

## RESPOSTA FRACTAL DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO TESTE DO DEGRAU DE 6 MINUTOS EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

BRINQUES, C. S.<sup>1</sup>; MARTINS, D. A. W.<sup>1</sup>; SOUZA, S. A.<sup>1</sup>; SCHNEIDERS P. B.<sup>1</sup>, FLEIG, T. C. M.<sup>2</sup>, TRIMER, R<sup>3</sup>.; SILVA, A. L. G<sup>3</sup>.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Tolerância ao exercício, Frequência cardíaca, Mortalidade.

### RESUMO

**Introdução:** Pacientes DPOC apresentam alterações na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) podendo ser avaliados pelos índices Alpha1 ( $\alpha_1$ ) e Alpha2 ( $\alpha_2$ ) de propriedade fractal. **Objetivo:** Avaliar a resposta da VFC pela análise não linear frente ao teste do degrau de 6 minutos (TD6m) em pacientes DPOC. **Métodos:** Estudo transversal, incluiu 11 pacientes DPOC de moderado a muito grave sem arritmia cardíaca. A FC foi registrada com cardiofrequencímetro Polar® durante o repouso (rep=5 minutos) e recuperação (rec=5 minutos pós-teste). Os dados foram analisados no software Kubios-2.2. Para determinar a retomada vagal calculou-se delta de variação entre a FC\_pico subtraindo a FC\_recuperação no 1º minuto pós\_teste (FCRec=FC\_pico - FC\_recuperada). No TD6m utilizou-se um degrau de 20cm de altura e os pacientes foram orientados a descer e subir o maior número de degraus em cadência livre. Os resultados foram analisados no SPSS-23.0, considerando significativo  $p \leq 0,05$ . **Resultados:** Os pacientes subiram  $80,2 \pm 19,6$  degraus no TD6m. Nenhuma diferença entre repouso e recuperação para  $\alpha_1$  ( $p=0,117$ ) e  $\alpha_2$  ( $p=0,199$ ). Identificamos diferenças na FC\_repouso para FC\_pico do TD6m (rep= $78,9 \pm 10,5$  vs pico= $109,0 \pm 13,9$  bpm,  $p < 0,001$ ) e do repouso para recuperação (rep= $78,9 \pm 10,5$  vs  $95,0 \pm 15,2$  bpm,  $p=0,022$ ). A FCRec foi  $14,0 \pm 7,3$  bpm, sendo 6 pacientes com retomada vagal inadequada. Encontradas correlações entre número de subidas no TD6m e o  $\alpha_1$  repouso ( $r=0,815$ ,  $p=0,002$ ). **Conclusão:** Os índices  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  estavam dentro da normalidade, tanto no repouso quanto na recuperação do TD6m, em pacientes DPOC. O  $\alpha_1$  mostrou-se sensível às variações da FC pela sua forte correlação com o número de degraus subidos.

### ABSTRACT

## FRACTAL RESPONSE OF HEART RATE VARIABILITY IN THE 6 MINUTE STEP TEST IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**KEYWORDS:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Exercise tolerance, Heart Rate, Mortality.

**Introduction:** COPD patients present changes in heart rate variability (HRV) and can be assessed using the Alpha1 ( $\alpha_1$ ) and Alpha2 ( $\alpha_2$ ) indexes of fractal properties. **Objective:** To evaluate the HRV response by non-linear analysis compared to the 6-minute step test (6MST) in COPD patients. **Methods:** Cross-sectional study including 11 COPD patients with moderate and very severe diseases without cardiac arrhythmia. HR was recorded with Polar® cardiofrequency meter during rest (rest=5 minutes) and recovery (rest=5 minutes post-test). The data were analyzed using the Kubios-2.2 software. To determine vagal recapture, a delta of variation was calculated between HR\_peak by subtracting HR\_recovery in the 1st minute post\_test (HRRest=HR\_peak - HR\_recovered). For the 6MST was used a high step (20cm) and the patients were instructed to go down and up the highest number of steps in a free cadence. The results were analyzed in SPSS-23.0, considering a significant  $p \leq 0.05$ . **Results:** The patients climbed  $80.2 \pm 19.6$  steps in the 6MST. No difference between rest and recovery for  $\alpha_1$  ( $p=0.117$ ) and  $\alpha_2$  ( $p=0.199$ ). in the 6MST we identified differences in the HR\_rest to HR\_peak ( $78.9 \pm 10.5$  vs  $109.0 \pm 13.9$  bpm,  $p < 0.001$ ) and rest for recovery ( $78.9 \pm 10.5$  vs  $95.0 \pm 15.2$  bpm,  $p=0.022$ ). HRrec was  $14.0 \pm 7.3$  bpm and 6 patients presented inadequate vagal resumption. Were found correlations between the number of climbs in the 6MST and  $\alpha_1$  resting ( $r=0.815$ ,  $p=0.002$ ). **Conclusion:** In COPD patients the  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  indices were within normal limits, both at rest and in the recovery of the 6MST. The  $\alpha_1$  was shown to be sensitive to HR variations due to its strong correlation with the number of climbed steps.

