



Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO DA MUSCULATURA
INSPIRATÓRIA NAS ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS,
PULMONARES E AUTONÔMICAS EM PACIENTES COM
DPOC.**

ANA LÍDIA DE CARVALHO CUTRIM FRANÇA

São Luís

2018

ANA LÍDIA DE CARVALHO CUTRIM FRANÇA

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO DA MUSCULATURA
INSPIRATÓRIA NAS ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS,
PULMONARES E AUTONÔMICAS EM PACIENTES COM
DPOC.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração : Avaliação clínico laboratorial

Linha de Pesquisa: Estudo de doenças do adulto-
Investigação de Aspectos Clínicos e
Epidemiológicos, Patogêneses e Resposta
Terapêutica das Doenças Crônicas:

Orientador: Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

Co-orientador: Dr.^a Alessandra de Magalhães
Campos Garcia

Coordenador: Dr.^a Maria do Desterro Soares
Brandão

São Luís

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

CARVALHO CUTRIM FRANÇA, ANA LÍDIA.

INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO DA MUSCULATURA INSPIRATÓRIA
NAS ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS, PULMONARES E AUTÔNOMICAS EM
PACIENTES COM DPOC / ANA LÍDIA CARVALHO CUTRIM FRANÇA. -
2018.

83 f.

Coorientador(a): ALESSANDRA DE MAGALHÃES CAMPOS GARCIA.

Orientador(a): CRISTIANO TEIXEIRA MOSTARDA.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
UFMA, 2018.

1. DPOC. 2. Exercício muscular inspiratório. 3.
Sistema nervoso autônomo. 4. Variabilidade da frequência
cardíaca. I. DE MAGALHÃES CAMPOS GARCIA, ALESSANDRA. II.
TEIXEIRA MOSTARDA, CRISTIANO. III. Título.

ANA LÍDIA DE CARVALHO CUTRIM FRANÇA

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO DA MUSCULATURA
INSPIRATÓRIA NAS ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS,
PULMONARES E AUTONÔMICAS EM PACIENTES COM
DPOC.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: 11 / 05 / 2018.

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda (Orientador)

Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a Dr.^a Maria do Desterro Soares Brandão (Examinador)

Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Alcimar Nunes Pinheiro (Examinador)

Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a Dr.^a Flávia Castello Branco Vidal (Examinador)

Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a Dr.^a Alessandra de Magalhães Campos Garcia (Suplente)

Universidade Federal do Maranhão

Dedico esse trabalho aos meus pais, pelo apoio de sempre, aos pacientes do estudo pela disposição prestada e para os quais os resultados são importantes. Dedico também ao grupo de estudo Lacore, sem o qual não finalizaria essa pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus em primeiro lugar, o qual é a minha força e fonte de inspiração. Agradeço a minha família, pais e irmãs que são meu apoio sempre! Ao meu esposo Willker pelo incentivo, compreensão e grande auxílio!

Ao meu orientador professor Dr. Cristiano Teixeira Mostarda e sua esposa Alessandra Mostarda pela oportunidade concedida em dar mais um passo em minha carreira acadêmica.

Agradeço aos amigos que torcem e acreditam no meu trabalho, dentre eles os parceiros de pesquisa Aíla Dias, Guilherme Nogueira pelo grande apoio na fase de coleta de dados. Aos meus colegas da turma treze e grupo de estudo LACORE pelas mãos dispostas a ajudar! Muito obrigada!

A todos os professores do programa PPGSAD que muito contribuíram na minha formação!

Aos Pacientes do programa de Pneumologia do Hospital Universitário Presidente Dutra pela colaboração e carinho. E aos profissionais, dentre eles Dr. Alcimar Nunes, Dr. Alessandra Garcia e Glória Paes pelo apoio mais estreito.

A FAPEMA (Fundação de amparo à pesquisa no Maranhão) pelo auxílio de fomento e incentivo à pesquisa. E também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-CAPES, pelo auxílio de bolsa ao longo do curso;

“O que perdeu a riqueza, nada perdeu;
o que perdeu a saúde, perdeu algo;
o que perdeu a coragem, perdeu tudo”.

François Mauriac

RESUMO

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das principais causas de morte em todo o mundo. As intervenções não farmacológicas tem aumentado com sucesso a qualidade de vida nesses pacientes. Dentre essas intervenções, tem-se o treinamento muscular inspiratório, e nenhum estudo investigou o seu efeito na modulação autonômica em pacientes com DPOC.

Métodos: Dois grupos de pacientes com DPOC (n = 22) compõem o estudo. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para o grupo de treinamento muscular inspiratório (TMI; n = 11) e para o grupo controle (GC; n = 11). A espirometria, a variabilidade da frequência cardíaca e o teste de caminhada de 6 minutos foram feitos antes e após um protocolo de 12 semanas de TMI a 30% da pressão inspiratória máxima (PIM) e, no grupo controle. **Resultados:** A variabilidade da frequência cardíaca aumentou no domínio do tempo, conforme expresso por SDNN, RMSSD, variabilidade total, SD1, SD2 e HF (ms²) no grupo TMI comparado ao grupo controle. Além disso, o TMI aumentou a distância de caminhada de 6 minutos e o consumo máximo de oxigênio. Não foram encontradas alterações nos volumes de espirometria em ambos os grupos. **Conclusão:** 12 weeks of training at 30% of maximal inspiratory pressure (PIM) increased heart rate variability and exercise tolerance in patients with COPD.

Palavras-chave: exercício muscular inspiratório, sistema nervoso autônomo, variabilidade da frequência cardíaca, DPOC.

ABSTRACT

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is one of the leading causes of death worldwide. Non-pharmacological interventions have successfully increased quality of life in these patients. Among these interventions, there is inspiratory muscle training, and no study has investigated its effect on autonomic modulation in patients with COPD. **Methods:** Two groups (n=22) of COPD patients joined the study. The patients were randomly assigned to the inspiratory muscle training group (IMT; n=11) and to a control group (CG; n=11). Spirometry, heart rate variability and the 6-minute walking test (6MWT) were made before and after a protocol of 12 weeks of IMT at 30% of the maximal inspiratory pressure (MIP) and, on the control group. **Results:** Heart rate variability increased in the time domain, as expressed by SDNN, RMSSD, Total variability, SD1, SD2 and HF (ms^2) in the IMT group versus control group. Also, the IMT increased the 6MWT distance and the peak oxygen consumption. No changes in the spirometry volumes were found in both groups. **Conclusion:** 12 weeks of IMT at 30% of the MIP increased heart rate variability and exercise tolerance in COPD patients.

Keywords: Inspiratory muscle exercise, autonomic nervous system, heart rate variability, COPD.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Principais causas de morte no ano de 2001 no Brasil	21
Tabela 2-	Efeitos metabólicos e hemodinâmicos do TMI nos grupos controle e TMI	46
Tabela 3-	Efeitos respiratórios do TMI no controle e grupos TMI	46
Tabela 4-	Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência nos grupos controle e TMI	47

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Classificação da DPOC segundo os sintomas e exacerbações	19
Figura 2-	Respostas ventilatórias e circulatórias e interação de diversos reflexos	27
Figura 3-	Metaborreflexo inspiratório ativado durante o trabalho muscular inspiratório fatigante pelo acúmulo de metabólitos	32
Figura 4-	Pressões Respiratórias em Pacientes com DPOC	48
Figura 5-	Variabilidade da frequência Cardíaca em Pacientes com DPOC	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCP	American College of Chest Physicians
AACVPR	Associação Americana de Reabilitação Cardiovascular e Pulmonar
AF	Alta frequência
AVD's	Atividades da Vida Diária
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CVF	Capacidade vital forçada
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência Cardíaca
FMI	Fraqueza muscular inspiratória
IC	Insuficiência cardíaca
EMI	Exercício muscular inspiratório
TMI	Treinamento da Musculatura Inspiratória
PA	Pressão Arterial
PaCO ₂	Pressão Parcial de Gás carbônico no sangue arterial
PEM	Pressão Expiratória Máxima
PIM	Pressão Inspiratória Máxima
RSA	Arritmia Sinusal Respiratória
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
FCR	Recuperação da Frequência Cardíaca
TMR	Treinamento da Musculatura Respiratória
TMI	Treinamento da Musculatura Inspiratória
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF	Volume Expiratório Forçado
VMT	Treinamento muscular ventilatório
VO ₂ max	Consumo de oxigênio máximo

Sumário

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	OBJETIVOS	16
3.	REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1	Definição e Principais Achados Clínicos	17
3.2	Dados Epidemiológicos	20
3.3	DPOC e Comorbidades	21
3.4	DPOC e Fraqueza Muscular Respiratória	24
3.5	Treinamento Muscular Inspiratório	28
4.	ARTIGO SUBMETIDO	34
5.	CONCLUSÕES	50
	REFERÊNCIAS	51
	APÊNDICES	61
	ANEXOS	63

1. INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida e, conseqüentemente, da longevidade, a população mundial envelhece. Assim, as chamadas doenças crônico-degenerativas passaram a ser vistas com mais frequência, paralelas ao envelhecimento da população e, com isto, aumentando sua prevalência. Dentre estas doenças destacam-se as pneumopatias, o diabetes mellitus, a osteoporose e as doenças cardiovasculares.

As doenças pulmonares crônicas englobam, notadamente, a fibrose pulmonar e as doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC), incluindo aqui, conjuntamente, o enfisema pulmonar e a bronquite crônica, estas se caracterizam por inflamação das vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar. Entre os mecanismos responsáveis por estas alterações estão o desequilíbrio redox e aumento de citocinas pro-inflamatórias no pulmão e sistêmico (Leon *et al.*, 2005).

A bronquite crônica e o enfisema pulmonar são, em sua quase totalidade, doenças secundárias ao hábito de fumar os produtos derivados do tabaco, sejam eles cigarros, cachimbos ou charutos. O tabagismo tem se mantido como verdadeira pandemia mundial, com elevado número de mortes e incapacidades na população. (Halbert *et al.*, 2006; Stjepanovic *et al.*, 2016)

As manifestações de patologias tardias, como as citadas acima, e suas conseqüências do hábito tabágico, as quais acarretam, em quadros clínicos caracterizados por tosse crônica, produção de secreção e dificuldade respiratória progressiva, como também progressiva limitação para as atividades diárias, terminando em insuficiência respiratória crônica e morte. (Lacasse *et al.*, 2005; Chhabra e Dash, 2014)

A DPOC é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Estima-se que em 2020, será a terceira maior causa de morte no mundo. Além disso, está diretamente relacionada ao desenvolvimento do desequilíbrio autonômico, fraqueza muscular, aterosclerose e complicações cardiovasculares. (Gestil *et al.*, 2010; Mazzuco *et al.*, 2015)

O desequilíbrio autonômico representa um indicativo de comprometimento na saúde, representado pela mudança nos padrões da variabilidade da frequência cardíaca, uma baixa VFC é indicativo de adaptação anormal e insuficiente do SNA (Vanderlei *et al.*, 2009)

Comprometimento da sensibilidade dos reflexos autonômicos, com o aumento do tônus simpático e /ou perda do tônus parassimpático, tem sido considerado importantes fatores de risco para a morbidade e mortalidade cardíaca. (Gunduz *et al.*,2009; Thayer *et al*, 2010)

De fato as doenças cardiovasculares contribuem como fatores independentes de maior morbidade e mortalidade em pacientes com DPOC. Estudos tem demonstrado que as doenças cardiovasculares podem ser responsáveis pelo maior número de internações, assim como, por 25% de mortalidades nestes pacientes (Choudhury *et al.*, 2014)

Pacientes com DPOC apresentam alterações funcionais da modulação autonômica cardíaca como redução da sensibilidade barorreflexa, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), redução da arritmia sinusal respiratória (RSA), aumento na atividade nervosa simpática muscular e diminuição da recuperação da frequência cardíaca (FCR) após o exercício. (Lacasse *et al.*, 2005) Adicionalmente pacientes que apresentam hipoxemia apresentam alterações em quimiorreflexos periféricos e apresentam aumento da atividade simpática (Mello *et al.*, 2012).

O sistema nervoso autônomo (SNA) tem sido reconhecido por regular múltiplos processos fisiológicos, entre outros fatores, é responsável por ajustar a frequência cardíaca, pressão arterial, secreção gastrointestinal, regulação da temperatura, constrição reflexo vagal mediada do músculo liso das vias aéreas, secreção a partir de glândulas submucosas, permeabilidade capilar, fluxo sanguíneo no brônquica, circulação, respostas cardiovasculares ao exercício e liberação de mediadores a partir de mastócitos e outras células inflamatórias.(Goldstein *et al.*, 2002)

Outra variável muito afetada na DPOC é o volume expiratório forçado. O volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF), também é conhecido por ser um preditor, independente de complicações cardiovasculares, em pacientes com DPOC (Celli *et al.*, 2008). Entretanto, estudos mostram que uma redução de 10% no VEF pode contribuir em 20% para eventos coronarianos não fatais e 28% para um aumento de mortalidade por doenças cardiovascular em pacientes com DPOC classificada como leve a moderada (Hole *et al.*, 1996). Uma redução moderada do volume expiratório multiplica o risco de morbidade cardiovascular e morte súbita em 2 a 3 vezes, independente de outros fatores.

Pacientes com DPOC apresentam também fraqueza da musculatura respiratória. (Lacasse *et al.*, 2005; Leidy *et al.*, 2014) A principal causa da fraqueza da musculatura inspiratória é a hiperinsuflação pulmonar, que deprime a cúpula do diafragma acarretando em encurtamento das fibras e alterações geométricas dos músculos intercostais.(Braga *et al.*, 2017) Como tratamento o exercício da musculatura respiratória tem se tornado uma estratégia interessante (Miranda *et al.*, 2011), visto que este fato colabora para que estes pacientes tenham dissincronia da musculatura respiratória, acompanhado de um padrão respiratório rápido e superficial em determinadas atividades básicas como amarrar um sapato, escovar os dentes, etc.

Os efeitos benéficos do treinamento muscular inspiratório (TMI) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica têm sido extensivamente descritos. (Berry *et al.*, 1996; Weiner *et al.*, 2000; Riera *et al.*, 2001) Além disso, a TMI pode ser uma importante estratégia terapêutica para melhorar o controle autonômico cardíaco em hipertensos e a atividade simpática periférica em pacientes com insuficiência cardíaca, aumentando a sua capacidade funcional e qualidade de vida global (Man *et al.*, 2003). No entanto, os efeitos do exercício da musculatura inspiratória no controle autonômico cardiovascular em pacientes com DPOC têm sido pouco explorados.

Uma vez que os pacientes com DPOC apresentam um risco elevado de desenvolver doenças cardiovasculares, particularmente aqueles intimamente associados com as mudanças no controle autonômico cardíaco, O objetivo deste trabalho é investigar se o treinamento da musculatura respiratória contribui para efeitos benéficos na modulação autonômica cardíaca e sensibilidade barorreflexa e assim, poderá ser de grande importância para condutas futuras no tratamento crônico destes pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

O Objetivo deste trabalho é avaliar a influência do treinamento da musculatura respiratória nas alterações hemodinâmicas, pulmonares e autonômicas em pacientes com DPOC.

2.2 Específicos

- ✓ Avaliar função pulmonar através das pressões respiratórias máximas e da espirometria
- ✓ Avaliar capacidade cardiorrespiratória
- ✓ Avaliar função autonômica através da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Definição e Principais Achados Clínicos

A DPOC é uma doença caracterizada pela presença de limitação ao fluxo aéreo decorrente de bronquite crônica ou enfisema. Essa obstrução, geralmente, evolui de maneira lenta e progressiva, é irreversível ou parcialmente reversível e está associada à resposta inflamatória do pulmão a partículas ou gases nocivos. (O'donnell, 2006; O'donnell e Webb, 2008; Vestbo *et al.*, 2013)

Segundo *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD* “A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença evitável e tratável, com alguns efeitos extrapulmonares importantes que podem contribuir para um agravamento em alguns pacientes. Seu componente pulmonar é caracterizado pela limitação do fluxo aéreo, geralmente progressiva, não totalmente reversível, e associada a uma resposta inflamatória anormal do pulmão, causada predominantemente pelo tabagismo, e inalação de partículas ou gases nocivos” (Lapperre *et al.*, 2007; Committee, 2012), que causam inflamação nos brônquios e nos alvéolos. A inflamação causa grande edema e produção de muco, dificultando a entrada e saída de ar das vias aéreas. Dessa maneira, a maioria dos portadores de DPOC costuma ter falta de ar e tosse diariamente.

Dentre os fatores de risco para DPOC de fatores externos tem-se o tabagismo, poeira ocupacional, irritantes químicos, fumaça de lenha, infecções respiratórias graves na infância e condição sócio econômica. A exposição passiva à fumaça do cigarro também contribui para sintomas respiratórios e para a DPOC. (O'donnell, 2006; O'donnell e Webb, 2008; Committee, 2012; Vestbo *et al.*, 2013)

Dentre os sintomas que acometem os pacientes com DPOC tem-se a tosse, que é o sintoma mais encontrado, pode ser diária ou intermitente e pode preceder a dispnéia ou aparecer simultaneamente a ela. A dispnéia é o principal sintoma associado à incapacidade, redução da qualidade de vida e pior prognóstico. É geralmente progressiva com a evolução da doença. Muitos pacientes só referem dispneia numa fase mais avançada da doença, pois atribui parte da incapacidade física ao envelhecimento e à falta de condicionamento físico. (O'donnell, 2006; O'donnell e Webb, 2008; Committee, 2012; Vestbo *et al.*, 2013)

Um diagnóstico de DPOC deve ser levado em consideração em qualquer

indivíduo que apresente sintomas característicos e uma história de exposição aos fatores de risco para a doença, especialmente à fumaça de cigarro. O padrão ouro no diagnóstico da DPOC é a espirometria. Os resultados da espirometria são expressos como percentual do previsto, usando valores normais apropriados ao sexo, idade e altura da pessoa. Pacientes com DPOC apresentam uma diminuição no VEF_1 e na relação VEF_1 / CVF . O grau de anormalidade espirométrica geralmente reflete a gravidade da DPOC, tanto os sintomas quanto a espirometria devem ser considerados na estratégia de tratamento em cada paciente. A relação fixa pós broncodilatador entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) de 0,7 é usada para definir a presença de limitação do fluxo aéreo (Agusti *et al.*, 2013). A gravidade da doença, com base no VEF_1 , é estratificada em quatro estágios: doença leve ou estágio 1 ($VEF_1 \geq 80\%$), moderada ou estágio 2 ($VEF_1 \geq 50$ e menor que 80%), grave ou estágio 3 ($VEF_1 \geq 30$ e menor que 80% ,) e muito grave ou estágio 4 ($VEF_1 < 30\%$) (Vestbo *et al.*, 2013).

