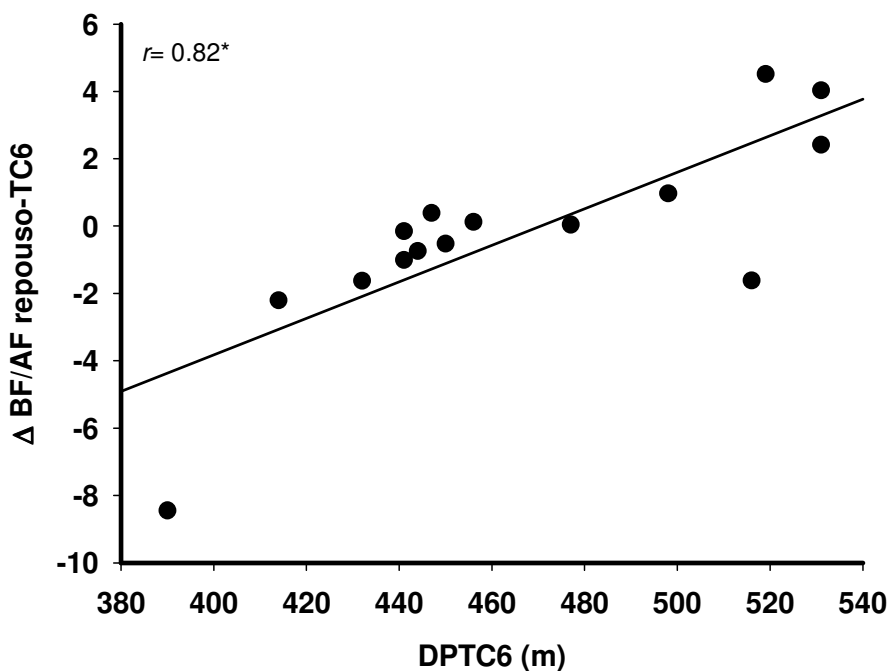


Figura 5. Correlação entre a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DPTC6) e a variação do balanço simpato-vagal do repouso para o exercício submáximo. BF/AF= relação baixa frequência/alta frequência; TC6= teste de caminhada de seis minutos; Δ BF/AF repouso-TC6= relação BF/AF no repouso *menos* relação BF/AF durante o TC6; *= $p < 0.05$.

Discussão

Os principais achados deste estudo mostram que, em pacientes com DPOC moderada a grave, 1) as variáveis obtidas no TECPinc se correlacionam moderadamente com índices lineares e não lineares da VFC, avaliados na transição repouso-exercício (Δ repouso-TC6), 2) os valores absolutos de índices da VFC (lineares e não lineares) em repouso e no exercício submáximo (TC6) se correlacionam de forma moderada/forte com as variáveis obtidas no TC6 e 3) houve forte relação entre a DPTC6 e a variação do balanço simpato-vagal (Δ BF/AF) do repouso para o exercício submáximo.

Associação entre as variáveis do TECP e os índices de VFC

O estudo de Leite et al¹⁹ indicou que a VFC em repouso pode se tornar uma ferramenta para prever a capacidade de exercício em DPOC. Os autores mostraram que a avaliação da função autonômica cardíaca em repouso (sentado) se correlacionou de forma fraca, porém estatisticamente significativa, com as variáveis do TECP, realizado em esteira. Tendo em vista que a postura interfere na VFC²⁹, no presente estudo, os pacientes foram avaliados em repouso, na mesma postura em que realizaram o TC6, ie, em ortostatismo. Ainda, entendemos que a avaliação dos índices em forma de *delta* (Δ repouso-TC6) caracteriza a resposta da VFC frente a um determinado estímulo (no caso, simpático), que condiz com a resposta esperada durante o TECP. Desta forma, foram evidenciadas diversas correlações entre variáveis obtidas no TECPinc e aquelas obtidas na avaliação da VFC, na transição repouso-exercício (Δ repouso-TC6), que caracteriza um estímulo simpático.

