

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

KATHIANE CRISTINA DA SILVA RECHE

FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA DO PACIENTE COM DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

PONTA GROSSA

MARÇO DE 2016

KATHIANE CRISTINA DA SILVA RECHE

FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA DO PACIENTE COM DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, área de concentração em Fisiologia e Fisiopatologia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Carla Cristine Kanunfre

Co-Orientador: Prof Dr Nilo Massaru Okuno

PONTA GROSSA

MARÇO DE 2016

Ficha Catalográfica
Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG

R296 Reche, Kathiane Cristina da Silva
Função autonômica cardíaca do paciente
com doença pulmonar obstrutiva crônica/
Kathiane Cristina da Silva Reche. Ponta
Grossa, 2016.
68f.

Dissertação (Mestrado em Ciências
Biomédicas - Área de Concentração:
Fisiologia e Fisiopatologia), Universidade
Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Prof^a Dr^a Carla Cristine
Kanunfre.

Coorientador: Prof. Dr. Nilo Massaru
Okuno.

1.DPOC. 2.Variabilidade da Frequência
Cardíaca. 3.Atividade Física. 4.Obesidade.
5.Tratamento clínico. I.Kanunfre, Carla
Cristine. II. Okuno, Nilo Massaru. III.
Universidade Estadual de Ponta Grossa.
Mestrado em Ciências Biomédicas. IV. T.

CDD: 616.24



**Universidade Estadual
de Ponta Grossa**



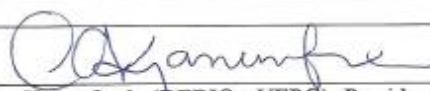
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NÍVEL DE MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA, NÚMERO DA ATA 06/2016, DA MESTRANDA KATHIANE CRISTINA DA SILVA RECHE REALIZADO NO DIA 18 DE MARÇO DE 2016, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos dezoito dias de março de dois mil e dezesseis, às 14h00min na Central de Salas, Auditório 04, da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) em seção pública sob a presidência da **Professora Dra. Carla Cristine Kanunfre** reuniu-se a Banca Examinadora de defesa da Dissertação de Mestrado em Ciências Biomédicas da mestranda **Kathiane Cristina da Silva Reche** na linha de pesquisa: Fisiopatologia do metabolismo e do sistema imune, constituída pelos demais Doutores (membros titulares): **Professor Dr. Gilson Cesar Nobre Franco (UEPG/PR)** e **Professor Dr. Ricardo Zanetti Gomes (UEPG/PR)**. Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e a candidata das normas que regem a defesa da dissertação de Mestrado e definiu - se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição. O título da dissertação avaliada foi: **Função Autonômica Cardíaca do Paciente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**. Encerrado a defesa, e após reunião, a banca comunicou o resultado final da avaliação da dissertação como aprovado considerado requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas. A aluna deverá entregar, no prazo estipulado no item 8 da IN 01/2015, referente a defesa de dissertação do programa com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Para a obtenção do título de mestre, a aluna terá até 6 meses, após a data da defesa da sua dissertação, para apresentar ao colegiado a carta de submissão do seu artigo em revista indexada no estrato mínimo B3 dentre os periódicos indicados pela área de Ciências Biológicas II vigente. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Observações (se necessário): _____

Alteração de título: sim ☐ não ☒

Novo título: _____


Carla Cristine Kanunfre 1- (DEBIO - UEPG)- Presidente


Gilson Cesar Nobre Franco 2- (DEBIO - UEPG) – Titular


Ricardo Zanetti Gomes 3- (DEMED - UEPG) – Titular

Ponta Grossa, 18 de Março de 2016.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	OBJETIVOS	6
2.1	OBJETIVO GERAL.....	6
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	6
3.1	DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA – DPOC	6
3.1.1	Espirometria.....	9
3.2	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	10
3.2.1	Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	12
3.2.1.1	Domínio da frequência.....	12
3.2.1.2	Domínio do tempo.....	13
3.3	CAPACIDADE FUNCIONAL.....	14
3.4	OBESIDADE	15
3.5	INTERFACES ENTRE A VFC E DPOC	17
3.6	INTERAÇÕES DA DPOC COM FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA, ATIVIDADE FÍSICA E OBESIDADE.....	20
4	METODOLOGIA.....	23
4.1	SUJEITOS.....	24
4.2	ENTREVISTA.....	25
4.3	ANTROPOMETRIA.....	25
4.4	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	26
4.5	ESPIROMETRIA.....	27
4.6	TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS.....	28
4.7	ANÁLISE DOS DADOS.....	29
5	RESULTADOS	30
6	DISCUSSÃO	42
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	52
8	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS.....	53
	ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	64
	ANEXO 2 - FORMULÁRIO PARA REGISTRO DE DADOS DA PESQUISA.....	65
	ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO RESPIRATÓRIO	67
	ANEXO 4 – ESCALA DE BORG MODIFICADA.....	68

RESUMO

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) definida como a variação entre os batimentos cardíacos consecutivos ao longo do tempo fornece informações sobre a regulação autonômica do coração. Sabe-se que este parâmetro fisiológico pode ser influenciado pela doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), todavia mais informações que auxiliem na elucidação deste contexto se fazem necessárias, em especial voltados à realidade da população brasileira. Este estudo teve por objetivo investigar se a limitação do fluxo aéreo compromete a função autonômica cardíaca e se a função autonômica limita a capacidade funcional dos pacientes com DPOC. Para tanto, os participantes foram submetidos à espirometria, antropometria, avaliação da VFC e teste de caminhada de seis minutos (TC6M). Quanto à VFC, o grupo de sujeitos mais graves (GOLD C e D) e o grupo menos grave (GOLD A e B) foram comparados entre si e com sujeitos de espirometria normal (controle); considerou-se também a situação de tratamento (ET- em tratamento e NT - não tratado) para comparar a VFC. O tratamento estatístico dos dados foi realizado através do programa STATA 7.0 e aplicou-se testes de Kolmogorov-Smirnov, correlação de postos de Spearman, regressão linear simples e múltipla e análise de variância. A transformação logarítmica foi aplicada para as variáveis que não teve distribuição normal. Da população amostral de pacientes com DPOC (60 indivíduos), 53% dos participantes são homens; idade $63,7 \pm 9,45$ anos; GOLD (A -15%, B -13%, C - 20%, D - 52%); Volume exiratório forçado no 1º segundo - VEF1 (%predito): $46,6 \pm (19,8)$; Índice de massa corporal - IMC: $25,5 \pm 5,0$ kg/m²; TC6M: $391,5 \pm 107,0$ m; observou-se correlação entre o VEF1 e a VFC (RR, $r = 0,33$ $p < 0,001$ e LF, $r = 0,30$ $p < 0,02$), IMC ($r = 0,33$; $p < 0,01$), CC ($r = 0,30$ $p < 0,02$), TC6M ($r = 0,57$ $p < 0,001$). A análise de regressão indicou que sexo ($\beta = 0,02$; $p < 0,1$) e idade ($\beta = 0,02$; $p < 0,5$) não estão associados à VFC, indicou associação entre a severidade da doença e o índice RR ($\beta = 101,1$; $p < 0,01$), associação entre a VFC (RR $\beta = 132,9$ $p < 0,9$; TP $\beta = 0,8$ $p < 0,04$; LF $\beta = 13,1$ $p < 0,03$; HF $\beta = 1,3$ $p < 0,001$; HFun $\beta = 13,1$ $p < 0,03$; LF/HF $\beta = 0,7$ $p < 0,02$) e a situação de tratamento, associação entre sexo ($\beta = 96,5$ $p < 0,03$) e VFC (RR $\beta = 0,5$ $p < 0,01$; SDNN $\beta = 256,1$; RMSSD $\beta = -49454,3$ $p < 0,01$; LF $\beta = -49,5$ $p < 0,05$; SD1 $\beta = 49248,8$ $p < 0,01$) com a capacidade funcional ($R^2 = 51\%$). A análise de variância dos índices da VFC apontou diferença apenas do índice RR ($p < 0,05$) entre GOLD AB e GOLD CD, mas entre os grupos ET e NT apontou diferença ($p < 0,05$) dos índices LF, HF, HFun, e LF/HF. Assim, os resultados deste trabalho indicam que, a função pulmonar relaciona-se com a capacidade funcional e esta pode ser limitada pelo predomínio simpático na modulação da função cardíaca. As variáveis sexo e idade não foram significativamente associadas à VFC, mas a severidade da doença teve associação com o índice RR. A situação de tratamento foi a variável com mais força de associação com a VFC, sugerindo que o predomínio simpático na modulação da frequência cardíaca é maior no grupo tratado.

Palavras chave: DPOC, Variabilidade da Frequência Cardíaca, Atividade Física, obesidade, tratamento clínico

ABSTRACT

The heart rate variability (HRV), defined as temporal variation between consecutive heart beats, provides information about cardiac autonomic regulation. It is known that the physiological parameter can be influenced by chronic obstructive pulmonary disease (COPD), however more information to assist in elucidating this context are necessary, especially focused on the reality of the Brazilian population. This study aimed to investigate whether the airflow limitation compromises cardiac autonomic function and if autonomic function limits the COPD patients functional capacity. Therefore, participants underwent spirometry, anthropometry, assessment of HRV and six-minute walk test (6MWT). For HRV, the GOLD CD group and GOLD AB group were compared with each other and between control group (normal spirometry); additionally, it was evaluated whether treatment situation (ET- in treatment and NT - untreated) is associated with HRV. The statistical analyses of the data were performed using STATA 7.0 program. The Kolmogorov-Smirnov, Spearman rank correlation, simple and multiple linear regression and analysis of variance were applied. The logarithmic transformation was applied to the non-normal distribution variables. About sample population of COPD patients (60 individuals), 53% of participants are men; age 63.7 ± 9.45 years; GOLD (A 15%, B 13%, C - 20%, D - 52%); FEV1 (% predicted): 46.6 ± 19.8 ; BMI: 25.5 ± 5.0 kg/m²; 6MWT: 391.5 ± 107.0 m; A correlation between FEV1 and HRV (RR, $r = 0.33$; $p < 0.001$ and LF, $r = 0.30$; $p < 0.02$), BMI ($r = 0.33$; $p < 0.01$) CC ($r = 0.30$; $p < 0.02$) 6MWD ($r = 0.57$; $p < 0.001$); Regression analysis indicated that sex ($\beta = 0.02$ $p < 0.1$) and age ($\beta = 0.02$ $p < 0.5$) are not associated with HRV, indicated an association between severity disease and RR index ($\beta = 101.1$; $p < 0.01$), an association between the HRV (RR $\beta = 132.9$; $p < 0.01$; TP $\beta = 0.8$ $p < 0.04$; LF $\beta = 13.1$; $p < 0.03$; HF $\beta = 1.3$; $p < 0.001$; HFun $\beta = 13.1$; $p < 0.03$; LF/HF $\beta = 0.7$; $p < 0.02$) and the treatment situation, association between sex ($\beta = 96.5$; $p < 0.03$), and HRV (RR $\beta = 0.5$; $p < 0.01$; SDNN $\beta = 256.1$; RMSSD $\beta = -49454.3$; $p < 0.01$; LF $\beta = -49.5$; $p < 0.05$; SD1 $\beta = 49248.8$ $p < 0.01$) with functional capacity. The variance analysis of HRV indexes showed differences only RR index ($p < 0.05$) GOLD GOLD AB and CD, but between ET and NT groups showed differences ($p < 0.05$) of the indexes LF, HF, HFun, and LF/HF. Thus, the results of this study indicated that lung function is related to the functional capacity and this may be limited by sympathetic predominance in the cardiac function modulation. Sex and age were not significantly associated with HRV, but the disease severity was associated with RR index. The treatment situation was variable with more strength of association with HRV, suggesting that sympathetic predominance in the heart rate modulation is higher in the ET group.

Key words: COPD, heart rate variability, physical activity, obesity, disease management

1 INTRODUÇÃO

Em um indivíduo saudável, o sistema nervoso autônomo (SNA) garante respostas fisiológicas apropriadas aos diferentes estímulos, por meio de um equilíbrio dinâmico entre os sistemas simpático e parassimpático (PUMPRLA et al., 2002; GEISLER et al., 2013; MCCRATY e ZAYAS, 2014).

Tal equilíbrio assegura uma função autonômica cardíaca adequada, o que permite uma flutuação da frequência cardíaca, mais apropriadamente chamada de variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Esta é descrita como a variação do intervalo de tempo entre batimentos cardíacos consecutivos. Uma redução na VFC é resultado de uma adaptação anormal e insuficiente do SNA, com um desequilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático. Isto acarreta desajustes nas respostas fisiológicas do indivíduo (PUMPRLA et al., 2002).

Pesquisadores têm estudado vários grupos de doenças nas quais observa-se redução da VFC (SAJADIEH et al., 2004; CAMILLO et al., 2008; RICCI-VITOR et al., 2013; KURAJOH et al., 2015) e, entre elas a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

A DPOC é caracterizada por um quadro inflamatório crônico, que leva à obstrução progressiva do fluxo aéreo, comprometendo a função pulmonar à medida que a doença evolui. Outra característica da doença é a redução gradativa da capacidade funcional do indivíduo, ou seja, da condição física para desempenhar suas atividades básicas da vida diária (SANTOS e VIEGAS, 2009; BARBU, IORDACHE e MAN, 2011; WANG, 2014; O'DONNELL, NEDER e ELBEHAIRY, 2015).

No Brasil a DPOC é uma doença de alta prevalência, sendo uma das principais causas de morte, além de ser responsável por grande taxa de internações hospitalares na região Sul (MENEZES et al., 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Além da DPOC, a obesidade também tem sido descrita na literatura pela associação com o prejuízo da função autonômica cardíaca (SANT' ANNA et al., 2014; CHINTALA, KRISHNA e REDDY, 2015) bem como da função pulmonar (SATO et al., 2013; SANT'ANNA et al., 2014; STEIER et al., 2014). Adicionalmente, trabalhos recentes tem discutido possíveis alterações na VFC associadas a algumas drogas usadas no tratamento da DPOC (SANTUS, 2015; WU, 2015).

Portanto, sabe-se que fatores como VFC, obesidade e intolerância ao exercício parecem estar associados à DPOC. Todavia, a literatura sobre a temática é escassa e mais informações que auxiliem na elucidação do contexto desta doença se fazem necessárias, em especial voltados à realidade da população brasileira.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar se a limitação do fluxo aéreo está associada à função autonômica cardíaca e se a função autonômica limita a capacidade funcional do pacientes com DPOC.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a relação da função pulmonar com a função autonômica cardíaca e com a capacidade funcional;
- Identificar a relação da função autonômica cardíaca com a capacidade funcional;
- Comparar a VFC entre pacientes DPOC e indivíduos com função pulmonar normal.
- Estimar a relação do IMC e CC com a função pulmonar, função autonômica cardíaca e capacidade funcional;
- Avaliar o comportamento da VFC, função pulmonar e capacidade funcional por sexo e faixa etária;
- Comparar a VFC entre pacientes DPOC que estão em tratamento e os não tratados;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA – DPOC

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por obstrução persistente, progressiva e associada à resposta inflamatória crônica, das vias aéreas e do pulmão, à partículas ou gases nocivos (GOLD, 2016).

A DPOC afeta 210 milhões de pessoas, é a quarta causa de mortalidade e representa 4,8% dos óbitos em todo o mundo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). As mortes atribuídas à doença, na América Latina, aumentaram 65% na última década (MENEZES et al., 2005). No Brasil, a DPOC encontra-se entre a quinta e sexta das principais causas de morte e a região Sul apresenta a maior taxa de internações, provavelmente devido às temperaturas mais baixas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O principal fator de risco para a DPOC é o tabagismo, mas a prevalência (3 – 11%) da doença, entre indivíduos que nunca fumaram, tem sido cada vez mais expressiva (GOLD, 2016). Nesse grupo inclui-se sujeitos expostos à poeiras, substâncias químicas ocupacionais e poluição do ar em ambientes fechados (domésticos) provenientes do ato de cozinhar e de aquecimento pelo uso de biomassa em ambientes mal ventilados (GOLD, 2016).

Um estudo de base populacional em São Paulo (Estudo Platino), estimou que em 2005 existiam, aproximadamente, 7,5 milhões de pessoas com DPOC no Brasil. Os pesquisadores visitaram as residências e realizaram espirometrias em 1.000 pessoas, revelando uma prevalência de DPOC de 15,6% em pessoas acima de 40 anos, correspondendo a 18% dos homens e 14% das mulheres. O estudo revelou ainda que a prevalência apresentava correlação positiva com a idade, sendo que 25% dos fumantes submetidos à espirometria eram portadores de DPOC (MENEZES et al., 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A fisiopatologia da DPOC envolve reações bioquímicas que levam a uma desorganização progressiva das vias aéreas e ao remodelamento estrutural irreversível.

O processo inflamatório crônico, característico da doença, afeta o epitélio brônquico e alveolar, com hiperplasia de células caliciformes, hipertrofia de glândulas, alterações na matriz extracelular e maior tensão dos músculos lisos (JEFFERY, 2001; SKÖLD, 2010).

No tecido pulmonar, a acetilcolina tanto é liberada pela via parassimpática, como é produzida pelas próprias células do parênquima pulmonar (PROSKOCIL et al., 2004). Através da ativação de receptores colinérgicos muscarínicos presentes na árvore brônquica, o sistema

parassimpático regula a broncoconstrição e a liberação de muco pelas glândulas submucosas e células caliciformes (GOSENS et al., 2006).

A acetilcolina, por sua vez, participa da atividade inflamatória nas vias aéreas, induzindo a quimiotaxia de eosinófilos, monócitos e neutrófilos no epitélio brônquico e alveolar (KOYAMA et al., 1998; ALAGHA et al., 2014).

O neutrófilo tem papel importante no contexto da DPOC, uma vez que além de sua função fagocítica contra agentes agressores, também libera substâncias lesivas ao tecido pulmonar, como proteases, as quais degradam proteínas da matriz extracelular, culminando em destruição da parede alveolar (GREENE e MCELVANEY, 2009; UNGURS, SINDEN e STOCKLEY, 2014).

Evidenciando a participação do tabagismo no processo da DPOC, em estudo *in vitro*, pesquisadores utilizaram extrato de cigarro para estimular um extrato de células de epitélio brônquico humano. As células epiteliais, por sua vez responderam com aumento da expressão de receptores muscarínicos (PROFITA et al., 2011).

Embora a DPOC comprometa os pulmões, ela também produz consequências sistêmicas significativas (II CONSENSO BRASILEIRO DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA – DPOC, 2004; GOLD, 2016), como depleção nutricional, alterações estruturais e funcionais dos músculos respiratórios e arritmias (SWALLOW et al., 2007; DOURADO et al., 2009). A predominância destas alterações é variável em cada indivíduo, tendo relação com os sintomas apresentados.