<sup>1</sup> Acadêmicos do curso de Fisioterapia na Universidade de Santa Cruz do Sul. E-mails: [camilabrinques@hotmail.com](mailto:camilabrinques@hotmail.com), [douglasmartins8@hotmail.com](mailto:douglasmartins8@hotmail.com), [sabrina.a.s.0207@gmail.com](mailto:sabrina.a.s.0207@gmail.com), [pb-schneiders@hotmail.com](mailto:pb-schneiders@hotmail.com)

<sup>2</sup> Fisioterapeuta. E-mail: [tcmfleig@gmail.com](mailto:tcmfleig@gmail.com)

<sup>3</sup> Docente do Departamento de Ciências da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul. E-mail: [andreag@unisc.br](mailto:andreag@unisc.br), [renatatrimer@unisc.br](mailto:renatatrimer@unisc.br).

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é considerada uma síndrome clínica composta por manifestações respiratórias permanentes, obstrução do fluxo aéreo irreversível e alterações estruturais pulmonares (doença das pequenas vias aéreas, destruição do parênquima, ou a combinação de ambas), ocasionadas pelo tabagismo ativo ou passivo, pela exposição à poluição ambiental ou laboral (VANFLETEREN et al., 2019). Esta patologia provoca alterações no sistema nervoso autônomo (SNA) ocasionados por desequilíbrio simpático-vagal, assim como por broncoconstrição, hipóxia, hipercapnia e inflamação sistêmica, ocasionando em maior probabilidade de morbidade e mortalidade (GOULART et al., 2018).

A predominância da DPOC vem crescendo atualmente em todo mundo, a literatura prediz que esta doença mesmo sendo caracterizada como pulmonar acaba afetando todo corpo e não apenas a função respiratória. O infarto agudo do miocárdio possui incidência em indivíduos DPOC com estadiamento de leve a moderada de acordo com a limitação ao fluxo aéreo (INOMOTO, et al.; 2017).

Avaliar de forma não invasiva o SNA através de variáveis relacionadas à modulação simpática e parassimpática se torna importante para prognóstico de risco para diversas doenças (SERRÃO, et al., 2020). A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é capaz de avaliar as flutuações nos intervalos entre os batimentos cardíacos (intervalos RR) e desta forma observar as alterações presentes na modulação autonômica cardíaca (VANDERLEI et al., 2009).

É constatado que alterações no comportamento da VFC é capaz de proporcionar um indicador sensível e precoce de danos a saúde, como a arritmia relacionada a mortalidade, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca em estágio inicial. Sendo assim, a VFC se caracteriza como um sinal de boa adaptação, possível de caracterizar um indivíduo saudável com presença de mecanismos autônomos eficientes, já a baixa VFC pode ser um indicador de alterações e insuficiência na adaptação do SNA, podendo sugerir a presença de um funcionamento fisiológico ruim (LEITE, et al.; 2018).