Em primeiro lugar, visto que a queda da SpO₂ durante o TECP é mais comum em pacientes mais graves⁷, as variações positivas da SpO₂ (ie, $\Delta > 0$), nessa amostra de pacientes, correlacionaram-se com melhor resposta autonômica cardíaca (ie, Δ BF < 0 e Δ AF > 0), mediante a um estímulo simpático (exercício) (respectivamente, $r = -0.64$ e $r = 0.65$, $p < 0.05$). As correlações estatisticamente significativas entre as variáveis PV e Δ BF e Δ AF ($r = 0.52$ e $r = -0.53$, $p < 0.05$, respectivamente) mostraram que a resposta deprimida de ambas as bandas, do repouso para o exercício submáximo, correspondeu a maiores valores de PV e, portanto, à maior sobrecarga cardiorrespiratória. (**Figura 2**). Sabe-se que a inclinação $\Delta \dot{V}_E / \Delta \dot{V}_{CO_2}$ reflete a severidade da doença, bem como seu prognóstico, sendo considerados valores normais aqueles abaixo de 30⁷. Além disso, em pacientes com IC, valor de PV abaixo de 3.5 mmHg caracteriza-se como forte preditor independente de eventos cardíacos¹⁰ e reflete deterioração na função cardíaca direita e

na hemodinâmica pulmonar³⁸. Ainda, já está elucidado que a modulação excitatória simpática sobre o nó sinoatrial, em pacientes com DPOC, é deprimida¹²⁻¹⁴.

Em adição, os resultados do atual estudo mostraram que variações no índice alfa1, do repouso ao exercício, correlacionaram-se com as variáveis ΔSpO_2 , OUES e PV (respectivamente, $r=-0.56$, $r=0.51$, $r=0.57$) (**Figura 3**). As causas dessas relações não são possíveis de serem elucidadas neste estudo e merecem maior investigação em estudos futuros; entretanto, em indivíduos idosos, alterações em alfa1 caracterizam-se como poderoso preditor de morte súbita cardíaca, cujas causas parecem estar envolvidas com o fenômeno de hiperativação simpática³⁹. Por sua vez, a variável OUES, que se caracteriza como uma medida objetiva, esforço-independente, para estimar a reserva funcional cardiorrespiratória, pode ser afetada por alterações da $PaCO_2$, do $\dot{V}CO_2$ e do espaço morto fisiológico³⁶, presentes nos indivíduos com DPOC⁶. Sendo assim, parece que a variação da dinâmica não linear da FC frente ao exercício submáximo foi capaz de determinar maior hipoxemia ao exercício e menores eficiência e potência ventilatórias nestes pacientes.

Em pacientes com doenças cardíacas, a PC traduz-se como um parâmetro para avaliação funcional, visto que é capaz de resumir as respostas da FC, do volume sistólico, da PA e do conteúdo arteriovenoso de oxigênio frente ao exercício⁴⁰. Além disso, em pacientes com IC, a medida desta variável no pico do exercício se mostrou ser melhor marcador prognóstico que o $\dot{V}O_2$ pico isoladamente⁹. No presente estudo, os pacientes com maiores valores de PC apresentaram maior $\Delta BF/AF$ repouso-TC6 (**Figura 4**), o que pode representar mudanças do balanço simpatovagal, na transição repouso-exercício, com predominância simpática e redução do estímulo vagal, respostas esperadas durante o exercício.