Além disso, o indivíduo acometido pela DPOC tem prejuízo progressivo na sua capacidade de realizar as tarefas básicas da vida diária, ou seja, há uma deterioração da sua capacidade funcional (MARINO et al., 2007; VAN GESTEL, KOHLER e CLARENBACH, 2012).

O tratamento medicamentoso para DPOC, recomendado pelo GOLD (*Global initiative for chronic obstructive lung disease*) e adotado mundialmente, consiste no uso de broncodilatadores, corticóides e β 2-agonista de longa duração, que pode ser aplicado já em fase inicial da doença, dependendo dos sintomas apresentados (GOLD, 2016).

Há discussões, na literatura, sobre os efeitos adversos destas drogas e a preocupação quanto aos efeitos na função cardíaca (CAZZOLA, 1998; KAYA, 2004), sobretudo porque as doenças cardiovasculares são co-morbididades frequentes para a DPOC (JEFFERY, 2001; SANTOS e VIEGAS, 2009; ANDERSON, 2013; GOLD, 2016).

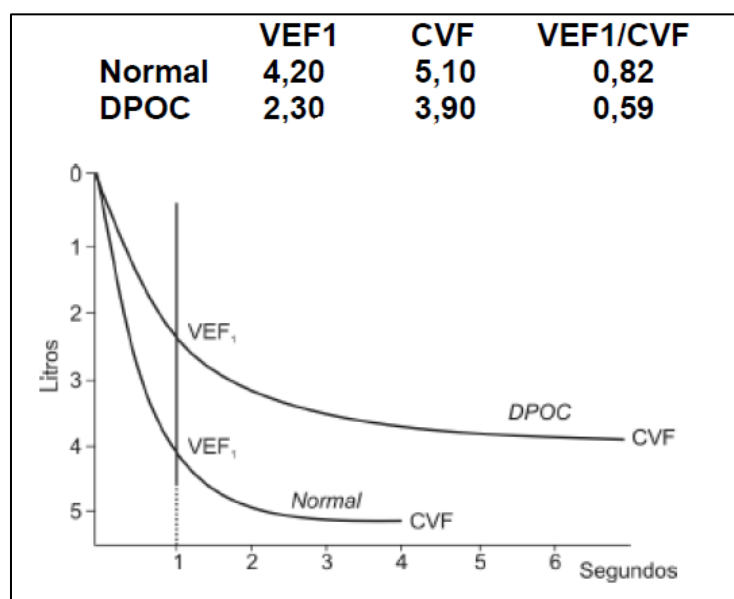
3.1.1 Espirometria

A espirometria é um teste de função pulmonar, que através de medidas do ar inalado e exalado pelos pulmões, quantifica volumes/capacidades respiratórias e fluxos aéreos (II CONSENSO BRASILEIRO DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA - DPOC, 2004).

Estas medidas permitem avaliação de uma multiplicidade de parâmetros, porém os mais importantes do ponto de vista de aplicação clínica são a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a razão VEF1/CVF, pois mostram menor variabilidade inter e intra-individual. A figura 1 ilustra uma espirometria normal (razão VEF1/CVF > 0,80) e uma típica de paciente com DPOC, cuja caracterização é a presença da razão VEF1/CVF abaixo de 0,70 pós-broncodilatador. O emprego do VEF1, quantifica-se o grau de obstrução ao fluxo aéreo (II CONSENSO BRASILEIRO DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA - DPOC, 2004; GOLD 2016).

Diante da suspeita clínica de DPOC, a espirometria é obrigatória. Conforme os critérios do GOLD (*Global initiative for chronic obstructive lung disease*), independentemente do estágio, os pacientes com DPOC apresentam, VEF1/CVF menor que 70% e os valores de VEF1 pioram com a progressão da doença. No primeiro estágio (leve) o VEF1 é normal, no segundo (moderado), entre 50% e 80% do previsto, no terceiro (grave), entre 30% e 40% e no quarto (muito grave), menor que 30% (II CONSENSO BRASILEIRO DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA - DPOC, 2004; GOLD, 2016).

Figura 1 – Espirometria normal e espirometria típica de paciente com DPOC



Fonte: Adaptado de GOLD, 2006

Devido a variabilidade nos parâmetros respiratórios, observada em diferentes países, os valores de normalidade adotados no momento da espirometria, são de acordo com a referência nacional (PEREIRA, 2002).

3.2 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Observando-se o registro contínuo da atividade cardíaca, representado pelas ondas QRS no eletrocardiograma, onde R é o pico que corresponde à despolarização dos ventrículos (JAMES, CHOISY e HANCOX, 2007; CHOU, 2015), nota-se que a distância entre uma onda R e outra não é constante. Assim, as flutuações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos são conhecidas como Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC). A análise dos intervalos entre as ondas R permite calcular índices, a partir dos quais mede-se a VFC (Figura 2). (TASK FORCE, 1996; PUMPRLA et al., 2002; AUBERT, SEPS e BECKERS, 2003)

A análise da VFC pode ser realizada no domínio do tempo, medindo-se os índices em milissegundos (ms), ou no domínio da frequência, medindo-se os índices em hertz (hz) ou milissegundos ao quadrado (ms²). Esta técnica é um método não invasivo que analisa o tônus basal da função autonômica cardíaca e consiste em uma série de medidas das variações na duração dos intervalos RR consecutivos, de origem sinusal. De acordo com o índice analisado, pode-

se observar a VFC pela ação conjunta dos sistemas simpático e parassimpático, ou pelo predomínio de um deles (TASK FORCE, 1996; VANDERLEI et al., 2009; SHAFFER, MCCRATY e ZERR, 2014; MCCRATY e SHAFFER, 2015).

As interações entre sistema nervoso central (SNC), atividade neural autonômica, pressão arterial e respiração produzem variações no ritmo cardíaco, gerando a VFC, que pode ser medida tanto em registros de curta (10 minutos) quanto de longa duração (24 horas) (TASK FORCE, 1996; DEL PASO et al., 2013).

Para um sujeito hígido, durante a inspiração, quando o centro cardiovascular inibe o influxo vagal e em situações de estresse, há aumento da frequência cardíaca (FC) por ação da norepinefrina, liberada no nó sinusal pela ativação simpática. Este neurotransmissor demora aproximadamente 5 segundos para ser removido, por isso não causa grandes oscilações na FC. Por outro lado, na expiração, quando o influxo vagal é restaurado, e no repouso, situação em que há predomínio da ação parassimpática, a FC é reduzida por ação da acetilcolina. Este neurotransmissor promove hiperpolarização das células do nó sinusal, diminuindo a frequência de despolarização. Além disso, é removido rapidamente (um segundo, aproximadamente), gerando flutuações nos intervalos RR, levando à maior VFC (LIMA e KISS, 1999; SHAFFER, MCCRATY e ZERR, 2014; MCCRATY e SHAFFER, 2015).

Assim, em um indivíduo saudável, com sistema nervoso autônomo íntegro, há uma variação fisiológica contínua no ritmo sinusal, refletindo o balanço simpatovagal e VFC normais. Por outro lado, a baixa VFC ocorre em situações patológicas, frequentemente indicando adaptação anormal e insuficiente do SNA, sugerindo desajustes nas respostas fisiológicas do indivíduo (PUMPRLA et al., 2002; GEISLER et al., 2013; MCCRATY e ZAYAS, 2014).

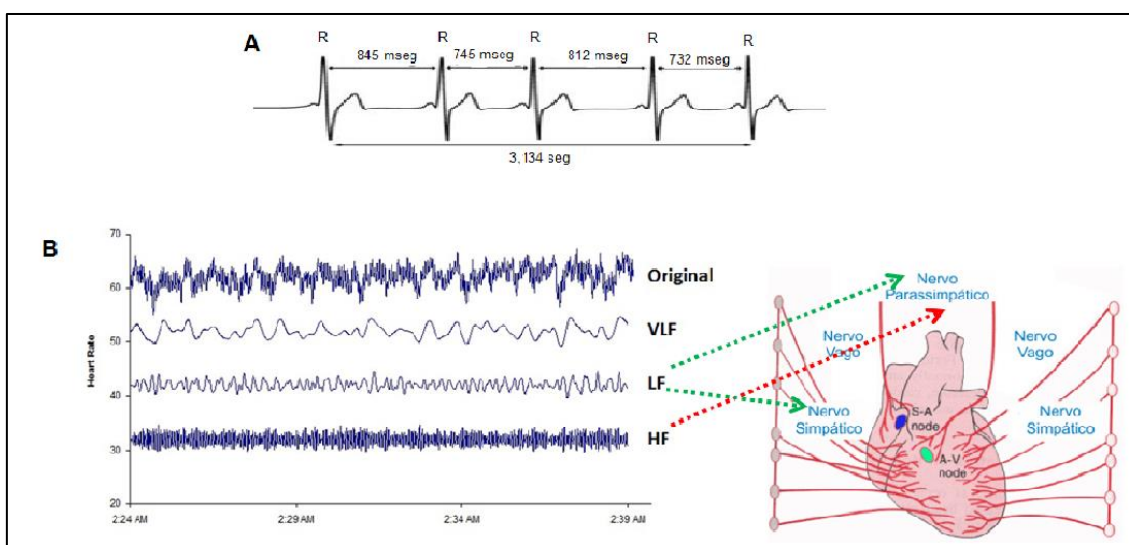
3.2.1 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Existem várias abordagens para se analisar a VFC, todavia as mais utilizadas são análises nos domínios do tempo e da frequência (densidade de potência espectral) (TASK FORCE, 1996; VANDERLEI et al., 2009; MCCRATY e SHAFFER, 2015).

3.2.1.1 Domínio da frequência

O registro contínuo dos intervalos R-R gera um tacograma (Figura 2), que representa a VFC original, ou seja, o espectro de potência da VFC, ou ainda a variabilidade total da FC. Esta pode ser indicada pelo índice TP (*total power*) (CHEN, 2016). A FC pode sofrer oscilações em alta frequência (HF), baixa frequência (LF), muito baixa frequência (VLF) ou ultra baixa frequência (ULF – não representado na figura). Portanto, a análise no domínio da frequência (densidade de potência espectral) descreve as oscilações periódicas no ritmo de despolarização do nó sinusal, decomposta em diferentes frequências e amplitudes (MCCRATY E SHAFFER, 2015; TASK FORCE, 1996; VANDERLEI, 2009).

Figura 2 – Traçado da variabilidade da frequência cardíaca



(A) Traçado da atividade cardíaca com diferentes intervalos R-R; (B) Decomposição da onda original da VFC em diferentes faixas de frequência e as representações dos índices LF e HF para os sistemas nervoso simpático e parassimpático.

Fonte: Adaptado de Shaffer F., McCraty R. e Zerr C. L., 2014 e Guyton, 2006

O espectro de potência consiste em bandas de frequência variando de 0 a 0,5 Hz e podem ser classificadas em quatro faixas: a banda de alta frequência (HF – 0,15 a 0,4 Hz), a banda de baixa frequência (LF – 0,04 a 0,15 Hz), a banda de frequência muito baixa (VLF – 0,0033 a 0,04 Hz) e a banda de ultra baixa frequência (ULF – abaixo de 0,0033 Hz). As duas últimas são consideradas em estudos com registro de 24 horas da atividade cardíaca. (TASK FORCE,1996; MCCRATY e SHAFFER, 2015; VANDERLEI, 2009)

Resumidamente, cada componente da análise espectral da VFC fornece informações sobre seus diferentes mecanismos fisiológicos de controle (Figura 2B). O índice HF, representativo da ação parassimpática, pode sofrer influência da respiração, enquanto o LF, representativo de predomínio da ação simpática, refere-se aos mecanismos de controle da pressão arterial e os VLF e ULF (não representado na figura), relacionam-se ao ciclo circadiano e metabolismo. A relação LF/HF representa o balanço simpato-vagal sobre o coração (TASK FORCE,1996; PFEIFER et al., 2011; SHAFFER, MCCRATY e ZERR, 2014; MCCRATY e SHAFFER, 2015).

Contudo, para o índice LF há diferentes posicionamentos dos autores quanto à sua representação do sistema autonômico. Alguns pesquisadores consideram que no repouso, ele reflete a ação dos baroreceptores (PFEIFER et al., 2011), cuja informação é aferente e conduzida por fibras vagais. Por outro lado, em situações de estresse físico ou mental ou sob efeito de drogas simpatomiméticas, o índice LF tem sido referido como consequência da ação conjunta de simpático e parassimpático, com predomínio da atividade simpática (DUSCHEK et al., 2009; FERREIRA et al., 2013; MARTELLI et al., 2014).

3.2.1.2 Domínio do tempo

Observando o registro contínuo da atividade cardíaca no eletrocardiograma, nota-se que a distância entre uma onda R e outra não é constante (Figura 2A). Assim, os índices no domínio do tempo, expressos em milissegundos, quantificam, através de medidas estatísticas, as variações dos intervalos entre os batimentos cardíacos sinusais consecutivos (TASK FORCE,1996; MCCRATY e SHAFFER, 2015; VANDERLEI, 2009)

Neste domínio, os índices mais reportados na literatura são RR (média de todos os intervalos de tempo entre os batimentos sinusais), SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais) e RMSSD (raiz quadrada da média dos quadrados da diferença entre intervalos normais adjacentes). O SDNN é um índice geral da VFC que reflete todos os fatores que podem interferir nesta variabilidade. Ele se correlaciona com o índice LF (domínio da frequência), portanto, também reflete a ação conjunta de simpático e parassimpático. O índice RMSSD se correlaciona com o HF (domínio da frequência), que reflete alterações no tônus parassimpático (TASK FORCE, 1996; MCCRATY e SHAFFER, 2015; VANDERLEI, 2009).

3.3 CAPACIDADE FUNCIONAL

Numa visão ampla, capacidade funcional é conceituada como a habilidade do indivíduo em executar tarefas físicas, integrar-se socialmente e preservar suas atividades mentais, ou mesmo a potencialidade para desempenhar as atividades de vida diária de modo independente e autônomo, proporcionando qualidade de vida (MALMBERG et al., 2002; MORALES-BLANHIR et al., 2011).

Como a progressão da DPOC leva a comprometimentos sistêmicos e à menor tolerância ao exercício, o indivíduo passa a ter limitações físicas, as quais dificultam a realização de tarefas que garantam uma vida independente e bem estar global (SANTOS, 2009; MARINO et al., 2007; MALMBERG et al., 2002).

A intolerância ao exercício é um dos principais fatores que contribuem para a redução da atividade física habitual dos pacientes com DPOC (PITTA et al., 2006; ZWERINK et al., 2013; RODRÍGUEZ et al., 2014).

Dados apresentados na literatura sobre a DPOC relacionam essa menor tolerância ao exercício à hipoxemia crônica (ROBERTS et al., 2015), estresse oxidativo (VAN HELVOORT et al., 2007; FOLCHINI et al., 2011) inflamação crônica (CORBO et al., 2013; MOY et al., 2014) e alterações na musculatura esquelética (MCKENZIE, BUTLER e GANDEVIA, 2009; DEGENS, GAYAN-RAMIREZ e VAN HEES, 2015).

Na prática, uma inferência da condição da capacidade funcional tem sido feita por testes de exercício, aplicados como método de avaliação dos mecanismos sistêmicos de tolerância ao esforço (GÜNGÖR et al., 2013; AGRAWAL, JOSHI e JAIN, 2015).

Vários testes como “teste da marcha controlada” (SINGH et al., 1992; REVILL et al., 1999), “teste do degrau” (FORD e HELLERSTEIN, 1957), “teste da escada” (BRUNELLI et al., 2002), teste de caminhada de seis minutos (TC6M) (TASK FORCE, 1996) são utilizados para avaliar a capacidade funcional. Este último é amplamente divulgado na literatura e quantifica a capacidade funcional pela distância que o indivíduo percorre em um período de tempo de seis minutos.

O TC6M permite avaliar a capacidade funcional dos indivíduos com DPOC, estimando o quanto a obstrução do fluxo aéreo compromete o desempenho físico. Quanto maior a limitação ao fluxo aéreo, menor a tolerância ao esforço físico. (MARINO et al., 2007; VAN GESTEL, KOHLER e CLARENBACH, 2012). É um teste simples, seguro, bem tolerado pelos pacientes, mesmo por aqueles com idades mais avançadas, além de representar melhor as atividades diárias (TASK FORCE, 1996; PITTA et al., 2005; ZWERINK et al., 2013).

O entendimento da fisiopatologia e do contexto das doenças respiratórias expande os objetivos da reabilitação pulmonar e respaldam as estratégias aplicadas.

3.4 OBESIDADE

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal no indivíduo que representa risco para a saúde, cuja etiologia é complexa e multifatorial, resultando da interação de genes, ambiente, estilos de vida e fatores emocionais (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA – ABESO, 2009; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS, 2015).

A prevalência de obesidade vem aumentando nas últimas décadas. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), para 2015 já era esperado

em torno de 700 milhões de adultos obesos, representando aproximadamente 10% da população mundial (OMS, 2015).

O índice de massa corporal (IMC) é uma medida da massa corporal ajustada para a altura, portanto, dado pela razão entre a massa corporal, em quilogramas e o quadrado da estatura, em metros (kg/m^2). Sua classificação é categorizada em baixo peso ($\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$), eutróficos (IMC entre 18,5 e $24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso (IMC entre 25 e $29,9 \text{ kg/m}^2$) e obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). A classe de obeso ainda é subdividida em I, II e III para IMC de 30 a 34,9, 35 a 39,9 e $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ respectivamente. O risco de comorbidades aumenta gradativamente à medida que aumenta o IMC (ABESO, 2009). Por outro lado, o IMC não faz distinção quanto à distribuição da gordura pelo corpo. Assim, a mensuração da circunferência de cintura (CC) é útil como indicador da gordura visceral, que é um fator de risco potencial para doenças metabólicas e cardiovasculares. (ABESO, 2009)

É amplamente conhecido que a obesidade está associada a fatores de risco cardiovasculares e mortalidade (STEUTEN et al., 2006; RYO et al., 2014; LEON e MADDOX, 2015).

Além disso, a literatura ressalta que a obesidade pode afetar a função pulmonar, uma vez que produz efeitos mecânicos que refletem na mecânica pulmonar (BEUTHER, WEISS e SUTHERLAND, 2006; TEIXEIRA et al., 2007).

Nesse sentido, já está descrito que a movimentação diafragmática fica dificultada e a complacência torácica reduzida (LAZARUS, SPARROW E WEISS, 1997; CHIN, 1996 apud POULAIN et al., 2006), o que cronicamente resulta em limitação do fluxo aéreo (RUBINSTEIN et al., 1990) fraqueza da musculatura respiratória (WEINER et al., 1998) e dispneia (SIN, JONES e MAN, 2002).