A avaliação não linear da frequência cardíaca (FC) por meio da análise de flutuação prejudicada (índices alfa1 e alfa2) tem se mostrado uma ferramenta valiosa, pois se trata de um método que não é influenciado por mudanças no ambiente externo e fornece não apenas informações sobre a função autonômica cardíaca como o risco aumentado de morte cardíaca súbita (MAZZUCO et al., 2015). Entretanto, a literatura contemporânea carece de informações científicas sobre o uso desta ferramenta em resposta à um teste físico em pacientes com DPOC. Diante do exposto, nosso objetivo foi avaliar a resposta não linear da VFC frente a um teste funcional em pacientes com DPOC.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 DPOC E EPIDEMIOLOGIA:

A DPOC é considerada uma doença progressiva e tratável das vias aéreas associada a morbimortalidade substancial (STANFORD et al., 2020), tornando-se um desafio global para a saúde pública (LI et al., 2020). No ano de 2017, a DPOC ultrapassou mais de 3 milhões de mortes com prognóstico de crescimento para 4,5 milhões de mortalidades em 2040. O predomínio é de cerca de 10% em indivíduos

adultos, aumentando expressivamente em idosos, estando associada a risco elevado de outras doenças crônicas (VANFLETEREN et al., 2019).

As exacerbações são experimentadas por pacientes com DPOC em todos os estágios da gravidade da doença e estão ligadas ao aumento da morbimortalidade e redução da qualidade de vida, representando 85% dos custos médicos diretos devido à DPOC. Ferramentas de avaliação são necessárias para melhor avaliar o risco de morbimortalidade dessa população e reduzir a utilização e os custos dos serviços de saúde (STANFORD et al., 2020).

Importantes desfechos clínicos estão relacionados ao tabagismo, tais como: estresse oxidativo sistêmico, ativação dos fatores de coagulação e efeitos na função endotelial da vascularização periférica. Os comprometimentos pulmonares, o caráter multissistêmico e inflamatório da DPOC estão associados a efeitos extrapulmonares como as manifestações sistêmicas que estão relacionadas às alterações estruturais e funcionais da musculatura respiratória periférica e esquelética e a modulação autonômica cardíaca, interferindo assim no prognóstico da doença (ROQUE et al., 2014; GOLD et al., 2019).

## 2.2 SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Indivíduos que possuem DPOC possuem alterações funcionais na modulação autonômica cardíaca, acarretando ao aumento significativo da FC em repouso e diminuição da VFC, aumento do trabalho respiratório, hipoxemia, fadiga, hipercapnia, aumento da pressão intratorácica e inflamação sistêmica, fatores estes que demonstraram contribuir para o comprometimento da modulação autonômica (KABBACH et al., 2017).

Estudos antecedentes denotam que estes sujeitos apresenta maior atividade simpática devido baixa da VFC, tanto em situações de repouso, bem como durante o sono e atividade física, sendo comum a presença de arritmia cardíaca em indivíduos DPOC, desta forma, aumentando o risco de morte súbita (BORGHI-SILVA, et al., 2009).

A análise da VFC pode ser válida na avaliação funcional de indivíduos DPOC, considerando que a modulação sistema nervoso autônomo cardíaco para exercícios submáximos pode interferir em exercícios ventilatórios e hemodinâmicos anormais e, desta forma, alterar a capacidade de exercício (MAZZUCO, et al. 2017). Desta forma, a análise da VFC, pode ser uma técnica não invasiva, constituída de um procedimento valioso para a avaliação da função do SNA em muitas condições clínicas. Métodos estatísticos são utilizados para estudar séries temporais da FC, entretanto, devido seu sistema complexo, a VFC tem sido investigada do ponto de vista dinâmico, relacionado à sistemas não lineares, com comportamento caótico, como uma equação logística (FERREIRA et al., 2010).

## 2.3 ANÁLISE NÃO LINEAR DA VARIABILIDADE DA FREQUENCIA CARDÍACA

A análise não linear da VFC pode ser realizada a partir de alfa1 (flutuações de curto prazo da análise de flutuação prejudicada) e alfa2 (flutuações de longo prazo da análise de flutuação prejudicada), responsáveis por mensurar a propriedade fractal das séries temporais do intervalo entre as ondas R (iRR) (MAZZUCO et al., 2015). A relação entre a complexidade do SNA através da análise não lineares da VFC, demonstra que os DPOC

apresentam uma complexidade reduzida quando comparados a indivíduos saudáveis, mesmo realizando manobra arritmia sinusal respiratória (MASR), manobra esta que durante a inspiração, a FC aumenta principalmente devido ao efeito de retirada vagal no nó sinusal, enquanto, durante a expiração, a atividade parassimpática é regulada e a FC diminui (GOULART et al., 2016).

