

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

**EXACERBAÇÃO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA:
INVESTIGAÇÃO DO EFEITO SOBRE A MODULAÇÃO AUTÔNOMICA
CARDÍACA E CAPACIDADE FUNCIONAL**

**ESTUDO: PREDOMÍNIO DA MODULAÇÃO CARDÍACA PARASSIMPÁTICA EM
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA EXACERBADA:
COMO DEVEMOS INTERPRETAR?**

Aluna: Erika Zavaglia Kabbach

Orientadora: Prof^a Dra Renata Gonçalves Mendes

São Carlos – SP

2017

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

**EXACERBAÇÃO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA:
INVESTIGAÇÃO DO EFEITO SOBRE A MODULAÇÃO AUTÔNOMICA
CARDÍACA E CAPACIDADE FUNCIONAL**

Erika Zavaglia Kabbach

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 Dra Renata Gonçalves Mendes

São Carlos – SP

2017

**Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia
Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia da
Universidade Federal de São Carlos e Irmandade Santa
Casa de Misericórdia de São Carlos. Projeto desenvolvido
com apoio FAPESP 2015/12763-4 e CNPq 1584375.**



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 Erika Zavaglia Kabbach, realizada em 24/02/2017:

Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes
UFSCar

Prof. Dra. Valeria Amorim Pires Di Lorenzo
UFSCar

Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderei
UNESP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, as pessoas mais importantes na minha vida, sem vocês eu não teria conseguido.

Meu pai, uma das pessoas mais grandiosas que conheci na vida, sempre disposto a fazer o melhor para seus filhos e família. Ensinou-me algumas das coisas mais importantes da vida, como dignidade, honestidade, respeito ao próximo e a ser cada dia melhor na busca por nossos objetivos.

Minha mãe, uma grande mulher, responsável por me ensinar o sentido da vida. Acalma-me e deixa-me tranquila com sua bondade e amor incondicional. Sempre esteve e está nos momentos mais importantes da minha vida me apoiando e impulsionando para o melhor.

Meu irmão, um homem de bom coração, sempre tentando me ensinar o lado bom da vida em tudo e ser uma pessoa melhor.

À minha querida irmã, a mulher incrível e tão importante na minha vida. Às vezes teve que estar longe, mas sempre se fez presente me apoiando, incentivando e torcendo por mim.

Às minhas avós, Carola e Azizi, tão amáveis e carinhosas comigo.

Essa conquista também é de vocês!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pela vida e pela força maior que sempre me ilumina e me impulsiona a encarar os obstáculos que a vida nos impõe. Obrigada também pelas pessoas maravilhosas que colocou ao meu redor, pois sem elas eu não teria conseguido.

Agradeço muito à minha querida família. Especialmente ao meu pai, Jafet, pelo constante apoio e incentivo no aprimoramento profissional. Obrigada pelo amor e pela dedicação incondicional com todos da família. A minha mãe, Fernanda, pelas sábias palavras nas horas de angústia e pelo carinho e amor incondicional. Aos meus queridos irmãos, Jafet e Barbara, pelo amor, incentivo e por sempre tentarem me deixar feliz. Enfim, obrigada a todos vocês por acreditarem em mim.

Agradeço ao meu namorado, Diogo pelo amor, pela dedicação, pela imensa paciência. Obrigada por compreender a importância do mestrado para mim e pelo incentivo de sempre continuar a estudar.

Agradeço aos primos e amigos que participaram desta etapa da minha vida, pelos momentos de alegria e descontração. Obrigada por quererem o meu bem e me valorizar tanto como pessoa. Obrigada pela amizade!

Agradeço, à professora Renata Gonçalves Mendes, pela excelente orientação, pela paciência e pelas incontáveis horas de ensinamentos. Obrigada pelo constante incentivo, pela amizade e pela confiança depositada em mim.

Agradeço a toda à equipe do Laboratório Cardiopulmonar - LACAP - pela ajuda e pelos momentos divididos juntos. As meninas da

iniciação científica Jessica e Natália, e minha parceira de mestrado Aline. Também gostaria de agradecer a Dani Andaku, Dani Bassi e Luiz pela ajuda com o manuseio dos equipamentos e aprendizado. Muito obrigada por toda ajuda oferecida e pela amizade de vocês, Paulinha, Aninha e Clara. E todos os outros pelo apoio e ensinamentos, Guilherme, Luciana, Soraria, Flávia, Rodrigo, Larissa.

Agradeço às professoras Audrey, pelo incentivo no desenvolvimento do projeto e todos os equipamentos disponibilizados e à Professora Ramona, pela ajuda, ensino, e amizade oferecida durante todo o mestrado.

Agradeço a toda equipe da Santa Casa da Misericórdia de São Carlos pela contribuição do espaço e dos funcionários para o desenvolvimento do projeto. Muito obrigada aos médicos, enfermeiras, fisioterapeutas e demais profissionais pela atenção e dedicação à pesquisa mesmo não fazendo parte de suas respectivas jornadas de trabalho. Também agradeço a todos pacientes que participaram espontaneamente da pesquisa, todos contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal.

Agradeço, também, a CAPES pelo apoio financeiro. E finalmente gostaria de agradecer à Universidade Federal de São Carlos e ao Programa de Pós Graduação em Fisioterapia pela oportunidade. Proporcionaram-me mais que a busca de conhecimento técnico e científico, mas uma LIÇÃO DE VIDA. OBRIGADA A TODOS!

*“Sua tarefa é descobrir o seu trabalho e, então,
com todo o coração, dedicar-se a ele.”*

Buda

RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) representa causa importante de invalidez, internações hospitalares e da demanda de cuidados dos sistemas de saúde. Os períodos de exacerbações são frequentes e associam-se ao risco aumentado para doenças cardiovasculares e redução do estado geral de saúde. O comprometimento da modulação autonômica cardíaca (MAC) tem sido evidenciado nesta população em períodos estáveis, no entanto, o conhecimento sobre a MAC em pacientes com DPOC exacerbados hospitalizados, bem como sobre a influência de aspectos funcionais nesta função ainda é escasso. Neste contexto, a temática da exacerbação da DPOC e possibilidade de avanço no conhecimento sobre o sistema nervoso autonômico cardíaco e a capacidade funcional nesta condição clínica motivou o desenvolvimento desta dissertação que constará da apresentação de um estudo intitulado de “*Predomínio da modulação cardíaca parassimpática em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbada: como devemos interpretar?*”. Este teve como objetivo avaliar as respostas da MAC em pacientes com DPOC durante a exacerbação da doença comparada à pacientes em condição estável e verificar a possível associação destas respostas com a capacidade funcional. Pacientes com DPOC foram inseridos no estudo e divididos em dois grupos de acordo com a condição clínica: estáveis e exacerbados. Os pacientes exacerbados foram avaliados nas primeiras 24-48 horas após início da terapia farmacológica para exacerbação. O sinal de FC e dos intervalos RR foram registrados durante 10 minutos em repouso sentado para posterior análise da MAC por meio da utilização de índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Os dados clínicos e funcionais também foram obtidos, por meio da avaliação da força de prensão palmar, dispneia e estado geral de saúde. Nossos resultados apontaram maiores valores dos índices representativos da modulação parassimpática para os pacientes exacerbados comparados aos pacientes estáveis: RMSSD ($17,8 \pm 5,6$ vs $11,7 \pm 9,5$ ms); AF ($111,3 \pm 74,9$ vs $45,6 \pm 80,7$ ms²); SD1 ($12,7 \pm 3,9$ vs $8,3 \pm 6,7$ ms). Também foram encontradas associações significativas e negativas entre AF e força de prensão palmar ($r = -0,58$) e BF com a dispneia ($r = -0,53$). ($P < 0,05$). Estes achados podem ser atribuídos, entre outros fatores, à influência da atividade vagal no sistema respiratório, que se traduz em estreitamento das vias aéreas e consequente pior estado clínico. Reforçando estes achados foi possível verificar que a modulação parassimpática está inversamente associada à capacidade funcional na exacerbação da doença. Estes resultados adicionam conhecimento que pode ser útil à prática clínica do profissional envolvido no cuidado deste paciente.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC); Exacerbação da DPOC; modulação autonômica cardíaca; capacidade funcional.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of disability, hospital admissions, and the demand for care in health systems. Periods of exacerbations are frequent and are associated with increased risk for cardiovascular disease and reduced overall health status. The involvement of cardiac autonomic modulation (CAM) has been evidenced in this population in stable periods; however, knowledge about CAM in exacerbated hospitalized COPD, as well as on the influence of functional aspects in this function is still scarce. In this context, of exacerbation of COPD and the possibility of advancing the knowledge about the cardiac autonomic nervous system and the functional capacity in this clinical condition motivated the development of this dissertation, which will consist of the presentation of a study titled "Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: how should we interpret it?". The aim of this study was to evaluate MAC responses in patients with COPD during exacerbation of the disease compared to patients in stable condition and to verify the possible association of these responses with functional capacity. Patients with COPD were included in the study and divided into two groups according to the clinical condition: stable and exacerbated. The exacerbated patients were evaluated in the first 24-48 hours after initiation of pharmacological therapy for exacerbation. The HR signal and the RR intervals were recorded for 10 minutes in seated position for later analysis of MAC using heart rate variability (HRV) indices. Clinical and functional data were obtained by evaluating handgrip strength, dyspnea and general health status. Our results showed higher values of the representative indices of the parasympathetic modulation for the exacerbated patients compared to the stable patients: RMSSD (17.8 ± 5.6 vs 11.7 ± 9.5 ms); HF (111.3 ± 74.9 vs. 45.6 ± 80.7 ms²); SD1 (12.7 ± 3.9 vs. 8.3 ± 6.7 ms). Significant and negative associations between HF and handgrip strength ($r = -0.58$) and LF with dyspnea were found ($r = -0.53$) ($P < 0.05$). These findings can be attributed, among other factors, to the influence of vagal activity on the respiratory system, which results in narrowing of the airways and consequent worse clinical status. Reinforcing these findings it was possible to verify that the parasympathetic modulation is inversely associated to the functional capacity in the exacerbation of the disease. These results add knowledge that may be useful to the clinical practice of the professional involved in the care of this patient.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); Exacerbation of COPD; Cardiac autonomic modulation; functional capacity.

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	banda alta frequência
ApEn	entropia aproximada
BF	banda de baixa frequência
bpm	batimentos por minuto
CAT	COPD assesment test – teste de avaliação em DPOC
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
FC	frequência cardíaca
FPP	força de preensão palmar
FR	frequência respiratória
Hz	Hertz
ICS	inhaled corticosteroids – corticosteroides inalatórios
IMC	índice de massa corporal
iR-R	intervalo R-R
LABA	long-acting beta2-agonist – beta2-agonistas de longa duração
LAMA	long-acting anticholinergics – anticolinérgicos de longa duração
MAC	modulação autonômica cardíaca
Mean RR	média dos intervalos RR
mmHg	milímetros de mercúrio
mMRC	escala de dispneia modificada do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas (modified Medical Research Council)
ms	milissegundos
ms²	milissegundos ao quadrado
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
PE_{máx}	pressão expiratória máxima
PI_{máx}	pressão inspiratória máxima
rMSSD	raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre sucessivos iRR
rpm	respirações por minuto
RR tri	integrante do histograma do intervalo R-R dividido pela altura do histograma
SABA	short-acting beta2-agonist – beta2-agonistas de curta duração
SAMA	short-acting anticholinergics – anticolinérgicos de curta duração
SampEn	entropia da amostra
SNA	sistema nervoso autônomo
SpO₂	saturação periférica de oxigênio
SD1	desvio padrão dos pontos perpendiculares à linha de identidade
SD2	desvio padrão dos pontos ao longo da linha de identidade
STDRR	Desvio padrão dos intervalos RR
TINN	largura da base do histograma de intervalos R-R
un	unidades normalizadas
VEF1	volume expiratório forçado no 1º segundo
VEF1/CVF	relação volume expiratório forçado no 1º segundo/capacidade vital forçada
VFC	variabilidade da frequência cardíaca

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração da coleta de FC e iRR para a análise da VFC.....	31
Figura 2. Fluxograma da população estudada.....	35
Figura 3. Comparação entre as médias dos índices representativos da modulação autonômica parassimpática entre os grupos GEX e GEst.....	39
Figura 4. Ilustração do espectro de potência de dois pacientes envolvidos no estudo.....	41
Figura 5. Ilustração do Plot de Poincare de dois pacientes envolvidos no estudo.....	41
Figura 6. Correlação entre o índice da variabilidade da frequência cardíaca e capacidade funcional.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características basais, antropométricas e demográficas dos pacientes.....	36
Tabela 2. Índices da variabilidade da frequência cardíaca obtidos na avaliação dos pacientes com DPOC exacerbados (GEX) e estáveis (GEst).....	40

SUMÁRIO

CONTEXTUALIZAÇÃO.....	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	12
ESTUDO.....	24
Resumo.....	25
Introdução.....	26
Métodos.....	28
Resultados.....	34
Discussão.....	43
CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS.....	51
REFERÊNCIAS.....	52
APÊNDICES	
Apêndice I – Versão em inglês - Artigo submetido ao periódico <i>International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	57
Apêndice II – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	83
Apêndice III – Ficha de Avaliação.....	86
ANEXOS	
Anexo I - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	92

CONTEXTUALIZAÇÃO

O contexto da população mundial está caracterizado por elevada prevalência de doenças crônicas não-transmissíveis, que representam causas importantes de internações hospitalares, invalidez e mortalidade [1–3]. Estas doenças representam grande sobrecarga nos cuidados exigidos dos sistemas de saúde, com tendência ao aumento devido ao envelhecimento da população [4,5]. Dentre elas, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é a 6ª doença crônica mais prevalente em todo o mundo e a 5ª principal causa de morte [2], e segundo a Organização Mundial de Saúde até o ano de 2020 se tornará 3ª causa de morte no mundo [6].

A DPOC é uma doença respiratória caracterizada pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo e não totalmente reversível. A obstrução do fluxo é frequentemente progressiva e se dá pela resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos [7]. Ainda que a DPOC comprometa primeiramente os pulmões, ela também está relacionada a consequências sistêmicas significativas [8] que podem interferir negativamente na qualidade de vida e na capacidade funcional dos indivíduos, com efeitos diretos na redução da força muscular periférica e da tolerância às atividades físicas.

É importante considerar que o curso desta doença é frequentemente acompanhado por períodos instáveis, denominados de exacerbações, compreendendo um evento agudo no curso natural da doença, com mudança na dispneia basal, tosse e/ou expectoração e coloração do escarro, além da variação habitual, com necessidade de mudança da medicação de uso regular [8]. As exacerbações representam um fator chave de agravamento da morbidade, custos de saúde e mortalidade na DPOC [5]. A maioria destes pacientes apresenta pelo menos uma exacerbação por ano, e uma

proporção considerável (17%) apresenta três ou mais episódios por ano [9,10]. Estes eventos podem ser acompanhados de internações hospitalares o que resulta em impacto negativo ainda maior na qualidade de vida, função pulmonar e capacidade funcional [11-13]. O comprometimento muscular, cognitivo e o declínio funcional têm sido bem evidenciados em pacientes hospitalizados, o que tem sido atribuído também às consequências da internação e não apenas a causa da admissão hospitalar [14].

É conhecido que os pacientes com DPOC, que exacerbam com mais frequência, apresentam qualidade de vida inferior e maior mortalidade quando comparado a outros pacientes com DPOC, além de risco aumentado para doenças cardiovasculares [15-17]. Assim, a investigação de aspectos cardiovasculares na população acometida por doenças pulmonares crônicas parece ter importância clínica que nem sempre tem sido considerada. A redução de 10% no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) foi associada a aumento de 30% no risco de mortalidade por causas cardiovasculares [18] e ainda, enfatizando a relação entre a DPOC e doenças cardiovasculares, destaca-se que ambas compartilham características em comum das doenças, como o tabagismo, a inatividade física e a inflamação sistêmica crônica que também é um importante fator contributivo para o aumento da associação das enfermidades [19].

Com foco nesta relação entre a doença pulmonar e cardiovascular, alguns estudos evidenciaram anormalidades na função autonômica cardíaca destes pacientes. Assim, na DPOC em condição de estabilidade, já foi comprovado o desequilíbrio deste balanço simpático-vagal cardíaco com predominância da modulação autonômica simpática, principalmente avaliada por alterações da variabilidade da frequência (VFC) [20,21], o que tem sido relacionado a risco elevado de doenças cardiovasculares,

eventos arrítmicos e mortalidade, no entanto, para a condição da exacerbação ainda é escasso o conhecimento sobre esta temática.