Os sintomas são uma das formas de diagnosticar a doença, pois, segundo a segunda revisão do consenso GOLD em 2011 (Vestbo *et al.*, 2013), as exacerbações e comorbidades foram introduzidas para a definição da DPOC de acordo com a contribuição para a gravidade da doença nos pacientes. Um novo sistema multidimensional para a avaliação e gestão da doença foi introduzido. Pela primeira vez, foi recomendado que fatores além do VEF_1 devem ser incluídos na avaliação da DPOC. A abordagem proposta consiste em uma combinação do grau de limitação do fluxo aéreo, o impacto da doença percebido pelo paciente e a frequência de exacerbação, refletindo melhor a complexidade da DPOC do que a análise unidimensional até então proposta. Essas análises têm aumentado significativamente a compreensão da distribuição, característica, estabilidade ao longo do tempo e relacionamento com resultados para o novo GOLD em categorias A, B, C e D (Franssen e Han, 2013). (Figura 1)

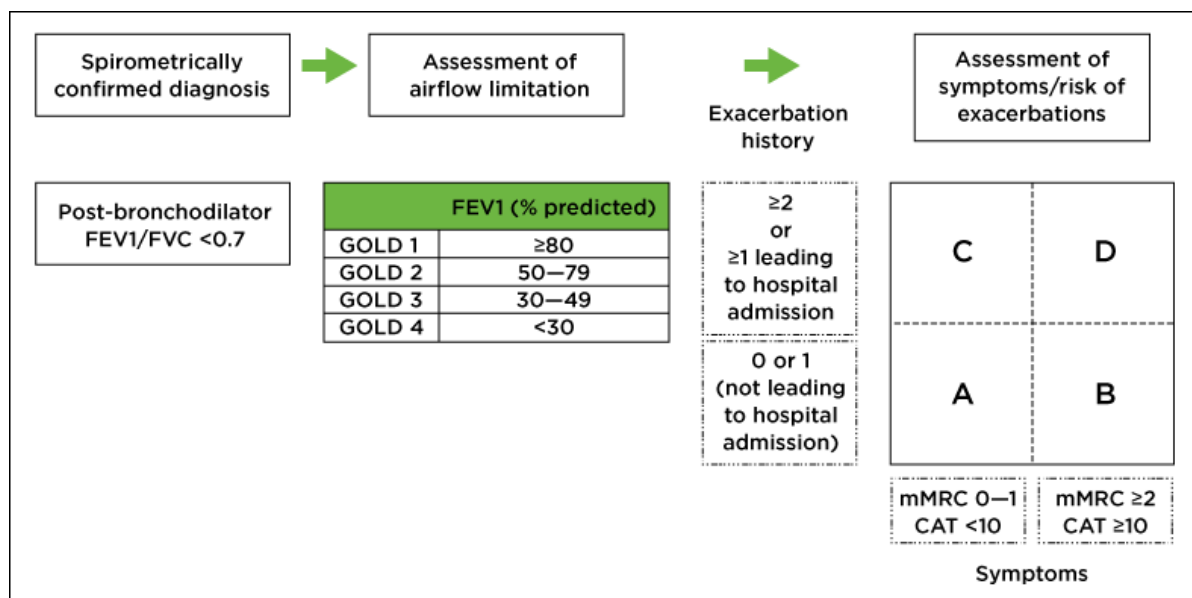


Figura 1: Respostas ventilatórias e circulatórias e interação de diversos reflexos.

A compreensão do impacto da DPOC em um paciente individual combina a avaliação sintomática com a classificação espirométrica do paciente e / ou risco de exacerbações. O número fornece informações sobre a gravidade da limitação do fluxo aéreo (grau 1 a 4), enquanto a letra (grupo A a D) fornece informações sobre a carga de sintomas e o risco de exacerbação que podem ser usados para guiar a terapia. (Franssen e Han, 2013)

Tornou-se claro que a distribuição das diferentes categorias depende da população estudada e que a classificação pode realmente mudar ao longo do tempo, assim como as comorbidades são predominantemente presentes nos grupos com altos sintomas B e D. Além disso, os resultados destes estudos recentes indicam claramente que a nova categorização A-D não reflete necessariamente um aumento linear na gravidade da doença, e que o risco de hospitalização e de mortalidade é semelhante nos grupos B (altos sintomas e baixo risco) e C (baixos sintomas e alto risco) (Agusti *et al.*, 2013).

Baseado no conhecimento atual sobre a avaliação da DPOC é provavelmente seguro concluir que a apresentação clínica e o curso da DPOC são muito heterogêneos de serem capturados por um número limitado de variáveis em duas dimensões. De fato, foi demonstrado recentemente que existe uma considerável heterogeneidade dentro de uma população de pacientes do grupo D (Sillen *et al.*, 2013).

Uma das manifestações clínicas importantes da doença, a dispneia, é que

costuma se apresentar aos grandes esforços quando o VEF1 se reduz para cerca de 50% do previsto (O'donnell *et al.*, 1997). Com a evolução da doença a dispneia aumenta progressivamente, estando presente durante pequenos esforços, comprometendo as atividades da vida diária (AVD's) e posteriormente se manifestando até no repouso.

3.2. Dados Epidemiológicos

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica vem tendo um grande destaque no meio médico nos últimos anos em vista da tomada de consciência da sua importância como fator de morbidade e mortalidade. A prevalência da DPOC ainda está em ascensão, ela está entre as doenças com maior índice de morbidade e mortalidade no mundo (Pauwels *et al.*, 2001).

No mundo estima-se que a cada ano morrem mais de 5 milhões de pessoas vítimas dos resultados de doenças relacionadas ao tabagismo (Organization, 2011). A maior morbidade e mortalidade em fumantes estão relacionadas à prevalência de doenças cardiovasculares e suas complicações, como, doença vascular, hipertensão, infarto do miocárdio, angina instável e morte súbita (Rodrigues *et al.*, 2013).

No Brasil, ela já ocupa a 5ª posição em causa de morte e 290 mil pacientes são internados anualmente, trazendo um gasto enorme ao Sistema de Saúde do país. Tão importante quanto os gastos diretos são os gastos indiretos, computados como dias perdidos de trabalho, aposentadorias precoces, morte prematura e sofrimento familiar e social (Committee, 2012).

De acordo com o II Consenso Brasileiro Sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (IICBDPOC) da Sociedade Brasileira de Pneumologia (2004), em relação à morbidade, a DPOC, em 2003, foi a quinta maior causa de internamento no sistema público de saúde do Brasil, em maiores de 40 anos, com 196.698 internações e gasto aproximado de 72 milhões de reais. Já em relação à mortalidade, no Brasil vem ocorrendo um aumento do número de óbitos por DPOC nos últimos 20 anos, em ambos os sexos, tendo a taxa de mortalidade passada de 7,88 em cada 100.000 habitantes na década de 1980, para 19,04 em cada 100.000 habitantes na década de 1990, com um crescimento de 340%. Nos últimos anos a DPOC vem ocupando da 4ª à 7ª posição entre as principais causas de morte no Brasil. (Tabela 1).

Tabela 1 : Principais causas de morte no ano de 2001 no Brasil.

Principais causas de morte no ano de 2001 no Brasil	Número de mortes
Câncer	114.650
Acidente vascular cerebral	82.769
Infarto do miocárdio	76.909
Outras doenças cardíacas	54.230
Acidentes e homicídios	39.289
DPOC	33.833
Diabetes	33.707

Dados retirados do II Consenso Brasileiro Sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (IICBDPOC) da Sociedade Brasileira de Pneumologia (2004).

Entretanto, acredita-se que estes dados possam estar subestimados, pois a DPOC muitas vezes está entre as comorbidades ao invés de ser a causa subjacente do óbito dos pacientes portadores da doença (Ries *et al.*, 2007).

3.3. DPOC e Comorbidades

Apesar do comprometimento no sistema respiratório predominar, a DPOC é considerada uma doença de ordem sistêmica, com alterações do humor, alterações nutricionais e perda de peso, depleção dos tecidos orgânicos e perda de massa muscular. Essas alterações comprometem a função muscular periférica, diminuem a tolerância ao exercício e estão associadas a um pior prognóstico (Pauwels *et al.*, 2001; Castagna *et al.*, 2007).

A DPOC, segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia (2004), produz consequências sistêmicas significativas. O processo inflamatório crônico pode produzir alterações dos brônquios (bronquite crônica), bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e parênquima pulmonar (enfisema pulmonar). A predominância destas alterações é variável em cada indivíduo, tendo relação com os sintomas apresentados. Entre outras consequências sistêmicas, destacam-se as mudanças nos níveis de estresse oxidativo, ativação de células inflamatórias, alterações nutricionais e na composição corporal, assim como, comprometimentos osteoarticulares, cardiovasculares e no sistema nervoso. Inclusive, a limitação ao exercício não está condicionada somente as alterações respiratórias, dispnéia e hiperinsuflação dinâmica, mas também com a disfunção muscular esquelética (Gosselink *et al.*, 1996; Wouters, 2002; Agustí *et al.*, 2003).

A doença cardiovascular é uma causa frequente de morte em indivíduos com DPOC, ocasionada muitas vezes por doença arterial coronariana. A insuficiência ventricular esquerda e arritmias são relatadas com frequência na DPOC (Mannino *et al.*, 2008).

Além do acometimento pulmonar, amplamente conhecido como consequência da DPOC, eventos cardiovasculares como a neuropatia autonômica são comumente observados nessa população (Volterrani *et al.*, 1994; Chhabra e De, 2005). No estudo de Pantoni *et al.* (Pantoni *et al.*, 2007), foi possível observar que tanto a atividade simpática quanto a parassimpática (em unidades absolutas) estão reduzidas nos portadores de DPOC. A redução das respostas autonômicas, durante a mudança postural, reflete prejuízos da sensibilidade barorreflexa e redução da atividade vagal sobre o nodo sinusal, consequentemente menor resposta a variação da frequência cardíaca momento a momento. Variações no comportamento da resposta autonômica frente à FC, definidas como variabilidade da frequência cardíaca (VFC), são normais e esperadas e indicam a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, dentre eles, respiração, exercício físico, estresse mental, alterações hemodinâmicas e metabólicas, sono etc., bem como em compensar desordens induzidas por doenças (Vanderlei *et al.*, 2009). Porém, mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde. Estudos prévios têm demonstrado que esses pacientes apresentam diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), com aumento da atividade simpática em repouso (Volterrani *et al.*, 1994;

Chhabra e De, 2005). A elevação da atividade simpática e consequente redução da atividade parassimpática estão relacionadas com a fisiopatologia de algumas doenças como, por exemplo, arritmias e um risco elevado de mortalidade (Yildiz *et al.*, 2002; Tükek *et al.*, 2003; Sztajzel, 2004; Chrysostomakis *et al.*, 2006).

Alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Assim, a elevação da modulação parassimpática induz uma estabilidade elétrica do coração, ao passo que a atividade simpática elevada aumenta a vulnerabilidade do coração e o risco de eventos cardiovasculares (Brunetto *et al.*, 2005).

Em pacientes portadores de DPOC, têm sido descritas, na literatura, alterações autonômicas, avaliadas pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) destes pacientes. A VFC se encontra alterada na DPOC (Pantoni *et al.*, 2007), sendo que os ajustes autonômicos anormais da função cardíaca, refletidos por alterações na VFC, podem estar relacionados com a gravidade da doença. As desordens da função autonômica do coração podem propiciar o aparecimento de arritmias nesses pacientes (Tükek *et al.*, 2003). Outros estudos mostraram que pacientes portadores de DPOC possuem controle autonômico anormal da função cardíaca, representado por alterações na VFC (Pantoni *et al.*, 2007; Paschoal e Petrelluzzi, 2012), bem como da função pulmonar e do tônus brônquico.

Adicionalmente, a literatura tem demonstrado que a redução dos índices de variabilidade tem estreita relação com o aparecimento de arritmias e aumento da incidência de morte súbita (Hayano *et al.*, 1999).

Os pacientes com DPOC apresentam alterações relacionadas com a arquitetura e função do sistema musculoesquelético (Gosselink *et al.*, 1996). A atrofia pela inatividade física pode estar presente na DPOC, sendo os músculos dos membros inferiores os mais acometidos. Em pacientes com a doença, independentemente da perda de massa muscular, foi relatada uma diminuição nas fibras de contração lenta do tipo 1 e aumento relativo das fibras do tipo 2, indicando um desvio relativo da capacidade oxidativa para a via glicolítica (Wouters, 2002).

Pacientes com DPOC moderada a grave, em comparação com indivíduos saudáveis, apresentam redução importante das atividades físicas, um gasto energético maior no desempenho das atividades e um menor consumo máximo de oxigênio (VO₂max) (Pitta *et al.*, 2005). Esta redução do VO₂max ocorre devido a três fatores: limitação cardiovascular, limitação respiratória, incluindo fatores de

mecânica ventilatória e troca de gases e fatores periféricos, referentes ao descondicionamento muscular (Chiappa *et al.*, 2009; Garcia-Aymerich *et al.*, 2009).

3.4. DPOC e Fraqueza Muscular Respiratória

Aparentemente, o transporte de oxigênio pode ser prejudicado devido a alterações nas trocas gasosas pulmonares, resultando em diminuição da saturação de hemoglobina (Maltais *et al.*, 2001). A hiperinsuflação induzida pela limitação do fluxo expiratório e maior trabalho muscular respiratório, contribuem para a fadiga muscular inspiratória e/ou expiratória (Polkey, Kyroussis, Mills, *et al.*, 1996). Apesar das deficiências de função pulmonar, que tradicionalmente têm sido identificadas como um fator-chave na gênese da baixa tolerância ao exercício nestes pacientes (O'donnell e Webb, 2008), considerável atenção tem sido dada ao papel das mudanças sistêmicas, principalmente a disfunção muscular esquelética, como um elemento importante neste processo (Petrovic *et al.*, 2012; Vestbo *et al.*, 2013). Essa disfunção do músculo esquelético na DPOC indica uma série de mudanças na estrutura e função, levando à diminuição da força e anormalidades no metabolismo energético durante o exercício (Gosselink *et al.*, 1996).

A intolerância ao exercício é característica marcante na DPOC (Wehrmeister *et al.*, 2011; Vestbo *et al.*, 2013). Apesar de a disfunção pulmonar ser apontada como causa principal desta característica da doença, novos estudos têm comprovado que alterações sistêmicas, como as disfunções na musculatura esquelética, que envolvem uma série de alterações na estrutura e função dos músculos esqueléticos, manifestando-se em menos força, ou diga-se fraqueza muscular esquelética e também anormalidades no metabolismo energético durante o esforço (Nici, 2000; O'donnell, 2001).

Estudos que utilizaram biópsias musculares entre doentes pulmonares e pessoas saudáveis comprovaram determinadas diferenças nessas estruturas pulmonares e conseqüentemente também nas funções pulmonares, entre elas alteração na distribuição e composição das fibras musculares, como menor percentual de fibras do tipo I (Whittom *et al.*, 1998; Allaire *et al.*, 2004; Richardson *et al.*, 2004), diminuição nos níveis de mioglobina (Möller *et al.*, 1984), diminuição na capilarização muscular, redução na razão capilar/mitocôndria (Jobin *et al.*, 1998).

Existe uma diminuição na capacidade oxidativa muscular nos pacientes com DPOC (Kutsuzawa *et al.*, 1882; Tada *et al.*, 1992), por isso é comum se verificar como característica desta doença fadiga muscular precoce no exercício (Wehrmeister *et al.*, 2011; Vestbo *et al.*, 2013). Tada e colaboradores (Tada *et al.*, 1992) mostraram que existe uma queda prematura no pH intracelular durante o exercício concomitante à diminuição da fosfocreatina, estes são indicativos de disfunção na fosforilação oxidativa e ativação precoce da glicólise anaeróbica nos pacientes com DPOC.

Durante o esforço ou exercício essas características de alteração na musculatura esquelética manifestam-se de forma mais importante. No exercício dinâmico tem sido sugerido que existe acidose láctica prematura nos pacientes com DPOC e que isso seja respondido por uma série de mecanismos, entre elas o menor aporte de oxigênio para a musculatura ou a menor eficiência do metabolismo oxidativo muscular (Maltais *et al.*, 1996).

Embora as alterações intrínsecas no metabolismo energético estejam bem documentadas nos pacientes com DPOC (Allaire *et al.*, 2004), como mostrado pela diminuição expressiva de enzimas mitocondriais associadas ao metabolismo oxidativo, o papel do aporte de O₂ na determinação das respostas metabólicas parece relativamente controverso (Maltais *et al.*, 1998; Simon *et al.*, 2001; Richardson *et al.*, 2004). Autores especulam que haja estabilização do consumo de oxigênio das pernas em exercício nos pacientes com DPOC, e que isso seria explicado por alteração na distribuição do débito cardíaco durante o esforço (Simon *et al.*, 2001). Harms e colaboradores (Harms *et al.*, 1997; Harms *et al.*, 1998) hipotetizam que o trabalho ventilatório aumentado no exercício nos pacientes com DPOC provoquem um efeito de "roubo do fluxo sanguíneo" ou seja maior direcionamento para musculatura ventilatória, e assim comprometendo o aporte de O₂ nos músculos locomotores em atividade.

Mais estudos são necessários para elucidação do comportamento hemodinâmico nos músculos periféricos e como funciona a interação entre demandas perfusionais entre músculos respiratórios e locomotores.

No que tange aspectos neuro-humorais foi demonstrado que pacientes com DPOC e hipoxemia apresentam atividade nervosa simpática para o músculo duas vezes maior que indivíduos saudáveis (Heindl *et al.*, 2001), bem como aumento da atividade simpática sistêmica (Hofford *et al.*, 1990; Van Helvoort *et al.*, 2005). Além

disso, quanto à análise da variabilidade da frequência cardíaca, os pacientes apresentam diminuição da atividade parassimpática concomitante com aumento da atividade simpática cardíaca (Stewart *et al.*, 1991; Volterrani *et al.*, 1994).

A origem dessas alterações no sistema nervoso autônomo parece ser multifatorial (Andreas *et al.*, 2005), mas tem sugerido que a hipoxemia crônica e as alterações nos reflexos excitatórios contribuem importantemente para esta disfunção (Heindl *et al.*, 2001). Está bem documentado que pacientes com DPOC apresentam disfunção do baroreflexo arterial (Patakas *et al.*, 1982; Bartels *et al.*, 2000; Costes *et al.*, 2004) e existem outros estudos que indicaram que esta disfunção é parcialmente reversível pela suplementação de oxigênio e pelo treinamento aeróbio (Costes *et al.*, 2004). (Figura 2)

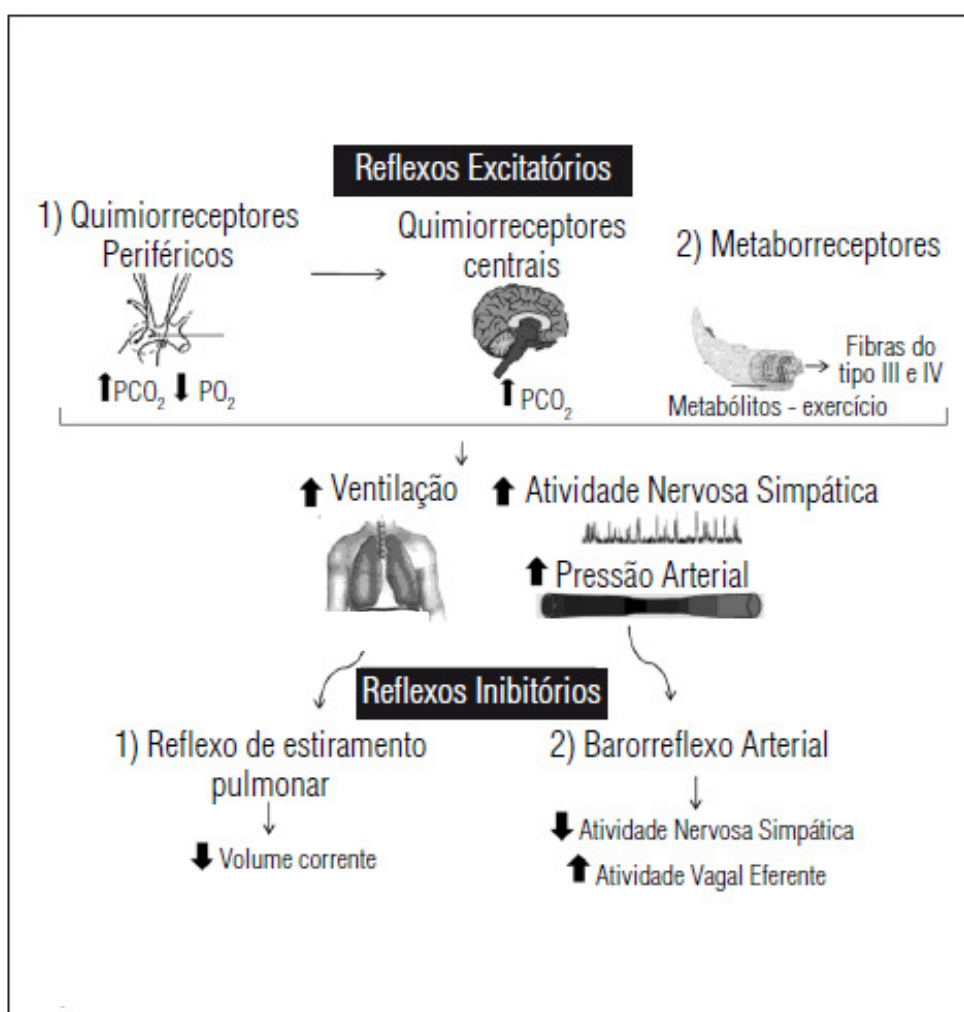


Figura 2: Respostas ventilatórias e circulatórias e interação de diversos reflexos.