O estudo de Mazzuco et al., 2015 demonstrou que a MASR, quando comparado a outros testes autonômicos que estimulam predominantemente o impulso simpático, foi capaz de evidenciar melhora das deficiências causadas pela doença. Isso pode ser explicado pelo fato de que a modulação parassimpática é mais prejudicada nesses pacientes devido a aprisionamento aéreo e distúrbios nas trocas gasosas.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Estudo de delineamento transversal, com amostragem de conveniência, realizado junto ao Programa de Reabilitação Pulmonar do Hospital Santa Cruz (Santa Cruz do Sul - RS). A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul, sob parecer número 2.565.942. Após a seleção para participação do estudo, todos os voluntários consentiram participar da pesquisa mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

#### **3.2 SUJEITOS**

Foram incluídos no estudo pacientes acometidos por DPOC, diagnosticados clinicamente com prova de função pulmonar [Volume forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ )/Capacidade vital forçada (CVF) = 0,7 e  $VEF_1$  para determinar o grau de obstrução das vias aéreas], com bom estado cognitivo e sem histórico de exacerbação prévia da doença nos 2 meses antecedentes a pesquisa. Foram excluídos do estudo aqueles com diagnóstico clínico de câncer de pulmão, arritmias cardíacas, desordens músculo esqueléticas ou condições neurológicas que afetavam o sistema locomotor impedindo a realização do protocolo de pesquisa.

#### **3.3 MENSURAÇÕES**

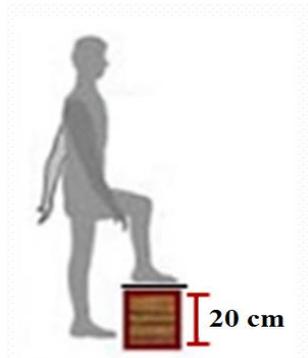
Os pacientes foram submetidos inicialmente a uma avaliação clínica para coleta de dados iniciais como sexo, idade, cálculo do índice de massa corporal (IMC) e estadiamento da doença mediante prova de função pulmonar através de espirometria.

#### **3.4 TESTE DO DEGRAU DE SEIS MINUTOS**

Para realização do teste do degrau de 6 minutos (TD6m) foi utilizado um degrau que media 20 cm de altura, posicionado sobre um tapete de borracha antiderrapante, e os pacientes foram orientados a subir e

descer a plataforma o mais rápido que conseguiram durante 6 minutos. Os pacientes poderiam desacelerar caso houvesse necessidade, bem como realizar pausas para repouso. O comando verbal era dado a cada minuto, com frases padronizadas, como “você está indo bem, continue assim” “já se passaram X minutos do teste”. Desta forma, a cadência do teste era estipulada pelo próprio paciente (DAL CORSO, e al., 2007) (FIGURA 1).

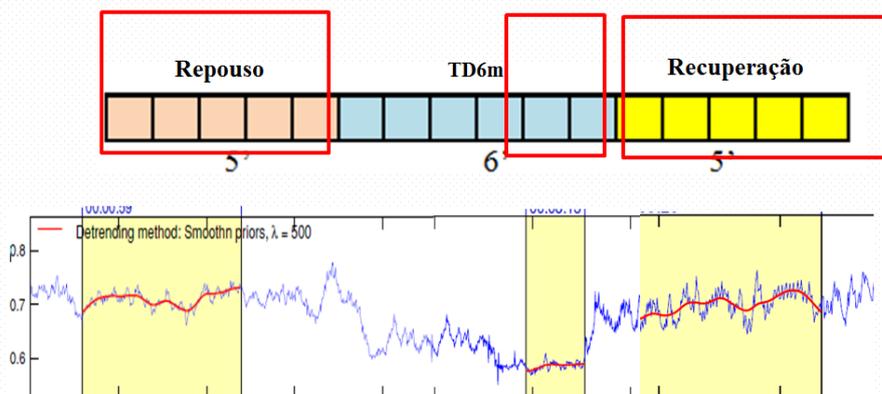
**Figura 1.** Ilustração da realização do TD6m.