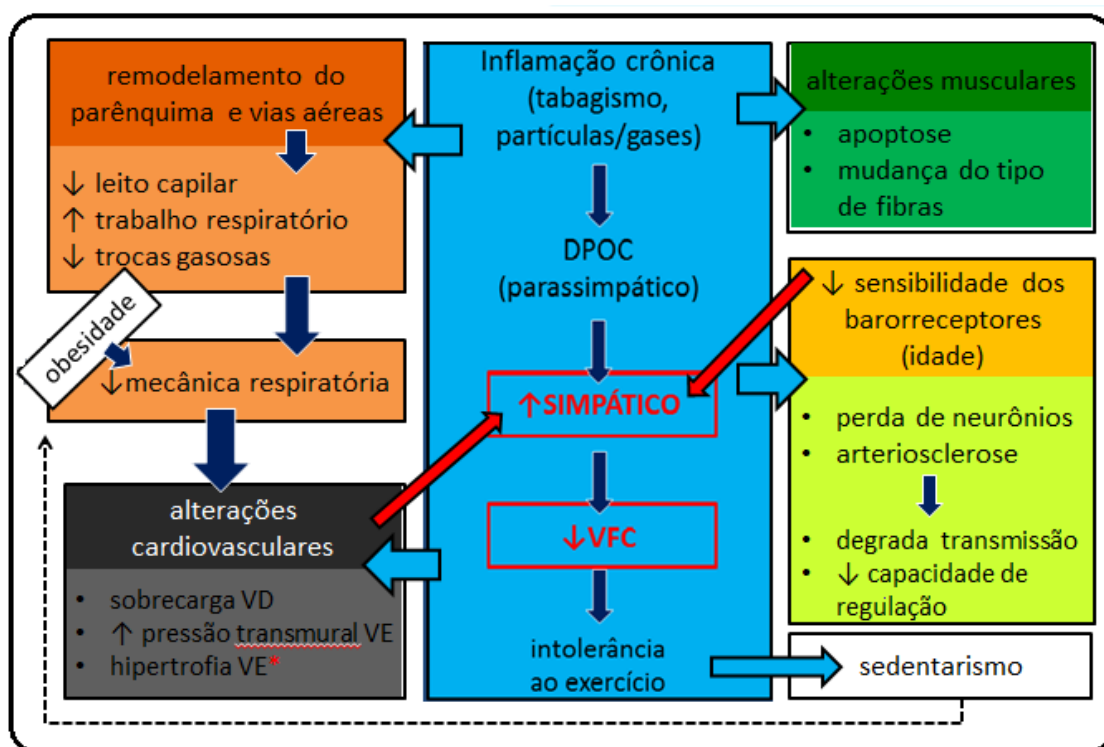
Além do comprometimento da mecânica respiratória, a obesidade tem um contexto metabólico, que se relaciona à inflamação sistêmica. Esta característica parece potencializar os danos observados na DPOC (WANG, 2014).

3.5 INTERFACES ENTRE A VFC E DPOC

Sabe-se que a DPOC é uma doença de alta morbimortalidade (MENEZES, 2005; BRASIL, 2010), associada a doenças cardiovasculares (ROQUE et al., 2014; SIDNEY et al., 2005), e que uma baixa VFC é preditor de prognóstico ruim e risco de mortalidade (TSUJI et al., 1994; TASK FORCE 1996; STEIN et al., 1998).

O fluxograma a seguir (Figura 3) é apresentado com o objetivo de salientar as interações de eventos envolvidos na fisiopatologia da DPOC, que poderiam ocasionar prejuízo na função autonômica cardíaca, evidenciada pela baixa VFC em paciente acometidos pela doença.

Figura 3 – Interfaces entre a VFC e DPOC: interações de eventos fisiopatológicos



DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo

Fonte: O autor

Sabe-se que o tabagismo, principal fator de risco para DPOC, causa um processo inflamatório no tecido pulmonar (caixas azuis). A fisiopatologia da doença envolve alterações com características predominantemente parassimpática, como broncoespasmo e aumento na produção de muco.

Alguns autores defendem que, por esta característica, o organismo responde com um aumento compensatório da atividade simpática (VOLTERRANI et al., 1994), o que causaria uma redução da VFC. Esta, por sua vez, limita a tolerância ao exercício, já que compromete o ajuste autonômico frente ao estresse, justificando a redução da capacidade funcional característica desse grupo de doentes (SANTOS e VIEGAS, 2009; BARBU, IORDACHE e MAN, 2011; WANG et al., 2014; O'DONNELL, NEDER e ELBEHAIRY, 2015).

A DPOC compromete diretamente o sistema respiratório e ainda leva a comprometimento sistêmico, no fluxograma estes eventos estão destacados por caixa de textos em cores diferentes. Tais alterações, em conjunto, podem gerar disfunção do sistema autonômico.

Quanto ao comprometimento respiratório (caixas laranjas), no tecido pulmonar, a inflamação crônica provoca remodelamentos das vias aéreas e destruição do arcabouço alveolar, com consequente redução na área de troca gasosa, redução do leito capilar e aumento na pressão arterial pulmonar (RUFINO e LAPA E SILVA, 2006; BARBU, IORDACHE e MAN, 2011; O'DONNELL, NEDER e ELBEHAIRY, 2015). Com isso, além de sobrecarga para a atividade muscular e aumento do trabalho respiratório, tem-se consequência hemodinâmica (SANTOS e VIEGAS, 2009) (caixas cinzas), com sobrecarga para o ventrículo direito, resultando no *Cor Pulmonale* (JEFFERY et al., 2001; SHUJAAT, MINKIN e EDEN, 2007). Nesta situação, cronicamente, devido à interdependência entre as câmaras cardíacas, o enchimento do VE e suas pré e pós-carga podem ser comprometidos pelo desvio do septo interventricular (SMITH et al., 2013).

O ajuste cardiovascular é causado também por mudanças na mecânica respiratória, consequente das alterações pulmonares. As oscilações nas pressões intrapleurais também contribuem para aumento da pressão transmural do VE. Trabalhos recentes mostram que pacientes com DPOC apresentam hipertrofia do VE, mesmo no início da doença (BARR et al., 2010; ANDERSON et al., 2013; SHORT et al., 2015). Adicionalmente, outros autores explicam que os receptores cardíacos intrínsecos - RCI (químicos e mecânicos), distribuídos ao longo do coração, podem ter prejuízo na sua sensibilidade quando o ventrículo sofre remodelamento (TADIC et al., 2015).

Desta forma, parece coerente inferir que a VFC na DPOC esteja reduzida tanto pelos desajustes da função autonômica, provenientes da disfunção dos RCI, quanto pelo aumento da atividade simpática, necessário para resposta hemodinâmica.

Um outro argumento apresentado na literatura para explicar a redução da VFC na DPOC, é que estes pacientes apresentam também redução na sensibilidade dos barorreceptores (PATAKAS, LOURIDAS e KAKAVELAS, 1982; VOLTERRANI et al., 1994; CHHABRA e DE, 2005; PANTONI et al., 2007) (caixas amarelas). Os possíveis mecanismos para esta alteração estão relacionados ao envelhecimento. Devido a arteriosclerose, os barorreceptores também sofrem algum grau de enrigecimento, portanto, não se distendem adequadamente com o aumento da pressão arterial (MICHAS et al., 2012). Além disso, com o aumento da idade, os indivíduos tendem a perder neurônios cerebrais e medulares, com prejuízo da transmissão dos estímulos nervosos, o que, portanto, reduz a capacidade de regulação da função autonômica (JÄNCKE et al., 2014 apud SHAFFER, MCCRATY e ZERR, 2014).

Estudos mostram que o tabagismo e a DPOC levam a apoptose de miócitos, bem como à alterações no tipo de fibras musculares, de tal forma que os indivíduos com DPOC apresentem mais fibras de característica glicolíticas, em detrimento às fibras de características oxidativas (SWALLOW et al., 2007; DOURADO et al., 2009; DEGENS, GAYAN-RAMIREZ e VAN HEES, 2015). Tais alterações musculares esqueléticas (caixa verde), contribuem para a intolerância ao exercício, evento resultante também da disfunção autonômica ($\downarrow$ VFC) e do prejuízo das trocas gasosas.

A intolerância ao exercício contribui para o sedentarismo (PITTA et al., 2006; ZWERINK et al., 2013; RODRÍGUEZ et al., 2014). Este por sua vez é um importante preditor para obesidade, a qual aumenta a sobrecarga de trabalho para os músculos respiratórios e compromete ainda mais a mecânica respiratória (TEIXEIRA et al., 2007; DIMOV et al., 2013), logo, reforçando os mecanismos que podem levar a desajuste autonômico.

3.6 INTERAÇÕES DA DPOC COM FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA, ATIVIDADE FÍSICA E OBESIDADE

O grau de obstrução na DPOC pode conduzir alteração hemodinâmica, com aumento da frequência cardíaca (FC) de repouso (SANTOS e VIEGAS, 2009). No estudo de Pantoni et al (2007), pacientes portadores de DPOC apresentaram redução da VFC (SDNN, RMSSD, HF, LF) com diminuição da atividade simpática e vagal e não apresentaram ajustes autonômicos frente à mudança postural (PANTONI et al., 2007).

A baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode indicar desajustes nas respostas fisiológicas do indivíduo (PUMPRLA et al., 2002).

Indivíduos com DPOC apresentam uma baixa VFC (PASCHOAL, PETRELLUZZI e GONÇALVES, 2002; DIAS DE CARVALHO et al., 2011). Van Gestel et al. (2012), avaliaram a função autonômica cardíaca e a resposta cardiovascular ao exercício, de portadores de DPOC e observaram uma correlação negativa entre a FC de repouso e a distância percorrida no TC6M assim como entre a FC de repouso e a atividade física diária (acelerômetro-número de passos por dia). Os índices de VFC não apresentaram correlação com a distância percorrida no TC6M ou com a quantidade de passos por dia. Isto sugere que FC de repouso influencia essas variáveis mais que a VFC (VAN GESTEL, KOHLER e CLARENBACH, 2012).

No estudo de Chabra et al. (2014), foram avaliados VFC, marcadores de inflamação sistêmica e atividade física de indivíduos com DPOC e comparados a controles saudáveis. Os sujeitos doentes apresentaram altos níveis tanto de atividade simpática quanto parassimpática (medidas pelos índices da VFC), todavia com predomínio para o simpático, uma vez que a FC era maior para esses indivíduos. Além disso, observou-se ainda uma correlação negativa ($r = -0,34$; $p < 0,05$) entre a função pulmonar e a FC.

Corbo et al. (2013) também avaliando pacientes com DPOC, observaram que os indivíduos com doença em níveis moderado e severo, apresentaram uma modulação anormal da função autonômica cardíaca. Tais indivíduos, em repouso, apresentaram redução da VFC (SDNN, LF/HF) enquanto durante o exercício registrou-se aumento. Além disso, observou-se

também correlação entre a função autonômica cardíaca e função pulmonar e marcadores da inflamação sistêmica.

Além da relação com a DPOC, sabe-se que a VFC também pode sofrer influência do sexo e da idade (SINNREICH et al., 1998; KUO et al., 1999). Mulheres saudáveis no período da menopausa podem ter redução da VFC, o que estaria associado à presença de sintomas vasomotores como ondas de calor e sudorese noturna. A fisiopatologia destes sintomas inclui ação da noradrenalina, que pode acarretar predomínio da ação simpática (JONES, 2016). Alguns autores, buscando estudar o efeito da idade na função autonômica cardíaca, realizaram estudos de base populacional onde dividiu-se os participantes por faixas de idade. Seus resultados foram sugestivos de que entre os pacientes acima de 60 anos as alterações nos índices de VFC são menos evidentes quando comparados a indivíduos mais jovens (SINNREICH et al., 1998; KUO et al., 1999).

A progressão da DPOC compromete a capacidade funcional do indivíduo, o que significa dificuldade em realizar tarefas que garantam uma vida independente e bem estar global. Este comprometimento pode ser observado na redução da distância percorrida no TC6M (SANTOS e VIEGAS, 2009).

Investigando determinantes da performance funcional de indivíduos com DPOC, Andrianopoulos et al. (2014), conduziu uma coorte na Holanda, envolvendo 2053 indivíduos. Seus resultados evidenciaram associação da severidade da doença com o prejuízo na capacidade funcional. No Brasil, Amorim et al. (2014) comparou indivíduos acometidos por DPOC e idosos saudáveis quanto a atividade física diária e capacidade funcional. Seus resultados mostram redução de atividade física entre os portadores da doença.

De forma semelhante, um estudo-piloto caso-controle, multicêntrico, sobre a inatividade física dos pacientes com DPOC, sugere uma redução gradual dos níveis de atividade física à medida que aumenta o estadiamento da doença, assim como redução da distância percorrida no TC6M (SANTOS e VIEGAS, 2009). Nos pacientes com doença moderada, a atividade física de intensidade moderada foi claramente reduzida (TROOSTERS et al., 2010), o que requer atenção especial. Este nível de atividade implica na manutenção e

melhora tanto no condicionamento físico como na condição de saúde geral (HASKELL et al., 2007).

Para promover e manter a saúde, a *American College of Sports Medicine* (ACSM) e a *American Heart Association* (AHA) recomendam que adultos de 18 a 65 anos pratiquem atividade aeróbica de intensidade moderada por pelo menos 30 minutos em 5 dias por semana ou atividade aeróbica vigorosa por pelo menos 20 minutos em 3 dias por semana (HASKELL et al., 2007).

Um estudo comparativo entre indivíduos de país desenvolvido (Áustria) e em desenvolvimento (Brasil), portadores de DPOC com características clínicas e antropométricas semelhantes, avaliados quanto ao nível de atividade física diária, revelou que os brasileiros se mostraram mais ativos, uma vez que apenas 23% do grupo não atingiu a recomendação das ACSM/AHA, contra 48% dos austríacos (PITTA et al., 2009).

A prevalência de sobrepeso e obesidade é observada nos estágios menos graves da DPOC, enquanto o baixo peso é observado nos quadros mais graves (STEUTEN et al., 2006; DIMOV et al., 2013). Algumas discussões que tentam explicar esta diferença remetem às complicações extrapulmonares que o paciente sofre no curso da doença, tais como: inflamação sistêmica, alto gasto energético (RAMIRES et al., 2012), perda de massa muscular (associada a menor capacidade oxidativa) (AGUSTÍ et al., 2002; IMBEAULT et al., 2002) e perda de peso (AGUSTÍ et al., 2002).

Para investigar a existência de associação entre o IMC e a mortalidade em pacientes com DPOC, Cao et al. (2012), conduziu uma metanálise que constou de 22 estudos de coorte. Os resultados mostraram que o baixo peso estava associado com alta mortalidade (Razão de Risco - RR = 1,34, 95% de intervalo de confiança - IC = 1,01–1,78), enquanto o sobrepeso (RR = 0,47, 95% IC = 0,33–0,68) e a obesidade (RR = 0,59, 95% IC = 0,38–0,91), com baixa mortalidade (CAO et al., 2012). Esta aparente proteção da obesidade contra mortalidade em casos crônicos tem sido chamada de “paradoxo da obesidade”, cujo mecanismo ainda não está bem esclarecido (GALAL et al., 2008; BLUM et al., 2011).

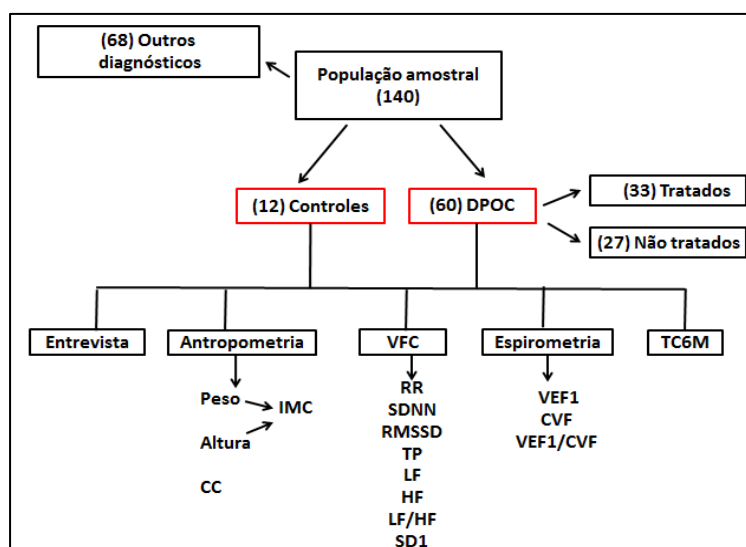
A fim de explicar se a obesidade abdominal (determinada pela medida circunferência de cintura - CC) influencia na capacidade funcional (determinada pelo TC6M) de indivíduos com DPOC (POPOVIĆ-GRLE et al., 2013), avaliaram 70 pacientes em estágios moderado ou grave da doença e não encontraram associação entre essas variáveis (POPOVIĆ-GRLE et al., 2013). Neste mesmo sentido, outro grupo de pesquisadores, também não evidenciam correlação da CC e os valores da função pulmonar, exceto com a redução do VEF1 em fumantes com e sem DPOC (SATO et al., 2013).

4 METODOLOGIA

O delineamento do presente estudo é do tipo transversal, cuja população amostral foi recrutada a partir da demanda do serviço de Espirometria do Hospital Regional Universitário dos Campos Gerais - Wallace Thadeu Melo e Silva- HRUCG, na cidade de Ponta Grossa-PR. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da UEPG – Parecer nº 842.897

A seguir, na figura 4, está apresentado o fluxograma do desenho de estudo.

Figura 4 – Fluxograma do desenho de estudo



Fonte: O autor

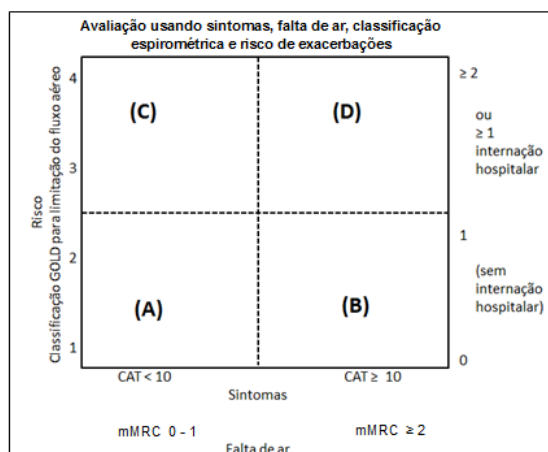
4.1 SUJEITOS

Os sujeitos deste estudo representam uma amostra dos usuários do Sistema Único de Saúde, atendidos no HRUCG. Todos são residentes em Ponta Grossa ou nas cidades vizinhas, portanto compartilham semelhantes hábitos culturais, são expostos às mesmas características geográficas e têm renda familiar similar.