Os ajustes das respostas ventilatórias e circulatórias dependem da interação de diversos reflexos. Os principais reflexos excitatórios incluem o quimiorreflexo central e o quimiorreflexo periférico estimulados pelas mudanças nas pressões parciais de CO_2 e O_2 , respectivamente, bem como o metaborreflexo muscular ativado pelo acúmulo de metabólitos durante o exercício. Esses induzem aumento na ventilação e vasoconstrição adrenérgica que eleva a pressão arterial. O aumento da ventilação estimula receptores de estiramento pulmonar, impedindo o aumento adicional no volume inspiratório, enquanto o aumento da pressão arterial estimula os barorreceptores que reduzem a atividade nervosa simpática e elevam a atividade vagal eferente, reduzindo a pressão arterial. Fonte: (Ribeiro *et al.*, 2012)

3.5. Treinamento Muscular Inspiratório

Semelhante à musculatura esquelética, a disfunção também pode afetar a musculatura inspiratória. Um grande número de pacientes com DPOC podem apresentar fraqueza muscular inspiratória (FMI) com pressão inspiratória máxima (PI_{max} <60-70%) do valor previsto (Gosselink *et al.*, 2011), além da hiperinsuflação que contribuem de forma sinérgica para tolerância prejudicada ao exercício e dispnéia (Koppers *et al.*, 2006; Gosselink *et al.*, 2011).

O Treinamento da musculatura respiratória (TMR) tem sido muito utilizado como uma intervenção isolada ou como integrante da reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC. Interessantemente, o TMR é largamente difundido na literatura em várias situações em função de seus benefícios sobre a função da musculatura ventilatória e tolerância ao exercício. No entanto, têm-se discutido o real benefício do aumento da força muscular inspiratória em pacientes com DPOC. Parte dos pacientes com DPOC apresentam fraqueza muscular inspiratória (FMI) (Polkey, Kyroussis, Hamnegard, *et al.*, 1996), o que contribui para o surgimento da hipercapnia e dispneia, dessaturação noturna (Heijdra *et al.*, 1995) e redução da distância caminhada (Gosselink *et al.*, 1996).

Os efeitos do TMR são bem definidos, especialmente o seu efeito sobre a força da musculatura inspiratória e redução da dispneia. Gosselink *et al.* (Gosselink *et al.*, 2011) publicaram uma importante metanálise de TMR em pacientes com DPOC, onde incluíram 32 estudos. Os autores encontraram melhora significativa na força muscular inspiratória (13 cm H₂O) e resistência (261 segundos), capacidade funcional avaliada através do teste de caminhada de 6 minutos (aumento de 32m), dispneia (2,8 pontos) e qualidade de vida (3,8 pontos).

Recentemente, Petrovic *et al.* (Petrovic *et al.*, 2012) avaliaram a eficácia do TMR sobre a hiperinsuflação dinâmica em pacientes com DPOC. Como de acordo com a literatura, os autores encontraram um significativo aumento da PI max (14cm H₂O) e aumento da tolerância ao exercício (119 segundos) em comparação com o grupo controle. Interessantemente, os autores identificaram um aumento da fração inspirada, que é a relação entre a capacidade inspiratória e a capacidade pulmonar total, indicativo de redução da hiperinsuflação dinâmica.

O treinamento da musculatura respiratória, que impõe uma resistência para a musculatura, demonstrou efeitos benéficos em paciente para habilitar a função dos

músculos específicos a realizarem com maior facilidade a função para a qual são destinados, tanto força muscular quanto resistência muscular respiratória (Sasaki *et al.*, 2005; Ferreira *et al.*, 2013).

Em relação aos mecanismos por trás dos efeitos do aumento da força muscular ventilatória na capacidade de exercício e dispnéia em pacientes com doença respiratória, Wanke *et al.* (Wanke *et al.*, 1994) sugeriram que o condicionamento dos músculos respiratórios poderia permitir que os pacientes tolerassem níveis mais elevados de PaCO₂ e o melhor desempenho muscular inspiratório poderia aumentar a eficácia ventilatória para o espaço morto fisiológico / volume corrente. Além disso, Larson (Larson *et al.*, 1988) e outros sugeriram que o treinamento da musculatura inspiratória (TMI) poderia dessensibilizar os pacientes para temer a dispneia, enquanto Preusser *et al.* (Preusser *et al.*, 1994) considerou que TMI poderia melhorar a limitação ventilatória durante exercícios de resistência em pacientes.

Por sua vez, os exercícios musculares respiratórios são uma estratégia não farmacológica amplamente utilizada para melhorar a capacidade funcional em várias condições associadas à insuficiência muscular respiratória, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (Petrovic *et al.*, 2012), insuficiência cardíaca crônica (Mello *et al.*, 2012) e hipertensão (Ferreira *et al.*, 2013), juntamente com outras condições associadas ao envelhecimento (Aznar-Lain *et al.*, 2007). Além disso, os estudos demonstraram efeitos benéficos do exercício muscular inspiratório (EMI) na função autonômica cardíaca, indicada por modulação simpática reduzida e aumento da modulação vagal em jovens fumantes (Rodrigues *et al.*, 2013), bem como hipertensos (Ferreira *et al.*, 2013) e pacientes com insuficiência cardíaca (Mello *et al.*, 2012).

Um estudo recente mostra que a força muscular inspiratória também está associada com medidas hemodinâmicas centrais em repouso, incluindo o débito cardíaco, a pressão arterial média pulmonar e a resistência vascular pulmonar de pacientes com Insuficiência cardíaca (IC). Por fim, a força da musculatura inspiratória, avaliada pela PImáx, apresenta um impacto independente no prognóstico de pacientes com IC (Meyer *et al.*, 2001; Frankenstein *et al.*, 2009).

No estudo de Mello (Mello *et al.*, 2012) descobriram que o treinamento muscular inspiratório (TMI) aumentou substancialmente a capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca, como avaliados pelo pico VO₂ e a razão V_E /

VO₂. Atribuíram a isto um possível mecanismo, que o TMI melhora a perfusão dos músculos esqueléticos, resultando em redução da miopatia em pacientes com insuficiência cardíaca, porque é bem aceito que, pelo menos em parte, a intolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca é devido a alterações na periferia do músculo esquelético (Lunde *et al.*, 2001; Itoh *et al.*, 2005; Chiappa *et al.*, 2008). Ainda neste estudo, houve diminuição da atividade simpática em resposta à modulação do volume e pressão intratorácica e em resposta ao estímulo respiratório aplicado durante a sessão TMI. A existência de uma rede neuroanatômica central comum de controle do sistema cardiovascular e respiratório (Spyer, 1982) poderia estar associada, pelo menos em parte, aos resultados encontrados. Estes resultados podem ser também explicados pelo declínio da atividade quimiorreflexa que está associada com a diminuição da atividade do nervo simpático e pressão arterial (Goso *et al.*, 2001).

De acordo com a literatura, métodos convencionais, como o exercício aeróbio e exercícios resistidos em baixas intensidades promovem adaptações benéficas na VFC, como aumento da modulação parassimpática cardíaca e diminuição da modulação simpática em repouso após o treinamento. No contexto da reabilitação cardiovascular, essas adaptações representam efeitos cardioprotetores como predomínio da atividade parassimpática de repouso induz a estabilidade, enquanto hiperatividade simpática promove sobrecarga cardíaca, aumentando o risco de eventos cardiovasculares (Murad *et al.*, 2012; Caruso *et al.*, 2015).

Por outro lado, os exercícios respiratórios desenvolveram-se como complemento, método não convencional de atividade física para também promover benefícios para as respostas autonômicas cardiovasculares como alterações nos padrões respiratórios influenciando este sistema (Eckberg *et al.*, 1985). Durante fases respiratórias, as oscilações ocorrem em volume corrente, pressão intratorácica e retorno venoso, que promovem diferentes estímulos na atividade barorreflexa de acordo com os padrões respiratórios individuais (Eckberg e Orshan, 1977; Bernardi *et al.*, 2001; Joseph *et al.*, 2005; Jones *et al.*, 2015).

Além disso, está bem definido na literatura que realizar exercícios respiratórios associados à resistência, como o TMI, promove não só o fortalecimento de músculos das vias respiratórias, mas também melhorando a resistência muscular respiratória em atletas, não-atletas (Hajghanbari *et al.*, 2013; Sales *et al.*, 2016), pacientes com insuficiência cardíaca crônica (Bosnak-Guclu *et al.*, 2011; Plentz *et*

al., 2012) e pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (Cordeiro *et al.*, 2016). Esta melhoria da função muscular respiratória após o TMI está associada ao aumento do limiar de ativação do metaborreflexo, melhorando a capacidade e desempenho físico, o que favorece a diminuição do débito simpático cardíaco em repouso (Dall'ago *et al.*, 2006; Witt *et al.*, 2007; Hajghanbari *et al.*, 2013).

Em relação aos efeitos benéficos da EMI no controle do sistema autonômico cardíaco, os mecanismos fisiológicos envolvidos nas adaptações autonômicas não são claros. No entanto, alguns autores justificam esses efeitos pela teoria metaboreflexa respiratória, que descreve esse fortalecimento da musculatura respiratória gerada pelo TMI, que pode aumentar o limiar de ativação do metaborreflexo, reduzindo dispneia, fadiga periférica e melhorar o desempenho físico (Sheel, 2002; Mello *et al.*, 2012; Ferreira *et al.*, 2013; Hajghanbari *et al.*, 2013). Outra hipótese é que mudanças nos padrões respiratórios afetam modulação autonômica (Mello *et al.*, 2012; Ferreira *et al.*, 2013; Nobre E Souza *et al.*, 2013; Kaminski *et al.*, 2015), uma vez que a respiração é um importante modulador de SNA e outros sistemas de controle reflexo, como barorreceptores e quimiorreceptores (Eckberg *et al.*, 1985; Bernardi *et al.*, 2001). Outros autores sugerem que a aplicação de uma resistência pode melhorar a rigidez e elasticidade arterial, que são principalmente responsáveis por afetar o barorreflexo cardiovagal. (Aslan *et al.*, 2016)

Assim, o TMI pode ser um método simples e prático para usar com pacientes que têm um comprometimento da modulação autonômica cardíaca, na fase hospitalar onde os indivíduos são incapazes de fazer exercícios dinâmicos para uma fase posterior de reabilitação em conjunto com outros métodos e técnicas.

Para entender melhor esse processo, doentes pulmonares assim como pacientes com insuficiência cardíaca crônica são frequentemente sintomáticos durante o esforço (Kitzman *et al.*, 2002). Os mecanismos responsáveis pela intolerância ao exercício nestes pacientes incluem disfunção do músculo esquelético e disfunção vascular e anormalidades nas condições ventilatórias, autonômicas e respostas hemodinâmicas centrais ao exercício. (Ribeiro *et al.*, 2009). A fadiga respiratória aumenta frequência cardíaca (FC) e pressão arterial média. (Croix *et al.*, 2000; Sheel *et al.*, 2001) fenômeno, denominado “metaborreflexo muscular inspiratório”, é pensado para reduzir a tolerância ao exercício, limitando a perfusão

do membro por meio da vasoconstrição simpática reflexa (Croix *et al.*, 2000; Sheel *et al.*, 2001; Romer *et al.*, 2006). (Figura 3)

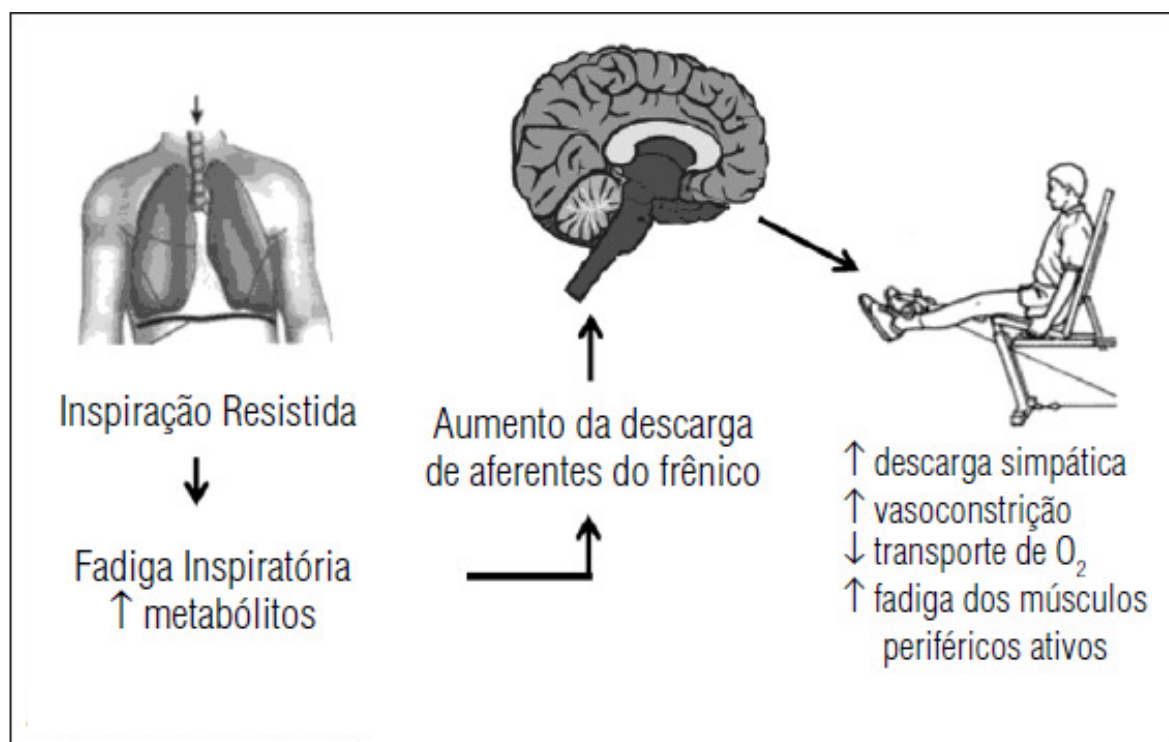


Figura 3: Metaborreflexo inspiratório ativado durante o trabalho muscular inspiratório fatigante pelo acúmulo de metabólitos.

Associação entre pressão inspiratória máxima (expressa em valores absolutos) e quimiorreflexo periférico em pacientes com IC. Fonte: (Ribeiro *et al.*, 2012)

De fato, o metaborreflexo do músculo inspiratório é desencadeada por uma incompatibilidade de entrega de oxigênio-demanda nos músculos respiratório de pacientes com insuficiência cardíaca crônica e fadiga muscular respiratória. Como a fraqueza da musculatura inspiratória é frequentemente encontrada em pacientes com IC (Hammond *et al.*, 1990; Walsh *et al.*, 1996; Witt *et al.*, 1997; Ribeiro *et al.*, 2009), poderia estar implicada na intolerância ao exercício. (Hammond *et al.*, 1990; Walsh *et al.*, 1996; Witt *et al.*, 1997; Ribeiro *et al.*, 2009. Além disso, a redução da oxigenação da musculatura inspiratória mediada pelo exercício físico agudo nos pacientes com IC (Mancini *et al.*, 1991) poderia aumentar o trabalho ventilatório e exacerbar o metaborreflexo muscular inspiratório, que conforme citado

anteriormente, limita a tolerância ao exercício devido à redução da perfusão dos músculos locomotores. Assim, a redução do trabalho muscular inspiratório, por meio de uma ventilação não invasiva no modo ventilação assistida proporcional, pode melhorar o desempenho físico em pacientes com IC. Recentemente, demonstrou-se que essa intervenção melhora a oxigenação da microcirculação muscular periférica, o que pode ser compatível com a melhora do fluxo sanguíneo local (Borghi-Silva *et al.*, 2008).

Portanto, acredita-se que o treinamento muscular inspiratório atenua o metaborreflexo inspiratório em pacientes com IC e fraqueza da musculatura inspiratória (Chiappa *et al.*, 2008). Esses efeitos do treinamento muscular inspiratório podem contribuir para a melhora das respostas cardiorrespiratórias, da capacidade funcional e da tolerância ao exercício nos pacientes com IC (Dall'ago *et al.*, 2006), entretanto são escassos os trabalhos que avaliem estes mecanismos em pacientes com DPOC.

Outros autores mostram que o condicionamento dos músculos inspiratórios poderia minimizar os efeitos da ativação do metaborreflexo inspiratório. Quando o treinamento muscular inspiratório é realizado a 50% da P_{Imáx} pode atenuar a resposta pressora (Witt *et al.*, 2007) e reduzir a fadiga dos músculos flexores plantares durante ativação do metaborreflexo inspiratório mesmo em indivíduos saudáveis (McConnell e Lomax, 2006).

Alguns autores sugerem que a ventilação não invasiva poderia atenuar transitoriamente a ativação do metaborreflexo inspiratório devido à redução do trabalho muscular inspiratório nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. No estudo de Borghi-Silva *et al.* (Borghi-Silva *et al.*, 2008), a ventilação positiva bilevel na via aérea melhorou a saturação periférica de O₂ e reduziu a fadigabilidade do músculo quadríceps durante exercício de alta intensidade. Entretanto não foram encontrados estudos que explorem o efeito do TMI em intensidades menores nas alterações hemodinâmicas, cardiorrespiratórias e autonômicas em pacientes com DPOC.

Diante do exposto, a hipótese deste estudo é que o TMI realizado em 12 semanas contribuirá para a melhora dos parâmetros autonômicos e cardiorrespiratório.