### 3.5 ANÁLISE NÃO LINEAR DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A análise não linear da VFC se trata de um sistema de alta complexidade, podendo também chamado de índice fractal, que avalia mudanças sutis na dinâmica dos intervalos RR (CARVALHO, 2009). A FC foi registrada com cardiofrequencímetro (Polar® S810i) em sedestação durante o repouso (rep=5 minutos) pré-teste e recuperação (rec=5 minutos) pós-teste, utilizando os domínios de tempo: alfa1 e alfa2. De acordo com Mazzuco et al., 2015, foram considerados valores de normalidade, o valor de alfa1 ( $\alpha_1$ ) próximo de 1 e superior ao valor de alfa2, sendo que valores mais elevados sugerem dados de maior complexidade. Posteriormente, os dados foram analisados no software Kubios® (versão 2.2). Para determinar a retomada vagal foi calculado o delta de variação entre a FC de pico e recuperação ( $\Delta FC_{Rec} = FC$  de pico - FC recuperada no primeiro minuto pós teste) (FIGURA 2), considerando um  $\Delta FC_{Rec}$  maior que 14bpm adequado para retomada vagal. Além destas variáveis, foram coletadas a saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ ), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), esforço percebido pela escala de BORG (e\_BORG) e sua variação para detecção de dispneia (d\_BORG).

**Figura 2.** Ilustração dos tempos de análise da VFC (quadrante superior) e demonstração da análise da curva da VFC no software Kubios®(quadrante inferior).



### 3.6 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os resultados foram analisados do software SPSS versão 23.0, expressos em média e desvio padrão, onde foi realizada análise de variância (ANOVA) para estimar a diferença entre os diferentes tempos de coleta e o teste de Correlação de Spearman para estimar a associação entre as variáveis, considerando significativo  $p \leq 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

Foram avaliados 11 pacientes com estadiamento da doença entre moderado a muito severo, com prevalência do sexo masculino ( $n=9$ ; 81,8%) e idade média  $67,9 \pm 7,3$  anos. O número de subidas no TD6m foi de  $80,2 \pm 19,6$ . A média do FCRec foi  $14,0 \pm 7,3$  bpm, sendo 6 (54,5%) pacientes classificados como retomada vagal inadequada (TABELA 1).

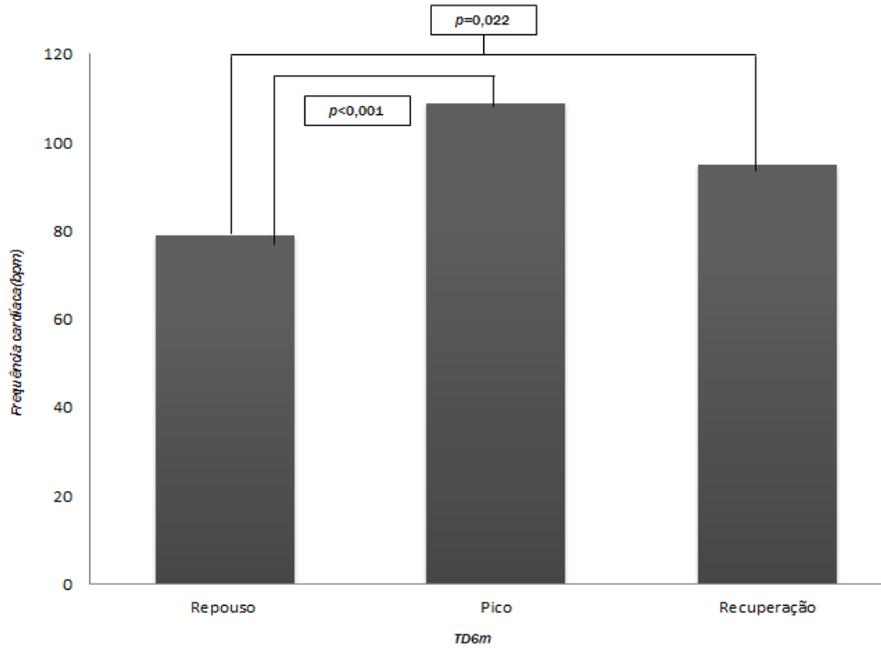
**Tabela 1. Características clínicas dos pacientes avaliados**

Variáveis	Pacientes (n=11)
Idade (anos)	$67,9 \pm 7,03$
Sexo Feminino, n (%)	2 (18,2)
Sexo Masculino, n (%)	9 (81,8)
Número de subidas no TD6m	$80,2 \pm 19,6$
Estadiamento da doença, n (%)	
Moderado	7 (63,6)
Severo	2 (18,2)
Muito severo	2 (18,2)
$\Delta FC_{Rec}$ , bpm	$14,0 \pm 7,3$
Retomada vagal adequada $\Delta FC_{Rec} \geq 14$ bpm, n (%)	5 (45,5)
Retomada vagal inadequada $\Delta FC_{Rec} < 14$ bpm, n (%)	6 (54,5)