Importante destacar que o sistema nervoso autonômico (SNA) tem como função primordial a regulação e ajuste de diversos processos fisiológicos nos diversos órgãos e sistemas como os ajustes na frequência cardíaca, pressão arterial, regulação da temperatura, permeabilidade capilar, fluxo sanguíneo dentre outros [22]. Assim, a integridade do SNA bem como sua condição apropriada de funcionalidade permite a manutenção da condição de estabilidade do indivíduo diante de diversos estressores e condições. Neste sentido, o conhecimento ampliado da condição clínica focando também em aspectos não tradicionalmente considerados na prática clínica, como a modulação autonômica cardíaca, também deve ser de interesse do profissional envolvido no cuidado deste paciente.

É sabido que os pacientes com comprometimento cardiovascular apresentam pior estado de saúde quando hospitalizados e até mesmo quando estáveis, permanecendo mais dias hospitalizados, apresentando mais readmissões e maior mortalidade [16], no entanto, o SNA cardíaco tem sido pouco explorado nesta população. Assim, o conhecimento da modulação autonômica cardíaca (MAC) do paciente com doença pulmonar na condição de exacerbação e sua comparação com a condição de estabilidade pode auxiliar no manejo da doença, na possível estratificação de risco, além de favorecer uma proposta mais segura e singular de intervenção.

Poucos estudos se ativeram a estudar a MAC em condição da exacerbação da DPOC. Um estudo de seguimento foi desenvolvido por Zamarron et al 2014 [23], sendo que os autores avaliaram a MAC durante visitas domiciliares mensais caso identificassem uma possível exacerbação. No entanto, neste estudo não houve padronização quanto ao tempo de avaliação após o diagnóstico da exacerbação o que

pode ter resultado em importante viés dos resultados, além do fato de que estes pacientes não se encontravam hospitalizados, o que conhecidamente influencia no estado geral destes pacientes. Outro estudo [24] analisou a modulação autonômica cardíaca dentro do período de uma semana após a admissão hospitalar por exacerbação aguda e encontrou que menores valores dos índices rMSSD, SDNN e SDANN foram relacionados ao maior índice de taquicardia ventricular sugerindo portanto maior risco de morte súbita.

Embora a exacerbação esteja associada a prejuízos clínicos e funcionais, adicionado ao impacto da hospitalização e a escassez de conhecimento relacionado, não encontramos estudos que investigaram o possível relacionamento entre as variáveis autonômicas e funcionais nesta população. Sendo assim, estudos relacionados a esta temática são necessários e justificados e agregaria conhecimento a área de interesse.

Diante do exposto, surgiu a motivação para desenvolvimento do Estudo que será apresentado a seguir e que tem como título “Predomínio da modulação cardíaca parassimpática em pacientes com exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva crônica: como devemos interpretar?”. Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar e comparar a modulação autonômica cardíaca de pacientes em exacerbação com pacientes em condição de estabilidade, além de verificar se há relação destas variáveis com a capacidade funcional.

Este estudo será importante no sentido de ampliar o conhecimento aos profissionais de saúde envolvidos no cuidado prestado a estes pacientes nos serviços de reabilitação pulmonar oferecidos em contexto hospitalar. Adicionalmente, estes resultados podem ser utilizados como base para o desenvolvimento de estudos futuros que envolvam estratégias de intervenção.

RERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022 – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 148 p.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498– 504.
3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436–42.
4. Lee WC, Chavez YE, Baker T, Luce BR. Economic burden of heart failure: a summary of recent literature. *Heart Lung* 2004;33:362–71.
5. World Health Organization. Programmes and projects: Chronic Respiratory Diseases: Burden of COPD Web page. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–128.
7. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Bras Pneumol.* 2004; 30 supl 1: S1-S56.
8. GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated 2016. A collaborative project of the National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, and the World Health Organization.
9. Melo MN, Ernst P, Suissa S. Rates and patterns of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Can Respir J.* 2004;11(8):559–564.
10. Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3(3):252–256.
11. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847 e 52.
12. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418e22.

13. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, Nieminen MM, Aine T, Bakke P, Janson C. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006 16; 7:109.
14. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz, MB, Barreiro B, Diez-Manglano J, Murio C, Heredia JL. Short- and Medium-term Prognosis in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: The CODEX Index. *Chest*. 2014; 145(5):972-980.
15. Goldstein R, Brooks D. Pulmonary rehabilitation at the time of the COPD exacerbation. *Clin Chest Med*. 2014 Jun; 35(2):391-8.
16. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, Garcha DS, Wedzicha JA, Hurst JR. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1091–9.
17. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31:204–12.
18. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996;313:711-715.
19. Moro L, Pedone C, Scarlata S, Malafarina V, Fimognari F, Antonelli-Incalzi R. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Angiology*. 2008; 59(3):357-64.
20. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994;106:1432-7.
21. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 1991; 4: 1207–14.
22. Gestel AJR, Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis* 2010; 2: 215-222.
23. Zamarrón C, Lado TT, Morete E, Vila XA, Lamas PF. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program. *Technology and Health Care* 22 (2014) 91–98.
24. Wang X, Jiang Z, Chen B, Zhou L, Kong Z, Zuo S, Liu H, Yin S. Cardiac autonomic function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive

pulmonar disease with and without ventricular tachycardia. *BMC Pulmonary Medicine*, 2016 16:124.

**PREDOMÍNIO DA MODULAÇÃO CARDÍACA PARASSIMPÁTICA EM
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA
EXACERBADA: COMO DEVEMOS INTERPRETAR?**

INCREASED PARASYMPATHETIC CARDIAC MODULATION IN PATIENTS
WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE: HOW SHOULD WE INTERPRET IT?

Erika Zavaglia Kabbach, Adriana Mazzuco Bonança, Audrey Borghi-Silva, Ramona Cabiddu, Aline Galvão Agnoletto, Jessica Fernanda Barbosa, Luiz Carlos S. de Carvalho Junior, Renata Gonçalves Mendes

Manuscrito submetido ao Periódico *International Journal of Chronic Obstructive
Pulmonary Disease* (Fator de Impacto 3.046)

RESUMO: Evidências apontam impacto negativo na modulação autonômica cardíaca (MAC) de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em fase estável. Contudo, estes pacientes frequentemente vivenciam períodos de exacerbação que agravam o estado de saúde e a capacidade funcional. No entanto, embora sejam conhecidos os prejuízos clínicos e funcionais da exacerbação, o conhecimento científico sobre a MAC nesta condição bem como se há relação da MAC com a capacidade funcional, dispneia e estado geral de saúde é escasso.

MÉTODOS: Trinta e dois pacientes com DPOC foram distribuídos em dois grupos: Grupo DPOC estável (GEst n = 16) e Grupo DPOC exacerbado (GEX, n = 16). Os pacientes do GEX foram avaliados entre 24 horas a 48 horas após o início da terapia padrão para exacerbação durante a hospitalização e comparados ao GEst caracterizados por ausência de exacerbação há pelo menos um mês antes do início do estudo. A frequência cardíaca e os intervalos RR (iRR) foram registrados utilizando um monitor de frequência cardíaca (sistema Polar®) em repouso sentado durante 10 minutos para posterior análise da MAC. A MAC foi analisada por índices de VFC obtidos por métodos lineares e não-lineares. A capacidade funcional foi avaliada pelo teste de força preensão palmar (FPP), utilizando um dinamômetro Jamar®, a dispneia avaliada pela Escala Modificada do *Medical Research Council* (mMRC) e o estado de saúde pelo Teste de Avaliação da DPOC (CAT).

RESULTADOS: O GEX apresentou maiores valores dos índices parassimpáticos: RMSSD ($17,8 \pm 5,6$ vs $11,7 \pm 9,5$ ms); AF ($111,3 \pm 74,9$ vs $45,6 \pm 80,7$ ms²); SD1 ($12,7 \pm 3,9$ vs $8,3 \pm 6,7$ ms) bem como maiores valores dos índices de VFC total: STDRR ($19,3 \pm 6,5$ vs $14,3 \pm 12,5$ ms); RR tri ($5,2 \pm 1,7$ vs $4,0 \pm 3,0$ ms); TINN ($88,7 \pm 26,9$ vs $70,6 \pm 62,2$ ms); e SD2 ($30,4 \pm 14,8$ vs $16,2 \pm 12,54$ ms). E também para o índice BF ($203 \pm 210,7$ vs $101,8 \pm 169,7$ ms). Por outro lado, foram observados menores valores para os índices relacionados a complexidade do sinal: ApEn ($0,9 \pm 0,07$ vs $1,06 \pm 0,06$) e SampEn ($1,4 \pm 0,3$ vs $1,7 \pm 0,3$) comparado ao GEst. Foram encontradas associações significativas e negativas entre AF e força de preensão palmar ($r = -0,58$) e BF com a dispneia ($r = -0,53$). ($P < 0,05$).

CONCLUSÃO: Pacientes com DPOC exacerbada apresentam maior modulação autonômica cardíaca parassimpática comparada aos pacientes estáveis. Este achado pode ser atribuído, entre outros fatores, à influência da atividade vagal no sistema respiratório, que se traduz em estreitamento das vias aéreas e conseqüente pior estado clínico. Reforçando estes achados foi possível verificar que a capacidade funcional está inversamente associada à modulação parassimpática na exacerbação da doença, bem como a dispneia ao índice predominantemente simpático.

Palavras chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Exacerbação; Modulação autonômica Cardíaca; Capacidade Funcional.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença caracterizada pela limitação crônica do fluxo aéreo que geralmente é progressiva e associada à resposta inflamatória anormal do pulmão a partículas ou gases nocivos [1]. A DPOC é uma das maiores causas de mortalidade e morbidade, afetando cerca de três milhões de indivíduos em todo o mundo [2], sendo que se tornará a quarta causa de morte em 2030 [3].

A exacerbação aguda da DPOC é considerada a principal causa de aumento da morbidade e mortalidade destes pacientes [4] e causa mais comum de hospitalização nesta população [5]. Trata-se de um evento agudo caracterizado por agravamento dos sintomas respiratórios além das variações habituais do paciente que leva a alteração na medicação habitual e possível hospitalização [6].

A ocorrência das exacerbações bem como o aumento da frequência destes eventos agudos pode intensificar a gravidade da doença e promover considerável impacto no estado de saúde dos pacientes [7], na capacidade de exercício [8], na função pulmonar [9] e resultar em efeito prejudicial em outras doenças coexistentes [10].

A DPOC está relacionada ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares com disfunção do sistema autonômico cardíaco [11]. Os pacientes com DPOC apresentam alterações funcionais na modulação autonômica cardíaca (MAC), refletidas pela frequência cardíaca de repouso elevada e redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Alguns dos fatores apontados como contribuintes deste prejuízo na modulação autonômica incluem o maior trabalho respiratório, a hipoxemia, hipercapnia, aumento da pressão intratorácica e inflamação sistêmica [12].

Portanto, deve ser ressaltado que, a maioria dos estudos e conhecimento sobre a MAC envolve o paciente com DPOC estável e em geral observaram resposta reduzida da VFC aos estímulos simpáticos e vagais. Em termos de associação da VFC com aspectos funcionais, Camillo et al (2008) [13] identificaram que o menor nível de atividade de vida diária, qualidade de vida e força muscular periférica está associado a redução da VFC.

Um único estudo com pacientes em condição de descompensação da doença foi desenvolvido por Zamarron et al 2014 [14]. Neste estudo longitudinal, os autores investigaram a MAC em visitas domiciliares mensais quando a exacerbação foi identificada, entretanto este desenho não assegura que o momento de avaliação correspondeu à exacerbação aguda o que pode ser considerado um importante viés, além do fato de que estes pacientes não se encontravam hospitalizados sendo esta condição um provável agravante a doença.

Associado a isso, a maioria dos pacientes com DPOC apresentam entre um e três episódios de exacerbação por ano [15], e pacientes em exacerbação que são hospitalizados além da piora dos prejuízos clínicos e funcionais possuem os efeitos deletérios da hospitalização, portanto, o desenvolvimento de estudos sobre a MAC nesta condição clínica; e a investigação de relação entre as variáveis autonômicas e funcionais agrega novo conhecimento a área de interesse. Tais informações podem ser úteis para melhor entendimento do efeito da exacerbação da doença sob a ótica do sistema nervoso autônomo que sabidamente é responsável pela regulação de diversos órgãos e sistemas, dentre eles o sistema cardiorrespiratório. Adicionalmente, o conhecimento ampliado do paciente permite ao profissional de saúde a elaboração de estratégias mais singulares e adequadas ao cuidado a este prestado.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar a MAC por meio dos índices da VFC em pacientes com DPOC em condição de exacerbação da doença e comparar com pacientes em condição de estabilidade além de investigar a possível relação dessas variáveis autonômicas com variáveis de capacidade funcional, estado geral de saúde e sensação subjetiva de dispneia. A hipótese para este estudo é de que a MAC estará mais comprometida nos pacientes com DPOC em condição de exacerbação ao comparar com pacientes em estabilidade. E que a pior função autonômica estará associada ao pior perfil clínico e funcional.

MÉTODOS

Sujeitos

Trinta e dois pacientes com DPOC foram incluídos neste estudo observacional e transversal. Todos os pacientes apresentaram diagnóstico clínico e espirométrico de DPOC (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1)/capacidade vital forçada (CVF) $< 0,7$ e VEF_1 pós-broncodilatador $< 80\%$ predito), em estágios II, III ou IV [1]. Os pacientes com DPOC foram avaliados em ambulatório especializado do Hospital São Paulo ou na Santa Casa de Misericórdia de São Carlos, integrando dois grupos: GEst (n = 16) e GEX (n = 16), composto por pacientes com DPOC clinicamente estável e em exacerbação, respectivamente.

Os pacientes pertencentes ao GEst não poderiam ter tido episódios de exacerbação há um mês antes do início do estudo e permaneceram tratados com mesma terapia farmacológica. Os pacientes do GEX foram avaliados nas primeiras 24-48 horas após o início da terapia padrão para exacerbação da DPOC (agonista beta-2, anticolinérgicos, corticosteróides orais, broncodilatadores de ação curta, oxigenoterapia

e tratamento antibiótico) após a internação hospitalar. Estes pacientes deveriam estar em respiração espontânea e capazes de manter o diálogo no momento da avaliação.

Os critérios de não inclusão foram: presença de condições neurológicas que impossibilitassem a participação no protocolo requerido, outras doenças respiratórias concomitantes, pacientes em ventilação mecânica, instabilidade hemodinâmica, presença de angina instável ou história de infarto do miocárdio nos últimos seis meses.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (Brasil, sob parecer n 2015/1220983) e pelos coordenadores da Santa Casa da Misericórdia de São Carlos e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo (Brasil, sob parecer nº 473.529/2013). Todos os pacientes e /ou responsáveis foram informados sobre os objetivos do estudo, procedimentos experimentais e a confidencialidade dos dados pessoais e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo.

Principais Desfechos

Foi considerado como principal desfecho deste estudo a investigação entre os índices da VFC nos pacientes com DPOC nas condições de exacerbação e de estabilidade da doença. O desfecho secundário foi a investigação da associação entre a medida de capacidade funcional, sensação subjetiva de dispneia e estado geral de saúde com a modulação autonômica cardíaca em pacientes com DPOC exacerbada.

Descrição do procedimento experimental

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação abrangente que constou de: 1) avaliação clínica com médico pneumologista e com o fisioterapeuta, testes de função pulmonar (espirometria e medidas das pressões inspiratória e expiratória máximas – $PI_{máx}$ e $PE_{máx}$, respectivamente). Para o GEX a espirometria foi realizada trinta dias após a alta. 2) Registro do sinal de FC e dos intervalos RR em repouso para análise da VFC, medidas de capacidade funcional, de dispneia e estado de saúde. As variáveis clínicas frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica e diastólica e saturação periférica de oxigênio (SpO_2) também foram coletadas. Todos os pacientes receberam instruções para absterem-se de cafeína e bebidas alcoólicas e não realizar exercício no dia prévio à coleta de dados.

Função pulmonar

Para estadiamento da doença e caracterização da amostra foi realizada a espirometria pelas manobras de capacidade vital forçada por meio de um espirômetro (CPFS/S, Med Graphs e 1085 ELITE DTM, Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, USA) de acordo com as diretrizes das Sociedades Americana e Européia do Tórax - American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) [16]. As medidas de $PI_{máx}$ e $PE_{máx}$ foram realizadas em um manuvacuômetro (Ger-Ar®, São Paulo, Brasil), a partir do volume residual (VR) e da capacidade pulmonar total (CPT), respectivamente [17].

Gasometria Arterial

Para caracterização da amostra, a gasometria arterial foi realizada por meio da coleta de sangue da artéria radial para a análise das pressões parciais de O_2 e dióxido de

carbono (CO₂) (respectivamente, PaO₂ e PaCO₂, mmHg) que foi realizada de acordo com o procedimento padrão no período vespertino[18].