Associação entre as variáveis do TC6 e os índices de VFC

Amplamente difundido e utilizado devido sua simplicidade, praticidade, facilidade de realização com baixo custo^{5, 41, 42}, o TC6 fornece informação importante na medida em que a severidade da DPOC aumenta⁴³. No estudo de Pinto-Plata et al⁴⁴, a DPTC6 se mostrou ser melhor preditor de mortalidade que outros marcadores de severidade da DPOC, como VEF₁ e índice de massa corpórea. Além disso, a queda na DPTC6 caracteriza-se como marcador fundamental de inatividade na vida diária do paciente com DPOC⁴⁵. Nosso estudo evidenciou que a medida da VFC em posição ortostática pode auxiliar na determinação da capacidade de exercício em DPOC. Tanto índices lineares (BF/AF) quanto não lineares (SD2) correlacionaram-se com dados subjetivos, obtidos no pico do TC6 (escala dispneia de Borg) (**Tabela 3**). Embora o estudo de van Gestel et al⁴⁶ não tenha observado correlação entre a VFC em repouso e variáveis obtidas no TC6, os autores sugerem que a FC de repouso é um preditor independente de capacidade de exercício em DPOC.

Talvez o dado clinicamente mais relevante do presente estudo envolveu a análise da complexidade da VFC, por meio do índice ApEn. A perda de complexidade na variabilidade caracteriza maior regularidade na dinâmica dos iRR, fato que reflete em menor capacidade de adaptação ao estresse fisiológico⁴⁷. Nossos resultados mostraram que houve correlação negativa moderada, estatisticamente significativa, entre este índice e a DPTC6, tanto no repouso ($r=-0.64$, $p<0.05$) quanto exercício ($r=-0.52$, $p<0.05$) (**Tabela 3**), o que pode indicar que um sistema com perda de complexidade, ou seja, com maior regularidade e previsibilidade interfere no desempenho frente a um esforço. Sugerimos ainda que verificar a variação dos índices lineares BF e AF (Δ repouso-TC6) (**Tabela 4**) pode trazer informações complementares acerca da capacidade de exercício nos pacientes com DPOC. A forte correlação observada entre o

balanço simpátovagal (Δ BF/AF repouso-TC6) e a DPTC6 ($r=0.82$, $p<0.05$) (**Figura 5**) sugere que um pior desempenho no TC6 reflete em menor ajuste no controle autonômico.

Implicações clínicas

Os resultados aqui apresentados adicionam dados clinicamente relevantes para a avaliação da capacidade de exercício e da função autonômica cardíaca em pacientes com DPOC. Acreditamos que não só a verificação da VFC em repouso (valores absolutos), mas também sua avaliação frente a um estímulo, como foi o caso do atual estudo (estímulo simpático frente ao exercício – TC6), pode refletir parâmetros ventilatórios e hemodinâmicos no exercício, bem como adicionar informação relevante no que se refere à modulação do sistema nervoso autonômico. Sugerimos que análise da complexidade da VFC, por meio do índice ApEn, componha a avaliação da VFC em repouso, visto que um sistema menos complexo (ie, valores menores de ApEn) se correlaciona com pobre desempenho do TC6. Vale destacar que este comportamento pode ser modificado logo nas primeiras seis semanas treinamento físico aeróbio, conforme evidenciado no estudo de Borghi-Silva et al⁴⁸.

Limitações

Evidentemente, o presente estudo apresenta limitações. Nossa amostra foi composta por um pequeno número de pacientes, todos do sexo masculino; portanto, os resultados deste estudo não se aplicam às mulheres com DPOC. Além disso, reconhecemos que a adição de um grupo controle poderia ter acrescentado informações comparativas aos atuais resultados. Por fim, as causas do comportamento da variável α_1 e sua correlação com as variáveis do TECPin Δ SpO₂, OUES e PV não puderam ser totalmente esclarecidas pelos resultados aqui apresentados, sendo hipotéticas as conclusões acerca deste índice não linear.