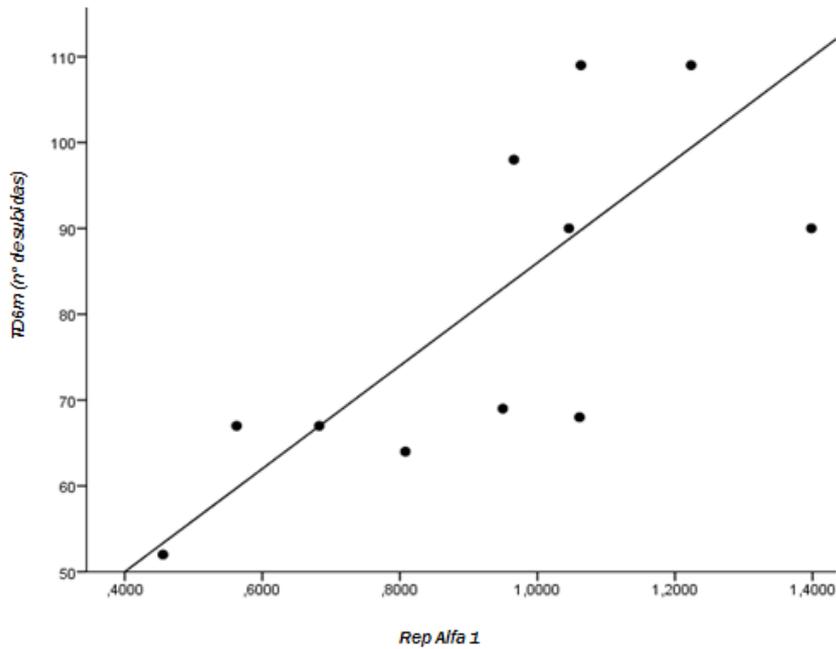
Dados expressos em média  $\pm$  desvio padrão; n: número amostral; (%): frequência; TD6m: teste do degrau de 6 minutos; FCRec: frequência cardíaca de recuperação; bpm: batimentos por minuto.  $\Delta FC_{Rec}$ , bpm: delta de variação da frequência cardíaca.

Não foram encontradas diferenças entre repouso e recuperação para  $\alpha 1$  (rep= $0,9 \pm 0,2$  vs rec= $1,0 \pm 0,2$ ,  $p=0,117$ ) e  $\alpha 2$  (rep= $0,6 \pm 0,1$  vs rec= $0,5 \pm 0,1$ ,  $p=0,199$ ). Identificamos diferenças na FC de repouso para o pico do TD6m (rep= $78,9 \pm 10,5$  vs pico= $109,0 \pm 13,9$  bpm,  $p < 0,001$ ) e do repouso para recuperação do teste (rep= $78,9 \pm 10,5$  vs rec  $95,0 \pm 15,2$  bpm,  $p=0,022$ ) (GRÁFICO 1). Bem como, encontradas correlações positivas entre número de subidas no TD6m e o  $\alpha 1$  do repouso ( $r=0,815$ ,  $p=0,002$ ) (FIGURA 3).

**Gráfico 1. Comportamento da FC nos tempos pré, pico e recuperação do TD6m.** TD6m: Teste do Degrau de 6 minutos; bpm: batimentos por minuto.



**Figura 3. Correlação significativa entre o número de subidas no TD6m com o Rep Alfa1. TD6m= Teste do Degrau de 6 minutos; n°= número; Rep= Repouso.**



## 5 DISCUSSÃO

Como principais achados deste estudo podemos destacar: a) a FC comportou-se de forma adequada frente ao estresse físico do TD6m (rep=78,9±10,5 vs pico=109,0±13,9 vs rec 95,0±15,2 bpm); b) o ΔFCRec pós-

teste identificou 6 pacientes com  $\Delta FC_{Rec}$  menor que 14bpm, ou seja retomada vagal inadequada; c) o número de subidas no TD6m está diretamente associado ao índice  $\alpha_1$ .