4. ARTIGO SUBMETIDO

Treinamento muscular inspiratório melhora variabilidade da frequência cardíaca e tolerância ao exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Resumo

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das principais causas de morte em todo o mundo. As intervenções não farmacológicas tem aumentado com sucesso a qualidade de vida nesses pacientes. Mas, nenhum estudo investigou o efeito do treinamento inspiratório na modulação autonômica em pacientes com DPOC. **Métodos:** Dois grupos de pacientes com DPOC (n = 22) compõem o estudo. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para o grupo de treinamento muscular inspiratório (TMI; n = 11) e para o grupo controle (n = 11). A espirometria, a variabilidade da frequência cardíaca e o teste de caminhada de 6 minutos foram feitos antes e após um protocolo de 12 semanas de TMI a 30% da pressão inspiratória máxima (PIM) e, no grupo controle. **Resultados:** A variabilidade da frequência cardíaca aumentou no domínio do tempo, conforme expresso por SDNN, RMSSD, variabilidade total, SD1, SD2 e HF (ms2) no grupo TMI comparado ao grupo controle. Além disso, o TMI aumentou a distância de caminhada de 6 minutos e o consumo máximo de oxigênio no grupo TMI. Não foram encontradas alterações nos volumes de espirometria em ambos os grupos. **Conclusão:** 12 semanas de TMI a 30% do PIM aumentou a variabilidade da frequência cardíaca e a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC.

Palavras-chave: exercício muscular inspiratório, sistema nervoso autônomo, variabilidade da frequência cardíaca, DPOC.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das principais causas de morte em todo o mundo [1, 2]. Estimativa recente aponta que, em 2020, a DPOC será a terceira maior causa de morte no mundo [3]. Além disso, está diretamente relacionado ao desenvolvimento de desequilíbrio autonômico, aterosclerose e complicações cardiovasculares [4, 5]. De fato, as doenças cardiovasculares contribuem como fatores independentes para maior morbidade e mortalidade em pacientes com DPOC [1, 6, 7]. Estudos demonstraram que as doenças cardiovasculares podem ser responsáveis pelo maior número de hospitalizações, bem como 25% de mortalidade nesses pacientes [7].

Entre as variáveis afetadas, a DPOC causa disfunção autonômica, bem como, volume expiratório forçado reduzido, diminuição do consumo de oxigênio (VO_2), baixa tolerância ao exercício e diminuição da força muscular respiratória [6, 8]. Este fato contribui para uma marcada desincronização muscular respiratória, acompanhada de um padrão respiratório rápido e superficial em certas atividades, como amarrar um sapato, escovar os dentes, etc. [9]. Além disso, a simples elevação sustentada dos membros superiores dos pacientes pode levar a um aumento significativo na sensação de dispnéia [9, 10].

Os efeitos benéficos do treinamento muscular inspiratório (TMI) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica têm sido amplamente descritos [11]. Além disso, TMI pode ser uma estratégia terapêutica importante para melhorar o controle cardíaco em pacientes hipertensos e atividade simpática periférica em pacientes com insuficiência cardíaca, aumentando sua capacidade funcional, qualidade de vida geral e aptidão cardiorrespiratória [12].

Os efeitos do TMI no controle autonômico cardiovascular em pacientes com DPOC têm sido insuficientemente explorados, uma vez que os pacientes com DPOC estão em maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares, a seleção de riscos e intervenções para esta população é de extrema importância.

Em vista disso, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do treinamento muscular inspiratório a 30% da pressão inspiratória máxima (PIM) durante 12 semanas na função pulmonar, tolerância ao esforço, VO_2 máximo e função autonômica em pacientes com DPOC.

Materiais e Métodos

Amostra

A amostra foi composta de pacientes com diagnóstico de DPOC no Programa de Reabilitação Pulmonar do Hospital da Universidade Federal do Maranhão Presidente Dutra. A amostra consistiu em pacientes com DPOC sem insuficiência cardíaca, com fraqueza muscular inspiratória (PMI <70% de predito) e com tratamento farmacológico estável, ou seja, sem alteração de fármaco pelo menos um mês antes do início do TMI. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente a partir de uma lista de sequência gerada por um software de computador por um indivíduo que não fazia parte dos investigadores envolvidos no estudo, em dois grupos: Controle e Intervenção com TMI.

Foram excluídos deste estudo pacientes com fatores limitantes funcionais que interfeririam com o desempenho de TMI e / ou o teste de tolerância ao exercício, tais como: infarto agudo do miocárdio três meses antes da inclusão no estudo, angina instável ou arritmia ventricular instável ou nos últimos três meses antes do início, doença respiratória aguda, doenças reumáticas, doenças degenerativas, sequelas neurológicas, déficit cognitivo etc.

Pressão Arterial

Os procedimentos para a medição da pressão arterial (PA) foram de acordo com as diretrizes do "Sétimo Relatório do Comitê Nacional Conjunto de Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Pressão Arterial Alta (JNC7)" [13]. Em resumo, os sujeitos permaneceram na posição sentada em uma cadeira confortável por 20 min. Com um monitor PA automático e não invasivo (BP710, Omron, Tóquio, Japão), três medidas de PA foram realizadas no braço direito, com pelo menos um intervalo de 2 minutos entre cada um.

Índice de Massa Corporal

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado seguindo a fórmula geral:

$$\text{Índice de massa corporal} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura (m)}^2}$$

Função respiratória

Na manhã do dia reservado às medidas basais, um teste de espirometria (MicroLoop Spirometer, CareFusion, Yorba Linda, CA, EUA) foi realizado por um técnico qualificado. Os sujeitos foram submetidos ao teste de espirometria na posição sentada, usando um clip de nariz. Cada indivíduo foi submetido a uma espirometria forçada para obter os seguintes parâmetros: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), bem como a proporção VEF1 para CVF ($VEF1 / FVC$, expressa em porcentagem). Além da avaliação automática realizada pelo dispositivo de software, a qualidade dos testes espirométricos foi avaliada de acordo com alguns critérios, incluindo: o número de manobras aceitáveis de acordo com a American Thoracic Society (ATS) [14], variando de 0 a 3, o valor mais alto mantido pelo software de espirometria; a reprodutibilidade (VEF1 e CVF foram consideradas reprodutíveis de acordo com critérios ATS quando os melhores dois ensaios diferiram em não mais de 200 mL). As medições das pressões respiratórias máximas foram realizadas por um investigador cego. Um transdutor de pressão (MVD-300, Globalmed, Porto Alegre, Brasil) foi conectado a um sistema com duas válvulas unidirecionais (DHD Inspiratory Muscle Trainer, Chicago, IL, EUA). A pressão inspiratória máxima (PMI) e a pressão expiratória máxima (PEM) foram determinadas em inspiração profunda e expiração até o volume residual contra uma via aérea ocluída com menor vazamento de ar (2 mm), seguindo um procedimento descrito anteriormente [15]. A maior pressão de seis medidas foi definida como PMI e PME

Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

O intervalo RR foi continuamente registrado durante 10 min em indivíduos deitados, usando um dispositivo de eletrocardiograma (Micromed Wincardio 600hz, Brasília, DF, Brasil) para o poder de análises espectrais de VFC. O espectro resultante da modelagem Fast Fourier Transforms é derivado de todos os dados presentes em uma janela mínima de cinco minutos a partir do sinal gravado; ele inclui a variância do sinal inteiro, independentemente de seus componentes de frequência aparecerem como picos espectrais específicos ou como potências de banda larga não potenciais. A variabilidade do intervalo RR foi avaliada nos domínios de tempo e frequência. A potência espectral para bandas de frequência baixas (LF: 0,03-0,15 Hz) e alta (HF: 0,15-0,4 Hz) foi calculada por meio da

integração da densidade do espectro de potência dentro de cada largura de banda de frequência, utilizando uma rotina personalizada (MATLAB 6.0, Natick, MA, EUA)[16].

Treino Muscular Inspiratório (TMI)

Todos os participantes foram submetidos a uma familiarização do TMI antes do protocolo de treinamento por duas semanas. Durante as sessões experimentais, os sujeitos permaneceram na posição sentada em uma cadeira confortável. A sessão de exercício consistiu de 30min (em ambiente clínico) três vezes por semana, usando o dispositivo Threshold Inspiratory Muscle Training (POWERbreathe Medic + Plus, NCS, Barueri, SP). A carga inspiratória foi ajustada em 30% de PMI durante 12 semanas [17]. Durante o exercício, os sujeitos foram instruídos para manter a respiração diafragmática a uma taxa de 15 a 20 respirações / min. Todas as sessões foram realizadas na mesma hora do dia (ou seja, das 08:00 da manhã às 11:00 da manhã). Os sujeitos que não completaram o mínimo de cinco sessões por semana foram excluídos do estudo.

O teste de caminhada de seis minutos e o pico de consumo de oxigênio

O teste de caminhada de seis minutos foi conduzido de acordo com as diretrizes estabelecidas na Sociedade Torácica Americana [18, 19]. Considerando um possível efeito de aprendizagem, o teste foi realizado na seleção e visita de habituação [18, 19].

O pico de consumo de oxigênio (VO₂) foi calculado com a seguinte fórmula:
$$\text{VO}_2 \text{ de pico} = 0,03 \times \text{distância em metros} + 3.98$$

Análise Estatística

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão. A normalidade dos dados foi testada usando o teste de Shapiro-Wilk. As diferenças estatísticas entre os grupos foram obtidas por meio de uma análise de variância (ANOVA) de dois fatores, seguido do teste Student-Newman-Keuls posthoc. As diferenças estatísticas entre os grupos foram obtidas por ANOVA de medidas repetidas. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

A Tabela 2 mostra os parâmetros hemodinâmicos, a capacidade de exercício submáximo, o pico de consumo de oxigênio e as variáveis do índice de massa corporal (IMC). Não foram encontradas diferenças entre os grupos controle e grupo TMI quanto à idade, IMC, pressão arterial sistólica e diastólica tanto no período basal como após 12 semanas. No entanto, a capacidade de exercício submáxima avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos e consumo de oxigênio avaliado pelo VO₂ pico aumentaram no grupo TMI após 12 semanas quando comparado ao momento basal (Figura 4, C). Além disso, o teste de caminhada de seis minutos e VO₂ pico no grupo TMI após 12 semanas foi maior do que o grupo controle após 12 semanas (Figura 4, C). Não foram observadas diferenças no momento basal comparado ao de 12 semanas no grupo controle no teste de caminhada de seis minutos.

A Tabela 3 mostra os dados de espirometria nos grupos controle e TMI. Não foram encontradas diferenças entre os grupos controle e TMI para CVF, VRF1, VEF1 / CVF e FEF25 / 75 tanto no período basal quanto após 12 semanas. No entanto, PMI e PME aumentaram no grupo TMI após 12 semanas quando comparados ao momento basal (Figura 4, A e B). Além disso, o PMI e PME no grupo TMI após 12 semanas foi maior do que no grupo controle após 12 semanas (Figura 4, A e B). Não foram observadas diferenças no momento basal e após 12 semanas no grupo controle nas variáveis PMI e PME.

A Tabela 4 mostra a avaliação autonômica por variabilidade da frequência cardíaca nos domínios de tempo e frequência dos grupos controle e TMI. Não foram encontradas diferenças entre os grupos controle e TMI para os índices LF (ms²), LF (nu), HF (nu) e LF / HF tanto no período basal quanto após 12 semanas. No entanto, RMSSD, SDNN, SD1, SD2, Variabilidade total e HF (ms²) aumentaram no grupo TMI após 12 semanas quando comparados ao momento basal. Além disso, o RMSSD, SD1, SD2 e HF (ms²) no grupo TMI após 12 semanas foi maior do que o grupo controle após 12 semanas (Figura 5, A e B). Não foram observadas diferenças no momento basal e após 12 semanas no grupo controle em variáveis autonômicas.

Discussão

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de 12 semanas de Treinamento muscular inspiratório (TMI) a 30% da pressão inspiratória máxima (PIM) na função

pulmonar, VO₂ máximo, Pressão Inspiratória Máxima (PIM) e função autonômica em pacientes com DPOC. A principal descoberta de nosso estudo mostra que um protocolo regular de TMI foi eficaz para melhorar a modulação autonômica cardíaca em pacientes com DPOC. Além disso, esses benefícios foram acompanhados por um aumento da força muscular inspiratória e expiratória máxima e tolerância ao exercício. Embora alguns estudos tenham associado diminuição da força muscular inspiratória e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, não existem estudos que demonstrem que o treinamento muscular crônico dos músculos respiratórios pode melhorar a variabilidade da frequência cardíaca.

Da mesma forma, vários estudos mostraram que a TMI melhora a força muscular inspiratória, com uma configuração de protocolo entre 8 e 12 semanas de duração, não apenas em pacientes com DPOC, mas também em outras condições clínicas, como diabetes tipo II [20], insuficiência cardíaca [21] e hipertensão [15]. Na DPOC, o TMI pode promover melhorias na resistência e força inspiratória, sensação de dispneia, capacidade de exercício funcional e, conseqüentemente, qualidade de vida [22, 23].

Weiner e colegas em 2003 mostraram que 60% de PIM e PEM durante três meses promoveram melhorias significativas na força muscular inspiratória e expiratória [23]. Além disso, isso foi associado a aumentos na distância de 6MWT. Além disso, Riera et al 2001, mostraram que TMI em 60% e 70% de PIM promoveu aumentos na capacidade de caminhada, qualidade do sono, mas nenhuma alteração no VO₂ máximo foi encontrada [22].

No entanto, Berry e colegas em 1996, mostraram que TMI em 80% do PIM durante seis semanas, em combinação com treinamento em exercício geral, não é mais eficaz do que o treinamento físico sozinho [24]. Essa ausência de significância no grupo de combinação de TMI e exercício comum pode ser parcialmente explicada pelo menor número de participantes, a duração do protocolo de exercícios e o fato de que todos os sujeitos matriculados em seu trabalho já estavam familiarizados com o protocolo TMI anteriormente. Além disso, Goldstein e colegas em 1989, não observaram diferenças na função pulmonar, tolerância ao exercício, força muscular inspiratória ou resistência muscular inspiratória [25]. No entanto, seu estudo teve um pequeno número de pacientes e pouco tempo de intervenção.

Em nosso estudo, demonstramos que TMI melhora o PIM, PEM e tolerância ao exercício; a contar deste momento a qualidade de vida não foi avaliada. Embora

outros estudos tenham demonstrado o impacto das TMI na qualidade de vida [22], força e resistência muscular inspiratória [24], melhorias na sensação de dispneia [22, 23] e aumento da capacidade de exercício funcional [6, 22], nenhum estudo tem se preocupado com o impacto do TMI e controle autonômico cardíaco em pacientes com DPOC.

Evidências convincentes sugerem que os pacientes com DPOC aumentaram os valores de frequência cardíaca em repouso, maiores níveis de norepinefrina no sangue, aumento da atividade nervosa simpática, diminuição da sensibilidade barorreflexa e variabilidade reduzida da frequência cardíaca (VFC) [26]. Estes estudos relataram que os pacientes com DPOC apresentam valores diminuídos em vários índices de variabilidade da frequência cardíaca, como NN50, pNN50, SDNN, RMSSD, intervalos RR, SD1, SD2, SD1 / SD2, todos comparados aos grupos controle [27]. Além disso, os estudos mostraram que os índices no domínio da frequência HF e LF estão correlacionados com volume expiratório forçado em 1 segundo e capacidade inspiratória / taxa de capacidade pulmonar total e volume residual / taxa de capacidade pulmonar total [5].

Em nosso estudo, demonstramos que TMI aumenta a função autonômica em pacientes com DPOC por aumentos nos índices lineares SD1, SD2, modulação vagal em domínio de frequência por aumento de HF (ms²) e no domínio do tempo por melhorar RMSSD, potência total e SDNN. Entre todos os mecanismos responsáveis pela diminuição da VFC na DPOC, a hipoxia desempenha um papel importante. Em pacientes com DPOC, é possível que a disfunção autonômica possa ser causada por uma hipoxia intermitente atual [28]. Além disso, os achados sugerem que a disfunção autonômica é caracterizada por uma predominância de atividade simpática que modula significativamente as reações inflamatórias [29, 30]. Além disso, uma medida da modulação parassimpática, o pNN50, apresentou correlação negativa significativa com os níveis séricos de IL-6 na DPOC em outros estudos [31].

A disfunção autonômica cardíaca engloba vários transtornos múltiplos e, pode estar associada ao aumento da incidência de doenças cardiovasculares em pacientes com DPOC [4]. Vários estudos mostraram dados clínicos relevantes sobre o papel da função autonômica como um importante marcador fisiológico para prognóstico e estratificação em pacientes com DPOC [4, 32]. Além disso, diminuição da VFC está associada à mortalidade cardiovascular em várias condições [33].

Além disso, as doenças cardiovasculares contribuem como fatores independentes de maior morbidade e mortalidade em pacientes com DPOC [34]. Estudos demonstraram que as doenças cardiovasculares podem ser responsáveis pelo maior número de hospitalizações, bem como 25% de mortalidade nesses pacientes [7]. Os dados de outros estudos mostraram que a TMI pode ser uma importante estratégia terapêutica para melhorar o controle autonômico cardíaco em outras populações, como pacientes hipertensos e atividade simpática periférica em pacientes com insuficiência cardíaca, aumentando sua capacidade funcional e qualidade de vida geral [12]. Nosso grupo demonstrou que o TMI promove aumento da VFC em várias condições, como insuficiência cardíaca [21], síndrome metabólica [35], jovens fumantes [16] e pacientes com resistência à insulina [36]. Esses achados podem ser explicados pelo fato de que TMI ativa os aferentes vagais pulmonares, inibindo a atividade simpática [37, 38]. Além disso, TMI pode reduzir a atividade quimiorreflexa, diminuindo a atividade simpática, melhorando o fornecimento de oxigênio devido ao aumento do volume corrente [16, 26].

Conclusão

Em conclusão, nosso estudo demonstrou que TMI a 30% do PIM durante 12 semanas afetou positivamente a função pulmonar, tolerância ao exercício, PIM, PEM e função autonômica em pacientes com DPOC.

Limitações

As possíveis limitações do estudo podem ser o número limitado de indivíduos devido à restrição do acesso a esses pacientes e, devido ao alto nível de mortalidade. Além disso, uma medida direta do VO₂ aumentaria a precisão das conclusões.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer, em primeiro lugar, os pacientes pelo seu excelente esforço nesta pesquisa, esperamos muito melhorar sua qualidade de vida. Além disso, gostaríamos de agradecer a Fundação do Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão (FAPEMA) por seu apoio à subvenção para este projeto de pesquisa e o Hospital Universitário Presidente Dutra pela sua política de adesão à pesquisa.