Assim, cento e quarenta indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 40 e 90 anos, submetidos ao exame de espirometria, foram convidados a participar da pesquisa. Os voluntários foram esclarecidos sobre os procedimentos aos quais seriam submetidos e solicitados a assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 1). Foram incluídos os sujeitos cujo diagnóstico de DPOC foi confirmado pelo médico pneumologista e que apresentaram estabilidade clínica nas últimas três semanas que antecederam o dia do exame. Entre os indivíduos com DPOC, nove apresentavam diabetes como co-morbidade. Para compor um grupo controle, foram incluídos também indivíduos que apresentassem espirometria normal e não fizessem uso de hipoglicemiantes, anti-hipertensivos ou ansiolíticos.

A figura 5 ilustra os critérios observados para a classificação da severidade da DPOC. Conforme estabelecido pelo GOLD, para classificar a DPOC, o médico considera a severidade da obstrução das vias aéreas, severidade da dispnéia, a frequência de exacerbações no ano e o comprometimento do estado de saúde do doente (GOLD, 2016).

Figura 5 – Classificação da severidade da DPOC



CAT: COPD assessment test; mMRC: modified medical research council questionnaire

Fonte: Traduzido de GOLD, 2016

Foram excluídos indivíduos que: não realizaram o exame de espirometria de forma apropriada, conforme protocolo para o exame; fizessem uso de marca-passo; tivessem sido submetidos a transplante cardíaco; sofressem de algum tipo de arritmia cardíaca; tivessem amputação de membros inferiores; antes do TC6M apresentassem FC de repouso maior que 120 bpm, pressão arterial sistólica maior que 180 mmHg ou pressão arterial diastólica maior que 100mmHg.

A coleta dos dados foi realizada no período vespertino e todos os indivíduos foram submetidos a: entrevista, medidas antropométricas, espirometria, medida da VFC e avaliação da capacidade funcional, exceto 16 indivíduos que não foram submetidos ao TC6M, por não estarem aptos naquele momento.

4.2 ENTREVISTA

O voluntário foi entrevistado, seguindo um formulário para coleta e registro das informações, contendo questões sobre sexo, idade, raça, estado civil, escolaridade, profissão e renda (Anexo 2).

4.3 ANTROPOMETRIA

O voluntário foi posicionado em pé, sobre o centro da balança, com a cabeça em posição neutra e os braços estendidos ao longo do corpo. Nesta postura foram realizadas medidas de circunferência de cintura (CC), massa corporal e estatura. A estatura foi medida do vértex até a planta dos pés, a CC no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela, e o IMC foi medido pela seguinte equação: massa corporal/estatura².

Para a CC, foram considerados como ponto de corte para risco cardiovascular e metabólico, valores ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres (ABESO, 2009). Os valores para classificação do peso pelo IMC estão indicados na figura 6.

Figura 6 – Classificação de peso pelo IMC

Classificação de peso pelo IMC		
Classificação	IMC (kg/m ²)	Risco de comorbidades
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Peso normal	18,5-24,9	Médio
Sobrepeso	≥ 25	-
Pré-obeso	25,0 a 29,9	Aumentado
Obeso I	30,0 a 34,9	Moderado
Obeso II	35,0 a 39,9	Grave
Obeso III	≥ 40,0	Muito grave

Fonte: ABESO, 2009

4.4 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A medida da VFC foi realizada com o voluntário em repouso. Uma cinta transmissora foi colocada sobre o tórax do indivíduo na altura do processo xifóide e a atividade cardíaca foi registrada por meio de um cardiófrequencímetro (Polar RS800), durante dez minutos, permanecendo o indivíduo sentado. A filtragem para eliminar algum possível ruído presente no registro do intervalo R-R foi feita pelo software Polar ProTrainer 5. Posteriormente, os dados foram exportados para o software Kubios HRV para realizar as análises tanto no domínio do tempo como da frequência, bem como no método não linear. As variáveis verificadas no domínio do tempo foram a média dos intervalos RR, desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais (SDNN) e a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR sucessivos (RMSSD). No domínio da frequência, foram verificados os componentes de alta frequência (HF - 0,15-0,40Hz), baixa frequência (LF - 0,04-0,15Hz) tanto em unidades absolutas quanto normalizadas e a razão LF/HF por meio da transformada rápida de Fourier. No método não linear foi verificado o índice SD1.

Apenas para esclarecer o registro contínuo da atividade cardíaca, que é representado pelo complexo QRS no eletrocardiograma (JAMES, CHOISY e HANCOX, 2007), permite calcular os índices de VFC, que são obtidos pela análise dos intervalos entre as ondas R. Tais ondas podem ser captadas por instrumentos como eletrocardiógrafos, conversores analógicos digitais e os cardiófrequencímetros, a partir de sensores externos colocados em pontos

específicos do corpo (AUBERT, SEPS e BECKERS, 2003; ACHARYA et al., 2006).

Programas específicos de computadores permitem medir a VFC a partir do cálculo de vários índices expressos em milissegundos (domínio do tempo) ou em Hertz e/ou milissegundos ao quadrado (domínio da frequência). De acordo com o índice analisado, pode-se observar a VFC pela ação conjunta dos sistemas simpático e parassimpático, ou pelo predomínio de um deles (VANDERLEI et al., 2009).

4.5 ESPIROMETRIA

O indivíduo deveria repousar de 5 a 10 minutos antes do teste. Após orientação e demonstração cuidadosas ao paciente, o procedimento foi realizado com o indivíduo sentado, mantendo a cabeça em posição neutra e com uso de clipe nasal. O paciente foi orientado a realizar inspiração máxima, evitando vazamentos em torno do bucal, seguida de expiração forçada máxima e sustentada por pelo menos 6 segundos, até que seja ordenada a interrupção. No máximo 8 tentativas eram realizadas para se obter 3 curvas aceitáveis e 2 reproduzíveis. Se valores reproduzíveis não fossem obtidos após 8 tentativas, o teste deveria ser suspenso (PEREIRA, 2002).

Na sequência foi administrado broncodilatador, aguardado 15 a 20 minutos e repetido a manobra respiratória.

Um software específico para curvas de fluxo-volume foi usado para registro dos volumes pulmonares (PEREIRA, 2002). No momento do exame são escolhidos os valores de referência para a população brasileira (PEREIRA, SATO e RODRIGUEZ, 2006), conforme mostrado na figura 7. Antes do exame de espirometria, o voluntário respondeu um questionário respiratório (Anexo 3), conforme protocolo do serviço.

Figura 7 – Valores de referência para espirometria na população brasileira

Dados espirométricos principais da amostra de referência.		
	Homens (n = 270)	Mulheres (n = 373)
	x ± dp	x ± dp
CVF (L)	4,64 ± 0,77	3,14 ± 0,65
VEF ₆ (L)	4,51 ± 0,78	3,11 ± 0,65
VEF ₁ (L)	3,77 ± 0,67	2,56 ± 0,57
VEF ₁ /CVF (%)	81 ± 5	81 ± 5
VEF ₁ /VEF ₆ (%)	82 ± 5	82 ± 5
FEF ₂₅₋₇₅ (L/s)	3,87 ± 1,20	2,70 ± 0,94
FEF ₅₀ (L/s)	4,82 ± 1,44	3,40 ± 1,14
FEF ₇₅₋₈₅ (L/s)	1,02 ± 0,46	0,71 ± 0,39
FEF ₇₅ (L/s)	1,58 ± 0,64	1,07 ± 0,52
PFE (L/s)	11,1 ± 1,75	7,14 ± 1,28

dp: desvio padrão; VEF₆: volume expiratório forçado nos primeiros seis segundos; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75%; FEF_{50%}: fluxo expiratório forçado de 50%; FEF_{75-85%}: fluxo expiratório forçado entre 75 e 85%; e FEF_{75%}: fluxo expiratório.

Fonte: PEREIRA, SATO e RODRIGUEZ, 2006

4.6 TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

O TC6M foi realizado em um corredor plano com 30 metros de comprimento e livre de circulação de pessoas. Os participantes foram instruídos a caminhar o mais rápido possível durante seis minutos, sendo incentivados com frases padronizadas a cada minuto (mantenha a velocidade, o senhor está indo bem!). Para monitoração do indivíduo, foram mensuradas saturação de oxigênio (SpO₂), frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e sensação de esforço pela escala de Borg (Anexo 3). A distância percorrida foi registrada ao final do teste.

Quando houve necessidade (por algum desconforto), os indivíduos sentaram e descansaram, porém o cronômetro permaneceu ligado. O participante foi instruído a continuar o teste, assim que possível, até o término do sexto minuto. Dois testes foram realizados, com intervalo de 15 minutos entre eles. Foi considerado válido o teste no qual o paciente percorreu a maior distância. Se a distância percorrida for igual ou superior à distância prevista, o teste é considerado normal, indicando capacidade funcional preservada. Para o cálculo da distância prevista, foi utilizada a fórmula de Enright e Sherrill [(7,57 x altura cm) – (5,02 x idade) – (1,76 x peso kg) – 309m] para homens e (2,11 x altura cm) - (2,29x peso kg) - (5,78 x idade) + 667m para mulheres (ATS, 2002; ENRIGHT e SHERRIL, 1998).

4.7 ANÁLISE DOS DADOS:

Utilizando o programa STATA 12, inicialmente os dados foram submetidos à análise exploratória. Nesta etapa foi determinada a normalidade das variáveis pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis sem distribuição normal foi realizada a transformação logarítmica (logaritmo natural) afim de poder tratá-las com a estatística paramétrica. A indicação “ln” (logaritmo natural) identifica as variáveis que foram submetidas à transformação logarítmica. Apenas a variável VEF1 manteve-se sem distribuição normal após a transformação logarítmica, portanto para identificar correlações com esta variável foi usado o teste de correlação de postos de Spearman (PAGANO e GAUVREAU, 2004).

Os dados foram organizados em grupos afim de se realizar comparações dos índices da VFC. Considerando a severidade da doença, os indivíduos foram agrupados em menos graves (GOLD A e B) e mais graves (GOLD C e D) para comparar a VFC entre estes grupos e compará-los ao grupo controle. Em seguida foi realizada outra comparação da VFC, desta vez considerando a situação de tratamento. Para esta, os sujeitos foram divididos em ET (em tratamento) e NT (não tratados). Estes grupos também foram comparados entre si e com o grupo controle. Para testar se há diferença na VFC quanto ao sexo e idade, os dados foram organizados em masculino e feminino, ambos com idades entre 40 e 59 anos e 60 anos e mais (KUO et al., 1999; JONES et al., 2016).

Para testar se havia diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, realizou-se a comparação de múltiplas médias pela análise de variância. O teste de Bonferroni foi usado para localizar as diferenças (PAGANO e GAUVREAU, 2004).

As associações com a capacidade funcional e com os índices da VFC foram testadas através da análise de regressão linear simples (PAGANO e GAUVREAU, 2004).

A análise de regressão linear múltipla foi realizada para avaliar o efeito dos preditores que podem estar estatisticamente associados à capacidade funcional e à VFC, esta sendo representada pelo índice TP (CHEN et al., 2016). Inicialmente usou-se com um modelo saturado, em seguida removeu-se

as variáveis que não se mostraram como estatisticamente importantes para sua manutenção no modelo, desde que sua exclusão não modificasse os valores médios do desfecho, relativos a cada variável explicativa (PAGANO e GAUVREAU, 2004). Para a capacidade funcional, o modelo saturado envolveu as variáveis sexo, idade, IMC, CC, tabagismo, severidade da doença e os índices da VFC nos domínios do tempo, frequência e o índice não linear SD1. Já o modelo saturado para a VFC (TP) também envolveu as variáveis sexo, idade, IMC, CC, tabagismo e severidade da doença.

Os indivíduos com diagnóstico de DPOC, que informaram ser diabéticos, foram mantidos na amostra após a verificação de que não havia diferenças significativas entre os valores dos índices da VFC dos DPOCs diabéticos e não diabéticos.

O nível de significância estatística para os testes foi estipulado em 5%.

5 RESULTADOS

A tabela 1 apresenta a descrição das características gerais dos indivíduos incluídos no estudo.

A média de idade para o grupo controle foi de $57,3 \pm 12,3$ anos, com distribuição de 42% para o sexo masculino. Para o grupo DPOC a média de idade foi de $63,7 \pm 9,5$ anos, com distribuição de 53% ($n = 32$) para o sexo masculino. Quanto à massa corporal, o grupo controle apresentou IMC de 26,3 ($\pm 4,4$) kg/m^2 e o grupo DPOC de 25,5 ($\pm 5,0$) kg/m^2 . As medidas de circunferência de cintura, que se relacionam à gordura abdominal, da amostra controle foram 93,5 ($\pm 12,0$) cm para os homens e 95,1 ($\pm 7,1$) cm para as mulheres e para o grupo DPOC 93,6 ($\pm 13,8$) cm para os homens e 97,8 ($\pm 11,0$) cm para as mulheres.

Trinta e três dos indivíduos com DPOC já estavam em tratamento 55%, outros 45% ainda não. Entre eles, a distribuição quanto à severidade da doença foi de 15% para GOLD A e 8 % B, representando os estágios menos graves da doença, 20% C e 52% D, representando os estágios mais avançados.

Para a função pulmonar, foram descritas as variáveis que medem a obstrução ao fluxo aéreo. Desta forma, o VEF1 é expresso em valores absolutos, em litros, e em percentual do valor predito. No grupo controle tem-se VEF1 de $2,8 \pm 0,7$ L e $98,4 \pm (13,3)$ % do valor predito, respectivamente, no grupo DPOC obteve-se os valores $1,25 (\pm 0,6)$ L e $46,6 (\pm 19,8)$ %. Outra variável descrita é a razão entre o VEF1 e a CVF (capacidade vital forçada), apresentando média de $84,3 (\pm 7,1)$ para o grupo controle e de $59,7 (\pm 16,7)$ para os DPOCs.

Também foi considerada a história tabágica para caracterização da amostra estudada e observou-se que entre os DPOCs 32% são fumantes, 65% ex-fumantes e 3% nunca fumaram. No grupo controle as três categorias tem o mesmo percentual de indivíduos, 33,3%.

A função autonômica cardíaca está representada pelos índices da VFC. Os índices no domínio do tempo quantificam a variância dos intervalos entre batimentos sinusais e são expressos em milisegundos sendo, no grupo DPOC, $RR = 778 (\pm 138,6)$ ms, $SDNN = 24,7 (\pm 18,5)$ ms e $RMSSD = 27 (\pm 25,5)$ ms. No grupo controle os valores foram $RR = 787,6 (\pm 134,0)$, $SDNN = 22,8 (\pm 14,7)$ e $RMSSD = 22,0 (\pm 22,0)$. Já no domínio da frequência, avalia-se a oscilação do ritmo cardíaco, a qual é apresentada aqui como oscilações de alta frequência (HF – *high frequency*) e baixa frequência (LF – *low frequency*). Estes são apresentados em valores absolutos, expressos em milisegundos ao quadrado (ms^2), uma vez que representam a área do gráfico dos intervalos RR em função do tempo, e em unidades normalizadas (un). Assim tem-se no grupo DPOC: $TP = 757,5 \pm 1302$, $HF = 340,3 (\pm 771,8)$ ms^2 , $HFun = 37,8 (\pm 22,8)$, $LF = 376,7 (\pm 668)$ ms^2 , $LFun = 61,8 (\pm 23,1)$ e $LF/HF = 3,31 (\pm 3,5)$. No grupo controle tem-se: $TP = 501,5 \pm 494,3$, $HF = 150,7 \pm 208,5$, $HFun = 24,0 \pm 9,8$, $LF = 390,4 \pm 483,8$, $LFun = 75,8 \pm 9,8$, $LF/HF = 3,7 \pm 1,6$

Outra forma de avaliar essa variabilidade, é por método geométrico, não linear, que é representada pelo índice SD1, cujo valor foi de $19,3 (\pm 18,1)$ ms no grupo DPOC e $15,6 \pm (15,5)$ ms no controle.

Tabela 1- Características gerais da amostra

Variáveis	Controle	DPOC	p
	Média ± DP	Média ± DP	
Sujeitos (n)	12	60	
Sexo (M/F)	5 (42%) / 7 (48%)	32 (53%) / 28 (47%)	
Idade (anos)	57,3 ± 12,3	63,7 ± 9,5	0,9
IMC (kg/m ²)	26,3 ± 4,4	25,5 ± 5,0	0,3
CC (cm)			
M	93,5 ± 12,0	93,6 ± 13,8	0,5
F	95,1 ± 7,1	97,8 ± 11,0	
GOLD			
A n (%)		9 (15%)	
B n (%)		8 (13%)	
C n (%)		12 (20%)	
D n (%)		31 (52%)	
Função Pulmonar			
VEF1 (L)	2,8 ± 0,7	1,25 ± 0,6	0,001
VEF1 (%predito)	98,4 ± 13,3	46,6 ± 19,8	0,001
VEF1/CVF	84,3 ± 7,1	59,7 ± 16,7	0,001
Capacidade Funcional			
TC6M (m)	497,6 ± 68,9	391,5 ± 107,0	0,01
Preservada (n,%)	6 (85%)	25 (68%)	
Reduzida (n,%)	1 (15%)	12 (32%)	
Tabagismo			
Fumante n (%)	4 (33,3%)	19 (32%)	
Ex-fumante n (%)	4 (33,3%)	39 (65%)	
Nunca fumou n (%)	4 (33,3%)	2 (3%)	
Função Autonômica Cardíaca			
RR (ms)	787,6 ± 134,0	778 ± 138,6	0,4
SDNN (ms)	22,8 ± 14,7	24,7 ± 18,5	0,5
RMSSD (ms)	22,0 ± 22,0	27 ± 25,5	0,8
TP (ms ²)	501,5 ± 494,3	757,5 ± 1302	0,4
HF (ms ²)	150,7 ± 208,5	340,3 ± 771,8	0,3
HF(un)	24,0 ± 9,8	37,8 ± 22,8	0,7
LF (ms ²)	390,4 ± 483,8	376,7 ± 668	0,9
LF(un)	75,8 ± 9,8	61,8 ± 23,1	0,02
LF/HF	3,7 ± 1,6	3,31 ± 3,5	0,055
SD1 (ms)	15,6 ± 15,5	19,3 ± 18,1	0,8

IMC: índice de massa corporal; GOLD: *Global Iniciativa for Chronic Obstructive Lung Disease*; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; TC6M: Teste de caminhada de 6 minutos; RR: média de todos os intervalos RR; SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR sucessivos; HF: alta frequência; LF: baixa frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento.

Na tabela 2 estão apresentadas as correlações entre a função pulmonar (VEF1) e as variáveis idade, gordura corporal, capacidade funcional e função autonômica cardíaca da amostra. Estes resultados indicam correlação positiva e estatisticamente significativa entre o VEF1 e as variáveis IMC ($r = 0,33$; $p <$

0,01) e CC ($r = 0,3$; $p < 0,02$), DPTC6M ($r = 0,57$; $p < 0,001$), RR ($r = 0,33$; $p < 0,001$) e LF ($r = 0,30$; $p < 0,02$). As demais variáveis não apresentaram correlação estatisticamente significativa com o VEF1.