Conclusão

Em resumo, os resultados do presente estudo evidenciaram que o uso de medidas não invasivas como a VFC, em testes simples de campo, podem ser úteis na avaliação funcional de pacientes com DPOC, visto que as respostas da modulação do sistema nervoso autonômico cardíaco podem refletir parâmetros ventilatórios e hemodinâmicos e inferir a capacidade de exercício. Estudos futuros são necessários para elucidar os mecanismos fisiológicos que justificam a relação entre função autonômica cardíaca em repouso e o desempenho no exercício, em pacientes com DPOC.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os colegas do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE) pela colaboração técnica irrestrita. Nós também gostaríamos de expressar nossa gratidão a todos os voluntários pelo seu esforço e cooperação ao longo do estudo. Por fim, os autores agradecem o Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq-Brasil) e a FAPESP (2009 / 01842-0) pelo apoio financeiro.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses

Referências bibliográficas

1. Calverley PM. Dynamic hyperinflation: is it worth measuring? *Proc Am Thorac Soc.* 2006 3(3):239-44.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2014. Em www.goldcopd.org (acesso em 15 de outubro de 2014).
3. Maltais F, Decramer M, Casaburi R et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction on chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 (9): e15-e62.
4. Neder AJ, Nery EL. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol.* 2002 28(Suppl. 3): 166–206.
5. Divo M, Pinto-Plata V. Role of exercise in testing and in therapy of COPD. *Med Clin N Am* 2012; 96: 753–766.
6. Roca J, Whipp BJ, Agustí AGN, Anderson SD, Casaburi R, Cotes JE, Donner CF, Estenne M, Folgering H, Higenbottam TW et al. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. European Respiratory Society Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. *Eur Respir. J.* 1997 10: 2662–89.
7. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation* 2012; 126:2261-2274.
8. Ramos RP, Alencar MCN, Treptow E, Arbex F, Ferreira EMV, Neder JA. Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental cardiopulmonary exercise testing. *Pulmonary Medicine* 2013; 1-25.
9. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power (‘circulatory power’) at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23: 806-814.
10. Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, Peberdy MA, Ashley E, West E, Daniels KM, Arena R. Ventilatory Power - A novel

- index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 621-626.
11. Sin DD, Paul Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003; 107: 1514-1519.
 12. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, Levi G. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 106: 1432-1437.
 13. Pagani M, Lucini D, Pizzinelli P, Sergi M, Mela GS, Malliani A. Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on RR interval variability. *Journal of the Autonomic Nervous System* 1996; 59: 125-132.
 14. Pantoni CBF, Reis MS, Martins LEB, Catai AM, Costa D, Borghi-Silva A. Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Fisioter* 2007; 11(1): 35-41.
 15. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; 24(2): 205-217.
 16. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Resp Crit Care Med*. 2002 166: 111-117.
 17. Vilaró J, Resqueti VR, Fregonezi GAF. Clinical assessment of exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Bras Fisioter*. 2008 12(4): 249-59.
 18. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cotee C, Torres JP, Jardim J, Lopez MV, Marin JM, Montes de Oca M, Pinto-Plata V, Aguirre-Jaime A on behalf of the Six Minute Walk Distance Project (ALAT). The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011 37: 150–156.
 19. Leite MR, Ramos EMC, Kalva-Filho CA, Rodrigues FMM, Freire APCF, Tacao GY, Toledo AC, Cecílio MJ, Vanderle LCM, Ramos D. Correlation between heart rate variability indexes and aerobic physiological variables in patients with COPD. *Respirology* 2015; 20: 273–278.

20. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010 122:191-225.
21. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes *Braz J Med Biol Res*. 1999 32(6):703-17.
22. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res*. 1999 32(6):729-37.
23. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319–338.
24. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26(3): 511–522.
25. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26(4): 720–735.
26. Williams AJ. Assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *BMJ* 1998; 317 (31): 1213-1216.
27. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 3-46.
28. Radespiel-Troger M, Rauh R, Mahlke C, Gottschalk T, Muck- Weymann M. Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. *Clin Auton Res* 2003; 13: 99-102.
29. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043-65.
30. Ferreira MT. Caracterização do comportamento caótico da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em jovens saudáveis. *TEMA Tend Mat Apl Comput* 2010; 11: 141–151.
31. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV–heart rate variability analysis software. *Comput Method Prog Biomed* 2014; 113: 210–220.
32. Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1982; 14 (5): 377-381.

33. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, Silva AC, Whipp BJ. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J*. 1999 14: 1304-1313.
34. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-77.
35. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest* 2003; 124:720–727.
36. Baba R, Nagashima M, Goto M et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise,” *J Am Coll Cardiol* 1996; 28 (6): 1567–1572.
37. Munro BH. *Statistical method for health care research*, 4th ed. Philadelphia, Pa, 2000, JB Lippincott.
38. Borghi-Silva A, Labate V, Arena R, Bandera F, Generati G, Pellegrino M, Alfonzetti E, Guazzi M. Exercise ventilatory power in heart failure patients: Functional phenotypes definition by combining cardiopulmonary exercise testing with stress echocardiography. *International Journal of Cardiology* 2014; 176: 1348–1349.
39. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Mäkikallio A, Sourander LB, Mitrani RD, Castellanos A, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1395– 402.
40. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Koudi E, Mazic S, Meurin P, Piepoli M, Simon A, Van Laethem C, Vanhees L. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2009, 16:249–267.
41. Vilaró J, Resqueti VR, Fregonezi GAF. Avaliação clínica da capacidade do exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Fisioter* 2008; 12 (4): 249-59.

42. Çiftci F, Şen E, Yildiz AO, Saryal S. A comparison of cardiopulmonary exercise test and 6 minute walking test in determination of exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks* 2014; 62(4):259-266.
43. Casanova C, Cote CG, Marin JM, Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, Dordelly L, Celli BR. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 535–540.
44. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 28–33.
45. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 972–977.
46. van Gestel AJ, Kohler M, Steier J, Sommerwerck U, Teschler S, Russi EW, Teschler H. Cardiac autonomic function and cardiovascular response to exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2012; 9(2): 160-5.
47. Pikkujämsä SM, Mäkikallio TH, Sourander LB, Räihä IJ, Puukka P, Skyttä J, Peng C, Goldberger AL, Huikuri HV. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence. Comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation* 1999; 100: 393-399.
48. Borghi-Silva A, Mendes RG, Trimer R, Oliveira CR, Fregonezi GA, Resqueti VR, Arena R, Sampaio-Jorge LM. Potential effect of 6 vs 12-weeks of physical training on cardiac autonomic function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014; 5: [Epub ahead of print].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo trouxe importantes contribuições relevantes no que se refere às avaliações da capacidade funcional e do sistema autonômico cardíaco em pacientes com DPOC moderada a grave. Desta forma,

- 1) Em pacientes com DPOC moderada a grave, as respostas dos índices da VFC às mudanças posturais são mais evidenciadas quando os pacientes são submetidos a uma manobra respiratória (como a M-ASR);
- 2) Existe moderada relação entre o grau de comprometimento da função pulmonar e a pobre dinâmica da FC, evidenciada tanto por índices lineares quanto não lineares da análise de VFC;
- 3) Há uma forte e negativa relação entre D_{CO} (%) e o iRR frente a um estímulo parassimpático (Δ sentado-M-ASR);
- 4) O uso de medidas não invasivas como a VFC, em testes simples de campo, podem ser úteis na avaliação funcional de pacientes com DPOC, visto que as respostas da modulação do sistema nervoso autonômico cardíaco (estímulo simpático frente ao exercício – TC6) podem refletir parâmetros ventilatórios e hemodinâmicos e inferir a capacidade de exercício em pacientes com DPOC moderada a grave.