Referências

- [1] M.J. Prince, F. Wu, Y. Guo, L.M.G. Robledo, M. O'Donnell, R. Sullivan, S. Yusuf, The burden of disease in older people and implications for health policy and practice, *The Lancet* 385(9967) (2015) 549-562.
- [2] R. Halbert, J. Natoli, A. Gano, E. Badamgarav, A.S. Buist, D. Mannino, Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis, *European Respiratory Journal* 28(3) (2006) 523-532.
- [3] E.S. Ford, L.B. Murphy, O. Khavjou, W.H. Giles, J.B. Holt, J.B. Croft, Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020, *Chest* 147(1) (2015) 31-45.
- [4] A.J. van Gestel, J. Steier, Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), *Journal of thoracic disease* 2(4) (2010) 215.
- [5] A. Mazzuco, W.M. Medeiros, M.P.R. Sperling, A.S. de Souza, M.C.N. Alencar, F.F. Arbex, J.A. Neder, R. Arena, A. Borghi-Silva, Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients, *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 10 (2015) 1651.
- [6] M. Lacasse, F. Maltais, P. Poirier, Y. Lacasse, K. Marquis, J. Jobin, P. LeBlanc, Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease, *Respiratory medicine* 99(7) (2005) 877-886.
- [7] G. Choudhury, R. Rabinovich, W. MacNee, Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease, *Clinics in chest medicine* 35(1) (2014) 101-130.
- [8] N. Leidy, C. Sexton, P. Jones, S. Notte, B. Monz, L. Nelsen, M. Goldman, L. Murray, S. Sethi, Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary, *Thorax* 69(5) (2014) 424-430.
- [9] M. Stjepanovic, B. Gvezdenovic, J. Maskovic, M. Vukovic, M. Roksandic-Milenkovic, V. Vucinic, Fatigue and limitation of daily activities as predictors of health status in COPD patients, *Eur Respiratory Soc*, 2016.
- [10] T. Janaudis-Ferreira, M.K. Beauchamp, P.G. Robles, R.S. Goldstein, D. Brooks, Measurement of activities of daily living in patients with COPD: a systematic review, *Chest* 145(2) (2014) 253-271.
- [11] D. Montemuzzo, G.A. Fregonezi, D.A. Pereira, R.R. Britto, W.D. Reid, Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis, *Archives of physical medicine and rehabilitation* 95(7) (2014) 1398-1407.
- [12] D.D. Sin, S.P. Man, Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases?, *Circulation* 107(11) (2003) 1514-1519.
- [13] A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black, W.C. Cushman, L.A. Green, J.L. Izzo Jr, D.W. Jones, B.J. Materson, S. Oparil, J.T. Wright Jr, The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report, *Jama* 289(19) (2003) 2560-2571.
- [14] M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P.v. Enright, C. Van Der Grinten, P. Gustafsson, Standardisation of spirometry, *European respiratory journal* 26(2) (2005) 319-338.
- [15] J.B. Ferreira, R.D.M. Plentz, C. Stein, K.R. Casali, R. Arena, P. Dal Lago, Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial, *International journal of cardiology* 166(1) (2013) 61-67.
- [16] F. Rodrigues, A.A. Araujo, C.T. Mostarda, J. Ferreira, M.C. de Barros Silva, A.M. Nascimento, F.S. Lira, K. De Angelis, M.C. Irigoyen, B. Rodrigues, Autonomic changes in

young smokers: acute effects of inspiratory exercise, *Clinical Autonomic Research* 23(4) (2013) 201-207.

[17] P. Dall'Ago, G.R. Chiappa, H. Guths, R. Stein, J.P. Ribeiro, Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial, *Journal of the American College of Cardiology* 47(4) (2006) 757-763.

[18] P.L. Enright, D.L. Sherrill, Reference equations for the six-minute walk in healthy adults, *American journal of respiratory and critical care medicine* 158(5) (1998) 1384-1387.

[19] P.L. Enright, The six-minute walk test, *Respiratory care* 48(8) (2003) 783-785.

[20] A.P.S. Corrêa, J.P. Ribeiro, F.M. Balzan, L. Mundstock, E.L. Ferlin, R.S. Moraes, Inspiratory muscle training in type 2 diabetes with inspiratory muscle weakness, *Medicine & Science in Sports & Exercise* 43(7) (2011) 1135-1141.

[21] P.R. Mello, G.M. Guerra, S. Borile, M.U. Rondon, M.J. Alves, C.E. Negrao, P. Dal Lago, C. Mostarda, M.C. Irigoyen, F.M. Consolim-Colombo, Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial, *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention* 32(5) (2012) 255-261.

[22] H.S. Riera, T.M. Rubio, F.O. Ruiz, P.C. Ramos, D.D.C. Otero, T.E. Hernandez, J.C. Gomez, Inspiratory muscle training in patients with COPD: effect on dyspnea, exercise performance, and quality of life, *Chest* 120(3) (2001) 748-756.

[23] P. Weiner, R. Magadle, N. Berar-Yanay, A. Davidovich, M. Weiner, The cumulative effect of long-acting bronchodilators, exercise, and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with advanced COPD, *Chest* 118(3) (2000) 672-678.

[24] M.J. Berry, N.E. Adair, K.S. Sevensky, A. Quinby, H.M. Lever, Inspiratory muscle training and whole-body reconditioning in chronic obstructive pulmonary disease, *American journal of respiratory and critical care medicine* 153(6) (1996) 1812-1816.

[25] R. Goldstein, J. De Rosie, S. Long, T. Dolmage, M.A. Avendano, Applicability of a threshold loading device for inspiratory muscle testing and training in patients with COPD, *Chest* 96(3) (1989) 564-571.

[26] L. Bernardi, G. Casucci, T. Haider, E. Brandstätter, E. Pocecco, I. Ehrenbourg, M. Burtscher, Autonomic and cerebrovascular abnormalities in mild COPD are worsened by chronic smoking, *European Respiratory Journal* 32(6) (2008) 1458-1465.

[27] J. Mohammed, M. Meeus, E. Derom, H. Da Silva, P. Calders, Evidence for autonomic function and its influencing factors in subjects with COPD: a systematic review, *Respiratory care* 60(12) (2015) 1841-1851.

[28] G. Engström, M.G. de Verdier, M. Dahlbäck, C. Janson, L. Lind, BP variability and cardiovascular autonomic function in relation to forced expiratory volume: a population-based study, *Chest* 136(1) (2009) 177-183.

[29] S. Heindl, M. Lehnert, C.-P. Crie, G. Hasenfuss, S. Andreas, Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure, *American journal of respiratory and critical care medicine* 164(4) (2001) 597-601.

[30] M.-E. Bédard, K. Marquis, P. Poirier, S. Provencher, Reduced heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease independent of anticholinergic or β -agonist medications, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 7(6) (2010) 391-397.

[31] S.K. Chhabra, D.J. Dash, Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease causes and impacts, (2014).

[32] H. Gunduz, F. Talay, H. Arinc, S. Ozyildirim, R. Akdemir, M. Yolcu, M. Kanat, C. Uyan, Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Cardiology journal* 16(6) (2009) 553-559.

- [33] J.F. Thayer, S.S. Yamamoto, J.F. Brosschot, The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors, *International journal of cardiology* 141(2) (2010) 122-131.
- [34] S.M. Curkendall, J.K. Jones, S. Lanes, M.R. Stang, E. Goehring, D. She, Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada: cardiovascular disease in COPD patients, *Annals of epidemiology* 16(1) (2006) 63-70.
- [35] D.J. Feriani, H.J. Coelho, K.B.S. Júnior, O.A. de Moraes, C. Mostarda, O.M. Ruberti, M.C. Uchida, É.C. Caperuto, M.C. Irigoyen, B. Rodrigues, Effects of inspiratory muscle exercise in the pulmonary function, autonomic modulation, and hemodynamic variables in older women with metabolic syndrome, *Journal of exercise rehabilitation* 13(2) (2017) 218.
- [36] M.d.S. Silva, C. Mostarda, G.S. Lopes, Inspiratory Muscle Training Reduces Sympathetic Modulation in Elderly Patients with Insulin Resistance, *Journal of diabetes science and technology* 7(6) (2013) 1654-1656.
- [37] Y. Goso, H. Asanoi, H. Ishise, T. Kameyama, T. Hirai, T. Nozawa, S. Takashima, K. Umeno, H. Inoue, Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure, *Circulation* 104(4) (2001) 418-423.
- [38] M. Malik, Heart rate variability, *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 1(2) (1996) 151-181.

Tabela 2. Efeitos metabólicos e hemodinâmicos do TMI nos grupos controle e TMI

	Controle (n=11)		TMI (n=11)	
	Basal	Após	Basal	Após
Idade (anos)	70±8.0	70±8.0	66±8.5	66±8.5
PAS (mm/Hg)	140±14	138±17	136±19	130±16
PAD (mm/Hg)	81±13	81±9.0	78±12	74±15
TC6M (metros)	385±120	391±75	368±73	486±74 ^{**}
Pico VO ₂ (ml/kg/min)	15.5±3	14.8±3	15.2±4	18.6±2 ^{**}
IMC (kg/m ²)	25±4	26±5	25±4	23±3

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão. TMI, treino muscular inspiratório; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica, TC6M, teste de caminhada de seis minutos; VO₂ máximo, pico de consumo de oxigênio; IMC, índice de massa corporal ANOVA de duas vias. Student-Newman-Keuls post hoc. * P <0,05 comparado basal no mesmo grupo. #p <0,05 comparado período após no grupo controle.

Tabela 3. Efeitos respiratórios do TMI no controle e grupos TMI.

	Controle (n=11)		TMI (n=11)	
	Basal	Após	Basal	Após
PIM (cm/H ₂ O)	58±16	59±16	62±20	84±26 ^{**}
PEM (cm/H ₂ O)	76±32	70±23	85±30	109±77 ^{**}
CVF (litros)	2.00±0.7	1.92±0.7	2.28±0.7	2.08±0.8
VEF (litros)	1.04±0.4	1.16±0.6	1.34±0.6	1.08±0.8
VEF1/CVF	43±16	47±10	58±13	51±12
FEF 25-75%	0.64±0.3	0.65±0.3	0.75±0.8	0.65±0.4

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão. TMI, treino muscular inspiratório; PIM, pressão inspiratória máxima; PEM, pressão expiratória máxima; CVF, capacidade vital forçada; VEF1, volume expiratório forçado em 1 segundo; VEF1 / CVF, relação VEF1 para CVF. ANOVA de duas vias. Student-Newman-Keuls post hoc. * P <0,05 comparado ao basal no mesmo grupo. #p <0,05 comparado período após no grupo CONTROLE.

Tabela 4 . Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência nos grupos controle e TMI

	Controle (n=11)		TMI (n=11)	
	Basal	Após	Basal	Após
Domínio do tempo				
SDNN (ms)	14±6	13±4	13±5	18±5*
RMSSD (ms)	17±8	16±10	16±6	24±5*#
SD1 (ms)	14±6	13±7	12±4	18±6*#
SD2 (ms)	26±12	28±14	26±10	40±13*#
Variabilidade Total (ms ²)	228±242	182±116	218±146	356±212*
Domínio da frequência				
LF (ms ²)	69±36	72±48	91±92	102±80
HF (ms ²)	96±75	110±86	126±77	211±74*
LF (nu)	40±11	44±19	40±17	32±21
HF (nu)	60±11	56±19	60±17	68±22
LF/HF	0.76±0.4	0.8±0.5	0.8±0.5	0.95±0.7

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão. SDNN, desvio padrão do intervalo RR (tempo decorrido entre duas ondas R consecutivas); TP, potência total espectral; LF, componente de baixa frequência; HF, componente de alta frequência; ANOVA de duas vias. Student-Newman-Keuls post hoc. * P <0,05 comparado ao basal no mesmo grupo. #p <0,05 comparado ao período após no grupo CONTROLE.

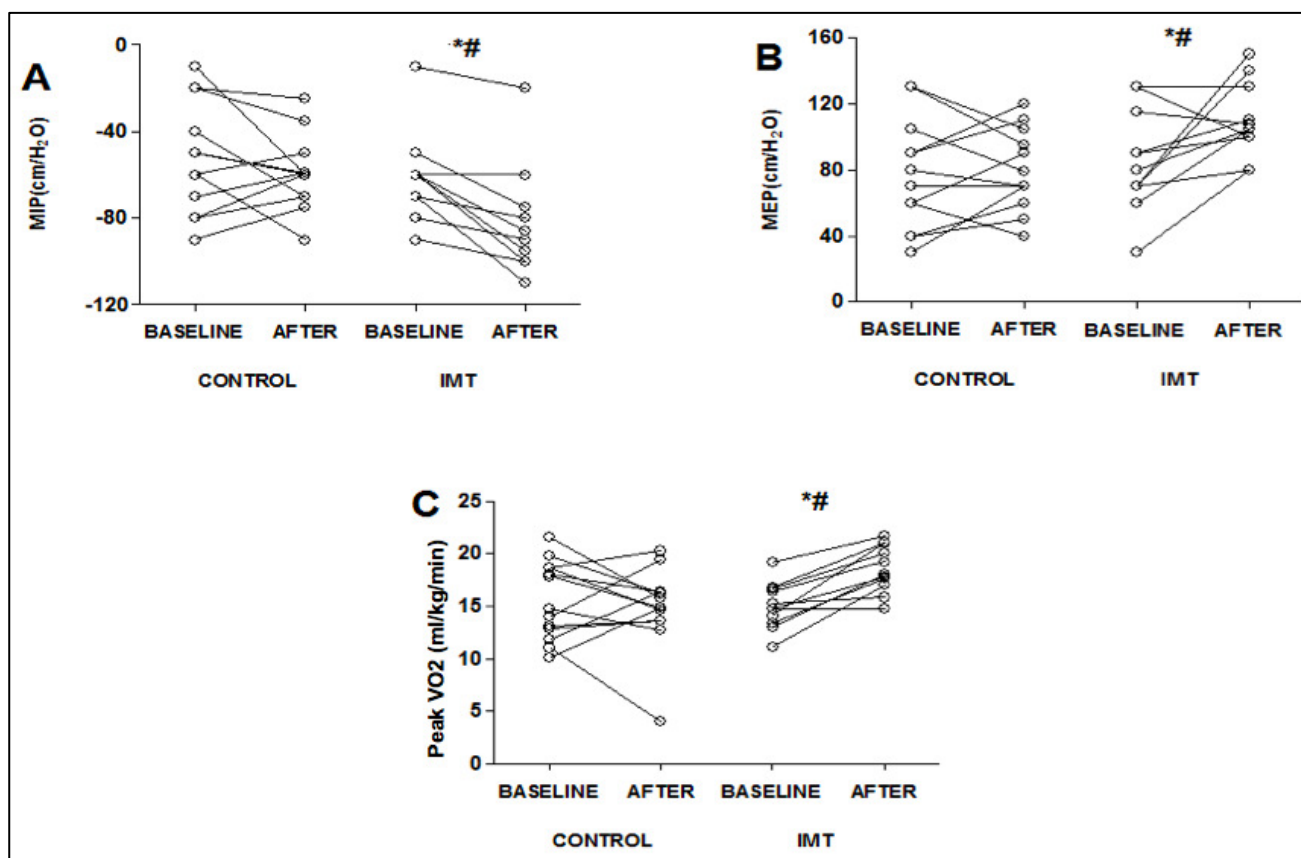


Figura 4. Pressões Respiratórias em Pacientes com DPOC

(A) Pressão inspiratória máxima (PImáx), (B) Pressão expiratória máxima (PEmax) e (C) Consumo máximo de oxigênio (VO₂ pico) nos grupos Controle e TMI, no início e após 12 semanas. * $p < 0,05$ início e final no mesmo grupo. # $p < 0,05$ início e após o período comparado no grupo controle.

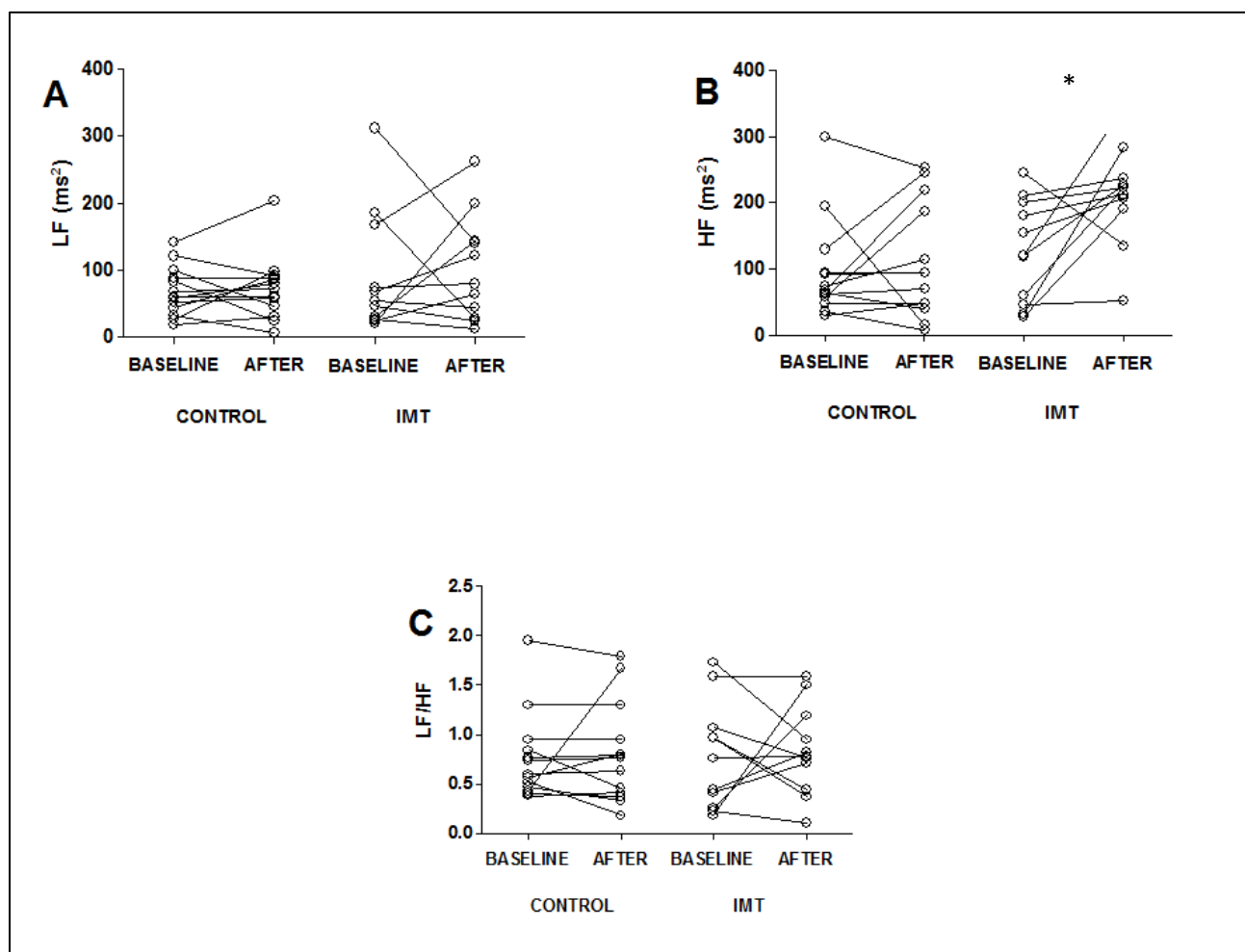


Figure 5. Variabilidade da frequência Cardíaca em Pacientes com DPOC

Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio de Frequência nos Grupos Controle e IMT no início e após 12 semanas. (A) componente de baixa frequência (LF ms²), (B) componente de alta frequência (HF ms²) e, (C) relação LF / HF. * p < 0,05 início e final no mesmo grupo. #p < 0,05 início e após o período comparado no grupo controle.

5. CONCLUSÕES

A literatura referenciada demonstra consenso sobre a gravidade da DPOC, intolerância ao esforço e direta relação com complicações cardiovasculares e desequilíbrio autonômico como fatores de risco para a morbidade e mortalidade. Os efeitos benéficos do treinamento muscular inspiratório (TMI) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica têm sido extensivamente descritos. No entanto, os efeitos do exercício da musculatura inspiratória no controle autonômico cardiovascular em pacientes com DPOC têm sido pouco explorados. No presente estudo foram observados benefícios com o treinamento muscular inspiratório a 30% da pressão inspiratória máxima durante 12 semanas na função autonômica em pacientes com DPOC, bem como na função pulmonar e tolerância ao exercício.