Tabela 2 - Correlação entre função pulmonar e as variáveis idade, gordura corporal, capacidade funcional e função autonômica cardíaca de indivíduos com DPOC

Variáveis	VEF1 (L)	
	Coefficiente r	p valor
Idade (anos)	- 0,22	0,1
IMC (kg/m ²)	0,33	0,01
CC (cm)	0,30	0,02
DPTC6M	0,57	0,001
RR (ms)	0,33	0,01
ln SDNN (ms)	0,22	0,09
ln RMSSD (ms)	0,12	0,3
ln TP (ms ²)	0,16	0,21
ln LF(ms ²)	0,30	0,02
LF(un)	0,15	0,26
ln HF (ms ²)	0,11	0,38
HF(un)	- 0,14	0,27
ln LF/HF	0,15	0,26
ln SD1(ms)	0,13	0,33

VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DPTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; RR: média de todos os intervalos RR; SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR sucessivos; TP: poder total; HF: alta frequência; LF: baixa frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento.

Para as tabelas 3 a 10, os valores médios apresentados são relativos aos dados originais, sem a transformação logarítmica. Os demais dados, nas referidas tabelas, que representam valores logaritmizados, são indicados por “ln” na respectiva variável.

Por meio da regressão linear simples, as variáveis idade, IMC, CC, sexo, severidade da doença, tabagismo e situação de tratamento foram testadas quanto à associação com a VFC, pelos índices no domínio do tempo (Tabela 3), da frequência (Tabela 4) e do método não linear (Tabela 5). Assim, os resultados mostrados na tabela 3 indicam associação do RR com a severidade da doença ($\beta = 101,1$; $p < 0,01$) e com a situação de tratamento ($\beta = 0,3$; $p < 0,01$). Na tabela 4 pode-se observar associação da situação de tratamento com os índices TP ($\beta = 0,8$; $p < 0,04$), LFun ($\beta = 1,1$; $p < 0,03$), HF ($\beta = 1,3$; $p < 0,001$), HFun ($\beta = 13,1$; $p < 0,03$) e LF/HF ($\beta = 0,7$; $p < 0,02$). Na tabela 5

observa-se valor limítrofe para associação da situação de tratamento com o índice SD1 ($\beta = 0,5$; $p < 0,054$)

Tabela 3 - Regressão linear simples: Variáveis associadas à variabilidade da frequência cardíaca, no domínio do tempo

Variáveis	VFC – Domínio do tempo											
	RR				ln SDNN				ln RMSSD			
	Média (ms)	Coef. de regressão (β)	IC (95%)	p	Média (ms)	Coef. de regressão (β)	IC (95%)	p	Média (ms)	Coef. de regressão (β)	IC (95%)	p
Idade		1,03	(-3,2 – 5,3)	0,6		0,01	(-0,01 – 0,02)	0,9		0,01	(-0,02 – 0,03)	0,5
IMC		0,9	(-6,8 – 8,6)	0,8		-0,01	(-0,04 – 0,03)	0,8		0,01	(-0,04 – 0,04)	0,9
CC		0,4	(-2,6 – 3,4)	0,7		-0,01	(-0,01 – 0,01)	0,5		-0,01	(-0,02 – 0,01)	0,8
Sexo												
M	762,1	35,7	(-39,0 – 110,4)	0,3	25,6	0,1	(-0,3 – 0,5)	0,6	27,2	0,06	(-0,4 – 0,5)	0,7
F	797,8				23,5				26,8			
GOLD												
A e B	852,1	101,1	(21,1 – 181,1)	0,01	26,0	0,02	(-0,2 – 2,6)	0,3	26,0	0,18	(-0,3 – 0,6)	0,6
C e D	750,9				24,6				27,4			
Tabagismo												
Fum.	822,7	67,3	(-11,8 – 146,6)	0,1	26,6	0,03	(-0,3 – 0,4)	0,8	30,1	0,03	(-0,4 – 0,5)	0,8
Ex-fum.	755,3				22,9				24,8			
Situação de tratamento												
ET	718,7	132,9	(66,8 – 198,0)	0,01	22,7	0,3	(-0,4 – 0,6)	0,07	23,6	0,4	(-0,2 – 0,8)	0,06
NT	851,6				28,1				31,3			

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; RR: média de todos os intervalos RR; SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos R-R sucessivos IC: intervalo de confiança; M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; GOLD: *Global initiative for lung disease*; Fum: fumante; Ex-Fum: ex-fumante; ET: em tratamento NT: não tratado; ln: logaritmo natural

Tabela 4 - Regressão linear simples: Variáveis associadas à variabilidade da frequência cardíaca, no domínio da frequência

Variáveis	VFC – Domínio da frequência											
	ln TP				ln LF				LF (un)			
	Média (ms ²)	Coef. de regressão (β)	IC (95%)	p	Média (ms ²)	Coef. de regressão (β)	IC (95%)	p	Média (ms ²)	Coef. de regressão (β)	IC (95%)	p
Idade		0,01	(-0,04 – 0,05)	0,7		-0,02	(-0,07 – 0,01)	0,2		-0,6	(-1,3 – 0,01)	0,052
IMC		0,01	(-0,08 – 0,08)	0,9		-0,01	(0,1 – 0,1)	0,6		-0,4	(-1,7 – 0,8)	0,4
CC		-0,01	(0,04 – 0,02)	0,5		-0,02	(-0,05 – 0,01)	0,2		-0,2	(-0,7 – 0,3)	0,3
Sexo												
M	788,2	0,2	(-0,5 – 1,0)	0,5	468,5	0,1	(-0,6 – 0,9)	0,7	65,7	8,7	(-3,6 – 21,0)	0,1
F	719,5				262,8				57,0			
GOLD												
A e B	531,8	0,1	(-1,0 – 0,8)	0,8	307,6	0,5	(-0,3 – 1,3)	0,2	35,2	3,7	(-10,3 – 17,8)	0,5
C e D	840,1				401,9				401,9			
Tabagismo												
Fum.	951,3	0,07	(-0,7 – 0,9)	0,8	480,3	0,3	(-0,5 – 1,1)	0,5	62,6	2,1	(-11,1 – 15,4)	0,7
Ex-fum.	626,5				626,5				60,4			
Situação de tratamento												
ET	736,9	0,8	(0,01 – 1,6)	0,04	445,6	0,5	(-0,2 – 1,3)	0,1	67,6	13,1	(1,01 – 25,1)	0,03
NT	783,1				291,2				54,5			

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; TP: poder total; HF: alta frequência; LF: baixa frequência; IC: intervalo de confiança; M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; GOLD: *Global initiative for lung disease*; Fum: fumante; Ex-Fum: ex-fumante; ET: em tratamento NT: não tratado; un: unidades normalizadas; ln: logaritmo natural

Continua

Variáveis	VFC – Domínio da frequência											
	ln HF				HF (un)				ln LH/HF			
	Média (ms²)	Coef. de regressão (β)	IC (95%)	p	Média (ms²)	Coef. de regressão (β)	IC (95%)	p	Média	Coef. de regressão (β)	IC (95%)	p
Idade		0,01	(-0,04 – 0,06)	0,7		0,6	(-0,02 – 1,3)	0,058		-0,03	(-0,07 – 0,001)	0,06
IMC		0,01	(-0,1 – 0,1)	0,9		0,5	(-0,7 – 1,7)	0,4		-0,02	(-0,09 – 0,04)	0,5
CC		-0,01	(0,05 – 0,02)	0,5		0,2	(0,3 – 0,7)	0,3		-0,01	(-0,03 – 0,01)	0,4
Sexo												
M	284,8	0,3	(-0,6 – 1,3)	0,4	34,1	8,4	(-3,7 – 20,6)	0,1	3,7	0,4	(-0,2 – 1,1)	0,1
F	409,1				42,5				2,8			
GOLD												
A e B	214,0	0,3	(-0,7 – 1,3)	0,5	35,2	3,6	(-10,3 – 17,5)	0,6	3,2	0,2	(-0,5 – 0,9)	0,5
C e D	386,5				38,8				3,3			
Tabagismo												
Fum.	380,2	0,2	(-0,8 – 1,2)	0,7	37,1	2	(-11,1 – 15,10)	0,7	2,9	0,1	(-0,5 – 0,8)	0,7
Ex-fum.	312,8				39,1				3,2			
Situação de tratamento												
ET	261,4	1,3	(0,3 – 2,1)	0,001	32,0	13,1	(1,1 – 24,9)	0,03	4,2	0,7	(0,08 – 1,3)	0,02
NT	438,2				45,1				2,1			

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; TP: poder total; HF: alta frequência; LF: baixa frequência; IC: intervalo de confiança; M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; GOLD: *Global initiative for lung disease*; Fum: fumante; Ex-Fum: ex-fumante; ET: em tratamento NT: não tratado; un: unidades normalizadas; ln: logaritmo natural

Tabela 5 - Regressão linear simples: Variáveis associadas à variabilidade da frequência cardíaca, medida pelo SD1

Variáveis	VFC – método não linear			
	ln SD1			
	Média (m)	Coef. de regressão (β)	IC (95%)	p
Idade		0,01	(-0,01 - 0,03)	0,4
IMC		0,01	(-0,4 - 0,04)	0,9
CC		-0,01	(-0,01 - 0,01)	0,8
Sexo				
M	19,3	0,1	(-0,3 - 0,4)	0,8
F	19,32			
GOLD				
A e B	18,9	0,1	(-0,3 - 0,6)	0,5
C e D	19,4			
Tabagismo				
Fum.	22,0	0,05	(-0,4 - 0,5)	0,8
Ex-fum.	17,6			
Situação de tratamento				
ET	16,7	0,5	(-0,01 - 0,8)	0,054
NT	22,6			

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; IC: intervalo de confiança; M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; GOLD: *Global initiative for lung disease*; Fum: fumante; Ex-Fum: ex-fumante; ET: em tratamento NT: não tratado; un: unidades normalizadas; ln: logaritmo natural.

Tabela 6 - Regressão linear múltipla: Modelo de preditores da VFC, medida pelo índice TP

Variáveis	ln TP			
	Média (ms ²)	Coef. de regressão (β)	IC (95%)	p
Idade (anos)		0,02	(-0,3 - 0,6)	0,5
CC (cm)		-0,3	(-0,06 - 0,01)	0,1
Sexo				
M	5,6	0,02	(-0,9 - 0,9)	0,9
F	5,8			
Tabagismo				
Fum.	5,65	0,2	(-0,7 - 1,2)	0,6
Ex-fum.	5,58			
GOLD				
A e B	5,7	0,3	(-0,9 - 1,0)	0,9
C e D	5,6			
Situação de tratamento				
ET	5,3	1,1	(0,2 - 2,0)	0,01
NT	6,1			
Intercepto		6,4*	(2,1 - 10,7)	0,01

$R^2 = 0,15$

TP: poder total; ln: logaritmo natural; IC: intervalo de confiança; M: masculino; F: feminino; CC: circunferência de cintura; Fum.: fumante; Ex-fum: ex-fumante; GOLD: *global initiative for lung disease*; ET: em tratamento; NT: não tratado; R²: indica o quanto o modelo explica o desfecho

* coeficiente de regressão α

Na tabela 6 é apresentado um modelo de preditores para a VFC, medida pelo índice TP. O modelo, com R^2 de 15%, inclui as variáveis idade, CC, sexo, tabagismo, severidade da doença e situação de tratamento, com associação apenas para a última variável ($\beta = 6,6$; $p < 0,01$)

Os testes de associação à VFC também indicam que neste estudo, sexo e idade não estão associados à função autonômica cardíaca (tabelas 3, 4, 5 e 6).

Adicionalmente, esta informação é destacada na tabela 7, onde são apresentadas comparações da VFC por sexo e idade e não são observadas diferenças com significância estatística.

Tabela 7 – Comparações das médias dos índices da VFC por sexo e idade

Tabela 1 Comparação das médias dos índices da VFC por sexo e idade					
Índices da VFC	Sexo				p
	Masculino		Feminino		
	40 – 60 anos n = 10 média ± DP	60 anos e + n = 21 média ± DP	40 – 60 anos n = 9 média ± DP	60 anos e + n = 16 média ± DP	
RR (ms)	722,6 ± 126,3	780,9 ± 122,0	790,2 ± 140,7	802,1 ± 166,5	0,5
ln SDNN (ms)	23,8 ± 12,5	26,5 ± 22,0	21,1 ± 12,0	24,9 ± 20,6	0,9
ln RMSSD (ms)	25,6 ± 19,0	28,0 ± 26,0	20,7 ± 14,3	30,2 ± 34,0	0,8
ln TP (ms ²)	450,1 ± 449,0	974,3 ± 1818,3	578,9 ± 537,3	798,6 ± 1259,9	0,7
ln LF (ms ²)	367,1 ± 315,0	516,7 ± 1020,6	272,1 ± 213,3	257,7 ± 338,7	0,8
LF (un)	68,7 ± 18,0	64,3 ± 21,9	70,0 ± 23,4	49,7 ± 24,4	0,08
ln HF (ms ²)	166,3 ± 171,5	341,3 ± 732,0	255,8 ± 362,8	495,4 ± 1154,2	0,7
HF (un)	31,0 ± 17,9	35,5 ± 21,6	29,9 ± 23,5	49,7 ± 24,1	0,08
ln LF/HF	3,3 ± 2,4	3,9 ± 4,6	4,4 ± 3,5	1,9 ± 2,4	0,08
ln SD1 (ms)	18,1 ± 13,4	19,8 ± 18,4	14,7 ± 10,2	22,1 ± 24,3	0,8

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; ln: logaritmo natural; DP: desvio padrão; RR: média de todos os intervalos RR; SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR sucessivos; HF: alta frequência; LF: baixa frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento

Na tabela 8 são apresentadas as associações das variáveis idade, IMC, CC, sexo, severidade da doença, tabagismo e VFC com a capacidade funcional dos indivíduos com DPOC, obtidas pela regressão linear simples. Os resultados sugerem associação apenas com o índice RR ($\beta = 0,32$; $p < 0,02$).

Tabela 8 - Regressão linear simples: Variáveis associadas à capacidade funcional de indivíduos com DPOC

Variáveis	Média (m)	Coefficiente de regressão (β)	IC (95%)	p
Idade		- 1,47	(-5,2 – 2,2)	0,43
IMC		0,83	(-6,4 – 8,0)	0,81
CC		1,06	(-2,07 – 4,2)	0,49
Sexo				
M	392,62	1,34	(-70,8 – 73,5)	0,97
F	391,28			
GOLD				
A e B	437,2	66,8	(-6 – 139,7)	0,07
C e D	370,3			
Tabagismo				
Fum.	401,95	15,07	(-64,6 – 94,8)	0,7
Ex-fum.	386,87			
VFC				
RR		0,32	(0,05 – 0,58)	0,02
ln SDNN		15,7	(-37,8 – 69,3)	0,5
ln RMSSD		9,2	(-36,9 – 55,5)	0,6
ln TP		8,6	(-18,04 – 35,2)	0,5
ln LF		7,75	(-18,3 – 33,8)	0,54
LF (un)		0,001	(-1,65 – 1,64)	0,9
ln HF		4,45	(-15,5 – 24,5)	0,6
HF (un)		- 0,01	(-1,67 – 1,65)	0,9
ln LH/HF		0,35	(-30,02 – 30,7)	0,9
ln SD1		8,25	(-38,3 – 54,8)	0,7

IC: intervalo de confiança; M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; GOLD: *Global initiative for lung disease*; Fum: fumante; Ex-Fum: ex-fumante; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; RR: média de todos os intervalos RR; SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos R-R sucessivos; TP: poder total; HF: alta frequência; LF: baixa frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento.

Na tabela 9 está apresentado um modelo de preditores para a capacidade funcional que inclui as variáveis sexo ($\beta = 96,5$; $p < 0,03$), idade ($\beta = -2,7$; $p < 0,2$), CC ($\beta = 2,1$; $p < 0,1$) e VFC, medida por RR ($\beta = 0,5$; $p < 0,01$), SDNN ($\beta = 256,1$; $p < 0,04$), RMSSD ($\beta = -49454,3$; $p < 0,01$), LF ($\beta = -49,5$; $p < 0,05$) e SD1 ($\beta = 49248,8$; $p < 0,01$). O modelo tem R^2 de 51%.

Tabela 9 - Regressão linear múltipla: Modelo de preditores da capacidade funcional

Variáveis	DPTC6M			
	Média (m)	Coeficiente de regressão (β)	IC (95%)	p
Sexo				
M	392,6	96,5	(-183,5 – -9,5)	0,03
F	391,3			
Idade (anos)		- 2,7	(-6,8 – 1,3)	0,2
CC (cm)		2,1	(-8,7 – 5,0)	0,1
VFC				
RR (ms)		0,5	(0,1 – 0,8)	0,01
ln SDNN (ms)		256,1	(5,7 – 506,7)	0,04
ln RMSSD (ms)		-49454,3	(-85320,1 – -13588,4)	0,01
ln LF (ms ²)		-49,5	(- 99,4 – 0,48)	0,05
ln SD1 (ms)		49248,8	(13423,7 – 85074,0)	0,01
Intercepto		17131,3*	(4674,4 – 29588,3)	0,01
$R^2 = 0,51$				

DPTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; IC: intervalo de confiança; M: masculino; F: feminino; CC: circunferência de cintura; RR: média de todos os intervalos RR; SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR sucessivos; LF: baixa frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; ln: logaritmo natural; R^2 : indica o quanto modelo explica o desfecho

. * coeficiente de regressão α

Na tabela 10 são apresentadas comparações dos índices da VFC, considerando a severidade da doença e a situação de tratamento.

Quanto à severidade da doença, observa-se diferença estatisticamente significativa para o índice RR, quando o grupo GOLD CD é comparado ao grupo GOLD AB ($p < 0,05$). As demais comparações para esta variável não tiveram diferença estatisticamente significativa.

Considerando-se a situação de tratamento, as comparações entre os grupos ET e NT indicam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) para os índices RR, LF, HF, HFun e LF/HF. Entre os grupos NT e o controle, observa-se diferença com significância estatística ($p < 0,05$) para LF, HF e LF/HF. A comparação entre os grupos ET e controle não indicou diferença significativa para nenhum dos índices.