Força de preensão palmar (FPP)

A FPP já foi descrita anteriormente como um parâmetro indicativo da saúde geral do indivíduo adulto, portanto esse teste foi realizado como uma medida de capacidade funcional [19]. Este teste foi realizado utilizando um dinamômetro Jamar® (Jackson, MI 49203 USA) e as medidas obtidas em quilograma-força (kgf). Os pacientes permaneceram sentados com o cotovelo flexionado a 90 ° e antebraço e punho em posição neutra como padronização proposta pela Sociedade Americana de Terapeutas de Mão - American Society of Hand Therapists (ASHT). Foram solicitadas três contrações voluntárias máximas com trinta segundos de repouso entre elas para o membro dominante. Foi considerada a média dos valores obtidos sendo que as medidas não podiam variar 5% entre elas [20].



Figura 1. Ilustração da coleta de Frequência Cardíaca e dos intervalos RR para a análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca.

Avaliação do estado de saúde e percepção subjetiva de dispneia

O estado de saúde foi avaliado pelo Teste de Avaliação da DPOC – *COPD Assessment Test* (CAT), que compreende oito itens cada um com seis níveis [21]. Este questionário foi aplicado aos pacientes e aborda os aspectos relacionados a três domínios: sintomas, atividade e impactos psicossociais que a doença respiratória causa ao paciente. A quantificação da dispneia relatada pelo paciente foi avaliada pela Escala Modificada do Medical Research Council (mMRC), que utiliza uma escala de percepção de dispneia de cinco pontos [22].

Aquisição do sinal de frequência cardíaca e intervalos RR (iRR)

Os iRR foram registrados por meio do sistema Polar® (Polar, Kempele, Finlândia) em repouso na posição sentada durante 10 minutos (Figura 1). Todos os pacientes permaneceram em repouso por um período de 10 minutos antes do registro para assegurar a estabilização da FC. A coleta foi realizada no período vespertino para todos os pacientes, em temperatura e umidade ambiente. Os pacientes que necessitavam de oxigenoterapia, foram mantidos com a suplementação de oxigênio. Uma faixa elástica (Polar T31 transmitter, Polar Electro, Kempele, Finlândia) foi colocada no tórax do paciente, ao nível do terço inferior do esterno. Esta cinta contém eletrodos para captação da FC, uma unidade de processamento eletrônico e um transmissor de campo eletromagnético. Os sinais de frequência cardíaca foram transmitidos continuamente para a unidade receptora por campo eletromagnético. Todos os dados foram transferidos para um computador usando o software Polar Pro-Trainer 5TM® [23].

Análise da VFC

Para a análise da VFC, foram excluídos os iRR que diferiam em ± 20 bpm/min da média do período analisado de maneira a minimizar os artefatos na análise. Apenas os segmentos com mais de 90% de sinal puro da série completa foram incluídos na análise final. Uma série contendo 256 iRR sequenciais com maior estabilidade [24] foram analisados usando o software Kubios HRV® versão 2.1 (Matlab, Kuopio, Finlândia).

A VFC foi analisada por medidas lineares nos domínios tempo e frequência. Foram obtidas a média dos iRR (média RR), o desvio-padrão da média de todos os iRR (STDRR), a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iRR sucessivos (RMSSD), o índice triangular (RRtri) e a interpolação triangular do histograma do iRR (TINN) para análise linear no domínio do tempo. A VFC no domínio da frequência foi calculada pela transformada rápida de Fourier e avaliados os índices de baixa frequência – BF (oscilações entre 0,04 - 0,15 Hz) e alta frequência – AF (oscilações entre 0,15 - 0,40 Hz), em unidades normalizadas (nu) e milissegundos (ms^2) [25].

A análise não-linear de VFC foi realizada 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), ApEn (entropia aproximada) e SampEn (entropia da amostra). O índice SD1 está relacionado à atividade parassimpática, enquanto SD2 reflete a variabilidade total [26].

Análise estatística

Os resultados foram apresentados em média \pm desvio padrão ou mediana (interquartil) e todas as análises estatísticas foram conduzidas considerando nível de

significância de 95%. De acordo com a distribuição da variável, foi realizado o teste t de Student não pareado ou o teste de Mann-Whitney rank sum para avaliar as diferenças entre os índices de VFC nos GEX e GEst. O coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman foi utilizado para testar a associação entre variáveis de VFC e FPP, dispneia, estado geral de saúde. A magnitude das correlações foi determinada considerando a seguinte classificação os valores de r : 0,26-0,49, baixo ou fraco; 0,50-0,69, moderado; 0,70-0,89, forte ou elevada; e 0,90-1,0, muito alta [27]. Para avaliar a distribuição quantitativa das variáveis foi realizado o teste de qui-quadrado. Para a análise estatística, foi utilizado o software SigmaPlot para Windows Versão 11.0 (SyStat Software, Inc., San Jose, CA).

RESULTADOS

Características Gerais

Trinta e dois pacientes com DPOC sendo 16 exacerbados e 16 estáveis foram avaliados neste estudo (Figura 2). As características basais, antropométricas e demográficas dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

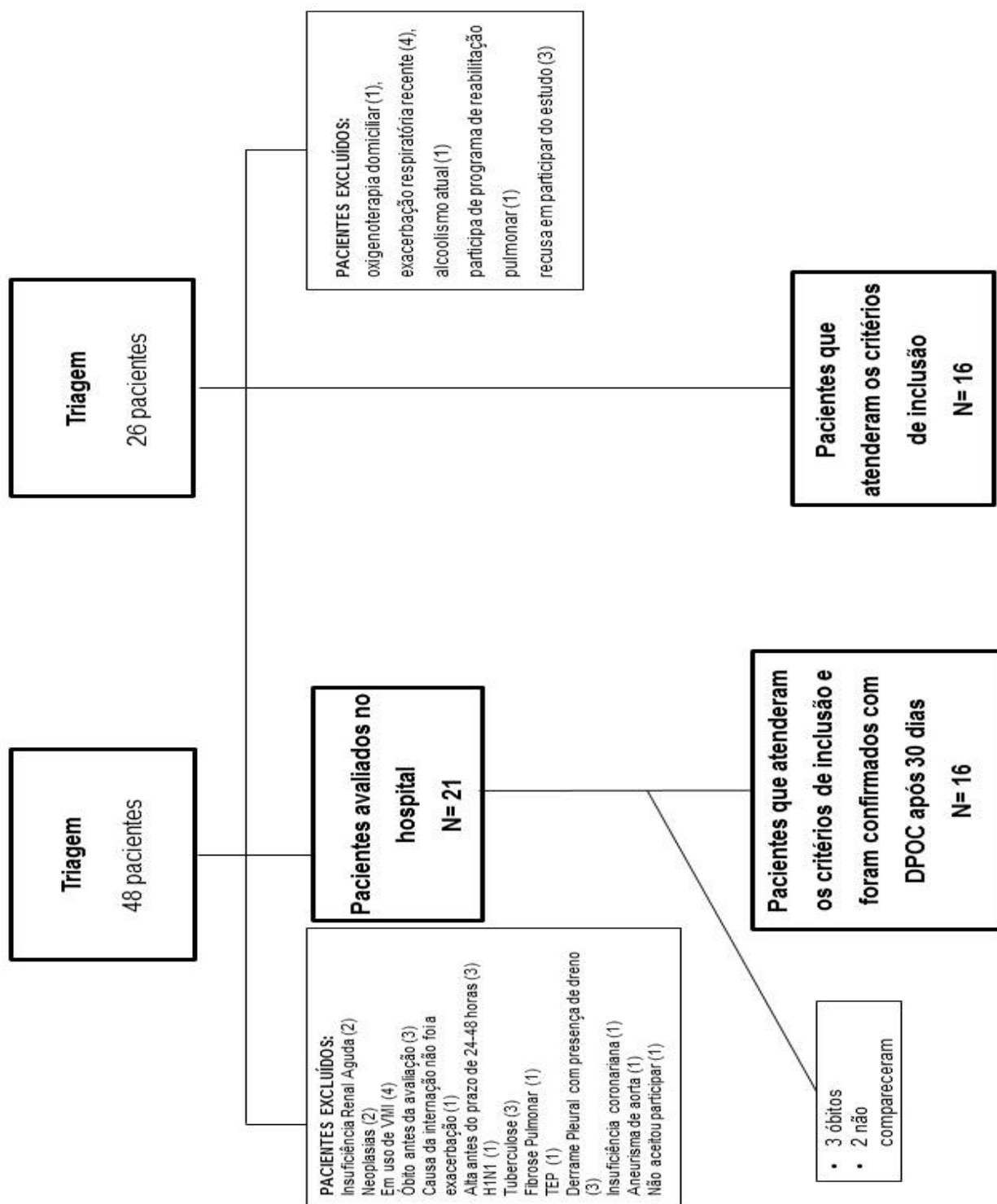


Figura 2. Fluxograma da população estudada.

Tabela 1. Características basais, antropométricas e demográficas dos pacientes

	GEX (n=16)	GEst (n=16)
Idade, anos	70,3±10,1	66,3±8,4
Gênero, masculino/feminino, n	11/5	16/0
IMC, kg/m ²	25,0±5,8	24,7±4,2
Exacerbação, n/ por ano	1,9±1,8	1,0±0,9
mMrC	2,5 (1,25-3)	1(1-2)*
Tabagismo, nunca/ex/atual	1 (6,3)/13 (81,3)/2 (12,5)	0/16 (100)/0
anos/maço	41,0±27,6	48,0±26,9
<i>Parâmetros clínicos</i>		
Frequência Cardíaca, bpm	78,1±13,5	81,2±9,9
Frequência Respiratória, rpm	21,6±2,2	18,8±2,9*
Pressão arterial sistólica, mmHg	118,1±13,7	123,2±17,2
Pressão arterial diastólica, mmHg	75,6±8,1	75,8±9,0
SpO ₂ , %	93,5±3,2	93,3±2,3
<i>Função Pulmonar</i>		
Capacidade vital forçada, % prev	69,9±16,9	92,6±21,1*
VEF ₁ , % prev	40,4±12,4	53,9±19,7*
VEF ₁ /Capacidade vital forçada	45,0±12,8	44,0±10,8

PI _{máx} , cmH ₂ O	-30,7±15,6	-92,4±32,3*
PI _{máx} , % previsto	28±18	92±30*
PE _{máx} , cmH ₂ O	54,5±20,5	125,8±30,4*
PE _{máx} , % previsto	46±21	112±34*
PaO ₂ , mmHg	91,3±35	70,2±6,3*
PaCO ₂ , mmHg	40,8±7,2	37,1±4,7
<i>Principais comorbidades, n (%)</i>		
Hipertensão Arterial Sistêmica	11 (68,8)	9 (56,3)
Diabetes Mellitus tipo II	3 (18,8)	3 (18,8)
Dislipidemia	6 (37,8)	5 (31,3)
Acidente Vascular Cerebral	3 (18,8)	0
Alcoolismo, ex/atual	2 (12,5)/1 (6,3)	5 (31,3)/0
<i>Terapia medicamentosa, n (%)</i>		
LABA	0	1 (6,3)
LABA + ICS	0	5 (31,3)
LABA + ICS + LAMA	0	9 (56,3)
LABA + LAMA	0	1 (6,3)
SABA + ICS	4 (25)	0
SABA + ICS + SAMA	10 (62,5)	0

Os dados são apresentados em média \pm DP ou mediana (interquartil). Abreviações: IMC=índice de massa corpórea; DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica; mMrC=modified Medical Research Council – escala de dispneia do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas modificada; SpO₂= saturação periférica de oxigênio; VEF₁=volume expiratório forçado no 1º segundo; VEF₁=volume expiratório forçado no 1º segundo; P_Imáx=pressão inspiratória máxima; P_Emáx=pressão expiratória máxima; PaO₂=pressão parcial arterial para o oxigênio; PaCO₂=pressão parcial arterial para o dióxido de carbono; LABA=long-acting beta2-agonist – beta2-agonistas de longa duração; ICS= inhaled corticosteroids – corticosteroides inalatórios; LAMA= long-acting anticholinergics – anticolinérgicos de longa duração; SABA=short-acting beta2-agonist – beta2-agonistas de curta duração; SAMA= short-acting anticholinergics – anticolinérgicos de curta duração.

Quanto às características antropométricas e demográficas não foram identificadas diferenças significativas para as variáveis idade, altura e índice de massa corporal (IMC) entre os grupos. Foi identificado maior valor médio da frequência respiratória (FR) para o grupo exacerbado. Em relação à SpO₂, não houve diferença entre os grupos, entretanto, valores significativamente menores de PaO₂ foram observados no GEst, destacando que no GEX, onze pacientes estavam com suplementação de oxigênio ($1,75 \pm 1,48$ L/min) e no GEst nenhum paciente fazia uso de O₂. A P_Imáx e P_Emáx (cmH₂O) foram significativamente menores no GEX em comparação com o GEst ($p < 0,001$). Além disso, os dois grupos tinham pacientes estadiados nos estágios II-IV da doença do GOLD, entretanto o grupo exacerbado tinha mais pacientes (doze) considerados como graves observado pelo VEF₁ comparado ao estável (VEF₁ $40,4 \pm 12,4$ e $53,9 \pm 19,7$ % do previsto, respectivamente).

Modulação Autonômica Cardíaca

A modulação autonômica cardíaca foi avaliada em ambos os grupos pelos índices da VFC e o grupo GEX apresentou valores significativamente maiores para os índices parassimpáticos: RMSSD, AF, SD1 comparado ao GEst (Figura 3). Visualmente

também é possível verificar a diferença entre os componentes parassimpáticos dos grupos. As Figura 4 e 5). Além de maiores valores para os índices: STDRR, RRtri, TINN, BF e SD2. Entretanto, para os índices relacionados à avaliação da complexidade do sinal da frequência cardíaca (ApEn e SampEn), foram observados valores menores de MAC para o grupo exacerbado comparado ao estável (tabela 2).

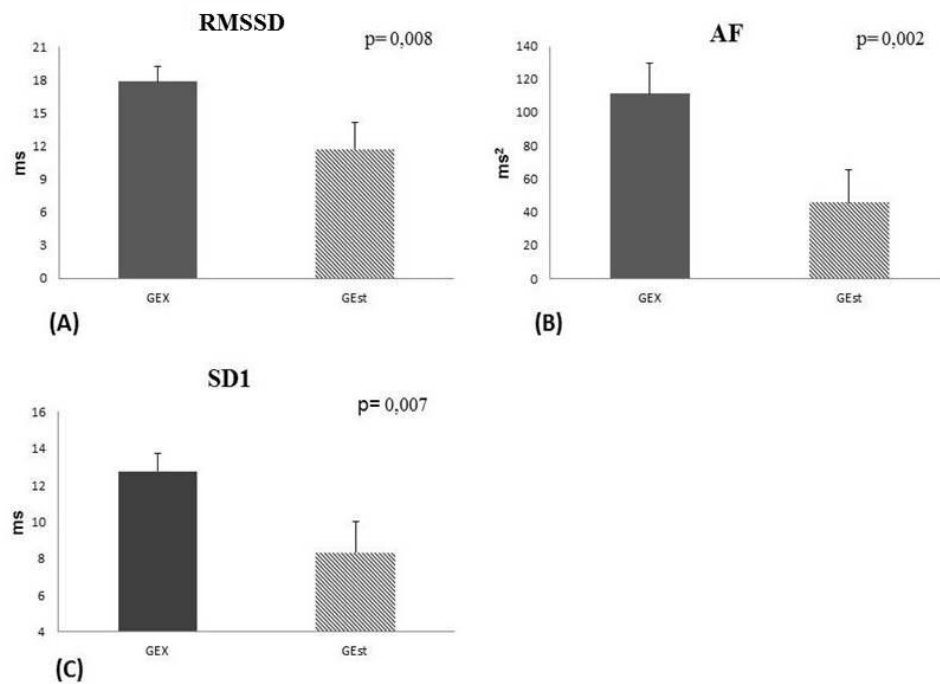


Figura 3. Comparação entre as médias dos índices representativos da modulação autonômica parassimpática entre os grupos GEX e GEst. (A) Índice RMSSD (B) Índice AF (C) Índice SD1.

Tabela 2. Índices da variabilidade da frequência cardíaca obtidos na avaliação dos pacientes com DPOC exacerbados (GEX) e estáveis (GEst).

<i>Domínio do tempo</i>	GEX	GEst	Valor de p
Média RR, ms	721,6±106,9	736,8±133,5	0,72
STD RR, ms	19,3±6,5	14,3±12,5	0,007
RMSSD, ms	17,8±5,6	11,7±9,5	0,008
RR tri	5,2±1,7	4,0±3,0	0,01
TINN, ms	88,7±26,9	70,6±62,2	0,01
<i>Domínio da Frequência</i>			
BF, ms²	203,0±210,7	101,8±169,7	0,01
AF, ms²	111,3±74,9	45,6±80,7	0,002
BF/AF	2,5±2,1	2,3±2,0	0.60
<i>Análise Não Linear</i>			
SD1, ms	12,7±3,9	8,3±6,7	0,007
SD2, ms	30,4±14,8	16,2±12,5	<0,001
ApEn	0,9±0,07	1,0±0,06	0,002
SampEn	1,4±0,3	1,7±0,3	0,007

iRR: intervalos entre batimentos; STD RR=desvio-padrão da média de todos os iRR; RMSSD= raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; RRtri=índice triangular; TINN=interpolação triangular do histograma do iRR; BF= baixa frequência; AF: alta frequência; 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; ApEn: Entropia aproximada; SampEn: Entropia da amostra.