Entretanto existiram limitações, entre as quais, é possível referir o número limitado de indivíduos devido à restrição do acesso a esses pacientes e, devido ao alto nível de mortalidade. Além disso, uma medida direta do VO_2 aumentaria a precisão das conclusões.

REFERÊNCIAS

AGUSTI, A. et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. **European Respiratory Journal**, v. 42, n. 5, p. 1391-1401, 2013. ISSN 0903-1936.

AGUSTÍ, A. G. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. **European Respiratory Journal**, v. 21, n. 2, p. 347-360, 2003. ISSN 0903-1936.

ALLAIRE, J. et al. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. **Thorax**, v. 59, n. 8, p. 673-678, 2004. ISSN 0040-6376.

ANDREAS, S. et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. **Chest**, v. 128, n. 5, p. 3618-3624, 2005. ISSN 0012-3692.

ASLAN, S. C. et al. Respiratory training improves blood pressure regulation in individuals with chronic spinal cord injury. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 97, n. 6, p. 964-973, 2016. ISSN 0003-9993.

AZNAR-LAIN, S. et al. Effects of inspiratory muscle training on exercise capacity and spontaneous physical activity in elderly subjects: a randomized controlled pilot trial. **Int J Sports Med**, v. 28, n. 12, p. 1025-1029, 2007. ISSN 0172-4622.

BARTELS, M. N. et al. Oxygen supplementation and cardiac-autonomic modulation in COPD. **Chest**, v. 118, n. 3, p. 691-696, 2000. ISSN 0012-3692.

BERNARDI, L. et al. Modulatory effects of respiration. **Autonomic neuroscience: basic and clinical**, v. 90, n. 1, p. 47-56, 2001. ISSN 1566-0702.

BORGHI-SILVA, A. et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 294, n. 6, p. H2465-H2472, 2008. ISSN 0363-6135.

BOSNAK-GUCLU, M. et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. **Respiratory medicine**, v. 105, n. 11, p. 1671-1681, 2011. ISSN 0954-6111.

BRAGA, D. M.; DAS CHAGAS SANTIAGO, M.; DOS SANTOS, M. F. A influência da ventilação não-invasiva na reabilitação pulmonar do DPOC. **Revista Científica do Hospital Central do Exército (HCE)**, n. 1, p. 5-12, 2017.

BRUNETTO, A. F. et al. Limiar ventilatório e variabilidade da frequência cardíaca em adolescentes. **Rev Bras Med Esporte**, v. 11, n. 1, p. 22-7, 2005.

CARUSO, F. et al. Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: a randomized controlled trial in coronary artery disease patients. **Eur J Phys Rehabil Med**, v. 51, n. 3, p. 281-289, 2015.

CASTAGNA, O. et al. Is impairment similar between arm and leg cranking exercise in COPD patients? **Respiratory medicine**, v. 101, n. 3, p. 547-553, 2007. ISSN 0954-6111.

CELLI, B. R. et al. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. **Respiratory medicine**, v. 102, p. S27-S35, 2008. ISSN 0954-6111.

CHHABRA, S.; DE, S. Cardiovascular autonomic neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory medicine**, v. 99, n. 1, p. 126-133, 2005. ISSN 0954-6111.

CHIAPPA, G. R. et al. Heliox improves oxygen delivery and utilization during dynamic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 179, n. 11, p. 1004-1010, 2009. ISSN 1073-449X.

CHIAPPA, G. R. et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 17, p. 1663-1671, 2008. ISSN 0735-1097.

CHOUDHURY, G.; RABINOVICH, R.; MACNEE, W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. **Clinics in chest medicine**, v. 35, n. 1, p. 101-130, 2014. ISSN 0272-5231.

CHRYSTOMAKIS, S. I. et al. Continuous positive airway pressure therapy lowers vagal tone in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. **Hellenic J Cardiol**, v. 47, n. 1, p. 13-20, 2006.

COMMITTEE, G. E. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011)** 2012.

CORDEIRO, A. L. L. et al. Inspiratory muscle training and functional capacity in patients undergoing cardiac surgery. **Brazilian journal of cardiovascular surgery**, v. 31, n. 2, p. 140-144, 2016. ISSN 0102-7638.

COSTES, F. et al. Influence of exercise training on cardiac baroreflex sensitivity in patients with COPD. **European Respiratory Journal**, v. 23, n. 3, p. 396-401, 2004. ISSN 0903-1936.

CROIX, C. M. et al. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. **The Journal of Physiology**, v. 529, n. 2, p. 493-504, 2000. ISSN 1469-7793.

DALL'AGO, P. et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 4, p. 757-763, 2006. ISSN 0735-1097.

ECKBERG, D. L.; NERHED, C.; WALLIN, B. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. **The Journal of Physiology**, v. 365, n. 1, p. 181-196, 1985. ISSN 1469-7793.

ECKBERG, D. L.; ORSHAN, C. R. Respiratory and baroreceptor reflex interactions in man. **The Journal of clinical investigation**, v. 59, n. 5, p. 780-785, 1977. ISSN 0021-9738.

FERREIRA, J. B. et al. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. **International journal of cardiology**, v. 166, n. 1, p. 61-67, 2013. ISSN 0167-5273.

FRANKENSTEIN, L. et al. Validity, prognostic value and optimal cutoff of respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure changes with beta-blocker treatment. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**, v. 16, n. 4, p. 424-429, 2009. ISSN 1741-8267.

FRANSSEN, F. M.; HAN, M. K. **The ABC of GOLD ABCD**: Eur Respiratory Soc 2013.

GARCIA-AYMERICH, J. et al. Physical activity and clinical and functional status in COPD. **Chest**, v. 136, n. 1, p. 62-70, 2009. ISSN 0012-3692.

GOLDSTEIN, S.; ROBERTSON, D.; ESLER, M.; STRAUS, S.E.; EISENHOFER, G. Dysautonomias: Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System [NIH Conference]. *Ann of Intern Med* 137(9): 753-63, 2002.

GOSO, Y. et al. Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v. 104, n. 4, p. 418-423, 2001. ISSN 0009-7322.

GOSELINK, R. et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? **European Respiratory Journal**, v. 37, n. 2, p. 416-425, 2011. ISSN 0903-1936.

GOSELINK, R.; TROOSTERS, T.; DECRAMER, M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 153, n. 3, p. 976-980, 1996. ISSN 1073-449X.

HAJGHANBARI, B. et al. Effects of respiratory muscle training on performance in athletes: a systematic review with meta-analyses. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 27, n. 6, p. 1643-1663, 2013. ISSN 1064-8011.

HAMMOND, M. D. et al. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. **Chest**, v. 98, n. 5, p. 1091-1094, 1990. ISSN 0012-3692.

HARMS, C. A. et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 82, n. 5, p. 1573-1583, 1997. ISSN 1522-1601.

HARMS, C. A. et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 85, n. 2, p. 609-618, 1998. ISSN 1522-1601.

HAYANO, J. et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association**, v. 14, n. 6, p. 1480-1488, 1999. ISSN 1460-2385.

HEIJDR, Y. et al. Nocturnal saturation and respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 50, n. 6, p. 610-612, 1995. ISSN 0040-6376.

HEINDL, S. et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 164, n. 4, p. 597-601, 2001. ISSN 1535-4970.

HOFFORD, J. M. et al. The nutritional status in advanced emphysema associated with chronic bronchitis. **Am Rev Respir Dis**, v. 141, p. 902-908, 1990.

HOLE, D. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. **Bmj**, v. 313, n. 7059, p. 711-715, 1996. ISSN 0959-8138.

ITOH, K. et al. Relationship between exercise intolerance and levels of neurohormonal factors and proinflammatory cytokines in patients with stable chronic heart failure. **Int Heart J**, v. 46, n. 6, p. 1049-1059, 2005. ISSN 1349-2365.

JOBIN, J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle. **Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention**, v. 18, n. 6, p. 432-437, 1998. ISSN 1932-7501.

JONES, C. et al. Slow breathing training reduces resting blood pressure and the pressure responses to exercise. **Physiological research**, v. 64, n. 5, p. 673, 2015. ISSN 0862-8408.

JOSEPH, C. N. et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. **hypertension**, v. 46, n. 4, p. 714-718, 2005. ISSN 0194-911X.

KAMINSKI, D. M. et al. Inspiratory muscle training in patients with diabetic autonomic neuropathy: a randomized clinical trial. **Clinical Autonomic Research**, v. 25, n. 4, p. 263-266, 2015. ISSN 0959-9851.

KITZMAN, D. W. et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. **Jama**, v. 288, n. 17, p. 2144-2150, 2002. ISSN 0098-7484.

KOPPERS, R. J. et al. Exercise performance improves in patients with COPD due to respiratory muscle endurance training. **Chest**, v. 129, n. 4, p. 886-892, 2006. ISSN 0012-3692.

KUTSUZAWA, T. et al. ³¹P-NMR Study of Skeletal Muscle Metabolism in Patients with Chronic Respiratory Impairment. **Am Rev Respir Dis**, v. 148, p. 1019-1024, 1982.

LAPPERRE, T. S. et al. Smoking cessation and bronchial epithelial remodelling in COPD: a cross-sectional study. **Respiratory research**, v. 8, n. 1, p. 85, 2007. ISSN 1465-993X.

LARSON, J. L. et al. Inspiratory muscle training with a pressure threshold breathing device in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am Rev Respir Dis**, v. 138, n. 3, p. 689-96, 1988.

LEON, A. S. et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. **Circulation**, v. 111, n. 3, p. 369-376, 2005. ISSN 0009-7322.

LUNDE, P. et al. Skeletal muscle disorders in heart failure. **Acta Physiologica**, v. 171, n. 3, p. 277-294, 2001. ISSN 1365-201X.

MALTAIS, F. et al. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. **Journal of Applied Physiology**, v. 84, n. 5, p. 1573-1580, 1998. ISSN 1522-1601.

MALTAIS, F. et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 153, n. 1, p. 288-293, 1996. ISSN 1073-449X.

MALTAIS, F. et al. Effects of oxygen on lower limb blood flow and O₂ uptake during exercise in COPD. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 33, n. 6, p. 916-922, 2001. ISSN 0195-9131.

MAN, W. D. et al. Non-volitional assessment of skeletal muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 58, n. 8, p. 665-669, 2003. ISSN 0040-6376.

MANCINI, D. M. et al. Respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure demonstrated with near-infrared spectroscopy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 18, n. 2, p. 492-498, 1991. ISSN 0735-1097.

MANNINO, D. M. et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. **European Respiratory Journal**, v. 32, n. 4, p. 962-969, 2008. ISSN 0903-1936.

MCCONNELL, A. K.; LOMAX, M. The influence of inspiratory muscle work history and specific inspiratory muscle training upon human limb muscle fatigue. **The Journal of Physiology**, v. 577, n. 1, p. 445-457, 2006. ISSN 1469-7793.

MELLO, P. R. et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. **Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention**, v. 32, n. 5, p. 255-261, 2012. ISSN 1932-7501.

MEYER, F. J. et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. **Circulation**, v. 103, n. 17, p. 2153-2158, 2001. ISSN 0009-7322.

MIRANDA, E. F.; MALAGUTI, C.; DAL CORSO, S. Disfunção muscular periférica em DPOC: membros inferiores versus membros superiores. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 3, p. 380-388, 2011.

MÖLLER, P.; HELLSTRÖM, K.; HERMANSSON, I. L. Myoglobin content in leg skeletal muscle in patients with chronic obstructive lung disease. **Respiration**, v. 45, n. 1, p. 35-38, 1984. ISSN 0025-7931.

MURAD, K. et al. Exercise Training Improves Heart Rate Variability in Older Patients With Heart Failure: A Randomized, Controlled, Single-Blinded Trial. **Congestive heart failure**, v. 18, n. 4, p. 192-197, 2012. ISSN 1751-7133.

NICI, L. Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. **Clinics in chest medicine**, v. 21, n. 4, p. 693-704, 2000. ISSN 0272-5231.

NOBRE E SOUZA, M. A. et al. Inspiratory muscle training improves antireflux barrier in GERD patients. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 305, n. 11, p. G862-G867, 2013. ISSN 0193-1857.

O'DONNELL, D. E. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 3, n. 2, p. 180-184, 2006. ISSN 1546-3222.

O'DONNELL, D. E.; BAIN, D. J.; WEBB, K. A. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 155, n. 2, p. 530-535, 1997. ISSN 1073-449X.

O'DONNELL, D. E.; WEBB, K. A. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. **Journal of Applied Physiology**, v. 105, n. 2, p. 753-755, 2008. ISSN 8750-7587.

O'DONNELL, D. E. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 33, n. 7, p. S647-S655, 2001. ISSN 0195-9131.

ORGANIZATION, W. H. WHO report on the global tobacco epidemic, 2009: implementing smoke-free environments. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control:» Guidelines for Implementation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.

PANTONI, C. et al. Study on autonomic heart rate modulation at rest among elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 11, n. 1, p. 35-41, 2007. ISSN 1413-3555.

PASCHOAL, M. A.; PETRELLUZZI, K. F. S. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista de Ciências Médicas**, v. 11, n. 1, 2012. ISSN 2318-0897.

PATAKAS, D.; LOURIDAS, G.; KAKAVELAS, E. Reduced baroreceptor sensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 37, n. 4, p. 292-295, 1982. ISSN 0040-6376.

PAUWELS, R. A. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 163, n. 5, p. 1256-1276, 2001. ISSN 1535-4970.

PETROVIC, M. et al. Effects of inspiratory muscle training on dynamic hyperinflation in patients with COPD. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 7, p. 797, 2012.

PITTA, F. et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 171, n. 9, p. 972-977, 2005. ISSN 1073-449X.

PLENTZ, R. D. M. et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: meta-analysis of randomized trials. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 99, n. 2, p. 762-771, 2012. ISSN 0066-782X.

POLKEY, M. I. et al. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 154, n. 5, p. 1310-1317, 1996. ISSN 1073-449X.

POLKEY, M. I. et al. Inspiratory pressure support reduces slowing of inspiratory muscle relaxation rate during exhaustive treadmill walking in severe COPD. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 154, n. 4, p. 1146-1150, 1996. ISSN 1073-449X.

PREUSSER, B. A.; WINNINGHAM, M. L.; CLANTON, T. L. High-vs low-intensity inspiratory muscle interval training in patients with COPD. **Chest**, v. 106, n. 1, p. 110-117, 1994. ISSN 0012-3692.

RIBEIRO, J. P.; CHIAPPA, G. R.; CALLEGARO, C. C. Contribuição da musculatura inspiratória na limitação ao exercício na insuficiência cardíaca: mecanismos fisiopatológicos. **Rev Bras Fisioter**, v. 16, n. 4, p. 261-7, 2012.

RIBEIRO, J. P. et al. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. **Current heart failure reports**, v. 6, n. 2, p. 95-101, 2009. ISSN 1546-9530.

RICHARDSON, R. S. et al. Reduced mechanical efficiency in chronic obstructive pulmonary disease but normal peak VO₂ with small muscle mass exercise. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 169, n. 1, p. 89-96, 2004. ISSN 1073-449X.

RIES, A. L. et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 131, n. 5, p. 4S-42S, 2007. ISSN 0012-3692.

RODRIGUES, F. et al. Autonomic changes in young smokers: acute effects of inspiratory exercise. **Clinical Autonomic Research**, v. 23, n. 4, p. 201-207, 2013. ISSN 0959-9851.

ROMER, L. M. et al. Effect of inspiratory muscle work on peripheral fatigue of locomotor muscles in healthy humans. **The Journal of Physiology**, v. 571, n. 2, p. 425-439, 2006. ISSN 1469-7793.

SALES, A. T. D. N. et al. Respiratory muscle endurance after training in athletes and non-athletes: a systematic review and meta-analysis. **Physical Therapy in Sport**, v. 17, p. 76-86, 2016. ISSN 1466-853X.

SASAKI, M.; KUROSAWA, H.; KOHZUKI, M. Effects of inspiratory and expiratory muscle training in normal subjects. **Journal of the Japanese Physical Therapy Association**, v. 8, n. 1, p. 29-37, 2005. ISSN 1344-1272.

SHEEL, A. W. Respiratory muscle training in healthy individuals. **Sports medicine**, v. 32, n. 9, p. 567-581, 2002. ISSN 0112-1642.

SHEEL, A. W. et al. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. **The Journal of Physiology**, v. 537, n. 1, p. 277-289, 2001. ISSN 1469-7793.

SILLEN, M. J. et al. Heterogeneity in clinical characteristics and co-morbidities in dyspneic individuals with COPD GOLD D: findings of the DICES trial. **Respiratory medicine**, v. 107, n. 8, p. 1186-1194, 2013. ISSN 0954-6111.

SIMON, M. et al. Limitation of lower limb V_O₂ during cycling exercise in COPD patients. **Journal of Applied Physiology**, v. 90, n. 3, p. 1013-1019, 2001. ISSN 1522-1601.

SPYER, K. Central nervous integration of cardiovascular control. **Journal of Experimental Biology**, v. 100, n. 1, p. 109-128, 1982. ISSN 0022-0949.

STEWART, A.; WATERHOUSE, J.; HOWARD, P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. **European Respiratory Journal**, v. 4, n. 10, p. 1207-1214, 1991. ISSN 0903-1936.

SZTAJZEL, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. **Swiss medical weekly**, v. 134, n. 35-36, p. 514-522, 2004. ISSN 1424-7860.

TADA, H. et al. ³¹P-nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in patients with chronic lung disease and congestive heart failure. **European Respiratory Journal**, v. 5, n. 2, p. 163-169, 1992. ISSN 0903-1936.

TÜKEK, T. et al. Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **International journal of cardiology**, v. 88, n. 2, p. 199-206, 2003. ISSN 0167-5273.

VAN HELVOORT, H. A. et al. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory medicine**, v. 99, n. 12, p. 1555-1567, 2005. ISSN 0954-6111.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 24, n. 2, p. 205-217, 2009. ISSN 0102-7638.

VESTBO, J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 187, n. 4, p. 347-365, 2013. ISSN 1535-4970.

VOLTERRANI, M. et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chest**, v. 106, n. 5, p. 1432-1437, 1994. ISSN 0012-3692.

WALSH, J. T. et al. Inspiratory muscle endurance in patients with chronic heart failure. **Heart**, v. 76, n. 4, p. 332-336, 1996. ISSN 1355-6037.

WANKE, T. et al. Effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD. **European Respiratory Journal**, v. 7, n. 12, p. 2205-2211, 1994. ISSN 0903-1936.

WEHRMEISTER, F. C. et al. Programas de reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 4, p. 544-555, 2011.

WHITTOM, F. et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 30, n. 10, p. 1467-1474, 1998. ISSN 0195-9131.

WITT, C. et al. Respiratory muscle weakness and normal ventilatory drive in dilative cardiomyopathy. **European heart journal**, v. 18, n. 8, p. 1322-1328, 1997. ISSN 1522-9645.

WITT, J. D. et al. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. **The Journal of Physiology**, v. 584, n. 3, p. 1019-1028, 2007. ISSN 1469-7793.

WOUTERS, E. Chronic obstructive pulmonary disease • 5: Systemic effects of COPD. **Thorax**, v. 57, n. 12, p. 1067-1070, 2002. ISSN 0040-6376.

YILDIZ, P. et al. Ventricular arrhythmias in patients with COPD are associated with QT dispersion. **Chest**, v. 122, n. 6, p. 2055-2061, 2002. ISSN 0012-3692.