APÊNDICES

Apêndice I – Resumo do artigo submetido ao periódico *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

Abstract

Background: In chronic obstructive pulmonary disease (COPD), functional and structural impairment of lung function can negatively impact heart rate variability (HRV); however, it is unknown if static lung volumes (SLV) and lung diffusion capacity (DL) negatively impacts HRV responses. **Objective:** We investigated whether the impairment SLV and DL would be related to HRV indices in moderate-to-severe COPD patients. **Methods:** Sixteen sedentary males with COPD were enrolled in this study. Resting blood gases, SLV, DL for carbon monoxide (DL_{CO}) were measured. The RR interval (RRi) was registered in the supine, standing and seated positions (10 min each) and during 4 min of a respiratory sinus arrhythmia maneuver (M-RSA). Delta changes ($\Delta_{\text{supine-standing}}$ and $\Delta_{\text{supine-M-RSA}}$) of standard deviation of the normal RR intervals (SDNN), low frequency (LF, normalized units – nu) and high frequency (HF, nu), SD1, SD2, alpha1, alpha2 and approximate entropy (ApEn) indices were calculated. **Results:** HF, LF, SD1, SD2 and alpha1 deltas significantly correlated with forced expiratory volume in 1s (FEV_1), DL_{CO} , airway resistance (R_{aw}), residual volume (RV), inspiratory capacity/total lung capacity ratio (IC/TLC) and RV/TLC ratio. Significant and moderate associations between LF/HF ratio vs. total gas volume (TGV, %), $r=0.53$; LF/HF ratio vs. RV, %, $r=0.52$; HF vs. TGV, %, $r=-0.53$ ($p<0.05$) were also observed. Linear regression analysis revealed that $\Delta RRi_{\text{supine-M-RSA}}$ was independently related to DL_{CO} ($r=-0.77$, $r^2=0.43$, p value <0.05). **Conclusion:** Responses of HRV indices were more prominent during M-RSA in moderate-to-severe COPD. Moreover, greater lung function impairment was related to poorer heart rate

dynamics. Finally, impaired lung diffusion capacity is related to an altered parasympathetic response in these patients.

Apêndice II – Termo de consentimento livre e esclarecido

Dados de identificação

Título do projeto: Avaliação da função autonômica cardíaca e sua relação com a capacidade funcional em pacientes com DPOC

Pesquisador (a) responsável: Ft. Adriana Mazzuco Bonança e Ft. Audrey Borghi Silva

Telefones para contato: (11) 971519129 / (11) 50824420

Nome do Voluntário:

RH HSP:

RG:

Telefone:

Você está sendo convidado a participar como voluntário (a) da pesquisa: **Avaliação da função autonômica cardíaca e sua relação com a capacidade funcional em pacientes com DPOC**. A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Antes de decidir a respeito de sua participação, o senhor receberá algumas informações para compreender este estudo e fazer sua escolha. Este documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), contém todas as informações sobre o estudo, seus objetivos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções e seu direito de sair do mesmo a qualquer momento, sem haver qualquer prejuízo em seu tratamento ou na relação com os médicos e a equipe de saúde responsável pelo seu cuidado.

As informações abaixo deverão ser lidas, e o senhor poderá esclarecer todas as dúvidas que tiver. Apenas quando entender e quando decidir participar do estudo deverá assinar as duas vias deste documento. Uma cópia ficará com o senhor e a outra, com o responsável pelo estudo.

Este estudo tem como objetivos:

- 1) Estudar o comportamento dos batimentos do seu coração durante o repouso e durante o exercício (caminhada).
- 2) Verificar se há relação entre a doença que o senhor tem e o comportamento dos batimentos cardíacos durante o repouso e durante o exercício.

Acreditamos que avaliar o comportamento dos batimentos cardíacos em pacientes com **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica** possa nos dar informações importantes, auxiliando no diagnóstico e tratamento de pessoas com estas doenças.

Como será o estudo?

O estudo terá duração de 3 (dois) dias.