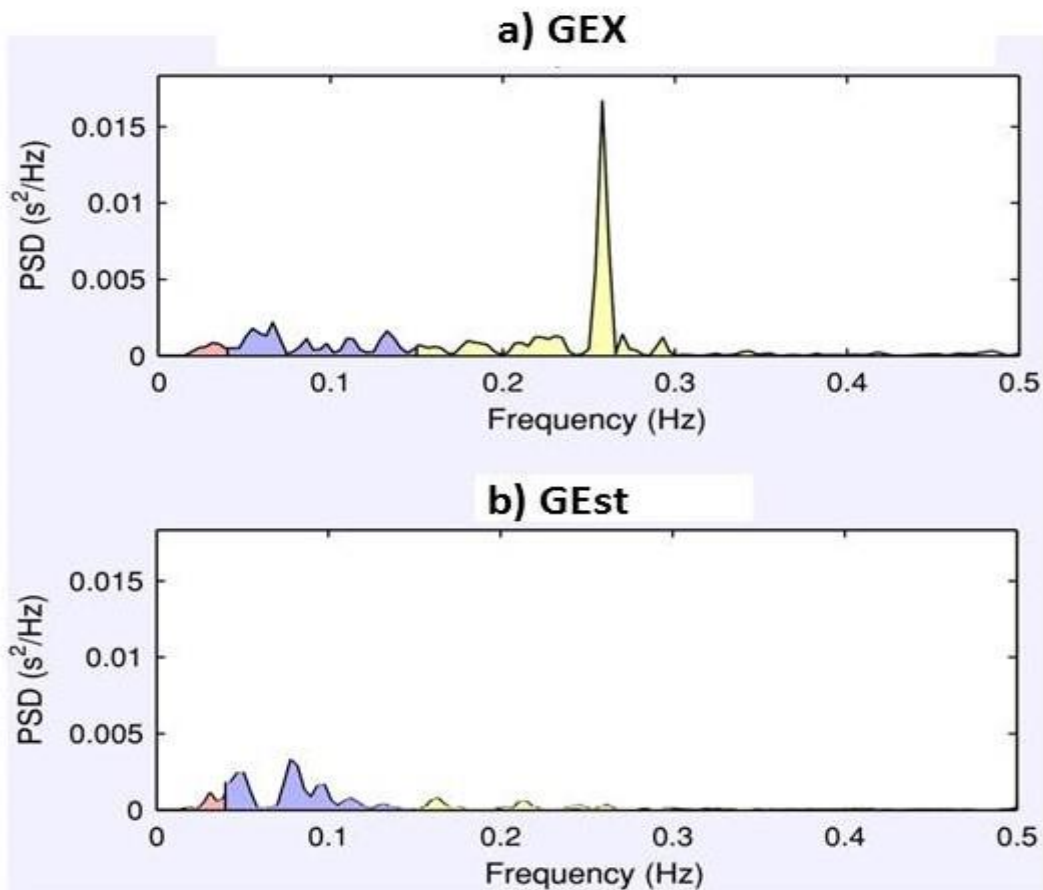


Figura 4. Ilustração do espectro de potência de dois pacientes envolvidos no estudo em a) paciente do grupo exacerbado (GEX) e em b) paciente do grupo estável (GEst).

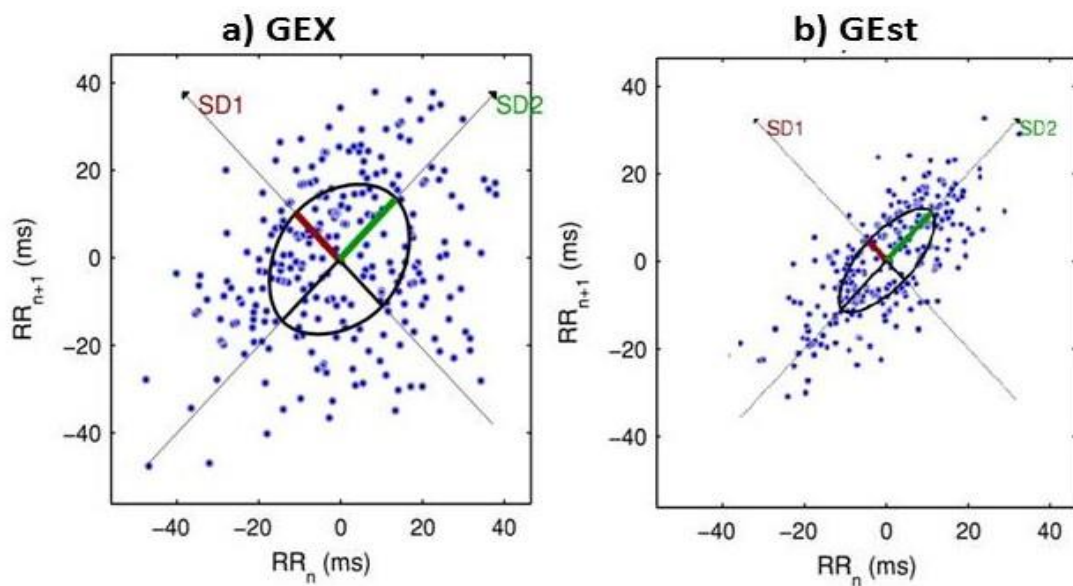


Figura 5. Ilustração do Plot de Poincare de dois pacientes envolvidos no estudo em a) paciente do grupo exacerbado (GEX) e em b) paciente do grupo estável (GEst)

Associação entre os índices da modulação autonômica cardíaca e medidas de capacidade funcional e percepção subjetiva de dispneia nos pacientes exacerbados

As associações estatisticamente significativas encontradas entre os índices de VFC e variável de capacidade funcional (FPP) estão demonstradas na Figura 6. O índice AF apresentou correlação negativa moderada com a força de prensão palmar ($r = -0,58$; $p = 0,01$) (figura 5). Além disso, o índice BF (m2) apresentou associação significativa moderada e negativa com a percepção subjetiva de dispneia (questionário mMRC) ($r = -0,53$; $p = 0,03$). Não foram encontradas relações entre as variáveis da VFC com o estado geral de saúde, avaliado pelo CAT.

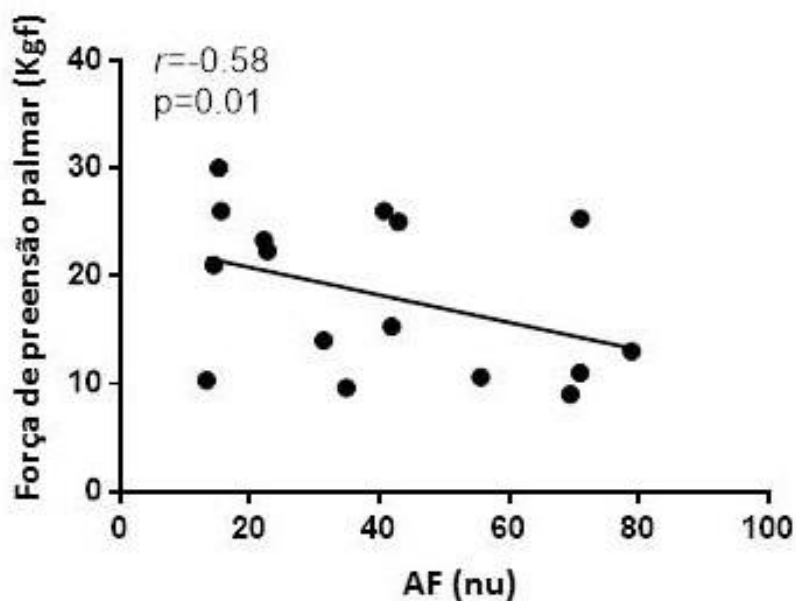


Figura 6. Correlação entre o índice da variabilidade da frequência cardíaca e capacidade funcional. Coeficiente de correlação (r) e $p < 0.05$. Correlação entre AF (nu) - alta frequência e Força de prensão manual (Kgf).

DISCUSSÃO

Neste estudo objetivamos comparar a modulação autonômica cardíaca por índices lineares e não lineares de VFC entre pacientes com DPOC em condição estável e aqueles em condição de exacerbação da doença. Adicionalmente, estudamos a relação entre os índices da VFC com a medida de capacidade funcional, dispneia e estado de saúde.

Os principais achados do estudo foram que os pacientes em condição de exacerbação apresentaram maiores valores dos índices representativos da modulação parassimpática e da VFC total e menores valores da complexidade do sinal da frequência cardíaca quando comparados aos pacientes em condição estável. Além disso, observamos que a capacidade funcional e a percepção subjetiva de dispneia estão associadas aos índices autonômicos cardíacos sendo que o índice AF (modulação parassimpática) foi negativamente associado com a força de prensão palmar. Enquanto que o índice BF (predominantemente simpático) foi associado negativamente à percepção subjetiva de dispneia.

Para o nosso conhecimento este é o primeiro estudo a explorar a MAC em pacientes na condição clínica de exacerbação da doença, avaliados dentro das 24-48 horas da hospitalização bem como a investigar a associação da MAC com a capacidade funcional e sensação subjetiva de dispneia em pacientes na condição clínica de exacerbação da doença. Destaca-se que o SNA é responsável pela regulação de vários processos fisiológicos e sua integridade e funcionalidade permite a manutenção da condição de estabilidade diante de diversos estressores [12] justificando a importância da temática envolvida neste estudo.

A avaliação da MAC pode ser mensurada pela atuação do SNA na variabilidade do ritmo cardíaco por meio de índices de VFC. A VFC se mostra como uma importante ferramenta de obtenção de informações sobre a regulação cardíaca, sendo que diversos estudos associam o comprometimento da VFC a fatores de risco para morbidade, eventos cardíacos e mortalidade [28]. Neste contexto, há um conceito bem estabelecido de que uma VFC adequada reflete a função saudável, a capacidade de auto-regulação e de adaptabilidade do sistema cardíaco.

Deste modo, a VFC tem demonstrado grande importância clínica em diversas condições clínicas. Um estudo demonstrou que os índices de VFC são úteis como ferramenta prognóstica no pré-operatório de cirurgia cardíaca [29], bem como indicativo precoce de taquicardia ventricular [30]. Portanto, estudos que demonstram e caracterizam as alterações da VFC poderão servir como base para futuras pesquisas que envolverão as estratégias de intervenção e investigação prognóstica. Importante ressaltar que a relação entre a doença pulmonar e o comprometimento cardiovascular também adiciona maior embasamento as pesquisas destinadas a esta finalidade investigativa.

Especificamente relacionado à população de pacientes com DPOC, uma revisão sistemática recente demonstrou forte nível de evidência sobre o comprometimento de parâmetros de função autonômica [31]. Utilizando também a análise da VFC como ferramenta de pesquisa, Reis et al. [32] evidenciaram redução da MAC em comparação a um grupo controle ao avaliarem pacientes com DPOC moderada em condição de estabilidade. De encontro a estes achados, Dias de Carvalho et al. [33] observaram redução do índice SD1 que traduz a modulação vagal reduzida e dos índices SD2, TINN e RRtri relacionados a modulação autonômica global do coração.

Interessante notar que a maioria destes estudos encontrou índices de VFC significativamente menores em indivíduos acometidos pela DPOC, no entanto cabe aqui

destacar que todos foram desenvolvidos em condição de estabilidade da doença. Contrastando com estes achados, verificamos no presente estudo que envolve pacientes em condição de não estabilidade, que os pacientes do GEX apresentaram maiores valores dos índices parassimpáticos e da VFC total representados por RMSSD, AF, SD1 e STD RR, RR tri, TINN, SD2 comparados aos pacientes estáveis.

Em um estudo envolvendo pacientes exacerbados, os autores também encontraram maiores valores de VFC (BF, AF e potência total) [14]. No entanto, diferente deste estudo atual que envolveu somente paciente dentro das 24-48 horas da exacerbação, os autores não padronizaram o tempo de avaliação, além de realizarem a avaliação em programa de assistência domiciliar. Adicionalmente não foi realizada a análise de índices não lineares da VFC.

Portanto, nossos achados sugerem que há predomínio de modulação parassimpática e aumento da VFC total na condição de exacerbação dentro das 24-48h após o início da terapia padrão de tratamento para esta condição clínica. Algumas explicações possíveis podem justificar estes achados. Em primeiro lugar especulamos que na presença de broncoconstrição, estreitamento das vias aéreas e agravamento da obstrução do fluxo aéreo, a atividade vagal nas vias aéreas está aumentada e poderia se traduzir na avaliação dos índices da VFC representativos de tal modulação. Previamente, Volterrani et al. [34] também constataram que os pacientes com DPOC estáveis apresentaram aumento na potência de AF causada pelo aumento da atividade vagal, o que foi atribuído em parte pela redução do VEF₁ e pela broncoconstrição. Em nosso estudo, observamos também maiores valores de AF (ms²) para o GEX em comparação com GEst. Os achados de Volterrani embora com pacientes estáveis corrobora os nossos, o que nos leva a questionar se os pacientes se encontravam de fato na condição de estabilidade clínica. Reforçando estes resultados, pudemos também

constatar a piora na função respiratória pela maior percepção subjetiva de dispneia. Esta influência da modulação autonômica da via aérea que regula o músculo liso também se mostrou relacionada aos sintomas e características clínicas da asma e da DPOC [35,36].

Este aumento da variabilidade de alta frequência na análise espectral é suportado pela evidência de que, nos seres humanos, o tônus das vias aéreas é principalmente controlado por via vagal [37]. Hashimoto et al. também relataram previamente maior modulação vagal ao analisar os índices AF em pacientes asmáticos exacerbados [38].

É importante destacar que o padrão amplamente difundido e atribuído aos piores resultados clínicos, doenças e complicações incluem a hiperatividade simpática e redução da modulação autonômica vagal, sendo que a maior VFC está associada com bom prognóstico em ambos os estados saudável e doença [39]. Assim, com a obtenção de nossos resultados é possível ressaltar que há necessidade de cautela quando se tratar da interpretação dos resultados da modulação autonômica cardíaca em pacientes com DPOC durante a condição de exacerbação. Esta situação para o paciente com maior modulação vagal avaliada pela VFC não traduz melhor condição clínica.

Outros possíveis fatores que podem influenciar a função autonômica em pacientes com DPOC são os parâmetros respiratórios [40]. O padrão respiratório tem sido relacionado à influência na atividade autonômica cardíaca e a modulação parassimpática foi demonstrada ser dependente do volume pulmonar e da FR. Nossa suposição parte do princípio que em nossos pacientes, a possível presença da hiperinsuflação crônica pode ocasionar a redução da resposta aos estímulos relacionados ao reflexo de Hering Breuer pela ativação permanente das fibras dos receptores de estiramento pulmonar, e resultar em manutenção da atividade vagal [12] e explicar em parte os nossos achados. Porém vale destacar que na condição de estabilidade em pacientes crônicos, mesmo na presença de hiperinsuflação, este aspecto parece não ser o

principal modulador da MAC visto que os índices vagais encontram-se reduzidos e os simpáticos aumentados nesta população.

Quanto a FR, os pacientes do GEX apresentaram valores significativamente maiores que no GEst ($21,6 \pm 2,2$ e $18,8 \pm 2,9$, respectivamente). Em estudo prévio, foi observado que tanto a AF quanto a BF são negativamente correlacionadas com a FR ($r = -0,76$ e $-0,70$, respectivamente) em indivíduos com DPOC, porém estáveis [41]. Em nosso estudo, os resultados foram contrastantes visto que observamos maiores valores de FR, AF e BF para o GEX. Não sendo, portanto atribuído a este aspecto a maior influência a modulação observada.

Avaliando outros possíveis fatores, temos que estudos anteriores já investigaram a relação entre os parâmetros da gasometria arterial e a função autonômica cardíaca em indivíduos com DPOC [42]. A hipoxemia aguda está relacionada ao aumento da atividade simpática pela estimulação de quimiorreceptores arteriais em saudáveis [43]. Por outro lado, em pacientes hipoxêmicos crônicos, foi identificada uma associação negativa entre AF e a PaO_2 , atribuída aos danos da redução de oxigênio arterial por longo período o que resultaria em aumento da modulação parassimpática em DPOC estáveis [42]. Neste presente estudo, os pacientes do GEX embora estivessem com valores elevados de PaO_2 , estes foram obtidos as custas de suplementação de oxigênio aguda na hospitalização, o que não descarta o dano existente nas fibras aferentes quimiorreceptoras antes da exacerbação. Embora este achado não possa ser confirmado, atribuímos também possível influência deste fator em nossos achados.