O comportamento adequado dos nossos pacientes DPOC frente a um teste estressor como o TD6m é um achado muito importante pois segundo a literatura, um nível mais alto de comprometimento da função pulmonar está relacionado à pior dinâmica da frequência cardíaca, evidenciado por análises lineares e não lineares da VFC (MAZZUCO et al., 2015). Os nossos pacientes, apesar da gravidade da doença, são frequentadores contumaz de um programa de Reabilitação Pulmonar e isto pode justificar o bom desempenho deles no TD6m, ou seja, são sujeitos em treinamento físico. Importante ressaltar que, apesar deste desempenho adequado, o  $\Delta FC_{Rec}$  revelou 6 sujeitos em situação de risco.

Indivíduos acometidos por DPOC manifestam danos das propriedades de correlações fractais em curto prazo da dinâmica da FC, relacionadas à diminuição do desempenho do SNA simpático e parassimpático (CARVALHO et al., 2009). A atividade e a alteração fractal nos iRR espontâneos e nas flutuações do sinal respiratório levam a suposições sobre o melhor entendimento: da regulação cardiopulmonar fisiológica, da identificação dos eventos cardiovasculares com chance de mortalidade, do reconhecimento das alterações respiratórias e da avaliação das ações prejudiciais das doenças respiratórias sobre a função fisiológica neurocardiovascular (MATIĆ et al., 2020).

A perda da propriedade de correlação fractal de curto prazo está relacionada à diversos episódios cardiovasculares. A queda do  $\alpha_1$  é verificada em indivíduos DPOC, sugerindo perda ou desorganização das correlações fractais de curto prazo. Essa queda tem sido estudada como precedente ao início espontâneo de infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca, além de fibrilação atrial entre indivíduos sem cardiopatia e vulnerabilidade para taquicardia e fibrilação ventricular (CARVALHO et al., 2009).

Desta forma, os achados inéditos do nosso estudo sobre a associação entre número de subidas no TD6m e o  $\alpha_1$  do repouso, vem contribuir com a literatura contemporânea. Considerando que os valores de  $\alpha_1$  nos indivíduos da nossa amostra se mostraram elevados e mais próximos de 1, podemos caracterizar que os nossos resultados foram positivos e que o sistema não-linear manteve sua complexidade.

Como limitação do estudo destacamos os diferentes estadiamentos da DPOC e o número amostral restrito que não permite a estratificação dos mesmos, bem como não podemos descartar a influência hormonal das mulheres sobre a VFC.

## 6 CONCLUSÃO

Na análise dos índices  $\alpha_1$ , os pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica demonstraram parâmetros de normalidade tanto no repouso quanto na recuperação do TD6m. O índice  $\alpha_1$  mostrou-se sensível às variações da FC pela sua forte correlação com o número de degraus subidos no TD6m.

**AGRADECIMENTOS:** Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado do Rio Grande do Sul - FAPERGS, Hospital Santa Cruz - HSC.

## REFERÊNCIAS

VANFLETEREN, Lowie E.G.W; BEGHE, Bianca; ANDERSSON, Anders; HANSSON, Daniel; FABBRI, Leonardo M.; GROTE Ludger. Multimorbidity in COPD, does sleep matter? *Eur J Intern Med.* 2019 Mar;73:7-15. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31980328>>

GOULART, Cássia L.; SAN MARTIN, Elisabete A.; MANSOUR, Kamila M.K.; SCHNEIDERS, Paloma B.; DA SILVA, Andréa L.G. Influence of expiratory positive airway pressure on cardiac autonomic modulation at rest and in submaximal exercise in COPD patients. *Braz J Med Biol Res.* 2018; 51:6. Acesso em: <<http://www.scielo.br/pdf/bjmr/v51n6/1414-431X-bjmr-51-6-e7180.pdf>>

INOMOTO, Atsushi, FUKUDA, Rika, DEGUCHI, Junko, TOYONAGA, Toshihiro. Relation between respiratory function and arterial stiffness assessed using brachial-ankle pulse wave velocity in healthy workers. *J Phys Ther Sci.* 2017 set; 29 (9): 1664-1669. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5599842/pdf/jpts-29-1664.pdf>>

SERRÃO, Nelson F.; et al. Complexity analysis of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease: relationship with severity and symptoms. *Clinical Autonomic Research.* 2020. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31938978>>