Tabela 10 – Comparações da variabilidade da frequência cardíaca por grupos

Índices da VFC	Controle	GOLD		Tratamento	
		A B	C D	ET	NT
	n = 12 média ± DP	n = 15 (30%) média ± DP	n = 41 (70%) média ± DP	n = 31 (55%) média ± DP	n = 25 (45%) média ± DP
RR (ms)	787,5 ± 134	852,0 ± 93	750,9 ± 143 ^{&}	718,7 ± 114,2	851,6 ± 132,3 [#]
ln SDNN (ms)	22,8 ± 14,7	24,8 ± 10,5	24,6 ± 20,1	22,7 ± 19,1	27,1 ± 17,0
ln RMSSD (ms)	22,0 ± 22,0	26,0 ± 16,7	27,4 ± 28,2	23,6 ± 22,6	31,3 ± 28,5
ln TP (ms ²)	501,5 ± 494,3	531,9 ± 457,6	840,1 ± 1493,9	736,9 ± 1526,2	783,2 ± 986,2
ln LF (ms ²)	390,4 ± 483,8	307,6 ± 238,5	402,0 ± 769,0	445,6 ± 874,7	291,2 ± 229,5
LF (un)	75,7 ± 9,8	64,5 ± 20,2	60,8 ± 24,2	67,5 ± 21,5	54,5 ± 23,4 ^{* #}
ln HF (ms ²)	150,7 ± 208,5	214,1 ± 215,8	386,6 ± 891,4	261,4 ± 621,8	438,2 ± 929,5 [#]
HF (un)	24,0 ± 9,8	35,2 ± 20,1	38,8 ± 23,9	32,0 ± 21,1	45,1 ± 23,3 ^{* #}
ln LF/HF	3,7 ± 1,5	3,28 ± 3,17	3,3 ± 3,8	4,26 ± 4,2	2,1 ± 2,2 ^{* #}
ln SD1 (ms)	15,6 ± 15,5	18,9 ± 12,1	19,4 ± 19,9	16,7 ± 16,0	22,7 ± 20,4

DP: desvio padrão; M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; GOLD: *Global initiative for lung disease*; Fum: fumante; Ex-Fum: ex-fumante; RR: média de todos os intervalos RR; SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR sucessivos; HF: alta frequência; LF: baixa frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; ET: em tratamento; NT: não tratado

[&] p < 0,05 - Comparação entre AB e CD

[#] p < 0,05 - Comparação entre ET e NT

^{*} p < 0,05 - Comparação com grupo controle

5 DISCUSSÃO

Menezes et al. (2005) avalia a DPOC como um importante problema na saúde pública, não somente pelas altas taxas de mortalidade e internações a ela atribuídas, mas também por ser uma doença prevenível. A prevenção do tabagismo, pode evitar milhões de casos, além disso, para os que já estão doentes, os danos pulmonares e a progressão da doença podem ser minimizados se abandonarem o hábito de fumar.

A DPOC é ainda mal compreendida por grande parte da comunidade médica e desconhecida para a população em geral. Portanto, para reconhecer a doença e tratar os pacientes afim de melhorar sua qualidade de vida e prevenir maiores danos pulmonares, faz-se necessário mais estudos sobre a doença (MENEZES et al., 2005).

A prevalência da DPOC é semelhante para os sexos (MENEZES et al., 2005; GALAW et al., 2008; RODRÍGUEZ et al., 2014) e o surgimento das manifestações clínicas, como dispnéia e aumento na produção de muco, ocorre a partir dos 40 anos de idade (GOLD, 2016). Segundo o GOLD, 2016, embora o tabagismo seja o principal fator de risco para a doença, existem registros de prevalência de 3 a 11% entre indivíduos que nunca fumaram.

Neste estudo 3% dos indivíduos informaram nunca terem fumado, a média de idade dos participantes foi de $63,7 \pm 9,5$ anos, com uma proporção de 53% para o sexo masculino. A maioria dos participantes (72%) já estão em fases mais graves (GOLD C e D) da doença. Ainda assim 68% dos indivíduos desta amostra, que realizaram o TC6M, atingiram a distância prevista para eles, um indicativo de que ainda preservam uma boa capacidade funcional. A deterioração da capacidade funcional e a intolerância ao exercício são considerados, dentre outras, as principais limitações dessa população de doentes, responsável por grande prejuízo na sua qualidade de vida (MARINO et al., 2007; VAN GESTEL, KOHLER e CLARENBACH, 2012; GOLD, 2016).

Indivíduos com DPOC são propensos ao sedentarismo, contribuição importante para o desenvolvimento da obesidade (DIMOV et al., 2013; MCCLEAN et al., 2008). Cabe ressaltar que a obesidade, frequentemente observada nas fases menos graves da doença (GALAW et al., 2011) aumenta o trabalho respiratório, pela redução da complacência da caixa torácica e

consequente sobrecarga dos músculos respiratórios, comprometendo os volumes pulmonares (STEIER et al, 2014; GONTIJO et al., 2011).

Nesta amostra também, e em conformidade com a literatura, se observa que em média, os participantes apresentam sobrepeso (STEUTEN et al., 2006; DIMOV et al., 2013), com IMC de $25,5 \pm 5,0$ kg/m².

Quanto à função pulmonar, o elemento que caracteriza a DPOC é a limitação do fluxo expiratório, caracterizada, na espirometria, quando a relação VEF1/CVF é menor que 70% e graduada pelos valores do VEF1.

O teste de correlação de postos de Spearman indicou que as variáveis IMC ($r = 0,33$; $p < 0,01$) e CC ($r = 0,30$; $p < 0,02$), que fazem referência à obesidade, apresentam correlação positiva e estatisticamente significativa com o VEF1. Apesar da fraca correlação, tal resultado é contraditório, uma vez que sugere aumento do VEF1 à medida que aumentam o IMC e CC. Provavelmente, neste caso, IMC e CC sejam fatores de confundimento. De fato, o sobrepeso e a obesidade são frequentes nas fases iniciais da DPOC (STEUTEN et al., 2006; DIMOV et al., 2013), o que nos leva a supor que a severidade da doença estaria associada ao VEF1 (GOLD, 2016) e não ao IMC e CC.

Observou-se correlação positiva e estatisticamente significativa também entre a capacidade funcional, representada pela DPTC6M e o VEF1 ($r = 0,57$; $p < 0,001$), e entre o VEF1 e a VFC, medida pelos os índices RR ($r = 0,33$; $p < 0,01$) e LF ($r = 0,30$; $p < 0,02$). Estes resultados sugerem que a função pulmonar tem relação com a intolerância ao exercício e com o predomínio da atividade simpática na modulação da FC.

Sabe-se que a DPOC está associada a doenças cardiovasculares (ROQUE et al., 2014; SIDNEY et al., 2005), que alterações da bomba cardíaca podem modificar a VFC (TADIC et al., 2015) e que esta é preditor de prognóstico ruim e risco de mortalidade (TSUJI et al., 1994; TASK FORCE 1996; STEIN et al., 1998).

A correlação da DPOC com VFC diminuída tem sido relatada na literatura (VOLTERRANI et al., 1994; PASCHOAL et al., 2002; DIAS DE CARVALHO et al., 2011; CORBO et al., 2013). Por conseguinte, os índices da

VFC obtidos a partir dessa população, tais como SD, SDNN, TP, HF, permitem a inferência de que pacientes com DPOC apresentam um prejuízo na modulação autonômica cardíaca (VOLTERRANI et al., 1994; PASCHOAL et al., 2002; DIAS DE CARVALHO, 2011; CORBO et al., 2013).

Nesta amostra, diferente do encontrado na literatura, não houve diferença para os índices da VFC quando os indivíduos com DPOC foram comparados a voluntários com função pulmonar normal. Sabendo-se que ambos os grupos pertencem a uma mesma população, o que lhes confere características semelhantes, este resultado provavelmente se deve ao número limitado de voluntários do grupo controle e a faixa etária dos participantes.

Seguindo em contraponto também com a literatura, neste estudo as variáveis sexo e idade não estão associadas à VFC. Kuo et al. (1999) defendem que essas variáveis (sexo e idade) podem influenciar os índices relativos da VFC (LFun, HFun e LF/HF) e que as diferenças observadas entre os sexos se igualam a partir dos 60 anos. Outros estudos também relatam que a VFC reduz com a idade (UMETANI et al., 1998; PAGANI et al., 1996). Para Shaffer, Mccraty e Zerr (2014), citando Jäncke et al. (2014) essa redução da VFC com o envelhecimento, deve-se a mudanças fisiológicas do processo, como a perda de neurônios no cérebro e na medula espinhal, o que acarretaria prejuízos na transmissão do sinal nervoso e, por conseguinte, redução da capacidade de regulação cardiovascular. Mais recentemente, Jones et al. (2016) discutiram que a disfunção autonômica cardíaca em mulheres, na fase da menopausa, estaria associado à presença de sintomas vasomotores como ondas de calor e sudorese noturna, cuja fisiologia inclui efeitos da noradrenalina.

Adicionalmente, a correlação observada entre o VEF1 e os índices RR e LF (Tabela 2) sugere que há uma correlação positiva entre a obstrução ao fluxo aéreo e o predomínio simpático, na modulação autonômica cardíaca destes pacientes com DPOC. Além disso, a associação do índice RR com a severidade da doença (Tabela 3), indica que a severidade da doença pode ser um dos eventos que levam a maior predomínio simpático (VAN GESTEL et al., 2012; STEIN et al., 1998). Da mesma forma, os resultados apresentados na tabela 10 são sugestivos de um maior predomínio simpático no grupo de indivíduos mais graves, quando são comparados aos indivíduos menos graves.

Van Gestel et al. (2012), encontrou resultados semelhantes e defende que há um predomínio de atividade simpática neste tipo de paciente. O índice RR, que representa a média dos intervalos entre os batimentos cardíacos, remete-se intrinsecamente à frequência cardíaca (FC), de tal forma que quanto menor for o RR, maior será a FC. De fato, sabe-se que o predomínio da atividade simpática na modulação da função autonômica cardíaca resulta em FC aumentada (LIMA, 1999; SANTUS, 2015).

O mecanismo que justifique as alterações na VFC no DPOC não está bem elucidado. Volterrani et al. (2012) atribuem este quadro ao ajuste autonômico que o organismo se obriga fazer, aumentando a atividade simpática compensatoriamente, frente a ação parassimpática exacerbada no quadro da DPOC (causando broncoespasmo e aumento do muco, por exemplo).

Sabe-se também que o remodelamento do parênquima pulmonar na DPOC, além de promover perda de área de troca gasosa, também gera uma redução do leito capilar, o que aumenta a pressão da circulação pulmonar (O'DONELL et al., 2015; RUFFINO et al., 2013; BARBU et al., 2011). Essa alteração acarreta sobrecarga para o ventrículo direito (*Cor Pulmonale*), que compromete o débito cardíaco e, conseqüentemente a frequência cardíaca (SHUJAAT et al., 2007; JEFFERY et al., 2001). Adicionalmente, outros trabalhos (SHORT et al., 2015; ANDERSON et al., 2013; BARR et al., 2010) descreveram que pacientes com DPOC, mesmo em fases iniciais da doença, apresentam algum grau de hipertrofia do ventrículo esquerdo. Tadic et al. (2015) complementam argumentando que quimio e mecanorreceptores intrínsecos, distribuídos ao longo do coração, podem apresentar prejuízo de sensibilidade devido ao remodelamento do miocárdio, comprometendo a modulação autonômica cardíaca.

Alteração na sensibilidade dos barorreceptores, também tem sido indicada como um dos eventos que poderiam explicar a menor VFC dos indivíduos com DPOC. Segundo os pesquisadores, os participantes que tiveram sua função autonômica avaliada durante mudanças de postura (supino/ortostática ou supino/sentado) responderam com ajuste inadequado da pressão arterial além de desequilíbrio postural (PANTONI et al., 2007;

CHHABRA et al, 2005; VOLTERRANI et al., 1994; PATAKAS, LOURIDAS e KAKAVELAS, 1982).

Pode-se notar ainda que o tabagismo também não está associado à VFC no presente estudo. Estudos mostram que, em indivíduos saudáveis, o tabagismo está associado à inflamação sistêmica e à menor VFC (ZHANG et al., 2013; MIDDLEKAUFF et al., 2014; ALVES et al., 2015). A ausência de associação entre tais variáveis, observada neste estudo, provavelmente, se deve ao fato de que os ex-fumantes, a maioria amostral, já fizeram uso do cigarro por mais de 20 anos e, portanto, não estão mais sob ação dos componentes químicos encontrados no cigarro, como a nicotina, sendo que os prejuízos no tecido pulmonar e no organismo já estão igualmente definidos (MEIRELLES et al., 2009; GOLD, 2016).

A VFC pode ter um papel importante na tolerância ao exercício (VAN GESTEL, 2012) e, no presente estudo, também foi mostrado que existe correlação entre o índice RR e o VEF1. Em acordo no modelo de preditores proposto, que explica 51% da capacidade funcional destes sujeitos, além do sexo, os índices RR, SDNN, RMSSD, LF e SD1 estão associados à tolerância ao exercício, medida pelo TC6M (Tabela 9). Estas informações sugerem que tanto a função pulmonar quanto o predomínio de atividade simpática, na modulação da frequência cardíaca, podem limitar a tolerância ao exercício destes pacientes.

Intolerância ao exercício e inatividade física são características marcantes no paciente com DPOC (RODRIGUEZ et al., 2014; NYSSSEN et al., 2013; VAN GESTEL et al., 2012; SANT'ANNA et al., 2009; PITTA et al., 2005).

Essa categoria de pacientes geralmente apresenta dispnéia ao esforço, limitando sua tolerância ao exercício. Alguns fatores são responsáveis por este déficit respiratório: as destruições parciais do tecido pulmonar, acarretando em diminuição da área de trocas gasosas; o colapso precoce das vias aéreas (broncoespasmo), elevando o trabalho respiratório; além das alterações da musculatura periférica como perda de massa e força muscular e modificações no tipo de fibras, levando a interferência na capacidade de realização de exercícios (DEGENS et al., 2015; BARBU et al., 2011; AUGUSTI et al., 2002).

Além disso, as alterações hemodinâmicas e disfunções ventriculares discutidas anteriormente, que coexistem com a DPOC, podem comprometer as respostas autonômicas limitando a tolerância ao exercício físico (VAN GESTEL et al., 2012).

Com a instituição do tratamento os pacientes melhoram a tolerância ao exercício, reduzem a intensidade dos sintomas, a frequência de exacerbações e melhoram a qualidade de vida em geral (GOLD, 2016). Diante disso, e sabendo que a VFC é reduzida em indivíduos com DPOC (PASCHOAL et al., 2002; DIAS DE CARVALHO et al., 2011), este trabalho é um dos primeiros a propor a comparação da VFC entre DPOCs que estão em tratamento e não tratados.

De fato, a situação de tratamento dos pacientes DPOC, categorizada em tratados/ET ou não tratados/NT, se mostrou como importante condição que pode gerar alteração nos índices da VFC. Como observado nas tabelas 3, 4 e 5, essa variável apresentou associação com os índices RR, TP, LF, HF, HFun, LF/HF e SD1, embora para este último, com valores limítrofes para significância estatística (IC = -0,01 – 0,8 e $p < 0,054$). Com base no modelo de preditores da VFC, medida pelo índice TP, que representa a variabilidade total da FC no domínio da frequência (Tabela 6), a situação de tratamento foi a variável com maior força de associação, que apresenta interação com as variáveis idade, CC, sexo, tabagismo e severidade da doença. Estes resultados são sugestivos de que os indivíduos que já estão em tratamento apresentam menor VFC que aqueles não tratados.

Interessante que apesar do número de elementos no grupo controle ser reduzido, o que poderia restringir a capacidade do teste em detectar as possíveis diferenças, a comparação dos índices da VFC entre controle, indivíduos que estão em tratamento (ET) e indivíduos não tratados (NT) gerou resultados coerentes que permitem uma compreensão da realidade clínica desses indivíduos. Cabe ressaltar que o grupo controle foi composto por sujeitos com função pulmonar normal e não fazem uso de hipoglicemiantes, antihipertensivos ou ansiolíticos.

A menor VFC total, observada no grupo ET, pode ser devido à redução da modulação cardíaca pelo parassimpático e/ou por aumento da modulação

simpática (TASK FORCE, 1996; VANDERLEI et al., 2009; McCRATY e SHAFFER, 2015).

Respalhado na literatura, nos parece pertinente inferir que essa menor VFC observada no grupo ET seja devido à redução da ação parassimpática (TASK FORCE, 1996; VANDERLEI et al., 2009; McCRATY e SHAFFER, 2015) no sistema respiratório, tanto pela ação direta das drogas nos receptores específicos (SILKE et al., 1998; ERYONUCU et al., 2001; KAYA et al., 2004), quanto por proporcionar melhora dos sintomas, como redução da produção de muco e controle dos episódios de broncoespasmo. Isto é evidenciado pelos índices HF e HFun (Tabela 10), que apresentam valores menores no grupo ET, quando comparados ao grupo NT. Além disso, o grupo ET apresenta valores maiores para o índice LFun (Tabela 10), indicando maior predomínio simpático. Este, provavelmente, resultado do ajuste autonômico compensatório defendido por Volterrani et al. (2012) e presente na DPOC.

Coerentemente com a recomendação GOLD, os voluntários do estudo que já são tratados, fazem uso de broncodilatadores, corticóides e β 2-agonista de longa duração (GOLD, 2016). A literatura faz observações sobretudo quanto aos efeitos adversos dos broncodilatadores anticolinérgicos e β -agonistas. Drogas anticolinérgicas reduzem a atividade parassimpática e estão associadas a efeitos cardiovasculares como arritmias e taquicardias (CAZZOLA et al., 1998; KAYA et al., 2005; SINGH et al., 2014). Já os efeitos colaterais dos β 2-agonista são devidos principalmente a ativação de receptores β 1, gerando respostas cardiovasculares como taquicardia e hipertensão (BARNES et al., 1997; SKORODIN et al., 1993).

Apesar disso, sabe-se que uma vez instituído o tratamento, estes indivíduos tem importante redução de exacerbações e hospitalizações, além de melhora na sua qualidade de vida (GOLD, 2016). Por outro lado, os resultados deste estudo sugerem que o tratamento clínico empregado na DPOC pode reduzir ainda mais a VFC nesta população, o que é preocupante, pois este trata-se de um importante preditor de risco para mortalidade (TASK FORCE, 1996; VANDERLEI et al., 2009; McCRATY e SHAFFER, 2015).

De fato, há registros de prejuízo na modulação autonômica cardíaca pela inalação de drogas anticolinérgicas e β -agonistas tanto em indivíduos

saudáveis quanto em asmáticos (SILKE et al., 1998; ERYONUCU et al., 2001; KAYA et al., 2004; ANTHRACOPOULOS et al., 2005), embora autores como Rossinen et al. (1998) sugiram que o Salbutamol (β 2-agonista) não altera a VFC em pacientes DPOC.

Recentemente Wu et al. (2015) relatam que o tratamento de pacientes DPOC com um anticolinérgico, brometo de tiotrópio (Spiriva Respimat 2,5 mcg por dose liberada “puff”) melhorou significativamente a função pulmonar e qualidade de vida dos pacientes, após ambos 1 e 3 meses de terapia. Os pesquisadores não observaram variações significativas nos parâmetros de VFC, com exceção de um decréscimo significativo no HF e aumento do LF na avaliação de 1 mês do seguimento.