Importante destacar que em nosso estudo, todos pacientes exacerbados estavam em uso de broncodilatadores beta-agonista de curta ação. Estes são responsáveis por relaxar a musculatura lisa, atuando nos receptores colinérgicos e bloqueando seletivamente a atividade parassimpática [44]. Neste sentido, nossos achados de maior

modulação parassimpática demonstram que provavelmente a atividade vagal autonômica ainda permanecia predominante nas vias aéreas.

Sobre os resultados encontrados para os índices lineares que representam a VFC global pudemos observar maiores valores para o grupo exacerbado. Como já mencionado anteriormente, há evidência de que pacientes com DPOC apresentam valores reduzidos da VFC global em condição estável, porém nossos achados foram opostos na comparação entre condição de exacerbação e estabilidade. Especula-se que estes valores mais elevados para os índices globais são justificados pela maior modulação vagal evidenciada pelos outros índices além de maior componente de BF.

Existe interesse crescente também em avaliar a complexidade do controle cardiovascular por meio da análise de variabilidade cardíaca [45]. As análises não lineares relacionam-se ao fato de que a natureza é aleatória e não periódica e na dinâmica da VFC tem-se que um batimento cardíaco saudável é irregular. Assim, no presente estudo podemos sugerir que a menor complexidade observada para o grupo exacerbado em comparação ao estável está relacionada a pior dinâmica cardiovascular visto que está associada à interação de todos os mecanismos que regulam o SNA. Cheng et al., [46] também observaram que pacientes com DPOC apresentam menor complexidade do SNA em comparação com indivíduos saudáveis, porém avaliaram somente pacientes estáveis.

Vale levantar que interessante poderia ser aventada a possibilidade de uma alteração da VFC preceder a exacerbação da doença no paciente com DPOC ou mesmo ser responsável por uma instabilização do quadro da doença, no entanto, esta é apenas uma colocação especulativa, visto que esta causalidade não foi ainda investigada. Desta forma, o desenvolvimento de novos estudos que acompanhem o comportamento da

VFC durante o curso da doença por um longo período de tempo seria interessante para auxiliar as explicações sobre a relação causa-efeito destas variáveis neste contexto clínico.

Explorando outra vertente do presente estudo, temos que um dos principais impactos da DPOC é a perda progressiva do desempenho físico, o que aumenta o nível de incapacidade destes pacientes [47]. Neste contexto de avaliação funcional, a força de preensão manual é uma medida validada que reflete a força global do paciente e consequente capacidade funcional. Portanto, a compreensão da relação entre a VFC e função neste momento de exacerbação, pode nos ajudar a descobrir se a VFC está associada aos vários aspectos desta doença complexa e multifatorial e posteriormente possibilitar a proposição de estratégias de intervenção que possam influenciar os desfechos envolvidos.

Assim, este estudo foi capaz de identificar que a capacidade funcional está relacionada ao sistema autonômico na exacerbação da doença. Mais especificamente, que a maior modulação parassimpática na condição da exacerbação está associada a menor força de preensão manual, o que pode indicar que a modulação parassimpática elevada se traduz em pior condição clínica refletindo na pior performance neste teste. Outro achado interessante deste estudo foi a relação negativa entre a percepção subjetiva de dispneia no questionário mMRC e o índice BF, o que pode ser interpretado como menor dispneia associada a maior predominância simpática. Um estudo anterior avaliou a influência da dispneia sobre a função autonômica em indivíduos com DPOC mostrou associação entre dispneia e RMSSD ($r = 0,48$) [48]. Assim, podemos inferir que a sensação de dispneia pode ser refletida na função autonômica cardíaca.

Concluimos, com base nos achados do presente estudo que pacientes com DPOC exacerbada apresentam maior modulação autonômica cardíaca parassimpática

comparada à dos pacientes estáveis. Este achado pode ser atribuído, entre outros fatores, à influência da atividade vagal no sistema respiratório, que se traduz em estreitamento das vias aéreas e conseqüente pior estado clínico. Reforçando estes achados foi possível verificar que a capacidade funcional está associada à modulação autonômica cardíaca.

Algumas limitações do nosso estudo devem ser consideradas. As avaliações da hiperinsuflação pulmonar bem como do estreitamento das vias aéreas não foram realizadas, o que não permite atribuir os nossos achados a uma causa específica. Entretanto, pudemos confirmar que embora ambos os grupos sejam acometidos pela mesma doença, eles apresentam uma grande diferença no perfil autonômico cardiovascular. A implicação clínica destes achados ainda necessita de investigação científica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS

Diante de todo o exposto, consideramos que o conteúdo desta dissertação adiciona conhecimento a área da Fisioterapia e demais envolvidas com a temática da saúde no contexto da doença pulmonar obstrutiva crônica. O conhecimento ampliado sobre a condição clínica do paciente é relevante para que o planejamento e execução de sua abordagem sejam as mais adequadas, eficazes e seguras possíveis.

Destacamos que o conhecimento obtido nos permitiu observar que embora ambos os pacientes sejam acometidos pela mesma doença pulmonar, demonstram um perfil autonômico cardíaco bastante diferenciado e que a capacidade funcional associa-se a modulação autonômica cardíaca. Este foi um primeiro avanço nesta esfera que ainda é envolta de lacunas e que a partir do qual possa motivar o desenvolvimento de outros estudos como, por exemplo, para investigar a implicação clínica e prognóstica destes achados que no momento é apenas especulativa.

Como desdobramento desta primeira pesquisa é importante destacar que o estudo está em andamento para investigação de outros aspectos cardiovasculares de interesse, além da modulação autonômica de cardíaca, como a função endotelial e a rigidez arterial. Além disso, outra vertente de estudo em andamento envolve a intervenção fisioterapêutica por meio da aplicação de ventilação não invasiva, bem como pela implementação de um novo protocolo de exercícios com faixas elásticas realizados ainda na fase de hospitalar com esta população em exacerbação.

REFERÊNCIAS

1. GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated 2016. A collaborative project of the National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, and the World Health Organization.
2. Rake, KF, Hurd AS, Anzueto A, Barnes PJ, Peter J, Buist AS. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary. *AM J Respir Crit Care Med*, 2007; 176:532-55.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006;3:e442.
4. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2003, 48(12):1204–1213.
5. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Orchoando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925–931.
6. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *International Journal of COPD*. 2016:11.
7. Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003;58(7):589–593.
8. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131(3):696–704
9. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(4):332–338.
10. Jones PW, Lamarca R, Chuecos F, Singh D, Agustí A, Bateman ED, de Milguel G, Caracta C, Garcia Gil E. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1156–1165.
11. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 1991; 4: 1207–14.

12. Gestel AJR, Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis.* 2010; 2: 215-222.
13. Camillo CA, Pitta F, Possani HV, Barbosa MVRA, Marques DSO, Cavalheri V, Probst VS, Brunetto AF. Heart rate variability and characteristics disease in patients with COPD. *Lung.* 2008; 186:393–401.
14. Zamarrón C, Lado TT, Morete E, Vila XA, Lamas PF. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program. *Technology and Health Care.* 2014 91–98.
15. Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(3):252–256.
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;526:319–338.
17. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32:719–727.
18. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *European Respiratory Journal: Supplement.* 1993; 16, 5–40.
19. Castro, RNS. Correlação entre a força de preensão manual e a força da musculatura respiratória em mulheres asmáticas e não asmáticas. 2009. 66 f.
20. Abdalla IM, Brandão MC. Forças de preensão palmar e da pinça digital. In: Sociedade Brasileira de Terapeutas da Mão. Recomendações para avaliação do membro superior. *SBTM*; 2005. p.38-41.
21. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-54.
22. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J. bras. pneumol.* vol.34 no.12, 2008.

23. 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.
24. Camm A, Malik M, Bigger J, et al. 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;93:1043–1065.
25. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;48:342-62.
26. Ferreira MT. Characterization of heart rate variability (HRV) chaotic behavior in healthy young people. *TEMA Tend Mat Appl Comput.* 2010;11:141–151.
27. Munro BH. Statistical Methods for Health Care Research. 4th ed. Philadelphia, PA, USA: *JB Lippincott*; 2000.
28. Bilmann GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baro-receptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation.* 1982;66:874-80.
29. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. The relevance of nonlinear dynamic analysis (Chaos Theory) to predict morbidity and mortality in patients undergoing surgical myocardial revascularization. *Arq Ciênc Saúde.* 2005;12(4):167-71.
30. Meyerfeldt U, Wessel N, Schutt H, Selbig D, Schumann A, Voss A, et al. Heart rate variability before the onset of ventricular tachycardia: differences between slow and fast arrhythmias. *Int J Cardiol.* 2002;84(23):141-51.
31. Mohammed J, Meeus M, Derom E, Silva H, Calders P. Evidence for Autonomic Function and Its Influencing Factors in Subjects With COPD: A Systematic Review. *Respiratory Care*, 2015.
32. 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):369-75.
33. Dias de Carvalho C, Pastre MR, Rossi C, Abreu LC, Valenti VE, Vanderlei LCM. Geometric index of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. *Revista Portuguesa de Pneumologia.* 2011, Pages 260-265.

34. 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.
35. Gross NJ, Co E, and Skorodin MS. Cholinergic bronchomotor tone in COPD. Estimates of its amount in comparison with that in normal subjects. *Chest*. 96: 984–987, 1989.
36. Proskocil BJ and Fryer AD. Beta2-agonist and anticholinergic drugs in the treatment of lung disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2: 305–310, 2005.
37. Garrard CS, DPhil FRCP, Seidler A, McKibben A, icAlpine LE, Grdon D. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. *Clinical Autonomic Research* 2, 105—111, 1992.
38. Hashimoto A, Maeda H, Yokoyama M. Augmentation of parasympathetic nerve function in patients with extrinsic bronchial asthma—evaluation by coefficient of variance of R-R interval with modified long-term ECG monitoring system. *Kobe J Med Sci*. 1996;42:347–59.
39. Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W; Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *The American Journal of Cardiology*, 2010.
40. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 1993;75:2310-231.
41. Chang ET, Silberstein D, Rambod M, Porszasz J, Casaburi R. Heart rate variability during constant work rate exercise at and above the critical power in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Tzu Chi Med J*. 2011;23(2):42-45.
42. Chen WL, Chen GY, Kuo CD. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2006, 100 (9):1547–53;
43. Leuenberger U, Gleeson K, Wroblewski K, Prophet S, Zelis R, Zwillich. Norepinephrine clearance is increased during acute hypoxemia in humans. *Am J Physiol*. 1991;261:1659-64
44. Paolo Montuschi. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2006;1(4) 409–423.
45. Bigger RC, Steinman LM, Rolnitzky JL, Fleiss P, Albrecht RJ. Cohen. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons patients

- with recent acute myocardial infarction and patients with heart transplants. *Circulation*, vol. 93, pp. 2142-2151, 1996.
46. Cheng ST, Wu YK, Yang MC, Huang CY, Chu WH, Lan CC. Pulmonary rehabilitation improves heart rate variability at peak exercise, exercise capacity and healthrelated quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 2014;43(3):249–255
 47. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15–e62.
 48. Handa R, Poanta L, Rusu D, Albu A. The Role of Heart Rate Variability in Assessing the Evolution of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *ROM. J. INTERN. MED*. 2012, 50, 1, 83–88.

APÊNDICES

Apêndice I – Versão em Inglês - Artigo submetido ao periódico International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

INCREASED PARASYMPATHETIC CARDIAC MODULATION IN PATIENTS
WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE: HOW SHOULD WE INTERPRET IT?

ABSTRACT: Cardiac autonomic modulation (CAM) is impaired in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Exacerbation aggravates the patients' health status and functional capacity. While clinical and functional effects of exacerbation are known, no studies investigated CAM during exacerbation and if there is a relationship between CAM and functional capacity and dyspnea. **METHODS:** Thirty-two patients with moderate to severe COPD were enrolled in two groups: stable COPD (GSta, n=16) and acute exacerbation COPD (GAE, n=16). The GAE patients were evaluated 24 to 48 hours after starting standard therapy for COPD exacerbation during hospitalization; the GSta patients were evaluated in an outpatient clinic and included in the study if no decompensation episodes had occurred during the previous month. The RR intervals were registered using a heart rate monitor (Polar® system) at rest in seated position during 10 minutes. CAM was assessed by HRV linear and nonlinear analysis. Functional capacity was evaluated by Handgrip strength test, performed by Jamar® dynamometer, and the dyspnea was scored using the modified scale of the Medical Research Council. **RESULTS:** GAE presented higher parasympathetic CAM values compared to GSta for: rMSSD (17.8 ± 5.6 ms vs 11.7 ± 9.5 ms); HF (111.3 ± 74.9 ms² vs 45.6 ± 80.7 ms²); SD1 (12.7 ± 3.9 ms vs 8.3 ± 6.7 ms); and higher CAM values for: STDRR (19.3 ± 6.5 ms vs 14.3 ± 12.5 ms); RR tri (5.2 ± 1.7 ms vs 4.0 ± 3 ms); TINN (88.7 ± 26.9 ms vs 70.6 ± 62.2 ms); LF (203 ± 210.7 ms² vs 101.8 ± 169.7 ms²) and SD2 (30.4 ± 14.8 ms vs 16.2 ± 12.54 ms). Lower values were observed for the complexity indices: Apen (0.9 ± 0.07 vs 1.06 ± 0.06) and Sampen (1.4 ± 0.3 vs 1.7 ± 0.3). A significant, negative association was found between HF and handgrip strength ($r = -0.58$, $P < 0.05$). **CONCLUSION:** COPD exacerbated patients have higher parasympathetic CAM than stable patients. This should be interpreted with caution since vagal influence on the airways determines a narrowing and not a better clinical condition. Additionally, functional capacity was associated with parasympathetic CAM in COPD exacerbation.

Key Words: chronic obstructive pulmonary disease; exacerbation; autonomic nervous system; functional capacity

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common preventable and treatable disease characterized by persistent airflow limitation that is usually progressive and associated with an enhanced chronic inflammatory response to noxious particles or gases in the airways and the lung [1]. COPD is a high cause of mortality and morbidity, affecting around three million individuals worldwide [2], which was the sixth cause of death in 1990, and will become the fourth leading cause of death in 2030 [3].

Acute exacerbations of COPD (AECOPD) are considered the major cause of morbidity and mortality increase [4] and one of the most common causes of hospitalization [5]. AECOPD is considered an acute event characterized by a worsening of the patient's respiratory symptoms beyond normal day-to-day variations and leads to a change in medication or to hospitalization [6].

The occurrence of exacerbations as well as the increase in the frequency of these acute events can intensify the disease severity and have a considerable impact on patients' health status [7] and exercise capacity [8] a cumulative effect on lung function [9] and a detrimental and prolonged impact on others disease outcomes [10].

It has been recognized that COPD is frequently related to an increased risk of developing cardiovascular diseases and cardiac autonomic system dysfunction [11]. Patients with COPD present functional alterations in cardiac autonomic modulation (CAM) reflected in elevated resting heart rate and reduced heart rate variability (HRV). Higher respiratory work, hypoxemia, hypercapnia, increased intrathoracic pressure and systemic inflammation are some of the factors that have been shown to contribute to autonomic modulation impairment [12].

Therefore, it should be emphasized that most studies and knowledge about CAM involve stable COPD patients and generally observe reduced HRV response to

sympathetic and vagal stimuli. In terms of the association of HRV with functional aspects, Camillo et al (2008) [13] identified that the lower level of daily life activity, quality of life and peripheral muscle strength is associated with HRV reduction.

The only study with patients in condition of disease decompensation was developed by Zamarron et al 2014 [14]. In this longitudinal study, the authors investigated CAM in monthly home visits when the exacerbation was identified; however this design does not assure that the moment of evaluation corresponded to acute exacerbation, which can be considered an important bias; in addition, patients were not hospitalized, which is likely to aggravate the disease.

Considering that most COPD patients present at least one exacerbation per year and a substantial proportion (17%) present three or more episodes per year [15], in addition to the worsening of clinical and functional injury for the hospitalization, the development of studies that investigate CAM and possible relationships between the autonomic and functional variables in this clinical condition is fundamental to provide a better knowledge about these patients. Such information may be useful for a better understanding of the impact of exacerbation also from the viewpoint of the autonomic nervous system (ANS), which is responsible for the cardiac system self-regulation and adaptability. In addition, a better knowledge of this category of patients would allow health professionals to elaborate personalized and more adequate strategies of care.

In view of the above, the aim of this study was to evaluate CAM by HRV indexes in patients with COPD in a condition of exacerbation of the disease and to compare them with patients in a stable condition, besides investigating the possible relation of these autonomic variables with variables representative of functional capacity, health status, quality of life and subjective sensation of dyspnea. The hypothesis for this study is that CAM will be more impaired in patients with COPD in

exacerbation condition when compared with patients in stability and that worse autonomic function will be associated with worse clinical and functional profile.