No primeiro dia, o senhor será avaliado pelo médico e pelo fisioterapeuta e fará exames para avaliar sua função pulmonar. Estes testes exigem do senhor esforços respiratórios de puxar e soltar o ar de várias formas rápidas e lentas. No segundo dia, será avaliado o comportamento dos batimentos cardíacos durante o repouso (deitado, sentado e em pé) e durante o exercício (caminhada). Neste teste de caminhada, o senhor deverá caminhar num corredor plano, de 30 metros, durante seis minutos e será verificada a distância que o senhor caminhou. Na região do seu tórax, colocaremos um aparelho que avaliará seus batimentos cardíacos. Por fim, o senhor fará um teste em uma bicicleta ergométrica e aparelhos acoplados. Você fará um teste de exercício na bicicleta e vai usar uma máscara, que permitirá que respire normalmente, ao mesmo

tempo em que se consegue medir o quanto você usa de oxigênio para realizar o exercício. A quantidade de carga na bicicleta será escolhida de acordo com a sua falta de ar e o que você consegue fazer no seu dia-a-dia. Você poderá pedir a qualquer momento para parar o teste, quando achar que não consegue mais continuar, por exemplo, se sentir falta de ar, tontura ou dor nas pernas, ou também se o médico que estiver realizando o exame achar que precisa interromper antes, para sua segurança. Na região do seu tórax, colocaremos aparelhos que avaliarão como está o funcionamento do seu coração durante o teste. Mediremos através de coleta de uma pequena amostra de sangue da orelha, após aplicarmos uma pomada para dilatar os vasos sanguíneos, o oxigênio e lactato (um marcador de atividade física) no seu sangue, em alguns momentos do teste (4 oportunidades). Durante todos estes testes estaremos controlando o funcionamento dos seus pulmões e coração, bem como sua pressão arterial.

O estudo será realizado no Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE), da Disciplina de Pneumologia da Unifesp, localizado na Rua Francisco de Castro, 54 – Vila Clementino – São Paulo – SP.

Quais os riscos?

O teste de exercício e os testes de função pulmonar são exames de baixíssimo risco para pessoas com a sua doença, principalmente se considerarmos que você não será incluído no estudo caso nós julgemos que exista qualquer risco aumentado para você. Entretanto, pelo menos teoricamente, qualquer teste de exercício tem algum risco potencial: batimentos errados do coração (arritmia), pressão alta, tonturas, vômitos e, em raríssimas circunstâncias, parada cardiorrespiratória e morte. Todavia, seu coração estará monitorizado o tempo todo e os seus testes serão acompanhados por uma equipe altamente treinada e equipada para atendê-lo, caso aconteça qualquer emergência. O exame de sangue exige a retirada de amostra de sangue de sua orelha. Os riscos de coletar amostras de sangue na orelha podem incluir dor e machucado no local da punção (picada). Será também aplicada uma pomada que deixará a orelha vermelha e um pouco dormente.

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Pesquisador (a) responsável: Ft. Adriana Mazzuco Bonança e Ft. Audrey Borghi Silva. Telefones para contato: (11) 971519129 e (11) 50824420.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar–cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@epm.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Direito de confidencialidade: as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira

relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

O pesquisador assume o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **Avaliação da função autonômica cardíaca e sua relação com a capacidade funcional em pacientes com DPOC**. Eu discuti com o Pesquisador (a) responsável: Ft. Adriana Mazzuco Bonança e Ft. Audrey Borghi Silva sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

ANEXOS

Anexo I – Carta de submissão do artigo ao periódico *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

Dear Mrs Mazzuco Bonança,

Thank you for your recent submission to International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, titled "Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients" which has been received.

You uploaded the following files with this submission:

MANUSCRIPT.docx

Figure_4.jpg

Figure_1.jpg

All_figures.jpg

Figure_3.jpg

Figure_2.jpg

What happens next:

=====

Your submission will be given an initial review to ensure its suitability for International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Once that has been completed, peer review will commence, and we will be in contact again when that has been completed.