Concluíram os pesquisadores (WU et al., 2015) que as alterações na VFC causados pelo uso do brometo de tiotrópio não foram suficientes para explicar um possível aumento dos eventos cardiovasculares adversos. Todavia fazem menção de que, como o estudo foi realizado na condição de repouso, seria preciso avaliar como o brometo de tiotrópio afeta VFC no exercício e se teria alguma relação com o aumento do risco cardiovascular. Adicionalmente, alertam que foi observado aumento do risco cardiovascular com o emprego do brometo de ipatrópio (anticolinérgico), que poderia ser o resultado de flutuações substanciais da concentração plasmática do medicamento. O brometo de ipatrópio, ao contrário do tiotrópio, é um bloqueador não selectivo dos receptores M2, os quais fornecem feedback negativo sobre liberação da acetilcolina, bem como dos receptores M3 do músculo liso das vias aéreas, que provocam a contração (WU et al., 2015).

Como as doenças cardiovasculares são comorbidades frequentes para a DPOC, cuja evolução leva a comprometimento hemodinâmico, é recomendação também do GOLD, que a presença de comorbidades não deve alterar o tratamento da DPOC, e devem ser tratadas independentemente (GOLD, 2016).

Segundo Anderson et al. (2013), mesmo em fase inicial da doença, indivíduos com DPOC podem apresentar HVE. Este fator aumenta o risco de mortalidade para essa população (SHORT, 2015) e pode prejudicar a sensibilidade de receptores cardíacos intrínsecos (TADIC, 2015),

comprometendo o ajuste autonômico cardíaco. Anderson et al. (2013) ainda comenta que, não é rotina clínica a prescrição de drogas que promovam uma proteção cardíaca preventiva para estes pacientes.

Ainda no sentido da questão, em um estudo coorte retrospectivo foi observado redução de mortalidade associada ao uso de β bloqueadores em DPOC (SHORT, 2011) e estudos recentes apontam, para uma abordagem terapêutica que pode favorecer o desempenho cardíaco desta população (SANTUS, 2015; RINALDI, 2015; JAISWAL, 2016). Em modelos animais a droga indacaterol (β 2-agonista de ultra longa duração), quando associada ao metoprolol (β bloqueador) ocasionou melhora na performance cardíaca, inclusive revertendo a HVE (RINALDI, 2015). Em humanos com DPOC, o indacaterol reduziu a pré-carga do VE com consequente redução da FC (SANTUS, 2015). Esta seria a condição necessária para melhorar a VFC destes pacientes, pois a redução da FC permite oscilações nos intervalos RR pela ação da acetilcolina no nodo sinusal (LIMA e KISS, 1999; SHAFFER, MCCRATY e ZERR, 2014) e sabe-se também que a FC de repouso apresenta componente de correlação negativa com a VFC total (LIMA, 1999; SANTUS, 2015) e que um bom desempenho cardíaco permite uma FC de repouso baixa (SANTUS, 2015).

Os resultados deste trabalho indicam também que tanto a obstrução das vias aéreas quanto a VFC podem limitar a capacidade funcional de pacientes com DPOC. Isto é evidenciado pela correlação positiva (Tabela 2) observada entre a obstrução ao fluxo aéreo (VEF1) e a capacidade funcional (DPTC6M), bem como pela associação (Tabela 10) dos índices RR, SDNN, RMSSD, LF e SD1 com a distância percorrida no teste de caminhada. A intolerância ao exercício é característica marcante nessa população (RODRIGUEZ et al., 2014; NYSSSEN et al., 2013; VAN GESTEL et al., 2012).

Eles sofrem destruição de tecido pulmonar, que reduz a área de troca gasosa e o broncoespasmo é frequente, aumentando o trabalho respiratório. Ainda podem ter perda de massa e força musculares, além de modificações no tipo de fibras, o que interfere na capacidade de realização de exercícios (AGUSTÍ et al., 2002; BARBU et al., 2011; DEGENS et al., 2015). Adicionalmente, as alterações hemodinâmicas e disfunções ventriculares, que

coexistem com a DPOC, podem comprometer as respostas cardiovasculares, limitando a tolerância ao exercício físico (VAN GESTEL et al., 2012).

Vale lembrar que o tratamento dos participantes deste estudo é exclusivamente medicamentoso. Nenhum deles participa de qualquer programa de reabilitação pulmonar, o que os priva da chance de melhorarem sua VFC, pois tanto o treino com exercícios resistidos, quanto programas de reabilitação pulmonar, são úteis para melhorar os índices da VFC (RICCI-VITOR et al., 2013; CHENG et al., 2014).

Portanto, a análise da VFC pode ser útil para avaliação e acompanhamento destes pacientes e tem importância expressiva para ser considerada como objetivo terapêutico (SWYNGHEDAUWN et al., 1997; ROUTLEDGE et al., 2002).

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O principal limitante deste estudo é o reduzido número de sujeitos no grupo controle. Além disso, o não registro da VFC antes do início do tratamento, como também a ausência da informação sobre o tempo de diagnóstico e/ou de tratamento dos sujeitos e o não controle sobre a terapêutica instituída também precisam ser considerados. Por razões de logística, não foi possível avaliar de forma quantitativa o nível de atividade física diária dos participantes. Estas variáveis poderiam ser avaliadas quanto à associação com a VFC além de testadas como possíveis preditores. Estudos futuros são necessários para avaliar estas situações.

8 CONCLUSÃO

A principal colaboração deste trabalho é o apontamento da baixa VFC observada nos pacientes que estão sob tratamento. Trata-se de um importante preditor de mortalidade que parece ser negligenciado na abordagem terapêutica. Ademais, os resultados do presente estudo são sugestivos de que tanto a capacidade funcional quanto a VFC podem sofrer influência da função pulmonar. Esta apresentou uma aparente correlação positiva com IMC e CC. A variável capacidade funcional demonstrou sofrer influência do sexo, mas não

do IMC ou CC e pode ser limitada pelo predomínio simpático na modulação autonômica cardíaca. Os dados indicam também que a severidade da doença não foi a variável mais importante para alteração da VFC, mas sim a situação de tratamento, categorizada em DPOC tratado e não tratados. Os indivíduos em tratamento tem menor VFC em relação aos não tratados, todavia sem qualquer associação dos índices da VFC com o sexo, idade ou IMC e CC.

REFERÊNCIAS

ACHARYA, U. R. et al. Heart rate variability: a review. **Med Biol Eng Comput**, v. 44, n. 12, p. 1031-51, Dec 2006.

AGRAWAL, S. R.; JOSHI, R.; JAIN, A. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with health-related quality of life and six-minute walk test in a rural hospital of central India. **Lung India**, v. 32, n. 3, p. 233-40, 2015 May-Jun 2015.

AGUSTÍ, A. G. et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 4, p. 485-9, Aug 2002.

ALAGHA, K. et al. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases. **Ther Adv Chronic Dis**, v. 5, n. 2, p. 85-98, Mar 2014. ISSN 2040-6223.

ALVES, L. A. A. et al. Comparação da modulação autonômica cardíaca durante esforço de fumantes e não fumantes. **Rev Bras Med Esporte** v. 21, n. Nov/Dez, 2015

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Statement: guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 1, p. 111-7, Jul 2002.

AMORIM, P. B. et al. Barriers associated with reduced physical activity in COPD patients. **J Bras Pneumol**, v. 40, n. 5, p. 504-12, Oct 2014.

ANDERSON, W. J. et al. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: the elephant in the room? **Chest**, v. 143, n. 1, p. 91-7, Jan 2013.

ANDRIANOPOULOS, V. et al. Characteristics and determinants of endurance cycle ergometry and six-minute walk distance in patients with COPD. **BMC Pulm Med**, v. 14, p. 97, 2014.

ANTHRACOPOULOS M. B. et al. Effects of two nebulization regimens on heart rate variability during acute asthma exacerbations in children. **J. Asthma**. 2005;42:273-9.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010. 3^a ed. Itapevi, SP. AC Farmacêutica, 2009.

AUBERT, A. E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports Med**, v. 33, n. 12, p. 889-919, 2003.

BARBU, C.; IORDACHE, M.; MAN, M. G. Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects. **Rom J Morphol Embryol**, v. 52, n. 1, p. 21-7, 2011.

BARNES PJ. Current therapies for asthma. Promise and limitations. **Chest**. 1997;111(2 Suppl):17S-26S

BARR, R. G. et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. **N Engl J Med**, v. 362, n. 3, p. 217-27, Jan 2010.

BEUTHER, D. A.; WEISS, S. T.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 174, n. 2, p. 112-9, Jul 2006.

BLUM, A. et al. "Obesity paradox" in chronic obstructive pulmonary disease. **Isr Med Assoc J**, v. 13, n. 11, p. 672-5, Nov 2011.

Brasil. Ministério da saúde. Cadernos de Atenção Básica: **Doenças Respiratórias Crônicas**. Brasília, v. 1, n. 25, p. 7-135, 2010.

BRUNELLI, A. et al. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung resection. **Chest**, v. 121, n. 4, p. 1106-10, Apr 2002.

CAMILLO, C. A. et al. Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD. **Lung**, v. 186, n. 6, p. 393-401, 2008 Nov-Dec 2008.

CAO, C. et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 7, n. 8, p. e43892, 2012.

CAZZOLA M, CENTANNI S, DONNER CF. Anticholinergic Agents. **Pulm Pharmacol Ther**, v.11, p. 381-92, 1998

CHEN, W. L. et al. Heart Rate Variability Predicts Neurogenic Pulmonary Edema in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. **Neurocritic care**, dez, 2015

CHENG ST. et al. Pulmonary rehabilitation improves heart rate variability at peak exercise, exercise capacity and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. **Heart Lung**, v.43, p.249-55, 2014

CHHABRA, S. K.; DE, S. Cardiovascular autonomic neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med**, v. 99, n. 1, p. 126-33, Jan 2005.

CHINTALA, K. K.; KRISHNA, B. H.; N, M. R. Heart rate variability in overweight health care students: correlation with visceral fat. **J Clin Diagn Res**, v. 9, n. 1, p. CC06-8, Jan 2015.

CHOU, R.; PHYSICIANS, H. V. C. T. F. O. T. A. C. O. Cardiac screening with electrocardiography, stress echocardiography, or myocardial perfusion imaging: advice for high-value care from the American College of Physicians. **Ann Intern Med**, v. 162, n. 6, p. 438-47, Mar 2015.

CORBO, G. M. et al. C-reactive protein, lung hyperinflation and heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease --a pilot study. **COPD**, v. 10, n. 2, p. 200-7, Apr 2013.

DEGENS, H.; GAYAN-RAMIREZ, G.; VAN HEES, H. W. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: from evidence to mechanisms. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 191, n. 6, p. 620-5, Mar 2015.

DIAS DE CARVALHO, T. et al. [Geometric index of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease]. **Rev Port Pneumol**, v. 17, n. 6, p. 260-5, 2011 Nov-Dec 2011.

DIMOV, D. et al. Obesity in Bulgarian patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chron Respir Dis**, v. 10, n. 4, p. 215-22, 2013.

DOURADO, V. Z. et al. Factors associated with the minimal clinically important difference for health-related quality of life after physical conditioning in patients with COPD. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 9, p. 846-53, Sep 2009.

DUSCHEK, S. et al. Hemodynamic determinants of chronic hypotension and their modification through vasopressor application. **J Physiol Sci**, v. 59, n. 2, p. 105-12, Mar 2009.

ERYONUCU B, UZUN K, GÜLER N, BILGE M. Comparison of the acute effects of salbutamol and terbutaline on heart rate variability in adult asthmatic patients. **Eur. Respir. J.** 2001;17:863-7.

FERREIRA, J. B. et al. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. **Int J Cardiol**, v. 166, n. 1, p. 61-7, Jun 2013.

FOLCHINI, F. et al. Association of oxidative stress markers and C-reactive protein with multidimensional indexes in COPD. **Chron Respir Dis**, v. 8, n. 2, p. 101-8, 2011.

FORD, A. B.; HELLERSTEIN, H. K. Energy cost of the Master two-step test. **J Am Med Assoc**, v. 164, n. 17, p. 1868-74, Aug 1957.

GALAW, W. et al. The obesity paradox in patients with peripheral arterial disease. **Chest**, v. 134, n. 5, p. 925-30, Nov 2008.

GONTIJO P. L. et al. Correlação da espirometria com o teste de caminhada de seis minutos em eutróficos e obesos. **Rev Assoc Med Bras**; v.57, n.4, p.387-393, 2011

GUYTON, Arthur C. Excitação ritmica do coração. In:____. **Tratado de fisiologia médica**. 11ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006

GEISLER, F. C. et al. Cardiac vagal tone is associated with social engagement and self-regulation. **Biol Psychol**, v. 93, n. 2, p. 279-86, May 2013.

GOLD. Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease. Global strategy for the diagnoses, management and prevention for chronic obstrutive pulmonary disease. Atual. 2006

_____. _____. Atual. 2016

GOSENS, R. et al. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. **Respir Res**, v. 7, p. 73, 2006.

GREENE, C. M.; MCELVANEY, N. G. Proteases and antiproteases in chronic neutrophilic lung disease - relevance to drug discovery. **Br J Pharmacol**, v. 158, n. 4, p. 1048-58, Oct 2009.

GÜNGÖR, G. et al. The 6-minute walk test in chronic respiratory failure: does observed or predicted walk distance better reflect patient functional status? **Respir Care**, v. 58, n. 5, p. 850-7, May 2013.

HASKELL, W. L. et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, v. 116, n. 9, p. 1081-93, Aug 2007.

II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. suplemento 5, p. S1-S42, 2004.

IMBEAULT, P. et al. Weight loss-induced rise in plasma pollutant is associated with reduced skeletal muscle oxidative capacity. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 282, n. 3, p. E574-9, Mar 2002.

JAISWAL A. et al. Challenges in the Management of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. **Curr. Heart Fail Rep**. jan. 2016.

JAMES, A. F.; CHOISY, S. C.; HANCOX, J. C. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. **Prog Biophys Mol Biol**, v. 94, n. 3, p. 265-319, Jul 2007.

JEFFERY, P. K. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 164, n. 10 Pt 2, p. S28-38, Nov 2001.

JONES, S. M. W. et al. Is heart rate variability associated with frequency and intensity of vasomotor symptoms among healthy perimenopausal and postmenopausal women? **Clin Auton Res**, n.26, v.1, fev 2016.

KAYA D. et al. Comparison of the effects of ipratropium bromide and salbutamol on autonomic heart rate control. **Europace**, v. 6, p.602-7, 2004

KOYAMA, S. et al. Acetylcholine and substance P stimulate bronchial epithelial cells to release eosinophil chemotactic activity. **J Appl Physiol (1985)**, v. 84, n. 5, p. 1528-34, May 1998. .

KUO T. B. J. et al. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. **Am J Physiol**, v. 277, p.233–239, 1999

KURAJOH, M. et al. Plasma leptin level is associated with cardiac autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: HSCAA study. **Cardiovasc Diabetol**, v. 14, p. 117, 2015.

LAZARUS, R.; SPARROW, D.; WEISS, S. T. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. **Chest**, v. 111, n. 4, p. 891-8, Apr 1997.

LEON, B. M.; MADDOX, T. M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. **World J Diabetes**, v. 6, n. 13, p. 1246-58, Oct 2015.

LIMA, J. R. P.; KISS, M. A. P. D. M. Limiar de Variabilidade da frequência cardíaca. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, Londrina, v.4, n.1, p.29-38, 1999.

MALMBERG, J. J. et al. A health-related fitness and functional performance test battery for middle-aged and older adults: feasibility and health-related content validity. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 83, n. 5, p. 666-77, May 2002.

MARINO, D. M. et al. Teste de caminhada de seis minutos na doença pulmonar obstrutiva crônica com diferentes graus de obstrução. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 2, p. 103-106, 2007.

MARTELLI, D. et al. The low frequency power of heart rate variability is neither a measure of cardiac sympathetic tone nor of baroreflex sensitivity. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 307, n. 7, p. H1005-12, Oct 2014.

MCCLEAN, K. M. et al. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. **Thorax**, v. 63, n. 7, p. 649-54, Jul 2008.

MCCRATY, R.; SHAFFER, F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. **Glob Adv Health Med**, v. 4, n. 1, p. 46-61, Jan 2015.

MCCRATY, R.; ZAYAS, M. A. Cardiac coherence, self-regulation, autonomic stability, and psychosocial well-being. **Front Psychol**, v. 5, p. 1090, 2014.

MCKENZIE, D. K.; BUTLER, J. E.; GANDEVIA, S. C. Respiratory muscle function and activation in chronic obstructive pulmonary disease. **J Appl Physiol (1985)**, v. 107, n. 2, p. 621-9, Aug 2009.

MENEZES, A. M. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 21, n. 5, p. 1565-73, 2005 Sep-Oct 2005.

MICHAS, F. et al. Baroreceptor reflex sensitivity is associated with arterial stiffness in a population of normotensive and hypertensive patients. **Blood Press Monit.**, v. 17, n. 4, p155-9, Aug 2012

MIDDLEKAUFF, H. R., PARK, J, MOHEIMANI, R, S. Adverse effects of cigarette and noncigarette smoke exposure on the autonomic nervous system: Mechanisms and implications for cardiovascular risk. **Journal of the American college of cardiology**, v. 64, n. 16, 2014

MORALES-BLANHIR, J. E. et al. Six-minute walk test: a valuable tool for assessing pulmonary impairment. **J Bras Pneumol**, v. 37, n. 1, p. 110-7, 2011 Jan-Feb 2011.

MOY, M. L. et al. Daily step count is associated with plasma C-reactive protein and IL-6 in a US cohort with COPD. **Chest**, v. 145, n. 3, p. 542-50, Mar 2014.

NYSEN, S. M. et al. Levels of physical activity and predictors of mortality in COPD. **J Bras Pneumol**, v. 39, n. 6, p. 659-66, 2013 Nov-Dec 2013.

O'DONNELL, D. E.; NEDER, J. A.; ELBEHAIRY, A. F. Physiological impairment in mild COPD. **Respirology**, Sep 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: WHO; 2011. Disponível em: < <http://www.who.int/ncds> >

PAGANI, M. et al. Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on RR interval variability. **J Auton Nerv Syst**, v. 59, n. 3, p. 125-32, Jul 1996.

PAGANO M. e GAUVREAU K. **Princípios de bioestatística**. 2ª edição. São Paulo: Thomson, 2004. 506p.

PANTONI, C. et al. Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 35-41, 2007. ISSN 1423-3555.

PASCHOAL, M. A.; PETRELLUZZI, K. F. S.; GONÇALVES, N. V. O. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista de Ciências Médicas**, v. 11, n. 1, p. 27-37, 2002.