METHODS

Subjects

Thirty two COPD patients were enrolled in this observational, cross-sectional clinical study. All patients presented with a clinical and spirometric diagnosis of COPD (FEV1/forced vital capacity, 0.7 and post-bronchodilator FEV1, 80% predicted) in stages II, III, or IV (1). COPD patients were evaluated in a specialized outpatient clinic of Hospital of São Paulo and in Hospital of São Carlos and were divided in the following groups: GSta (n = 16) and GAE (n = 16), composed of patients who was a clinically stable COPD and acute exacerbation of COPD, respectively.

In GSta no decompensation episodes occurred at least 1 month prior to study initiation and were optimally treated before initiation of the study. The GAE patients were evaluated at least 24 hours and within 48 hours after starting standard therapy (beta-2 agonist, anticholinergics, oral corticosteroids, short-acting bronchodilators, oxygen therapy and antibiotic treatment) for exacerbation of COPD on admission. Patients were breathing spontaneously and able to maintain dialogue at the time of evaluation.

The non-inclusion criteria were peripheral vascular disease, the presence of neurological conditions that would preclude participation in the required protocol, other concomitant respiratory diseases, patients on mechanical ventilation, hemodynamic instability, presence of unstable angina or myocardial infarction history in the last 6 months.

Ethics Aspects

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of São Carlos (Brazil, reference number 2015/1220983) and by the coordinators of the Hospital of São Carlos and Research Ethics Committee of the Hospital of São Paulo (Brasil, protocol n° 473.529/2013). All the subjects and/or responsible people were informed about the study objectives, experimental procedures and insured the confidentiality of personal data. All subjects gave written informed consent before study initiation.

Outcome measurements

The primary outcome was the investigation of non-equality between HRV indexes in patients with COPD in the condition of exacerbation and disease stability. The secondary outcome was the investigation of the association between measures of functional capacity, subjective sensation of dyspnea and health status with autonomic cardiac modulation in patients with exacerbated COPD.

Protocol

All patients underwent a comprehensive evaluation: 1) clinical evaluation by a pneumologist and physiotherapist, followed by lung function tests (spirometry and maximal inspiratory and expiratory pressures). The lung function tests for the GAE were realized thirty days after the discharge. 2) Recording of HR and RR intervals during rest for HRV analysis, functional capacity measures, dyspnea, quality of life and health status. The clinical variables heart rate (HR), respiratory rate (RR), systolic and diastolic blood pressure and peripheral oxygen saturation (SpO₂) were collected at the beginning and end of the evaluations.

Subjects were instructed to abstain from caffeinated and alcoholic beverages and not to perform exercise on the day before data collection.

Lung Function

For the staging of the disease and characterization of the sample subjects underwent spirometry by forced vital capacity maneuvers with a spirometer (CPFS/S, Med Graphs and 1085 ELITE DTM, Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, USA) according to the American Thoracic Society/European Respiratory Society guidelines [16]. Measurement of maximal inspiratory and expiratory pressures (manuvacuometric Ger Ar) was performed from the RV and TLC, respectively [17].

Arterial blood gas

For the characterization of the sample, arterial blood gas was measured at rest while breathing room air using a blood gas analyzer for the analysis of partial pressures of O₂ and carbon dioxide (CO₂) (respectively, PaO₂ and PaCO₂, mmHg), according to the European Respiratory Society recommendations [18].

Handgrip strength

Handgrip strength has been previously described as an objective index of functional integrity of the upper limbs, and as a parameter indicative of the general health of the adult, therefore this test was performed as a measure of functional capacity [19]. This test was performed by Jamar® dynamometer (Jackson, MI 49203 USA) in kilogram-force (kgf). The patients remained seated with the elbow flexed at 90° and forearm and wrist in a neutral position as standardization proposed by the American Society of Hand Therapists (ASHT). Three maximal voluntary contractions were requested with 30s rest between them. The mean of the values obtained was used in the statistical analysis, and the measurements varied no more than 5% between them [20].

Health status, Dyspnea, and Health-related Quality of Life

Health status was assessed by COPD Assessment Test (CAT), which comprises eight items, each with six levels [21]. The dyspnea sensation reported by the patient was assessed by the Medical Research Council (MRC) scale, which uses a five-point scale [22].

Acquisition of RR interval

The RR interval (RRi) was registered using the Polar® system (Polar, Kempele, Finland) at rest in the seated position during 10 minutes. All patients remained at rest for a period of 10 minutes before registration to ensure the stabilization of HR. An elastic belt (Polar T31 transmitter, Polar Electro, Kempele, Finland) was attached to the chest of each volunteer at the level of the lower third of the sternum. The belt contains a stable case with heart rate electrodes, an electronic processing unit, and an electromagnetic field transmitter. The heart rate signals were continuously transmitted to the Polar S810i receiver unit via an electromagnetic field. All data were transferred to a computer using Polar Pro-Trainer 5™ software [23].

HRV analysis

For HRV analysis, the R-R intervals that differed by 20 beats/min from the mean of the analyzed period were excluded, to minimize artifacts in the analysis. Only segments with more than 90% pure sinus beats were included in the final analysis. A series containing sequential 256 iR-R [24] was analyzed using Kubios HRV® version 2.1 software (Matlab, Kuopio, Finland).

HRV was analyzed by linear measurements in the time and frequency domains. The mean of iRR (meanRR), the standard deviation of the mean of all iRR (STDRR),

the square root of the mean squared differences of successive RR intervals (RMSSD), the triangular index (RRtri) and triangular interpolation of NN interval histogram (TINN) were obtained for time domain linear analysis. Low frequency (LF) and high frequency (HF), both expressed in normalized units (nu) and milliseconds (ms), were calculated by spectral HRV analysis [25].

Non-linear HRV analysis was performed to obtain SD1 (standard deviation measuring the dispersion of points in the plot perpendicular to the line of identity), SD2 (standard deviation measuring the dispersion of points along the line of identity), approximate entropy (ApEn) and sample entropy (SampEn) indices. SD1 is related to parasympathetic activity, while SD2 reflects total variability. ApEn detects changes in a time series and provides a non-negative number to the series; SampEn is very similar to the previous one, but presents a computational difference [26].

Statistical analysis

The results are reported as mean \pm standard deviation or median (interquartile), and all statistical analysis was conducted at a 95% level of significance. According to variable distribution, the Unpaired Student test-t or Mann–Whitney rank sum test was performed to evaluate differences between HRV indices in GAE and GSta. Pearson's or Spearman's correlations coefficient was used to test the association between HRV parameters and handgrip parameters, dyspnea and health status. The magnitude of correlations was determined considering the following classification scheme for r-values: 0.26–0.49, low or weak; 0.50–0.69, moderate; 0.70–0.89, strong or high; and 0.90–1.0, very high [27]. To evaluate the quantitative distribution of the variables, the chi-square test was performed. Statistical analysis was performed using SigmaPlot for Windows Version 11.0 (SyStat Software, Inc., San Jose, CA).

RESULTS

Subject characteristics

Thirty-two COPD patients (16 exacerbated COPD [70.31±10.11] and 16 stable COPD [66.31±8.45]) were evaluated in this study. The subjects characteristics are presented in Table 1.

Table 1 Baseline patients characteristics

Clinical Data	GAE (n=16)	GSta (n=16)
Age, years	70.3±10.1	66.3±8.4
Sex, male/female (n)	11/5	16/0
BMI, kg/m ²	25.0±5.8	24.7±4.2
Exacerbation, n/ per year	1.9±1.8	1.0±0.9
mMrC	2.5(1.25-3)	1(1-2)*
smoking, never/ex/current	1 (6.3)/13 (81.3)/2 (12.5)	0/16 (100)/0
pack-years	41.0±27.6	48.0±26.9
<i>Clinical Parameters</i>		
HR, bpm	78.1±13.5	81.2±9.9
RR, rpm	21.6±2.2	18.8±2.9*
SBP, mmHg	118.1±13.7	123.2±17.2
DBP, mmHg	75.6±8.1	75.8±9.0
SpO ₂ , %	93.5±3.2	93.3±2.3
<i>lung function</i>		
Forced vital capacity, % predicted	69.9±16.9	92.6±21.1*
FeV ₁ , % predicted	40.4±12.4	53.9±19.7*
FeV ₁ /forced vital capacity	45.0±12.8	44.0±10.8

MIP (cmH ₂ O/% predicted)	-30.7±15.6/28±18	-92.4±32.3/92±30*
MeP (cmH ₂ O/% predicted)	54.5±20.5/46±21	125.8±30.4/112±34*
PaO ₂ , mmHg	91.3±35	70.2±6.3*
PaCO ₂ , mmHg	40.8±7.2	37.1±4.7
<i>Main comorbidities, n (%)</i>		
hypertension	11 (68.8)	9 (56.3)
Type 2 diabetes	3 (18.8)	3 (18.8)
hypercholesterolemia	6 (37.8)	5 (31.3)
Stroke	3 (18.8)	0
alcoholism, ex/current	2 (12.5)/1 (6.3)	5 (31.3)/0
<i>Therapies, n (%)</i>		
laBa	0	1 (6.3)
laBa + ICs	0	5 (31.3)
laBa + ICs + laMa	0	9 (56.3)
laBa + laMa	0	1 (6.3)
saBa + ICs	4 (25)	0
saBa + ICs + saMa	10 (62.5)	0
saBa + saMa	2 (12.5)	0

Notes: Data are presented as mean ± SD or median (interquartile). Abbreviations: BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; mMrC, modified Medical Research Council; HR, heart rate; SBP, systolic brachial pressure; DBP, diastolic brachial pressure; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; MIP, maximal inspiratory pressure; MeP, maximal expiratory pressure; laBa, long-acting beta2-agonist; ICs, inhaled corticosteroids; laMa, long-acting anticholinergics; RR, respiratory rate; saBa, short-acting beta2-agonist; saMa, short-acting anticholinergics.

There were no differences in age, height, or body mass index (BMI) between the groups. There was a significant difference for respiratory rate (RR), with higher values for GAE. In relation to SpO₂, there was no difference, however significant reduced pO₂ values were observed for Gsta, highlighting that in GAE, eleven patients were using oxygen supplementation (1.75±1.48 l/min) and in GSta none of them was. MIP and MEP (cmH₂O) were significantly reduced in the GAE in comparison to the GSta (p<0.001). In addition, both groups had patients classified in GOLD stages II-IV; however the exacerbated group had more patients (twelve) considered as severe (FEV₁ 40.4 ± 12.4 and 53.9 ± 19.7% of predicted, respectively).

Cardiac autonomic modulation

The GAE patients presented significantly higher parasympathetic CAM values compared to GSta for the indices: RMSSD, HF and SD1. In addition, they presented higher values for the indices: STDRR, RRtri, TINN, LF and SD2. However, for the indices related to the evaluation of heart rate signal complexity (ApEn and SampEn), lower CAM values were observed for the exacerbated group compared to the stable group (table 2).

Table 2. HRV values

<i>Time Domain</i>	GAE	GSta	p-value
Mean RR, ms	721.6±106.9	736.8±133.5	0.72
STD RR, ms	19.3±6.5	14.3±12.5	0.007
RMSSD, ms	17.8±5.6	11.7±9.5	0.008
RR tri	5.2±1.7	4.0±3.0	0.01
TINN, ms	88.7±26.9	70.6±62.2	0.01

<i>Frequency Domain</i>			
LF, ms²	203.0±210.7	101.8±169.7	0.01
HF, ms²	111.3±74.9	45.6±80.7	0.002
LF/HF	2.5±2.1	2.3±2.0	0.6
<i>Non-linear Analysis</i>			
SD1	12.7±3.9	8.3±6.7	0.007
SD2	30.4±14.8	16.2±12.5	<0.001
ApEn	0.9±0.07	1.0±0.06	0.002
SampEn	1.4±0.32	1.7±0.3	0.007

RR: inter-beat intervals; STD HR: standard deviation of RR intervals; RMSSD: root mean square of successive differences; RR tri: triangular index; TINN: triangular interpolation of RR intervals; LF: low frequency; HF: high frequency; SD1: beat-to-beat variability; SD2: standard deviation of long-term variability; ApEn: Approximate Entropy; SampEn: Sample Entropy. *p<0.05.

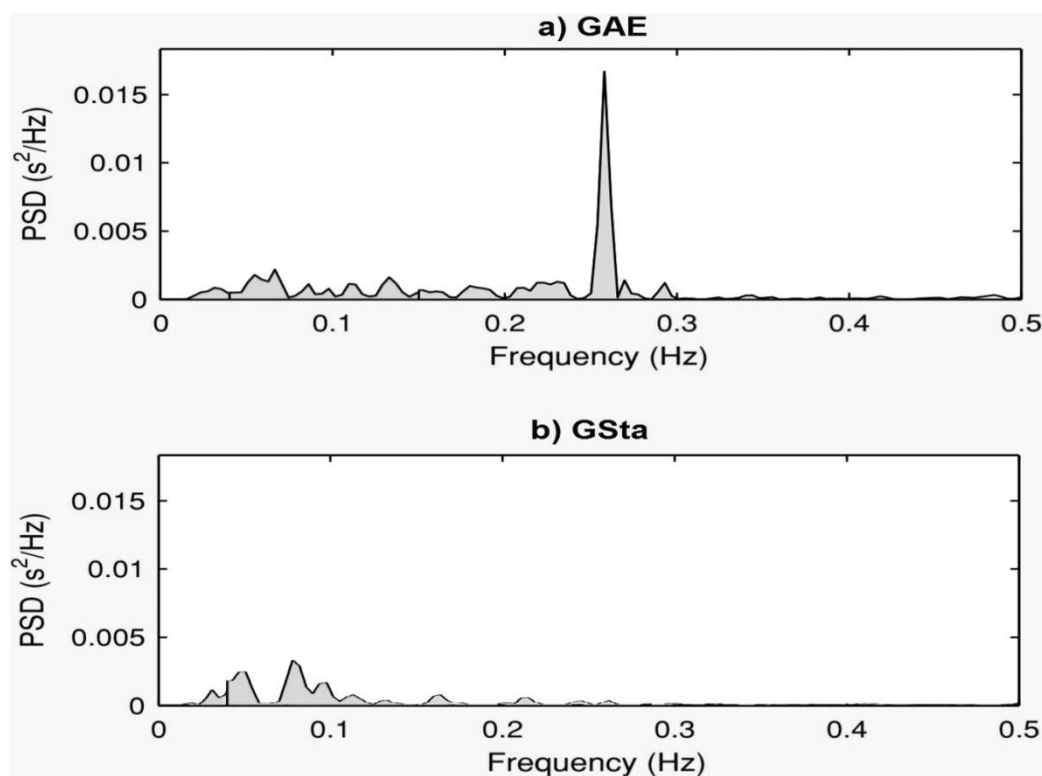


Figure 1. Power spectral density. a) patient from exacerbated group and b) patient from stable group.

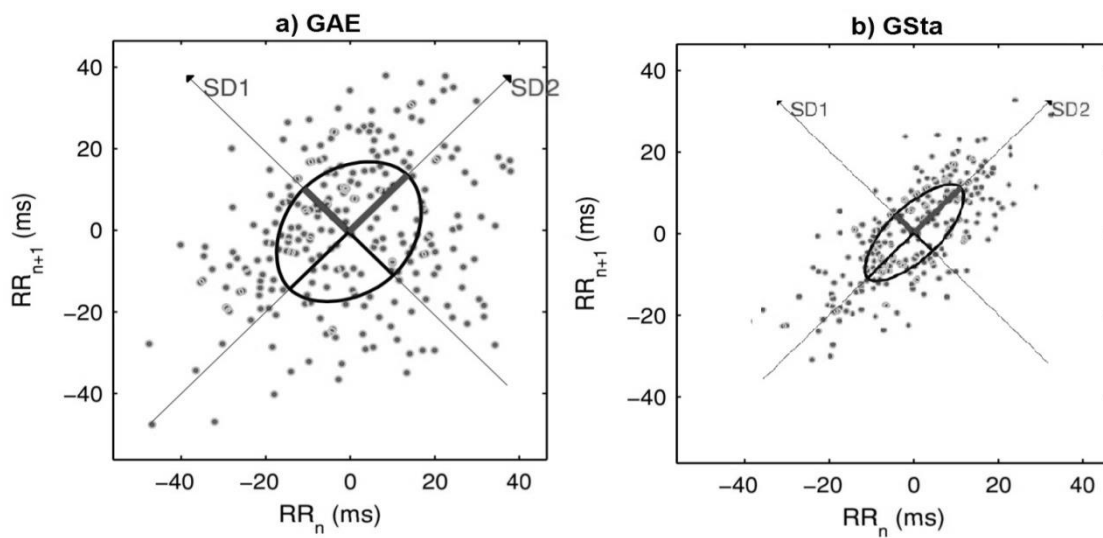


Figure 2. Poincaré plots for a) patient from exacerbated group and b) from stable group.