VANDERLEI, Luiz C.M.; PASTRE, Carlos M.; HOSHI, Rosângela A.; CARVALHO, Tatiana D.; GODOY, Maria F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; 24(2): 205-217. Acesso em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbccv/v24n2/v24n2a18.pdf>>

LEITE, Marcell R.; et al. Analysis of Autonomic Modulation in Response to a Session of Aerobic Exercise at Different Intensities in Patients With Moderate and Severe COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2018; 1-9. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30375894>>

MAZZUCO, Adriana; et al. Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 1651-1661. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4544724/pdf/copd-10-1651.pdf>>

STANFORD, Richard H.; KORRER, Stephanie; BREKKE, Lee; REINSCH, Tyler; BENGTON, Lindsay G.S. Validation and Assessment of the COPD Treatment Ratio as a Predictor of Severe Exacerbations. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2020 Jan;7(1):38-48. Acesso em: <<https://journal.copdfoundation.org/Portals/0/JCOPDF/Files/Volume7-Issue1/JCOPDF-2019-0132-Stanford2.pdf>>

LI, Yi; QIAN, Hongyu; YU, Kewei; HUANG, Ying. Nonadherence in Home-Based Pulmonary Rehabilitation Program for COPD Patients. *Can Respir J.* 2020; 2020: 5146765. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6969984/pdf/CRJ2020-5146765.pdf>>

ROQUE, Adriano L.; et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. *International archives of medicine.* 2014, 7: 43. Acesso em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414304/pdf/13038\\_2013\\_Article\\_272.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414304/pdf/13038_2013_Article_272.pdf)>

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2019. Acesso em: <<https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>>

KABBACK, Erika Z.; et al. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: how should we interpret it? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 2221-2230. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546179/pdf/copd-12-2221.pdf>>

BORGHI-SILVA, Audrey; et al. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. *Respiratory Medicine.* 2009; 103, 1503-1510. Acesso em:

<<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0954611109001310?token=070AFF5DF60ACBF3EDA54DD87F2F3DB1C29D992B22AA26F5BCE5A3AC80536662B2A0F5CB5B0FF5B033C1694E140BDCAB>>

MAZZUCCO, Adriana; MEDEIROS, Wladimir M.; SOUZA, Aline S.; ALENCAR, Maria C.N.; NEDER, José A.; BORGHI-SILVA, Audrey. Are heart rate dynamics in the transition from rest to submaximal exercise related to maximal cardiorespiratory responses in COPD? *Braz J Phys Ther.* 2017; 21(4): 251–258. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537469/pdf/main.pdf>>

FERREIRA, M.T.; MESSIAS, M.; VANDERLEI, L.M.C.; PASTRE, C.M. Caracterização do Comportamento Caótico da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) em Jovens Saudáveis. *TEMA Tend. Mat. Apl. Comput.* 2010; 14:141-150. Acesso em: <<https://tema.sbmac.org.br/tema/article/view/98/44>>

GOULART, Cássia L.; et al. Respiratory muscle strength effect on linear and nonlinear heart rate variability parameters in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 1671–1677. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968685/pdf/copd-11-1671.pdf>>

DAL CORSO, S.; DUARTE, S.R.; NEDER, J.A.; MALAGUTI, C.; DE FUCCIO, M.B.; DE CASTRO PEREIRA, C.A.; NERY, L.E. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2007; 29: 330–336. Acesso em: <<https://erj.ersjournals.com/content/erj/29/2/330.full.pdf>>

CARVALHO TD. ANÁLISE DE ÍNDICES LINEARES E NÃO LINEARES DE VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA [thesis]. Presidente Prudente: Faculdade de Ciências e Tecnologia - FCT/Unesp; 2009. Acesso em: <[https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/87319/carvalho\\_td\\_me\\_prud.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/87319/carvalho_td_me_prud.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>

MATIĆ, Zoran; PLATIŠA, Mirjana M.; KALAUZI, Aleksandar; BOJIĆ, Tijana. Slow 0.1 Hz Breathing and Body Posture Induced Perturbations of RRI and Respiratory Signal Complexity and Cardiorespiratory Coupling. *Front Physiol.* 2020; 11: 24. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7040454/pdf/fphys-11-00024.pdf>>