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Esclarecimentos com relação aos possíveis questionamentos, seguindo as normas da resolução 466/2012-CNS.

Ao assinar este termo, declaro que concordo em participar da pesquisa referente ao projeto intitulado (a) **“Influência do treinamento da musculatura respiratória nas alterações hemodinâmicas, pulmonares e autonômicas em pacientes com DPOC.”** desenvolvido pela Acadêmica Ana Lídia de Carvalho Cutrim. O referido estudo tem como orientador o Prof. Dr. Cristiano Mostarda. Afirmo que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro ou ter qualquer ônus e com a finalidade exclusiva de colaborar para o sucesso da pesquisa. Fui informado (a) acerca dos objetivos estritamente acadêmicos do estudo, que em linhas gerais são: Avaliar a influência do TMI nas alterações hemodinâmicas, pulmonares e autonômicas em pacientes com DPOC. Minha colaboração se dará de forma anônima, por meio da avaliação da força da musculatura respiratória, mensuração da capacidade funcional cardiorrespiratória realizada por ergo espirometria em esteira ergométrica. Avaliação das variáveis hemodinâmicas (pressão arterial, frequência cardíaca, débito cardíaco e resistência vascular periférica), realizadas por monitor de pressão. Registro da frequência cardíaca realizando eletrocardiograma, treinamento da musculatura inspiratória por meio de aparelho específico por período total de 12 semanas. As sessões serão realizadas diariamente (sete vezes por semana), com duração de 30 minutos. Declaro ainda ter sido informado (a) de que minha participação não é obrigatória e, a qualquer momento, posso desistir do estudo e/ou retirar meu consentimento, sem que sofra quaisquer sanções ou constrangimentos. Minha recusa em participar não trará nenhum prejuízo, à minha relação com os pesquisadores (as) ou ainda com a instituição. Apenas os pesquisadores envolvidos e/ou o orientador terão acesso à análise dos dados coletados.

Para qualquer outra informação, poderá entrar em contato com o pesquisador no centro de pesquisa do CCBS, Av. dos Portugueses ,1966, Cidade Universitária do Bacanga e pelo telefone (98) 98713 8544, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa- CEP/UFMA (98) 3272-8708.

São Luís, _____ de _____ de 20 _____.

Declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

Assinatura do (a) participante: _____

ANEXO I

PARECER DE ACEITAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA (CEP- UFMA)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência do treinamento da musculatura respiratória nas alterações hemodinâmicas, pulmonares e autonômicas em pacientes com DPOC.

Pesquisador: Cristiano Teixeira Mostarda

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47199415.0.0000.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.502.360

ANEXO II

ARTIGO SUBMETIDO II

Autonomic modulation, sleep quality, anxiety and depression in eutrophic and obese individuals with chronic obstructive pulmonary disease.

Abstract

Aim: We aimed to compare the autonomic modulation of eutrophic and obese patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** Participants with COPD were divided into obese and eutrophic groups. Pulmonary function, blood pressure, body composition and heart rate variability were evaluated in time, frequency and nonlinear domains. Participants performed the six-minute walk test for functional assessment and peak oxygen consumption. **Results:** The spirometric variables obtained in eutrophic and obese individuals with COPD did not present statistically significant results. We also observed that the SDNN index indicated lower overall variability ($p=0.003$) and RMSSD indicated lower parasympathetic modulation in the obese group in relation to the eutrophic group ($p=0.04$). The indexes of the frequency domain presented lower values of Total variability ($p<0.01$), LF ($p<0.01$) and HF ($p=0.02$), suggesting a greater sympathetic modulation of the obese group. Reduced parasympathetic modulation of the obese group in relation to the eutrophic. **Conclusion:** COPD patients with obesity presented lower autonomic modulation than their eutrophic counterparts.

Keywords: Obesity; Chronic obstructive pulmonary disease; Autonomic modulation.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic disease strongly associated with severe morbidity and, is currently the third leading cause of death globally ¹. Patients with COPD display airway inflammation and destruction of lung parenchyma². Among the mechanisms responsible for these changes are redox imbalance and increases in proinflammatory cytokines both in the lung and systemically ².

Risk factors like obesity have alarmingly increased in the world, and is associated with severe morbidity and mortality ¹. Therefore, obesity can affect the thorax and the diaphragm, inducing changes in respiratory function even when the lungs are normal, due to increased respiratory effort and compromised gas transport system ³⁻⁵. Obesity may also determine the hypertonia of the abdominal muscles and thus compromise respiratory function dependent on the diaphragmatic action ⁶.

Changes in respiratory behavior may directly influence the control and adjustments made by the autonomic nervous system, where the cardiovascular pace and control of the circadian cycle occurs ⁷⁻⁹. Therefore, the impairment of sensitivity in autonomic reflexes, such as increased sympathetic tone and/or loss of parasympathetic tone has been considered an important risk factor for cardiac morbidity and mortality ^{10,11}.

Patients with COPD present functional changes in cardiac autonomic modulation, such as reduction of the baroreflex sensitivity, decreased heart rate variability (HRV) and of respiratory sinus arrhythmia ^{12,13}. In addition, patients with hypoxemia (like COPD) present changes in peripheral chemoreflexes and show increased sympathetic activity ¹⁴. Furthermore, conditions like depression, anxiety, and poor sleep quality can influence the autonomic modulation of individuals affected or not with pathologies ¹⁵.

Studies have shown that cardiovascular diseases can be responsible for the greater number of hospitalizations, as well as 25% mortality in COPD patients ¹⁶. Thus, the aim of this study is to analyze the autonomic modulation in eutrophic and obese individuals with COPD.

Methods

Study design

This study is a controlled study, comparing two groups allocated based on two main conditions: Presence of COPD in both groups and obesity present in one group.

Setting

The patients were regular patients in the (BLIND REVIEW). The evaluations were made in the period from June-July 2018, in the morning of the routine initial evaluation before any training or intervention. This study was approved by the Ethics Committee of the (BLIND REVIEW) and followed Helsinki guidelines for ethics in research.

Participants

The patients were divided in two main groups, Eutrophic and Obese. The eligibility criteria for the eutrophic groups was: a) subjects with a diagnosis of COPD; b) stable pharmacological treatment (i.e. use of bronchodilators, no use of inotropics); and, c) Body Mass Index (BMI) lower than 25 kg/m² according to the WHO general formula ¹⁷. For the Obese group, the criteria were: a) subjects with a diagnosis of COPD; b) stable pharmacological treatment (i.e. use of bronchodilators, no use of inotropics); and, c) Body Mass Index (BMI) over 25 kg/m² according to the WHO general formula ¹⁷. The COPD diagnosis was based on the II Brazilian Guidelines for COPD ¹⁸.

Blood pressure and metabolic measurements

The procedures for the measurement of blood pressure (BP) were made according to the guidelines of The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7) ¹⁹. In summary, patients remained in the sitting position in a comfortable chair for 20 min. With an automatic and noninvasive BP monitor (BP710, Omron, Tokyo, Japan), three measurements of BP were performed on the right arm, with at least a 2-min interval between each one.

Respiratory function

One morning was reserved for data collection of spirometry tests (MicroLoop Spirometer, CareFusion, Yorba Linda, CA, USA) by a qualified technician. Subjects underwent the spirometry test in the sitting position, wearing a nose clip. Each individual underwent a forced spirometry to obtain the following parameters: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV1), as well as the ratio of FEV1 to FVC (FEV1/FVC, expressed as a percentage), and all his predicted values according to the American Thoracic Society (ATS). In addition to the automatic evaluation performed by the software device, the quality of spirometric tests was assessed according some criteria, including the number of acceptable maneuvers according to (ATS), ranging from 0 to 3, the highest kept by the spirometry software; the reproducibility (FEV1 and FVC were considered reproducible according to ATS criteria when the best two trials differed by not more than 200 mL).

Measurements of maximal respiratory pressures were performed by a blinded investigator. A pressure transducer (MVD-300, Globalmed, Porto Alegre, Brazil) connected to a system with two unidirectional valves (DHD Inspiratory Muscle Trainer, Chicago, IL, USA) was used. MIP and MEP were determined in deep inspiration and expiration from residual volume against an occluded airway with a minor air leak (2 mm), following a previously described procedure ²⁰. The highest pressure of six measurements was defined as MIP and MEP.

Cardiac autonomic modulation

RR interval was continuously recorded during 20 minutes in lying individuals, using an electrocardiogram Wincardio (600 Hz) (Micromed, Brazil) to spectral analysis of HRV. The spectrum resulting from the Fast Fourier Transformation modeling is derived from all the data present in the recorded signal; it includes the entire signal variance, regardless of whether its frequency components appear as specific spectral peaks or as non-peak broadband powers.

The RR interval variability was evaluated in the time and frequency domains. Spectral power for low (LF: 0.03–0.15 Hz) and high (HF: 0.15–0.4 Hz) frequency bands was calculated by means of power spectrum density integration within each frequency bandwidth, using a customized routine (MATLAB 6.0, Natick, MA, USA) ²¹.

The Six-Minute Walk Test and Peak of Oxygen Consumption

The 6MWT was conducted in accordance with the ATS established guidelines. Considering a possible learning effect, the test was performed at screening and habituation visit^{22,23}. The Peak of Oxygen Consumption (Peak VO₂) was evaluated by the following formula:

$$\text{Peak VO}_2 = 0.03 \times \text{distance (m)} + 3.98$$

Bias

A hospital team was responsible for the evaluation of all variables in this study, and, this team was not aware of the nature and the aims of the study, avoiding biases. Also, the data evaluation was made by an experienced data analyzer with no previous access with the study settings. Also, all dataset variables were given a unique identifier and the reference sheet was in possession of the head researcher.

Outcomes

The main outcomes of this study were the respiratory function measured by FVC, FEV1 (absolute and predicted), Maximal Inspiratory and Expiratory Pressure (MIP and MEP, respectively), Peak VO₂ and Total distance from the 6MWT, and the HRV indexes at the table 3.

Statistical analysis

Data were reported as mean $\pm$ standard deviation. Normality of data was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Statistical differences between the groups were obtained by non-paired Student's T-test. Pearson's correlation test was made to evaluate correlations between variables. Differences were considered significant when $p < 0.05$. We used the GraphPad Prism 5 for statistical analysis and figures.

Results

Table 1 shows the results anthropometric, hemodynamic, respiratory and the functional capacity of individuals with COPD, divided into eutrophic and obese groups. When compared, significant differences in weight, BMI, and, PAS were found ($p < 0.01$), showing higher values in the obese group.

Table 2 presents the spirometric variables obtained in individuals with chronic obstructive pulmonary disease with eutrophic and obesity. No statistical difference was found between groups.

In the time domain, it was possible to note in the time domain that the SDNN (ms) showed higher autonomic modulation in the eutrophic group in relation to the obese ($p=0.003$) and RMSSD indicating lower parasympathetic modulation of the obese group in relation to the eutrophic group ($p=0.04$).

The results in the frequency domain, when compared to the groups, it was possible to notice differences in the Total Power (TP; ms^2), with greater autonomic modulation of the eutrophic group in relation to the obese (< 0.01), the LF (ms^2) (< 0.01) which indicates alterations in the sympathetic modulation of the eutrophic group in relation to obese and HF (ms^2) (0.02) reduced parasympathetic modulation of the obese group in relation to the eutrophic group.

In the nonlinear analysis, it was possible to notice a difference in SD1(ms) of the eutrophic group in relation to the obese (0.02), which is an index that indicates the total variability and SD2 (ms) indicating an increased parasympathetic modulation of the eutrophic group in relation to the obese (<0.01). It was also possible to observe variations in the Shannon entropy demonstrating greater variability of the heart rate of the eutrophic group in relation to the obese.

In Figure 1 the correlation between the groups (EU COPD and OB COPD), where in the first figure we have SD1 (ms) which was lower in the obese group indicating lower total variability. In the SD2 (ms) figure, it was also shown to be lower in the obese, which shows that in this group the individuals have a lower parasympathetic stimulation. As in the figures of EnAp and SDNN (ms) where the group of the obese has a lower index when compared with eutrophics.

The second picture represent the frequency behavior when it was compared the two eutrophic and obese groups, which shows that both LF in ms^2 and LF in NU are higher in the obese group. The HF figures in ms^2 , it shows that HF is higher in eutrophic groups, differently than in the HF figure in NU that shows the inverse.

In Figure 2 it was possible to observe that the obese group presented worse quality of sleep when compared to the eutrophic group. There were no differences in the Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI) indices.

Figure 3 depicts the correlations between HRV and body composition indexes. The SDNN showed strong negative correlations with the weight ($r= -0.70$) and the

BMI ($r = -0.60$). The same pattern was found with the SD1, with a negative correlation with weight ($r = -0.61$) and BMI ($r = -0.61$). Also, the SD2 showed a correlation with weight ($r = -0.78$) and BMI ($r = -0.77$). No significant correlations were found between the body composition and the respiratory indexes.

Discussion

The present study aimed to compare autonomic modulation, sleep quality, anxiety, and depression in eutrophic and obese individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The main finding of the study showed that individuals with COPD obesity had lower heart rate variability, as well as lower parasympathetic modulation, and, presenting worse sleep quality when compared to eutrophic individuals. Moreover, the spirometric parameters were not significantly different when compared between groups, suggesting that the autonomic imbalance presented by the obese group with COPD is caused by the obesity alone.

As already demonstrated in studies that evaluated eutrophic and obese individuals, identifying changes such as increased sympathetic modulation, decreased parasympathetic and as consequence the autonomic dysfunction^{24,25}. These autonomic dysfunction was demonstrated in the study realized by Carvalho et al. (2011), in which it was evaluated geometric indexes of heart rate variability (HRV) in individuals with COPD, where the same had a decrease in the HRV geometric indexes, indicating a reduction in heart rate variability^{25,26}.

The pattern of bronchoconstriction present in the COPD patient is mainly driven by the parasympathetic stimuli²⁷ and is treated mainly by β_2 -adrenergic receptor agonists, such as salbutamol/albuterol²⁸. However, studies had correlated the reduced overall variability (a sign of increased sympathetic modulation) with the airway inflammation present in COPD patients^{29,30}. So, the autonomic imbalance characterized by increased cardiac sympathetic and decreased vagal (parasympathetic) modulation present in the COPD patients still a risk factor for cardiovascular events.

In our findings we found these characteristics, demonstrated in indexes in the SDNN time domain, RMSSD, in the domain of the total frequency variance and in the nonlinear analysis with SD1, SD2, and Shannon entropy. Where the obese group with DPOC presented lower HRV and lower parasympathetic modulation.

Additionally, in our investigation was found that the obese with COPD presented worse quality of sleep, factor that may be interconnected with the increase in body weight. In the study realized by Ng, Winda L.^{26,31}, who investigated weight change and daily sleepiness, as well the role of obstructive sleep apnea²⁴, noted that increase in body weight has an injurious effect in diurnal sleepiness, mainly through different pathways of OSA. Providing evidence and understanding of the relation between obesity and excessive daytime sleepiness. Thus, compromising the circadian cycle of sleep, changing the duration, as well the quality of sleep^{31,32}.

Furthermore, this inferior quality of sleep increases the risks for obesity and consequently risk factors associated such as decrease in leptin and insulin sensitivity^{32,33}, a situation that can bring complications for such individuals, putting them into a vicious cycle of poor sleep with increased in the body adiposity.

Moreover, the anxiety and depression variables demonstrated in our study remained high in both groups, this condition is found in individuals with COPD³⁴. The anxiety, for example, is associated with dysregulated HRV response, a condition that is a psychosocial stressor. Anxiety in patients with COPD is associated with increased behavioral and psychological symptoms of depression³⁵.

Additionally, depression is present in up to 60% of patients with chronic obstructive pulmonary disease. This compromises the patient's ability to use the treatment and may increase the risk of a negative evolution of the patient's condition. The effective management will require high-quality studies and a multidisciplinary approach³⁶.

Sleep quality can be a determining factor for fundamental and regulatory aspects of the autonomic nervous system as well as its metabolism, already demonstrated in the study³³. In our study was observed lower autonomic modulation in the obese group, as well lower parasympathetic nervous system when compared to the eutrophic group, being demonstrated in the indexes of the time domain as in the nonlinear analysis.

Clinical factors may be considered when observed that sleep quality or duration may be associated with increased cardiovascular risks such hypertension. The fact already studied, where the sleep duration of ≤ 5 hours per night was associated with a significantly increased risk of hypertension³⁷. In our results the systolic blood pressure was lower in eutrophic group when compared to the obese

group, situation that may be related with vagal component that is decreased in the obese group, reducing the cardioprotective action of the individuals in this group.

Some index such as total heart rate variability, LF, vagal and entropy when they are decreasing are indicators of mortality risk as already demonstrated in other studies. In our study, the decrease of these index in the obese group when compared to the eutrophic group indicates an increased risk for mortality.

However, the population with COPD may present risk factors inherent to it, as well as being aggravated by increased weight. As it is the case of $FEF_{25-75\%}$ and FEV1, which didn't show the difference between the eutrophic and obese groups. It has been only demonstrated that ventilatory function disorders are common in overweight and obese individuals. Where the body mass index and abdominal circumference showed an inverse correlation with $FEF_{25-75\%}$ suggesting impairment of small airways in this subgroup of obese individuals ^{37,38}. The forced expiratory volume in 1 second (FEV1) is also known to be a predictor, independent of cardiovascular complications, in patients with COPD ^{38,39}. The 10% reduction in FEV1 may contribute to 20% for non-fatal coronary events and 28% for increased cardiovascular mortality in patients with classified as mild to moderate COPD ^{39,40}. Thus, disorders such poor sleep quality, autonomic modulation we have respiratory patterns that can increase cardiovascular risks.

In addition, for clinical purposes, we can observe the volume of oxygen (VO_2), which is a biological predictor of mortality already investigated in various populations ^{40,41}. Where individuals with aerobic capacity reduced in 50% are classified as a very poor condition, contributing to the increase in the mortality rate ⁴². This condition applies to both groups in our study since they have a reduced peak of VO_2 in at least 50% when compared with normal individuals ^{41,43}.

Limitations

The study presented some limitations such as absence of echocardiographic variables, as well as a direct measure of sleep quality by polysomnography that could improve the interpretation of results. Also, the monitoring of day sleepiness would also be an significant marker for overall sleep quality.

Conclusion

The COPD patients with obesity presented lower autonomic modulation and poor sleep quality than their eutrophic counterpart, indicating an important risk factor for cardiovascular diseases and worsening of COPD symptoms.

References

1. . The top 10 causes of death. World Health Organization Web site. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/Updated> 2014. [Accessed 12 May 2016].
2. Zulueta A, Caretti A, Campisi GM, et al. Inhibitors of ceramide de novo biosynthesis rescue damages induced by cigarette smoke in airways epithelia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. Jul 2017;390(7):753-759.
3. Parker-Duffen JL, Walsh K. Cardiometabolic effects of adiponectin. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2014;28(1):81-91.
4. Costa TR, Lima TP, Gontijo PL, et al. Correlação da força muscular respiratória com variáveis antropométricas de mulheres eutróficas e obesas Correlation of respiratory muscle strength with anthropometric variables of eutrophic and obese women. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010;56(4):403-408.
5. de Barros ARG, Simões G, Dias S, Raposo NMF. O efeito do índice de massa corpórea nos volumes pulmonares e na capacidade de transferência alvéolo-capilar do monóxido de carbono. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. ISSN eletrônico 1984-4840*. 2015;17(2):58-61.
6. Rasslan Z, Saad Junior R, Stirbulov R, Fabbri RMA, Lima CAdC. Avaliação da função pulmonar na obesidade graus I e II. *J Bras Pneumol*. 2004;30(6):508-514.
7. Paschoal MA, Petrelluzzi KFS. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Revista de Ciências Médicas-ISSNe 2318-0897*. 2012;11(1).
8. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1981;241(4):H620-H629.
9. Mehlsen J, Pagh K, Nielsen J, Sestoft L, Nielsen S. Heart rate response to breathing: dependency upon breathing pattern. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 1987;7(2):115-124.
10. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *Journal of diabetes research*. 2015;2015.
11. Achten J, Jeukendrup AE. Heart rate monitoring. *Sports medicine*. 2003;33(7):517-538.