Relationship Between HRV indices and functional capacity and subjective perception of dyspnea in the exacerbated patients

Statistically significant associations between HRV indices and functional capacity indices are demonstrated in Figure 1. HF (nu) showed moderate and negative correlation with handgrip strength ($r=-0.58$; $p=0.01$) (figure 2). In addition, LF (m^2) showed a moderate and negative statistically significant association with subjective perception of dyspnea (questionnaire mMRC) ($r=-0.53$; $p=0.03$). No relationship was found between HRV variables and health status.

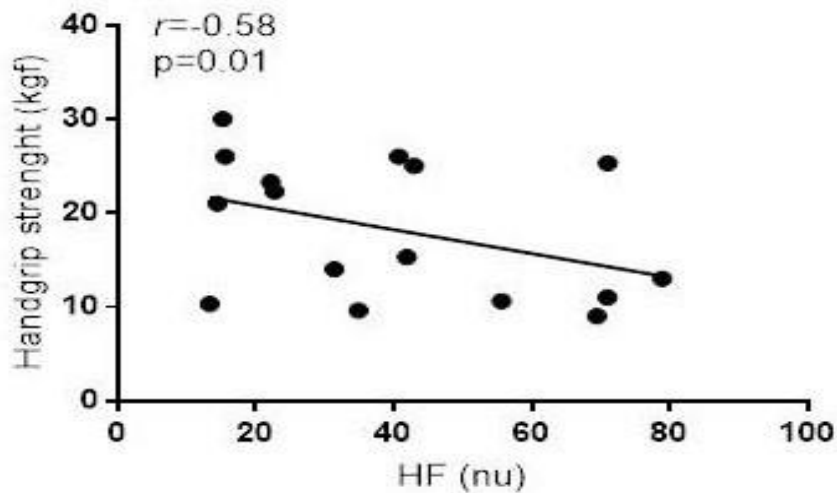


Figure 3. Correlation between HRV indexes and functional capacity. Data are presented as the correlation coefficient (r) and $p < 0.05$. Correlation with HF (nu), high frequency in normalized units and Handgrip strength (kgf) in kilogram-force

DISCUSSION

In this study we aimed to compare cardiac autonomic modulation assessed by linear and non-linear HRV indexes between patients with COPD in stable condition and those in a condition of exacerbation of the disease. Additionally, we studied the relationship between HRV indexes with measures of functional capacity, dyspnea, quality of life and health status.

The main findings of the study were that the patients in the condition of exacerbation had higher values of parasympathetic and global HRV and lower values of complexity of the heart rate signal when compared to the patients in stable condition. In addition, we observed that the functional capacity and the subjective perception of dyspnea are associated with cardiac autonomic indexes. The HF index (representative of the parasympathetic modulation) was negatively associated with the handgrip strength.

The LF index (predominantly sympathetic) was negatively associated with the subjective perception of dyspnea.

To our knowledge this is the first study to explore CAM in patients in clinical condition of exacerbation, evaluated within 24-48 hours after hospitalization and to investigate the interaction between CAM, functional capacity and subjective perception of dyspnea in the exacerbation of COPD. The ANS is responsible for the regulation of several physiological processes and its integrity and functionality allow the maintenance of the condition of stability even in the presence of stressors[12], which justifies the importance of this study.

In this context, CAM evaluation can be performed via heart rate variability analysis. Thus, HRV is an important tool for obtaining information about cardiac regulation, and several studies associate abnormal HRV responses with a higher risk of morbidity, cardiac events and mortality [28]. Thus, it is well-accepted that adequate HRV reflects the healthy function, self-regulation, and adaptability of the cardiac system.

HRV has demonstrated great clinical importance in several sectors and conditions. We can cite a study that demonstrated that HRV indices are useful as a prognostic tool in preoperative cardiac surgery [29] as well as early markers of ventricular tachycardia [30]. Therefore, studies that demonstrate and characterize HRV alterations may represent a starting point for future research involving intervention strategies and prognostic research. It is important to emphasize that the important relationship between pulmonary disease and cardiovascular impairment also adds to the research base for this research purpose.

A recent systematic review has shown a strong level of evidence to support the impairment of autonomic function parameters in subjects with COPD [31]. Using HRV

analysis, Reis et al. [32] demonstrated a reduction in CAM in patients with moderate COPD in a condition of clinical stability when compared to a control group. Against these findings, Dias de Carvalho et al. [33] observed that COPD patients present a SD1 reduction, that indicates a reduced vagal modulation and reduction of SD2, TINN and RRtri index, related to overall reduction in autonomic modulation.

Most of these studies reported significantly lower HRV in subjects with COPD; however, they were performed in conditions of disease stability. In contrast with these findings, in the present study, that involves patients in condition of non stability, we found that GAE patients presented higher values of parasympathetic and overall HRV indices represented by RMSSD, HF, SD1 and STD RR, RR tri, TINN, SD2 when compared to stable patients.

In a study involving exacerbated patients, the authors also found higher LF, HF, and total HRV power [14]. However, unlike in the current study, that involved only patients evaluated within 24-48 hours after exacerbation, the authors did not standardize the evaluation time and performed the evaluation in a home care program. Additionally, the analysis of nonlinear HRV indices was not performed.

Therefore, in the exacerbation condition of the disease, our findings suggest that there is a parasympathetic modulation prevalence and a HRV increase in COPD patients evaluated within 24-48 hours after starting standard therapy for this condition. Some possible explanations may justify this finding. Firstly, we speculate that due the presence of bronchoconstriction, narrowing the airways and aggravating airflow obstruction, the vagal activity in the airways is increased and could translate into an alteration of the HRV indices representative of such modulation. Previously, Volterrani et al. [34] found stable COPD patients had an increase in the HF power caused by an increase in vagal activity which was explained in part by FEV₁ reduction and the

increase in bronchoconstriction observed in these patients. In our study, we observed a significantly lower FEV₁ for the exacerbated group and also found higher HF values (ms²) for GAE compared to GSta. Such findings lead us to question whether in the study by Volterrani et al. the patients were indeed in the condition of stability. Reinforcing these results, we could verify a worsening in the respiratory function, verified by a higher subjective perception of dyspnea. This influence of the autonomic modulation on the airway, that regulates the smooth muscle, was also related to the symptoms and clinical characteristics of asthma and COPD [35,36].

The increased HF variability supports the view that, in humans, airway tone is mainly vagally controlled [37]. Hashimoto et al. also reported a higher vagal tone and correspondingly low sympathetic tone measured as HF and LF variance in exacerbated asthmatics [38].

It is important to note that the widely spread pattern attributed to worst clinical outcomes, diseases and complications include increased sympathetic modulation and withdraw of parasympathetic modulation, while higher HRV is associated with a good prognosis in both healthy and disease states, as previously evidenced [39]. Thus, it is possible to emphasize that caution is required in interpreting the results about CAM in patients with COPD during the exacerbation condition. In this situation higher vagal modulation evaluated by HRV does not correspond to a better clinical condition.

Other possible factors influencing autonomic function in patients with COPD are the respiratory parameters [40]. The respiratory pattern has been related to the autonomic modulation and the parasympathetic modulation has been shown to depend on both lung hyperinflation and RR. In these patients, chronic hyperinflation reduces the response to stimuli related to the Hering Breuer reflex due to permanent activation of the fibers of the pulmonary stretching receptors, which may result in maintenance of vagal activity [12] and explain in part our findings. However, it is worth noting that in

the condition of stability, even in the presence of hyperinflation, this aspect does not appear to be the main modulator of CAM since the vagal indexes are reduced and the sympathetic activation is increased in this population. Regarding RR, GEX patients presented significantly higher values than the GSta (21.6 ± 2.2 and 18.8 ± 2.9 , respectively). In a previous study, both HF and LF were negatively correlated with RR ($r = -0.76$ and -0.70 , respectively) in subjects with COPD [41]. In our study, the results were contrasting since we observed higher values of RR, HF and LF for GEX.

Evaluating other possible factors of influence, previous studies already investigated the relationship between arterial blood gas parameters and autonomic function parameters in patients with COPD [42]. Acute hypoxemia increases sympathetic nerve activity by stimulation of arterial chemoreceptors in healthy humans [43]. On the other hand, in chronic hypoxemic patients, a negative association between HF and PaO_2 , attributed to long-period arterial oxygen reduction damages, was identified, which would result in increased parasympathetic modulation in stable COPD [42]. In this present study, GEX patients, higher PaO_2 values were obtained at the cost of oxygen supplementation during hospitalization, which does not rule out the damage to the chemoreceptor afferent fibers before the exacerbation. Although this finding cannot be confirmed, we have attributed our findings to the possible influence of this factor.

It is important to highlight that in our study, the majority of the GAE patients were in use of short-acting beta2-agonist. They are responsible for relaxing the smooth muscle, acting on cholinergic receptors and selectively blocking parasympathetic activity [44]. In this sense, our findings of higher parasympathetic modulation demonstrate that the autonomic vagal activity probably still remained predominant on the airways.

Regarding the linear indexes that represent overall HRV, we observed higher values for the exacerbated group. As already mentioned above, there is evidence that the COPD patients present lower values for overall HRV in stable condition, however our findings were opposite between exacerbation and stability condition. It is speculated that these higher values for the overall indices are justified by the vagal overactivity modulation evidenced by the other indices, besides a higher LF component LF.

There is an increasing interest in evaluating complexity of the short term cardiovascular control via heart period variability analysis [45]. Non-linear analyses are related to the fact that nature is random and not periodic and in the dynamics of HRV a healthy heart beat is irregular. Thus, in the present study we can suggest that the lower complexity observed for the exacerbated group in comparison to the stable group is related to worse cardiovascular dynamics since it is associated with the interaction of all the mechanisms that regulate the ANS. Cheng et al. [46] also observed that patients with COPD present reduced ANS complexity when compared with healthy subjects, but only evaluated stable patients.

Exploring another aspect of the present study, we know that one of the main impacts of COPD is the progressive loss of physical performance, which increases the level of disability of these patients [47]. In this context of functional evaluation, the handgrip strength is a validated measure that reflects the patient's overall strength and consequent functional capacity. Therefore, an understanding of the relationship between HRV and function during exacerbation may help us find out if HRV is associated with the various aspects of this complex and multifactorial disease, and subsequently to allow the proposition of intervention strategies that may influence the outcomes involved.

Thus, this study was able to identify that functional capacity is related to the cardiovascular system in the exacerbation of the disease. More specifically, the parasympathetic modulation overactivity in the exacerbation condition is associated with a lower handgrip strength, which may indicate that high parasympathetic modulation translates into worse clinical condition reflecting the worse performance in this test. Another interesting finding of this study was the negative relation between the subjective perception of dyspnea in the mMRC scale and the LF, which can be interpreted as lower dyspnea associated with higher sympathetic predominance. A previous study evaluated the influence of dyspnea on autonomic function in individuals with COPD and showed an association between dyspnea and RMSSD ($r = 0.48$) [48]. Thus, we can infer that the dyspnea sensation can be reflected in the autonomic cardiac function.

We conclude, based on the findings of the present study, that patients with exacerbated COPD have higher parasympathetic autonomic cardiac modulation compared to stable patients. This finding can be attributed, among other factors, to the influence of vagal activity on the respiratory system, which results in narrowing of the airways and consequent worse clinical status. Reinforcing these findings, it was possible to verify that functional capacity is associated with CAM.

Some limitations of our study should be considered. Assessments of pulmonary hyperinflation as well as airway narrowing have not been performed, which does not allow our findings to be attributed to a specific cause. However, we could confirm that although both groups are affected by the same disease, they present a considerable difference in the cardiovascular autonomic profile. The clinical implication of these findings needs to be investigated.

REFERENCES

1. GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated 2016. A collaborative project of the National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, and the World Health Organization.
2. Rake, KF, Hurd AS, Anzueto A, Barnes PJ, Peter J, Buist AS. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary. *AM J Respir Crit Care Med*, 2007; 176:532-55.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006;3:e442.
4. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2003, 48(12):1204–1213.
5. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Orchoando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925–931.
6. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *International Journal of COPD*. 2016:11.
7. Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003;58(7):589–593.
8. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131(3):696–704
9. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(4):332–338.
10. Jones PW, Lamarca R, Chuecos F, Singh D, Agustí A, Bateman ED, de Milguel G, Caracta C, Garcia Gil E. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1156–1165.
11. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 1991; 4: 1207–14.

12. Gestel AJR, Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis.* 2010; 2: 215-222.
13. Camillo CA, Pitta F, Possani HV, Barbosa MVRA, Marques DSO, Cavalheri V, Probst VS, Brunetto AF. Heart rate variability and characteristics disease in patients with COPD. *Lung.* 2008; 186:393–401.
14. Zamarrón C, Lado TT, Morete E, Vila XA, Lamas PF. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program. *Technology and Health Care.* 2014 91–98.
15. Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(3):252–256.
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;526:319–338.
17. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32:719–727.
18. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *European Respiratory Journal: Supplement.* 1993; 16, 5–40.
19. Castro, RNS. Correlação entre a força de preensão manual e a força da musculatura respiratória em mulheres asmáticas e não asmáticas. 2009. 66 f.
20. Abdalla IM, Brandão MC. Forças de preensão palmar e da pinça digital. In: Sociedade Brasileira de Terapeutas da Mão. Recomendações para avaliação do membro superior. *SBTM*; 2005. p.38-41.
21. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-54.
22. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J. bras. pneumol.* vol.34 no.12, 2008.

23. 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.
24. Camm A, Malik M, Bigger J, et al. 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;93:1043–1065.
25. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;48:342-62.
26. Ferreira MT. Characterization of heart rate variability (HRV) chaotic behavior in healthy young people. *TEMA Tend Mat Appl Comput.* 2010;11:141–151.
27. Munro BH. Statistical Methods for Health Care Research. 4th ed. Philadelphia, PA, USA: *JB Lippincott*; 2000.
28. Bilmann GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baro-receptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation.* 1982;66:874-80.
29. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. The relevance of nonlinear dynamic analysis (Chaos Theory) to predict morbidity and mortality in patients undergoing surgical myocardial revascularization. *Arq Ciênc Saúde.* 2005;12(4):167-71.
30. Meyerfeldt U, Wessel N, Schutt H, Selbig D, Schumann A, Voss A, et al. Heart rate variability before the onset of ventricular tachycardia: differences between slow and fast arrhythmias. *Int J Cardiol.* 2002;84(23):141-51.
31. Mohammed J, Meeus M, Derom E, Silva H, Calders P. Evidence for Autonomic Function and Its Influencing Factors in Subjects With COPD: A Systematic Review. *Respiratory Care*, 2015.
32. 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):369-75.
33. Dias de Carvalho C, Pastre MR, Rossi C, Abreu LC, Valenti VE, Vanderlei LCM. Geometric index of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. *Revista Portuguesa de Pneumologia.* 2011, Pages 260-265.

34. 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.
35. Gross NJ, Co E, and Skorodin MS. Cholinergic bronchomotor tone in COPD. Estimates of its amount in comparison with that in normal subjects. *Chest*. 96: 984–987, 1989.
36. Proskocil BJ and Fryer AD. Beta2-agonist and anticholinergic drugs in the treatment of lung disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2: 305–310, 2005.
37. Garrard CS, DPhil FRCP, Seidler A, McKibben A, icAlpine LE, Grdon D. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. *Clinical Autonomic Research* 2, 105—111, 1992.
38. Hashimoto A, Maeda H, Yokoyama M. Augmentation of parasympathetic nerve function in patients with extrinsic bronchial asthma—evaluation by coefficient of variance of R-R interval with modified long-term ECG monitoring system. *Kobe J Med Sci*. 1996;42:347–59.
39. Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W; Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *The American Journal of Cardiology*, 2010.
40. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 1993;75:2310-231.
41. Chang ET, Silberstein D, Rambod M, Porszasz J, Casaburi R. Heart rate variability during constant work rate exercise at and above the critical power in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Tzu Chi Med J*. 2011;23(2):42-45.
42. Chen WL, Chen GY, Kuo CD. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2006, 100 (9):1547–53;
43. Leuenberger U, Gleeson K, Wroblewski K, Prophet S, Zelis R, Zwillich. Norepinephrine clearance is increased during acute hypoxemia in humans. *Am J Physiol*. 1991;261:1659-64
44. Paolo Montuschi. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2006;1(4) 409–423.
45. Bigger RC, Steinman LM, Rolnitzky JL, Fleiss P, Albrecht RJ. Cohen. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons patients

- with recent acute myocardial infarction and patients with heart transplants. *Circulation*, vol. 93, pp. 2142-2151, 1996.
46. Cheng ST, Wu YK, Yang MC, Huang CY, Chu WH, Lan CC. Pulmonary rehabilitation improves heart rate variability at peak exercise, exercise capacity and healthrelated quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 2014;43(3):249–255
47. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15–e62.
48. Handa R, Poanta L, Rusu D, Albu A. The Role of Heart Rate Variability in Assessing the Evolution of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *ROM. J. INTERN. MED*. 2012, 50, 1, 83–88.