PATAKAS, D.; LOURIDAS, G.; KAKAVELAS, E. Reduced baroreceptor sensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 37, n. 4, p. 292-5, Apr 1982.

PEREIRA, C. A. C. Diretrizes para teste de Função Pulmonar - Espirometria. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. supl 3, 2002.

PFEIFER, R. et al. Autonomic regulation during mild therapeutic hypothermia in cardiopulmonary resuscitated patients. **Clin Res Cardiol**, v. 100, n. 9, p. 797-805, Sep 2011.

PITTA, F. et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. **Respir Med**, v. 103, n. 3, p. 421-6, Mar 2009.

_____. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. **Eur Respir J**, v. 27, n. 5, p. 1040-55, May 2006.

_____. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 171, n. 9, p. 972-7, May 2005.

POPOVIĆ-GRLE, S. et al. Waist circumference does not correlate with functional lung capacity in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. **Acta Clin Croat**, v. 52, n. 1, p. 69-77, Mar 2013.

POULAIN, M. et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. **CMAJ**, v. 174, n. 9, p. 1293-9, Apr 2006.

PROFITA, M. et al. Cigarette smoke extract activates human bronchial epithelial cells affecting non-neuronal cholinergic system signalling in vitro. **Life Sci**, v. 89, n. 1-2, p. 36-43, Jul 2011.

PROSKOCIL, B. J. et al. Acetylcholine is an autocrine or paracrine hormone synthesized and secreted by airway bronchial epithelial cells. **Endocrinology**, v. 145, n. 5, p. 2498-506, May 2004.

PUMPRLA, J. et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **Int J Cardiol**, v. 84, n. 1, p. 1-14, Jul 2002.

RAMIRES, B. R. et al. Resting energy expenditure and carbohydrate oxidation are higher in elderly patients with COPD: a case control study. **Nutr J**, v. 11, p. 37, 2012.

REVILL, S. M. et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 54, n. 3, p. 213-22, Mar 1999.

REYES DEL PASO, G. A. et al. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. **Psychophysiology**, v. 50, n. 5, p. 477-87, May 2013.

RICCI-VITOR, A. L. et al. Influence of the resistance training on heart rate variability, functional capacity and muscle strength in the chronic obstructive pulmonary disease. **Eur J Phys Rehabil Med**, v. 49, n. 6, p. 793-801, Dec 2013.

RINALDI B. et al. Effects of chronic treatment with the new ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonist indacaterol alone or in combination with the β_1 -adrenoceptor blocker metoprolol on cardiac remodelling. *Br. J. Pharmacol.* 2015;172:3627-37.

ROBERTS, M. M. et al. Oxygen desaturation and adverse events during 6-min walk testing in patients with COPD. **Respirology**, v. 20, n. 3, p. 419-25, Apr 2015.

RODRÍGUEZ, D. A. et al. Determinants of exercise capacity in obese and non-obese COPD patients. **Respir Med**, v. 108, n. 5, p. 745-51, May 2014.

ROQUE, A. L. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. **Int Arch Med**, v. 7, p. 43, 2014.

ROSSINEN, J. et al. Salbutamol inhalation has no effect on myocardial ischaemia, arrhythmias and heart-rate variability in patients with coronary artery disease plus asthma or chronic obstructive pulmonary disease. **Journal of Internal Medicine**, v. 243, p. 361–366, 1998

ROUTLEDGE HC, CHOWDHARY S, TOWNEND JN. Heart rate variability--a therapeutic target? **J. Clin. Pharm. Ther**, 2002;27:85-92.

RUBINSTEIN, I. et al. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. **Ann Intern Med**, v. 112, n. 11, p. 828-32, Jun 1990.

RUFINO, R.; LAPA E SILVA, J. R. Cellular and biochemical bases of chronic obstructive pulmonary disease. **J Bras Pneumol**, v. 32, n. 3, p. 241-8, 2006 May-Jun 2006.

RYO, M. et al. Fat accumulation and obesity-related cardiovascular risk factors in middle-aged Japanese men and women. **Intern Med**, v. 53, n. 4, p. 299-305, 2014.

SAJADIEH, A. et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. **Eur Heart J**, v. 25, n. 5, p. 363-70, Mar 2004.

SANT' ANNA, M. et al. Association between respiratory mechanics and autonomic function in morbid obesity. **Rev Port Pneumol**, v. 20, n. 1, p. 31-5, 2014 Jan-Feb 2014.

SANTOS, B. D.; VIEGAS, De A. C. A. Correlation of levels of obstruction in COPD with lactate and six-minute walk test. **Rev Port Pneumol**, v. 15, n. 1, p. 11-25, 2009 Jan-Feb 2009.

SATO, M. et al. Retrospective analysis of the relationship between decline in FEV(1) and abdominal circumference in male smokers: the Takahata study. **Int J Med Sci**, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2013.

SHAFFER, F.; MCCRATY, R.; ZERR, C. L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. **Front Psychol**, v. 5, p. 1040, 2014.

SHORT, P. M. et al. Impact of Left Ventricular Hypertrophy on Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Lung**, v. 193, n. 4, p. 487-95, Aug 2015.

SHUJAAT, A.; MINKIN, R.; EDEN, E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, v. 2, n. 3, p. 273-82, 2007.

SIDNEY, S. et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. **Chest**, v. 128, n. 4, p. 2068-75, Oct 2005.

SILKE B, RIDDELL JG. Heart rate variability effects of an agonist or antagonists of the beta-adrenoceptor assessed with scatterplot and sequence analysis. **Clin. Auton. Res**, 1998;8:145-53.

SIN, D. D.; JONES, R. L.; MAN, S. F. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. **Arch Intern Med**, v. 162, n. 13, p. 1477-81, Jul 2002.

SINGH, S. J. et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. **Thorax**, v. 47, n. 12, p. 1019-24, Dec 1992.

SINNREICH R. et al. Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age–sex characteristics. **Heart**, v. 80, p. 156, 1998

SKÖLD, C. M. Remodeling in asthma and COPD--differences and similarities. **Clin Respir J**, v. 4 Suppl 1, p. 20-7, May 2010.

SKORODIN MS. Beta-adrenergic agonists. A problem. **Chest**, v.103, p.1587-90, 1993.

SMITH et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass. **Circulation**, v. 9, n. 127, p. 1503-1511, april, 2013

STEIER, J. et al. Observational study of the effect of obesity on lung volumes. **Thorax**, Apr 2014.

STEIN, P. K. et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alpha1-antitrypsin deficiency. **Chest**, v. 113, n. 2, p. 327-33, Feb 1998.

STEUTEN, L. M. et al. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. **Prim Care Respir J**, v. 15, n. 2, p. 84-91, Apr 2006.

SWALLOW, E. B. et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 62, n. 2, p. 115-20, Feb 2007.

SWYNGHEDAUW B. et al. Heart rate and heart rate variability, a pharmacological target. **Cardiovasc. Drugs Ther**, 1997;10:677-85.

TADIC, M. et al. Relationship between right ventricular remodeling and heart rate variability in arterial hypertension. **J Hypertens**, v. 33, n. 5, p. 1090-7, May 2015.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use.. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-65, Mar 1996.

TEIXEIRA, C. A. et al. Prevalence of and the potential physiopathological mechanisms involved in dyspnea in individuals with class II or III obesity. **J Bras Pneumol**, v. 33, n. 1, p. 28-35, 2007 Jan-Feb 2007.

TROOSTERS, T. et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. **Respir Med**, v. 104, n. 7, p. 1005-11, Jul 2010.

TSUJI, H. et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 90, n. 2, p. 878-83, Aug 1994.

UMETANI, K. et al. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. **J Am Coll Cardiol**, v. 31, n. 3, p. 593-601, Mar 1998.

UNGURS, M. J.; SINDEN, N. J.; STOCKLEY, R. A. Progranulin is a substrate for neutrophil-elastase and proteinase-3 in the airway and its concentration correlates with mediators of airway inflammation in COPD. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, v. 306, n. 1, p. L80-7, Jan 2014.

VAN GESTEL, A. J.; KOHLER, M.; CLARENBACH, C. F. Sympathetic overactivity and cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Discov Med**, v. 14, n. 79, p. 359-68, Dec 2012.

VAN GESTEL, A. J. et al. Cardiac autonomic function and cardiovascular response to exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **COPD**, v. 9, n. 2, p. 160-5, Apr 2012.

VANDERLEI, L. C. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 24, n. 2, p. 205-17, 2009 Apr-Jun 2009.

VOLTERRANI, M. et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chest**, v. 106, n. 5, p. 1432-7, Nov 1994.

WANG, C. Obesity, Inflammation, and Lung Injury (OILI): The Good. **Mediators Inflamm**, v. 2014, p. 978463, 2014.

WEINER, P. et al. Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. **Thorax**, v. 53, n. 1, p. 39-42, Jan 1998.

WU Y. K. et al. Effect of Tiotropium on Heart Rate Variability in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. **Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery**, V.28, n.2, 2015

ZHANG, J. et al. Secondhand tobacco smoke exposure and heart rate variability and inflammation among non-smoking construction workers: a repeated measures study. **Environmental Health**, v.12, p.83, 2013

ZWERINK, M. et al. Relationship between daily physical activity and exercise capacity in patients with COPD. **Respir Med**, v. 107, n. 2, p. 242-8, Feb 2013

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Título do Estudo: ASSOCIAÇÃO ENTRE FUNÇÃO PULMONAR E ATIVIDADE AUTÔNOMICA CARDÍACA COM A CAPACIDADE FUNCIONAL E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA EM PACIENTES OBESOS E NÃO OBESOS COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC).

Pesquisadores Responsáveis: Kathiane Cristina da Silva Reche, Prof.Dra. Carla Cristine Kanunfre e Prof.Dr.Nilo Massaru Okuno.

O Senhor (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Este documento é para explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

Objetivo do Estudo

Avaliar se a variabilidade da frequência cardíaca, a atividade física e a obesidade influenciam a função respiratória e a capacidade de realizar tarefas do dia-a-dia de pessoas com DPOC.

Descrição do Estudo

Este estudo será realizado no Hospital Regional Universitário dos Campos Gerais - Wallace Thadeu Melo e Silva (Ponta Grossa). O senhor (a) será entrevistado, depois serão feitas medidas de peso, altura e cintura. Em seguida será feita medida da frequência cardíaca, através de uma cinta colocada no seu tórax (frequencímetro cardíaco). Após isso, será feita avaliação da função pulmonar (exame de espirometria) e ainda uma caminhada de seis minutos, no corredor. Por último, receberá um contador de passos, que ficará preso à cintura por sete dias, tirando-o apenas para tomar banho e dormir.

Riscos e Benefícios para o participante

Não há riscos para o senhor (a), apenas poderá sentir algum desconforto durante o exame de espirometria ou cansar-se durante a caminhada. Neste caso, poderá descansar e receberá todo cuidado necessário. Sua participação é totalmente voluntária, não há nenhum benefício direto ou favorecimento para o senhor (a). Porém, as informações obtidas serão importantes para avaliação, tratamento e acompanhamento de outras pessoas com DPOC.

Confidencialidade

Ao assinar este documento você declara que foi informado (a) e esclarecido (a) sobre os passos da pesquisa e que concorda que os resultados poderão ser apresentados em congressos e publicados em revistas científicas, sem a identificação dos nomes dos participantes (anônimo). A não aceitação deste termo, não irá, de forma alguma, influenciar ou alterar o seu tratamento e nem o seu relacionamento com a equipe médica e de apoio.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

No caso de dúvidas relacionadas ao estudo, poderá entrar em contato com os pesquisadores.

- 1- Professora Carla Kanunfre – (42)3220-3720 ou (42)9912-5252
- 2- Professor Nilo Okuno – (42) 9990 7606
- 3- Ft. Kathiane Reche – (42) 9985 9794 ou (42) 32385565

Se houver dúvidas sobre os direitos dos participantes, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UEPG.

Endereço: Rua Carlos Cavalcanti 4749, bloco M sala 100. Bairro de Uvaranas/Ponta Grossa-PR. Telefone (42)3220-3108

Declaração de Consentimento

Concordo em participar da pesquisa. Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como a importância deste estudo, seus possíveis benefícios e riscos. Tive oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa. Eu autorizo a utilização dos meus registros médicos (prontuários médicos) pelo pesquisador. Receberei uma via assinada e datada deste documento. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais.

Nome do voluntário

Assinatura do voluntário

Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Ponta Grossa-PR, ____ / ____ / ____

ANEXO 2

FORMULÁRIO PARA REGISTRO DE DADOS DE PESQUISA

Reg. _____

Data: ____/____/____

I- DADOS GERAIS

Entrevistador: _____

1- Nome: _____

2- Endereço: Ponta Grossa (1) SIM (2) NÃO

3- Telefones: _____

4- Sexo: (1) masculino (2) feminino.

5- Qual a sua idade? _____ anos

6- Qual é sua cor? (1) branca (2) preta (3) parda (4) amarela (5) indígena

7- Qual sua profissão atual? _____

8- Estado civil: (1) solteiro (2) casado (3) viúvo (4) separado (5) outros

9- O senhor (a) pratica alguma atividade física habitual? (1) SIM (2) NÃO Qual? _____

Quantas vezes por semana? _____

10- Qual a última série que o senhor (a) frequentou na escola? _____ Qual o grau? _____

11- O senhor (a) tem algum tipo de alergia? (1) SIM (2) NÃO Qual? _____

12- O senhor tem doenças como: HAS (1)Sim (2)Não diabetes (1)Sim (2)Não artrite (1)Sim (2)Não
reumatismo (1)Sim (2)Não doença renal crônica (1) sim (2)não

13- O senhor (a) usa algum medicamento de rotina? (1) SIM (2) NÃO Qual? _____

14- Tabagismo: (1) fumante (2) ex-fumante (3) nunca fumou

15- O senhor (a) pode informar qual sua renda familiar? _____ reais

II- ANTROPOMETRIA

Avaliador: _____

Peso: _____

Estatura: _____

IMC: _____

CC: _____

III- ESPIROMETRIA

Avaliador: _____

Diagnóstico: _____

	Previsto	base	%previsto	pósBD	% previsto
CVF					
VEFI					
VEF1/CVF					
PFE					

Laudo Espirometria:

Obstrução (1)leve (2)moderado (3)grave (4)muito grave (5)dist restritivo (6)normal (7)misto

ANEXO 2

IV- VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Avaliador _____

Horário: _____

Domínio do tempo

média R-R _____

SDNN: _____

RMSSD: _____

Domínio da frequência

VLF _____ HF _____ HFun _____ LF _____ LFun _____ LF/HF _____

Não linear:

SD1 _____

Observação: _____

V- TESTE DE CAMINHADA

Avaliador: _____

Fórmula de Enright e Sherrill para predição da distância percorrida

Homens

DP = (7,57 x altura cm) - (1,76 x peso Kg) - (5,02 x idade) - 309m

Subtrair 153m para obter o limite inferior de normalidade

Mulheres

DP = (2,11 x altura cm) - (2,29 x peso Kg) - (5,78 x idade) + 667m

Subtrair 139m para obter o limite inferior de normalidade

Teste realizado (1) Sim (2) Não Se não, motivo: _____

DISTÂNCIA PREVISTA: _____ a _____ metros

TESTE 1		TESTE 2	
Inicial	Final	Inicial	Final
FC	FC	FC	FC
PA	PA	PA	PA
SpO2	SpO2	SpO2	SpO2
Escala de Borg:	Escala de Borg:	Escala de Borg:	Escala de Borg:
Dist.percorrida (m):		Dist.percorrida (m):	

Teste interrompido (1) Sim (2) Não

Motivo: (1) dispneia (2) dessaturação (3) dor torácica (4) dor MMII (5) outros

Obs.: _____

VI- NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL

Nº de dias observados	Nº de passos contados	Média de passos por dia

VII – CONSULTA AO PRONTUÁRIO (registro nos últimos 3 meses)

HDL _____

LDL _____

Triglicerídeos _____

Colesterol total _____

Glicemia _____

ANEXO 3

QUESTIONÁRIO RESPIRATÓRIO

Sintomas

1. Você habitualmente tosse ou pigarreia pela manhã? Não(0) Sim(1)
2. Você habitualmente elimina catarro? Não(0) Sim(1)
3. Seu peito chia com frequência? Não(0) Sim(1)
4. O chiado melhora com algum remédio? Não(0) Sim(1)
Você tem falta de ar:
5. **Grau 0** (esperada) – com atividades extraordinárias, tais como correr, carregar cargas pesadas no plano ou cargas leves subindo escadas. Não(0) Sim(1)
6. **Grau 1** (leve) – com atividades maiores, tais como subir ladeira muito inclinada, 2 ou mais andares ou carregando pacote pesado de compras no plano. Não(0) Sim(1)
7. **Grau 2** (moderada) – com atividades moderadas, tais como: subir 1 andar, caminhar depressa no plano, ou carregar cargas leves no plano. Não(0) Sim(1)
8. **Grau 3** (acentuada) – com atividades leves, tais como: tomar banho, andar uma quadra em passo regular. Não(0) Sim(1)
9. **Grau 4** (muito acentuada) – em repouso ou para se vestir ou caminhar poucos passos devagar. Não(0) Sim(1)

Doenças pulmonares

10. Já teve alguma doença pulmonar? Não(0) Sim(1) Qual? _____
11. Tem ou teve asma? Não(0) Sim(1)
12. Toma atualmente remédio para asma? Não(0) Sim(1)
13. Já se submeteu a alguma cirurgia no tórax ou no pulmão? Não(0) Sim(1)
14. Já precisou respirar por aparelho alguma vez? Não(0) Sim(1)

Outras doenças

15. Cardíacas? Não(0) Sim(1)
16. Doenças sistêmicas com possível envolvimento respiratório? Não(0) Sim(1) Qual? _____
17. HIV positivo? Não(0) Sim(1)

História profissional

18. Já trabalhou em ambiente com poeira por um ano ou mais? Não(0) Sim(1) Especifique o trabalho _____

Tabagismo

19. Fuma ou fumou cigarros? Não(0) Sim(1)
20. Com que idade começou a fumar regularmente? aos _____ anos
21. Caso você tenha parado de fumar totalmente, há quanto tempo você parou? Há _____ anos.
22. Quantos cigarros, desde que começou a fumar, você tem fumado por dia? _____
23. Cálculo dos anos-maço. Multiplique o número de anos fumados pelo número de cigarros fumados ao dia/20. _____ anos-maço.

ANEXO 4**ESCALA DE BORG MODIFICADA**

- 0 NENHUMA
- 0,5 MUITO, MUITO LEVE
- 1 MUITO LEVE
- 2 LEVE
- 3 MODERADA
- 4 POUCO INTENSA
- 5 INTENSA
- 6
- 7 MUITO INTENSA
- 8
- 9 MUITO, MUITO INTENSO
- 10 MÁXIMA