What to do if you have questions:

=====

At any time throughout the submission process you are welcome to contact the Editorial Team (ed@dovepress.com) should you have any questions about your submission. The status of your submission can also be tracked through DoveCentral. You will automatically be notified of changes in the status of your submission.

A reminder of manuscript submission terms and conditions:

=====

Please note that your submission has been received on the basis of your agreement with the terms and conditions which you were asked to consent to during the submission process. These are outlined again below and are available in full on the website (http://www.dovepress.com/author_guidelines.php?content_id=771):

- The submission is in compliance with the author guidelines and any applicable journal-specific guidelines; and,
- My co-authors (if any) have authorized me to submit our manuscript; and,
- I am not in a conflict of interest; and,
- I have read and understood the copyright terms; and,
- I have read and understood the publication processing fee terms and I understand that

unless I have previously applied for a waiver I will be required to pay a publication processing fee if my paper is accepted for publication; and,

- The manuscript I am submitting is not currently under consideration for publication in another journal, nor has it been published in another journal; and,

- I have clearance to reproduce any copyrighted material; and,

- Nothing in the submission is unlawful, libelous or would constitute a breach of contract or confidence or commitment to secrecy; and,

- I absolve Dove Medical Press Ltd from all legal liability arising from my submission; and,

- I have taken due care to ensure integrity of the submission and according to currently accepted scientific knowledge all statements in it purporting to be facts are true.

Many thanks for your submission.

Yours sincerely

Anexo II – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Qualidade de vida relacionada à saúde e intolerância ao exercício em pacientes portadores da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) associada ou não à Insuficiência Cardíaca (IC)

Pesquisador: Rita de Cassia Lima dos Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 21776413.1.0000.5505

Instituição Proponente: Disciplina de Pneumologia da UNIFESP

Patrocinador Principal: Universidade Federal de São Paulo

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 473.529

Data da Relatoria: 29/11/2013

Apresentação do Projeto:

Conforme parecer CEP. 443.676 de 01/11/2013

Objetivo da Pesquisa:

Conforme parecer CEP. 443.676 de 01/11/2013

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme parecer CEP. 443.676 de 01/11/2013

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme parecer CEP. 443.676 de 01/11/2013

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata -de se resposta de pendencia ao parecer inicial

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

pendencia apontada no parecer inicial:

Sr. Pesquisador: favor realizar as seguintes alterações no TCLE:

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5539-7162 **Fax:** (11)5571-1062 **E-mail:** cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 473.529

1- No item benefícios: resultados dos exames e acompanhamento médico: NÃO SÃO BENEFÍCIOS decorrentes da pesquisa. Trata-se de direito do paciente em qualquer situação. ;

2- Adicionar a informação de que o TCLE é um documento elaborado em 2 VIAS, sendo que uma, devidamente ASSINADA E RUBRICADA pelo pesquisador, DEVERÁ FICAR EM PODER DO PARTICIPANTE DA PESQUISA.

resposta: nova versão de TCLE apresentada.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

parecer acatado pelo colegiado

SAO PAULO, 29 de Novembro de 2013

Assinador por:
José Osmar Medina Pestana
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5539-7162 **Fax:** (11)5571-1062 **E-mail:** cepunifesp@unifesp.br

Anexo III - Escala de dispneia modificada do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas (*modified Medical Research Council – mMRC*)

Escala de dispneia modificada do Medical Research Council (mMRC)	
0	Falta de ar somente quando realiza exercícios intensos
1	Falta de ar quando apressa o passo no plano sobe escadas ou ladeira
2	Falta de ar no próprio passo no plano ou dificuldade para acompanhar o passo de outra pessoa com a mesma idade
3	Falta de ar no plano em menos de 100 metros ou após alguns minutos
4	Falta de ar para sair de casa ou pra se vestir