Apêndice II – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA: A exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica isolada e na coexistência da insuficiência cardíaca e o suporte ventilatório não invasivo: Investigação do impacto sobre a função endotelial e autonômica cardíaca e análise da relação dos desfechos cardiovasculares com aspectos clínicos e funcionais.

RESPONSÁVEL PELO PROJETO: RENATA GONÇALVES MENDES

LOCAL DO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO: Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos e Santa Casa de Misericórdia de São Carlos.

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

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

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

Além disso, serei submetido a testes de avaliação da força muscular dos ombros e joelhos (dinamômetro MicroFet), e dos músculos respiratórios (manovacuômetro) pela medida da pressão inspiratória e expiratória máxima. Além disso, serei submetido a avaliação da função do meu pulmão (espirometria) e do meu coração (ecocardiograma) e a exames de sangue. A quantidade de oxigênio, a pressão arterial, a frequência respiratória e o eletrocardiograma também serão monitorados durante as avaliações. Os meus batimentos cardíacos serão registrados por uma cinta colocada no meu tórax e a avaliação da função dos meus vasos

sanguíneos será realizada por um ultrassom localizado na pele do braço antes e após a insuflação de um manguito no antebraço além de um sensor colocado na minha pele para medir a velocidade do sangue pelas artérias. Finalmente, receberei um suporte ventilatório não invasivo por meio de uma máscara por um período mínimo de 30 minutos e máximo de 1 hora. Durante a realização das avaliações e intervenção serei observado(a) por uma equipe treinada que estará alerta a qualquer alteração que possa sugerir a interrupção do protocolo proposto.

Os benefícios esperados que terei incluem a verificação de possíveis alterações cardiovasculares, respiratórias, musculares, desempenho em tarefas da vida diária e de exames de sangue que serão conhecidos pela avaliação do meu coração (ecocardiograma, eletrocardiograma, modulação autonômica e dos vasos sanguíneos) da função do pulmão (espirometria), avaliação dos músculos da perna, do braço e músculos respiratórios (dinamômetro e manovacuômetro), das atividades da minha vida (questionários) associadas com a análise dos exames de sangue, observando assim, clinicamente minha situação física. Além disso, a ventilação não invasiva por uma máscara para receber uma pressão de ar poderá auxiliar na melhora dos sintomas de cansaço e no funcionamento do sistema respiratório e do coração.

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

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

submetido e procurarei seguir com o programa, salvo algum problema que possa surgir que me impossibilite de participar.

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

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

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

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

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

São Carlos, ____ de _____ de _____.

Assinatura do(a) voluntário(a)

D^{ra} Renata Gonçalves Mendes

Coordenadora do projeto

Brasil. Telefone (16) 3351-8110 ou (16) 3351-8109. Endereço eletrônico:
cephumanos@power.ufscar.br.

Apêndice III – Ficha de Avaliação

Universidade Federal de São Carlos
Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar

Data: ___/___/___

Data internação: ___/___/___

Data de alta: ___/___/___

Início: ___

Término: ___

FICHA DE AVALIAÇÃO

I. PRIMEIRA AVALIAÇÃO (24-48 horas terapia medicamentosa)

Avaliadores: _____

1. DADOS PESSOAIS

Nome: _____

Quarto/leito _____ Identificação: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Telefone: () _____ - _____ Celular: () _____ - _____

Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: ___ Sexo: ___ Raça: ___ Profissão: _____

Escolaridade: _____

2. ANAMNESE:

Diagnóstico Clínico:.....

Médico:.....

QP:.....

HP:.....

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

História de intervenção prévia

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

Qual o motivo da internação: _____

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

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

Circunferência da panturrilha: D..... /E.....

Medicamentos de Rotina (utilizados em casa):

Nome	Dosagem	Frequência

Fatores de Risco: Diabetes () HA () Obesidade () Stress () Dislipidemias () Insuficiência renal () História de AVC () Hipertensão pulmonar () Doença vascular periférica () IAM nos últimos 6 meses () Disfunção Tireoidiana () Outros ().....

Score Mini mental:..... Está apto para participar da pesquisa? () Sim () Não

Limitações de ADM que impossibilite as avaliações: () Sim, qual?..... () Não

Fumante: () Sim () Não

Se sim: Quanto tempo:.....

Quantos cigarro/dia:.....

Se não: Já fumou antes:.....

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

Quantos cig/dia:.....

Ingesta de bebidas Alcoólicas: () Sim () Não () Raramente / Destilado () Fermentado ()

Frequência.....x/semana Quantidade: Pouca () Média () Grande ()

Portador de marcapasso Sim () Não ()

3. EXAME FÍSICO

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

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

O₂: Sim ().....l/min Não ()

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

Ausculta pulmonar: MV.....RA: () Ronco () Sibilos () S/RAs () estertores crepitantes ()

estertores subcrepitantes: () grossas () médias () finas.....

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

4. ESCALA DE GRAVIDADE DA EXACERBAÇÃO DA DPOC

Gravidade	Descrição
<input type="checkbox"/> Leve	Tratada somente com antibióticos, sem necessidades de corticoesteróides sistêmicos. Se não há gasometria arterial assume-se que não há insuficiência respiratória.
<input type="checkbox"/> Moderada	Tratada com corticoesteróides parenterais, com ou sem associação a antibióticos. Se não há gasometria arterial assume-se que não há insuficiência respiratória.
<input type="checkbox"/> Severa	Insuficiência respiratória do tipo I, com hipoxemia mas sem retenção de dióxido de carbono ou acidose. PaO ₂ <60mmHg e PaCO ₂ <45mmHg.
<input type="checkbox"/> Muito Severa	Insuficiência respiratória do tipo II, com presença de hipóxia e retenção de dióxido de carbono, mas sem acidose. PaO ₂ <60mmHg, PaCO ₂ >45mmHg e Ph>7,35.
<input type="checkbox"/> Risco de morte	Insuficiência respiratória do tipo II, com retenção de dióxido de carbono e acidose. PaCO ₂ >45mmHg e Ph<7,35.

5. MANOVACUOMETRIA

	PiMax	PeMax
1		
2		
3		

6. MRC- DISPNEIA

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

7. COPD Assessment Test (CAT)

Por exemplo: Estou muito feliz Estou muito triste

PONTUAÇÃO

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

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

8. QUESTIONÁRIO DO HOSPITAL DE SAINT GEORGE

PARTE 1

Estas perguntas exploram quais problemas respiratórios você teve durante os últimos 3 meses.

Marque com um X somente uma resposta em cada pergunta.

	Quase todos os dias da semana	Vários dias da semana	Poucos dias no mês	Só em caso de infecções respiratórias	Nunca
1. Durante os últimos 3 meses, tem tossido:	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
2. Durante os últimos 3 meses, houve expectoração:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Durante os últimos 3 meses, teve falta de ar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Durante os últimos 3 meses, teve crises de sibilos (chiados) no peito:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Durante os últimos 3 meses, quantas vezes teve problemas respiratórios que foram graves ou muito desagradáveis?	Mais de 4 vezes <input type="checkbox"/> (4)	3 vezes <input type="checkbox"/> (3)	2 vezes <input type="checkbox"/> (2)	1 vez <input type="checkbox"/> (1)	Nenhuma vez <input type="checkbox"/> (0)
6. Quanto tempo durou a pior das suas crises respiratórias? (Passe à pergunta 7 caso não tenha havido nenhuma crise grave)	Uma semana ou mais <input type="checkbox"/> (3)	3 dias ou mais <input type="checkbox"/> (2)	1 ou 2 dias <input type="checkbox"/> (1)	Menos de um dia <input type="checkbox"/> (0)	
7. Durante os últimos 3 meses, em uma semana normal, quantos dias tem passado bem (com pouco problema respiratório)?	Nenhum dia bem <input type="checkbox"/> (4)	1 ou 2 dias bem <input type="checkbox"/> (3)	3 ou 4 dias bem <input type="checkbox"/> (2)	Quase todos os dias esteve bem <input type="checkbox"/> (1)	Todos os dias esteve bem <input type="checkbox"/> (0)
8. Se seu peito chia, é pior pela manhã quando se levanta?	Não <input type="checkbox"/> (0)	Sim <input type="checkbox"/> (1)			

PARTE 2

Seção 1

Como descreveria sua
enfermidade respiratória?
Marque com um X somente
uma resposta

É meu problema
mais importante (3)

Causa muitos
problemas (2)

Causa poucos
problemas (1)

No me causa
problema nenhum (0)

Se alguma vez houve um
trabalho remunerado,
marque com um X uma das
seguintes opções:

Meu problema
respiratório me
obrigou a deixar de
trabalhar por
completo (2)

Meu problema
respiratório interfere (ou
interferiu) no meu
trabalho ou me fez
trocar de emprego (1)

Meu problema respiratório não
afeta (ou não afetou) meu
trabalho (0)

Seção 2

Estas perguntas se relacionam com as atividades que atualmente lhe causam falta
de ar. Para cada opção marque com um X verdadeiro ou falso, segundo seu caso.

	Verdadeiro	Falso
Sentar-se quieto/a ou encostar-se quieto/a na cama	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Durante higiene pessoal ou vestir-se	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminhar pela casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminhar fora da casa, em um terreno plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subir um lance de escadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subir por uma rampa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fazer exercício ou praticar algum esporte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 3

Estas perguntas também têm a ver com sua tosse e a falta de ar que atualmente
sofre. Para cada opção marque com um X verdadeiro o falso, segundo seu caso.

	Verdadeiro	Falso
Dói ao tossir	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Canso ao tossir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falta o ar ao falar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falta o ar ao me agachar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha tosse ou minha respiração me incomodam quando durmo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Canso facilmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 4

Estas perguntas se relacionam com outros efeitos que seu problema respiratório
pode estar lhe causando atualmente. Para cada opção marque com um X verdadeiro
ou falso, segundo seja o caso:

	Verdadeiro	Falso
Tenho vergonha de tossir ou da minha respiração quando estou com outras pessoas	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Meu problema respiratório é um incômodo para minha família, amigos ou vizinhos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assusto ou sinto pânico quando não posso respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sinto que não posso controlar meu problema respiratório	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não creio que meus problemas respiratórios vão melhorar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por causa de meu problema respiratório, me tornei uma pessoa frágil ou inválida.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fazer exercícios é arriscado pra mim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tudo o que faço me custa muito trabalho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 5

Estas perguntas se referem a sua medicação. Se você não toma nenhuma, passe diretamente à Seção 6.
Para cada opção marque com um X verdadeiro o falso, segundo seu caso

	Verdadeiro	Falso
A medicação que tomo não me ajuda muito	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Tenho vergonha tomar meus remédios diante de outras pessoas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tenho efeitos secundários desagradáveis provocados pela medicação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A medicação que tomo interfere muito em minha vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 6

Estas são perguntas sobre como suas atividades podem ser afetadas por sua respiração. Em cada pergunta marque com um X verdadeiro a opção de verdadeiro, se uma ou mais partes da pergunta se aplicam a você devido a seu problema respiratório, do contrário, marque-a como falsa.

	Verdadeiro	Falso
	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Levo muito tempo para higiene pessoal e para me vestir		
Não posso tomar banho ou levo muito tempo para fazê-lo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminho mais lentamente que outras pessoas ou preciso parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levo muito tempo para terminar os afazeres domésticos ou preciso parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caso queira subir um andar pelas escadas, tenho que ir lentamente o parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se me apresso ou caminho mais rápido, tenho que diminuir a velocidade ou parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha respiração, torna mais difícil subir ladeiras, escadas carregando coisas, regar as plantas, jogar bola, dançar com meus filhos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha respiração, torna mais difícil carregar coisas pesadas, trabalhar no campo, caminhar rápido (8 km/h) ou jogar futebol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha respiração, torna difícil fazer trabalho manual muito pesado, correr, andar de bicicleta ou praticar esportes dinâmicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 7

Gostariamos de saber de que forma seu problema respiratório afeta sua vida diária.
Por favor, marque com um X a opção de verdadeiro ou falso. (Lembre-se que deve marcar a opção verdadeiro somente nos casos em que sua respiração lhe impedir de realizar essa atividade)

	Verdadeiro	Falso
Não posso praticar esportes ou fazer exercícios	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Não posso sair para me distrair ou para me divertir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não posso sair de casa para fazer compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não posso fazer os serviços domésticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não posso me mover para longe da minha cama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. TESTE DE FORÇA DE PRENSÃO MANUAL

Data: : ___/___/___

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

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

Data: : ___/___/___

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

11. EXAMES LABORATORIAIS

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

12. PRESCRIÇÃO MEDICAMENTOS:

Nome	Dosagem	Frequência

Glicemia de Jejum:.....

EXAMES COMPLEMENTARES:.....

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 1.220.983

Manual por dinamômetro Jamar; um ecocardiograma será também realizado para o estudo das funções do coração por uma cardiologista especializada; a cada dia de avaliação, serão também obtidos os resultados dos exames laboratoriais e bioquímicos: hemograma, dados gasométricos (antes e após VNI), BNP/pro-BNP, Creatinina, concentrações séricas de proteína C reativa (antes e após VNI); a saturação periférica de oxigênio, pressão arterial, frequência respiratória e traçado eletrocardiográfico também serão monitorados durante as avaliações. Avaliação da Função Pulmonar: A espirometria será realizada por operadores treinados e certificados (Espirômetro portátil Jaeger), utilizando técnicas convencionais e seguindo as recomendações técnicas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e o registro da frequência cardíaca e intervalos R-R para posterior análise da variabilidade da frequência cardíaca serão registrados continuamente com o paciente acordado, na posição sentada e durante 10 minutos, utilizando um sistema de telemetria Polar S810i e a avaliação da função endotelial será realizada pela medida de vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF) com uso de ultrassom e complementada pela medida da velocidade da onda de pulso (VOP) e índice de amplificação pelo aparelho (SphygmoCor). O suporte ventilatório não invasivo será administrado usando um equipamento portátil na modalidade Bilevel. A VNI com pressão positiva será administrada por meio de interface oronasal por um período mínimo de 30 min e máximo 1 hora.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo é investigar o impacto da coexistência da doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca sobre a função endotelial e modulação autonômica cardíaca em pacientes exacerbados e o impacto da aplicação do suporte ventilatório não invasivo na coexistência da doença pulmonar obstrutiva crônica sobre a função endotelial e modulação autonômica cardíaca em pacientes exacerbados. Também pretende investigar a existência de relacionamento entre os desfechos cardiovasculares (função endotelial e autonômica cardíaca) com outras importantes variáveis clínicas e funcionais com o estado inflamatório, resultados gasométricos e ecocardiográficos, dispneia, força muscular periférica, capacidade funcional e cognitiva, qualidade de vida e função pulmonar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora aponta que os riscos envolvidos com este protocolo são mínimos, pelo fato dos pacientes estarem em ambiente hospitalar e amparados pela avaliação clínica. Aponta possível dor na coleta de sangue para os exames. Quanto aos benefícios, afirma que os possíveis novos conhecimentos obtidos com esta pesquisa contribuirão para o embasamento de futuras propostas intervencionais para o manejo mais adequado destas doenças que representam causas

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 1.220.983

importantes de invalidez e mortalidade mundial com tendência a aumento devido ao envelhecimento da população. Para o paciente, aponta como benefícios as avaliações que serão realizadas e a utilização do VNI, pois este poderá auxiliar na melhora dos sintomas de cansaço e no funcionamento do sistema respiratório e do coração.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa tem relevância para a área em questão. O cronograma informado está adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A Folha de Rosto foi adequadamente preenchida e está assinada. Foi reapresentado o TCLE, com os riscos associados à pesquisa, conforme determina a Resolução CNS 466/12. Foi apresentada a autorização por parte do responsável pelo local aonde serão recrutados os pacientes e realizada a pesquisa.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram resolvidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado do ponto de vista ético.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA.pdf	06/06/2015 10:58:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO PARA O CEP.pdf	06/06/2015 11:21:28		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto assinada.pdf	08/06/2015 22:27:46		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_532007.pdf	08/06/2015 22:28:42		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE - novo.pdf	21/07/2015 22:36:34		Aceito

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 1.220.983

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO PARA O CEPnovo.pdf	21/07/2015 22:36:54		Aceito
Outros	AUTORIZAÇÃO STA CASA 210715.pdf	21/07/2015 22:39:17		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_532007.pdf	21/07/2015 22:40:21		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 10 de Setembro de 2015

Assinado por:
Ricardo Carneiro Borra
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br