12. Gunduz H, Talay F, Arinc H, et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology journal*. 2009;16(6):553-559.
13. Stein PK, Nelson P, Rottman JN, et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ α 1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1998;113(2):327-333.
14. Mello PR, Guerra GM, Borile S, et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2012;32(5):255-261.
15. Barroso R, Silva-Filho AC, Dias CJ, et al. Effect of exercise training in heart rate variability, anxiety, depression, and sleep quality in kidney recipients: A preliminary study. *Journal of Health Psychology*. 2016:1359105316676329.
16. Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in chest medicine*. 2014;35(1):101-130.
17. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation presented at the World Health Organization, June 3–5, 1997, Geneva, Switzerland. *Geneva, Switzerland: WHO*. 1997.
18. Lorenzi F. Il Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica-DPOC. *J bras pneumol*. 2005;30(5).
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-2571.
20. Ferreira JB, Plentz RDM, Stein C, Casali KR, Arena R, Dal Lago P. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *International journal of cardiology*. 2013;166(1):61-67.
21. Rodrigues F, Araujo AA, Mostarda CT, et al. Autonomic changes in young smokers: acute effects of inspiratory exercise. *Clinical Autonomic Research*. 2013;23(4):201-207.
22. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *CHEST Journal*. 2003;123(2):387-398.

23. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(5):1384-1387.
24. Rossi RC, Vanderlei LCM, Gonçalves ACCR, et al. Impact of obesity on autonomic modulation, heart rate and blood pressure in obese young people. *Autonomic neuroscience*. 2015;193:138-141.
25. de Carvalho TD, Pastre CM, Rossi RC, de Abreu L, Valenti V, Vanderlei LM. Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca na doença pulmonar obstrutiva crônica. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2011;17(6):260-265.
26. Ng WL, Orellana L, Shaw JE, Wong E, Peeters A. The relationship between weight change and daytime sleepiness: the Sleep Heart Health Study. *Sleep Medicine*. 2017.
27. van der Velden VH, Hulsmann AR. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation*. 1999;6(3):145-159.
28. Gemicioglu B, Gundogdu S, Ozturk BC, Eren F. Postbronchodilator response of small airways after 800 microgrammes of salbutamol in COPD patients: Eur Respiratory Soc; 2016.
29. Chhabra SK, Gupta M, Ramaswamy S, Dash DJ, Bansal V, Deepak K. Cardiac sympathetic dominance and systemic inflammation in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;12(5):552-559.
30. Corbo GM, Inchingolo R, Sguela GA, Lanza G, Valente S. C-reactive protein, lung hyperinflation and heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease—a pilot study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013;10(2):200-207.
31. Dube N, Khan K, Loehr S, Chu Y, Veugeliers P. The use of entertainment and communication technologies before sleep could affect sleep and weight status: a population-based study among children. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2017;14(1):97.
32. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep*. 2005;28(10):1289-1296.

33. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *CHEST Journal*. 2010;137(1):95-101.
34. Nahata A, Sayles H, Couper D, Liu X, Woodruff PG, Rennard SI. Depression And Anxiety In COPD. *B27. PATIENT-REPORTED OUTCOMES: SYMPTOMS AND QUALITY OF LIFE*: Am Thoracic Soc; 2013:A2514-A2514.
35. Suh S, Ellis RJ, Sollers JJ, Thayer JF, Yang H-C, Emery CF. The effect of anxiety on heart rate variability, depression, and sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of psychosomatic research*. 2013;74(5):407-413.
36. Norwood R. Prevalence and impact of depression in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2006;12(2):113-117.
37. Ribeiro GF, Araújo LM, Souza-Machado A, Ribeiro PA. Avaliação da função pulmonar em indivíduos obesos assintomáticos respiratórios: correlação entre dados antropométricos e espirométricos. *Rev. bras. alerg. imunopatol*. 2007;30(6):227-231.
38. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respiratory medicine*. 2008;102:S27-S35.
39. Hole D, Watt G, Davey-Smith G, Hart C, Gillis C, Hawthorne V. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Bmj*. 1996;313(7059):711-715.
40. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *Jama*. 1999;282(16):1547-1553.
41. Williams PT. Usefulness of cardiorespiratory fitness to predict coronary heart disease risk independent of physical activity. *The American journal of cardiology*. 2010;106(2):210-215.
42. Araujo CGSd, Herdy AH, Stein R. Medida do consumo máximo de oxigênio: valioso marcador biológico na saúde e na doença. *Arquivos brasileiros de cardiologia. São Paulo. Vol. 100, n. 4 (2013), p. e51-e53*. 2013.
43. Aidar FJ, Carneiro A, Silva A, Reis V, Silva Novaes Gd, Pains R. A prática de atividades físicas e a relação da qualidade de vida com o VO2 máx. predito. *Motricidade*. 2006;2(3).

Table 1. Metabolic, submaximal exercise capacity, peak oxygen consumption and hemodynamic parameters in eutrophic and obese COPD patients

PARAMETER	EU COPD (n=11)	OB COPD (n=11)	p	ES
Age (years)	67 ± 7	71 ± 8	0.28	0.25
SAP (mm/Hg)	119 ± 8	140 ± 14*	0.01	0.67
DAP (mm/Hg)	70 ± 12	76 ± 9	0.31	0.27
6MWT (m)	418 ± 116	423 ± 72	0.93	0.28
VO ² _{Peak} (ml/kg/min ⁻¹)	17 ± 3.5	15 ± 4.9	0.50	0.22
BMI (kg/m ²)	22 ± 2.0	32 ± 3*	<0.001	0.89

Values are presented as mean ± standard deviation. SAP, Systolic Arterial Pressure; DAP, Diastolic Arterial Pressure, 6MWT, The Six-Minute Walk Test; Peak VO₂, Peak of oxygen Consumption; BMI, Body Mass Index; Student t test. *p<0.05 vs EU COPD group; Effect size (ES).

Table 2. Respiratory variables in EU COPD and OB COPD groups.

PARAMETER	EU COPD (n=11)	OB COPD (n=11)	p	ES
MIP (cm/H ₂ O)	59 ± 23	57 ± 12	0.91	0.05
MEP (cm/H ₂ O)	85 ± 30	71 ± 26	0.40	0.24
FVC (L)	1.95 ± 0.6	1.84 ± 0.6	0.73	0.09
FVC (% of predicted)	48 ± 7	45 ± 8	0.36	0.19
FEV1 (L)	1.07 ± 0.5	1.07 ± 0.4	0.99	0.00
FEV1 (% of predicted)	33 ± 5	31 ± 6	0.40	0.17
FEV1/FVC (%)	53 ± 19	57 ± 10	0.63	0.13
FEF _{25-75%}	0.74 ± 0.67	0.56 ± 0.4	0.52	0.16

Values are presented as mean± standard deviation.; MIP, maximal inspiratory pressure; MEP, maximal expiratory pressure; FVC, forced vital capacity; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FVC/FEV1, ratio of FEV1 to FVC; Student t test. *p<0.05 vs EU COPD group; Effect size (ES).

Table 3. Nonlinear, Time and Frequency Domain Heart Rate Variability in eutrophic and obese COPD patients

PARAMETER	EU COPD (n=11)	OB COPD (n=11)	p	ES
Time Domain				
Total variability (ms ²)	1176 ± 450	397 ± 205*	<0.01	0.74
SDNN (ms)	38 ± 11	20 ± 5*	0.003	0.72
RMSSD (ms)	23 ± 10	14 ± 3*	0.04	0.52
Frequency Domain				
LF (ms ²)	252 ± 109	78 ± 55*	<0.01	0.70
HF (ms ²)	235 ± 103	117 ± 65*	0.02	0.56
LF (%)	51 ± 14	41 ± 17	0.21	0.3
HF (%)	49 ± 14	59 ± 17	0.21	0.3
LF/HF	1.3 ± 0.8	0.8 ± 0.5	0.21	0.35
Nonlinear domain				
SD1 (ms)	20 ± 7	12 ± 4*	0.02	0.57
SD2 (ms)	46 ± 10	26 ± 6*	<0.01	0.77
Shannon entropy	3.29 ± 0.4	2.7 ± 0.4*	0.02	0.59

Values are presented as mean ± standard deviation. SDNN, standard deviation of the RR interval (time elapsing between two consecutive R waves); LF, Low Frequency component; HF, high frequency component; * Student's T test p<0.05 vs EU COPD group; Effect size (ES).

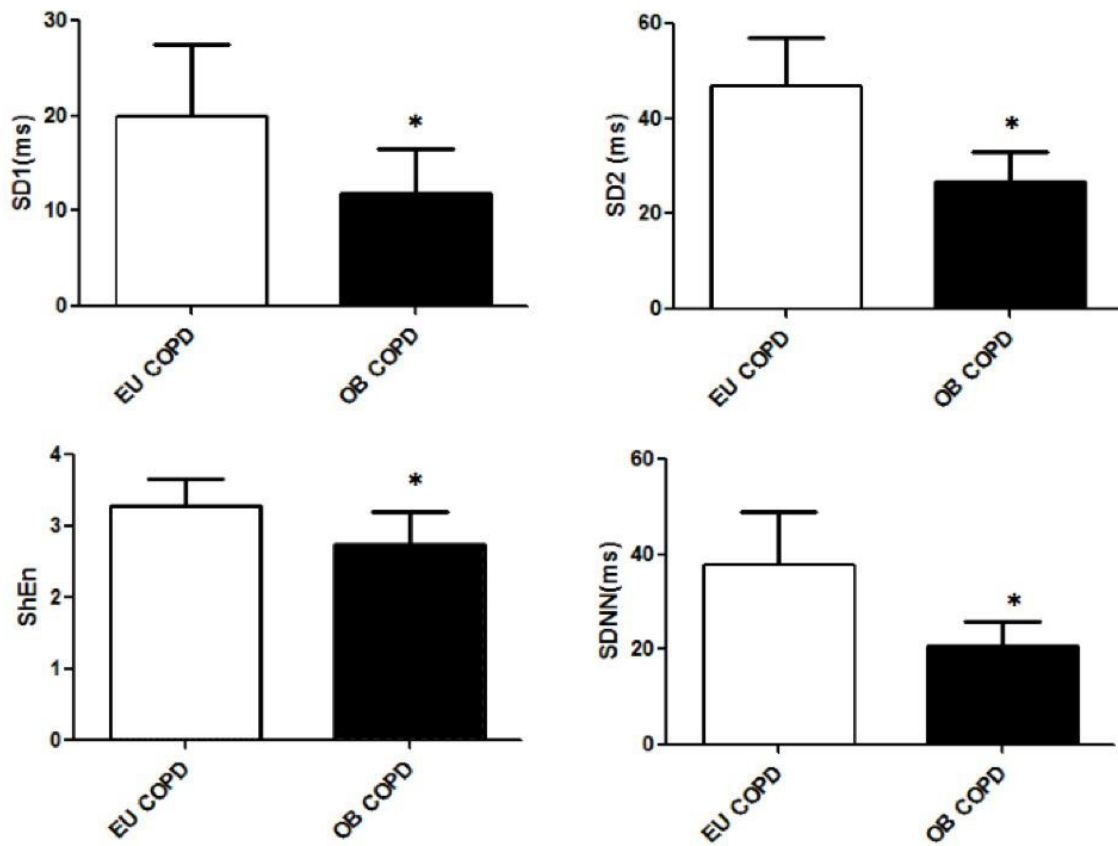


Figure 1. Time and Nonlinear indexes of Heart Rate Variability in Eutrophic Chronic Obstructive Pulmonary Disease (EU COPD) and Obese Chronic Obstructive Pulmonary Disease (OB COPD). * $p < 0.05$ vs EU COPD.

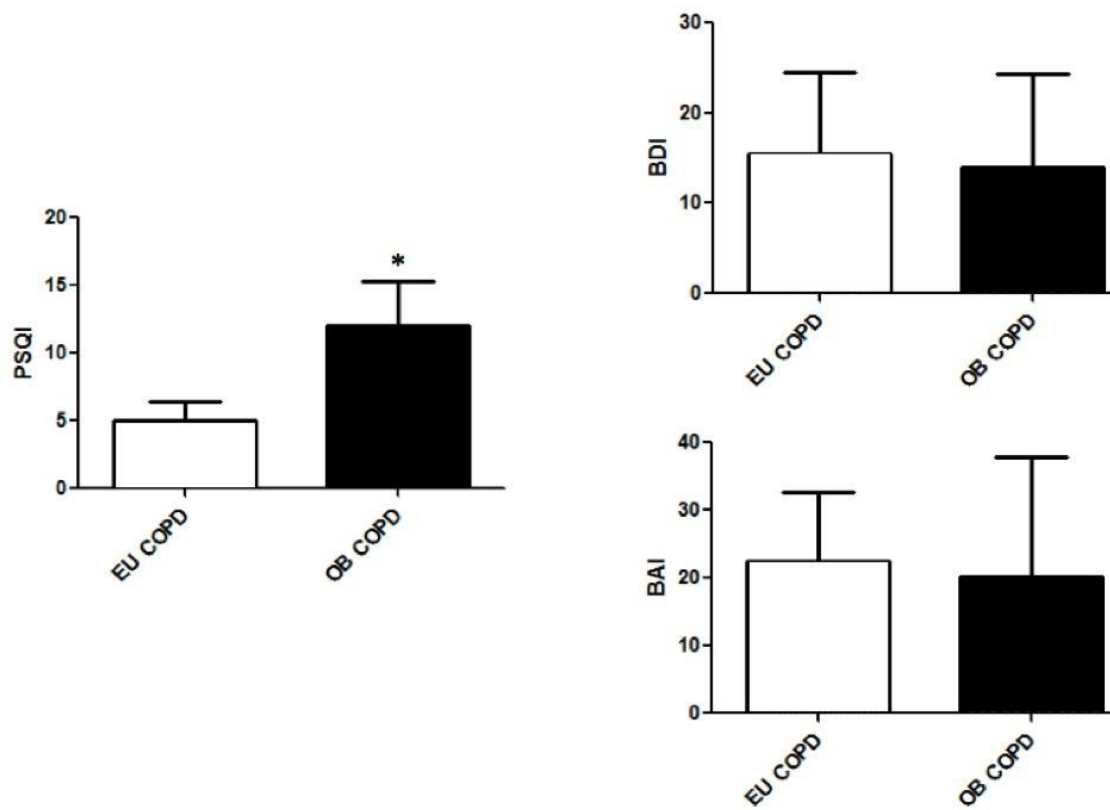


Figure 2. Sleep quality by (a) Pittsburgh's Sleep Quality Index (PSQI), (b) Beck Depression Inventory (BDI), and (c) Beck Anxiety Inventory (BAI) in Eutrophic Chronic Obstructive Pulmonary Disease (EU COPD) and Obese Chronic Obstructive Pulmonary Disease (OB COPD). ; * $p < 0.05$ vs EU COPD

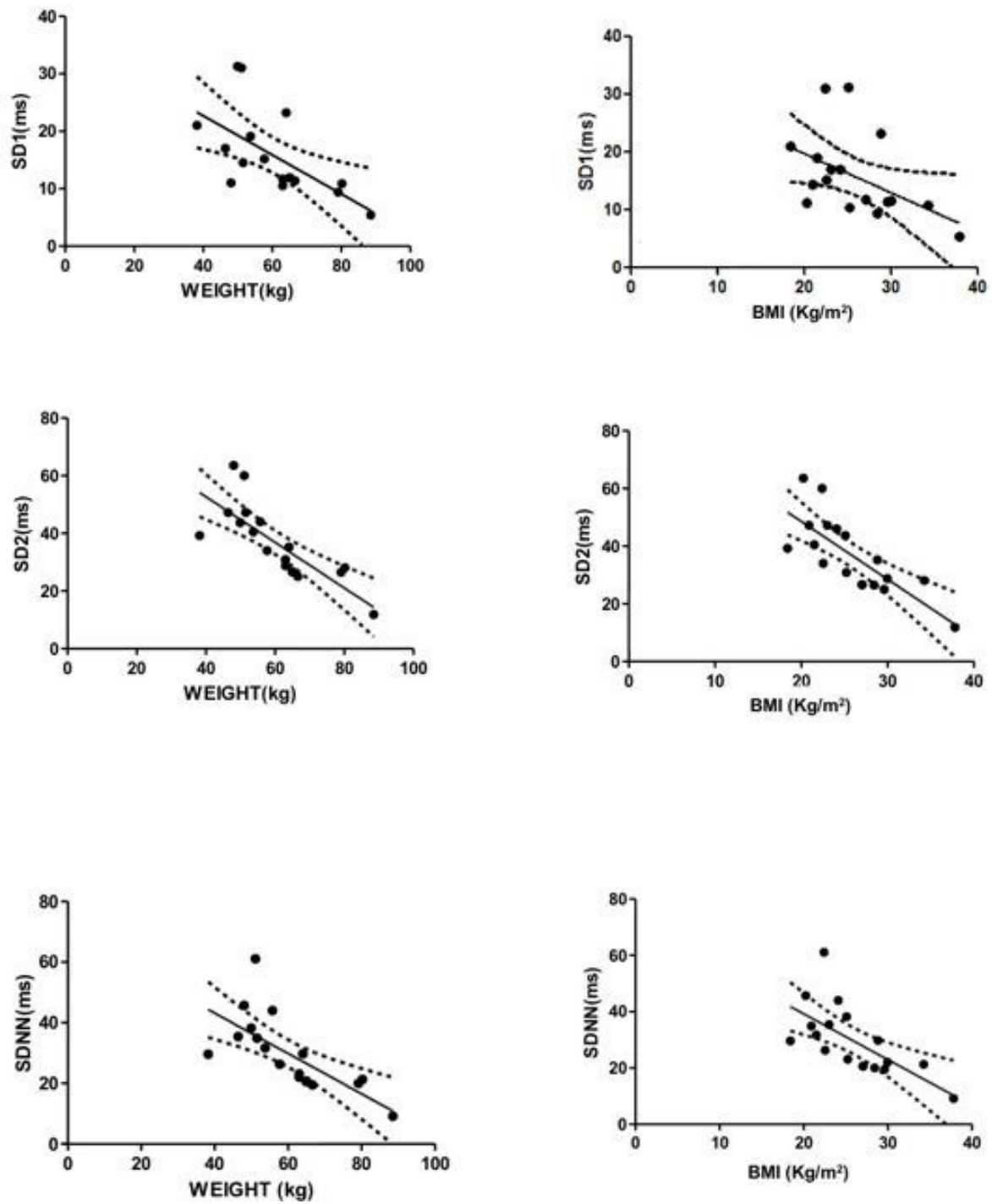


Figure 3. Correlation between HRV body composition indexes in COPD patients; BMI, body mass index