

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA

MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM PACIENTES COM SEQUELA DE  
TUBERCULOSE PULMONAR TRATADA

NATÁLIA CRISTINA MARTINS NUNES MENDES

MESTRADO ACADÊMICO

2020

NATÁLIA CRISTINA MARTINS NUNES MENDES

MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM PACIENTES COM SEQUELA DE  
TUBERCULOSE PULMONAR TRATADA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Thúlio Marquez Cunha.

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Aparecida Maria Catai

UBERLÂNDIA

2020

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

M538  
2020 Mendes, Natália Cristina Martins Nunes, 1988-  
Modulação autonômica cardíaca em pacientes com sequela  
de tuberculose pulmonar tratada [recurso eletrônico] /  
Natália Cristina Martins Nunes Mendes. - 2020.

Orientador: Thulio Marquez Cunha.  
Coorientadora: Aparecida Maria Catai.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de  
Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde.  
Modo de acesso: Internet.  
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.665>  
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas. I. Cunha, Thulio Marquez, 1979-,  
(Orient.). II. Catai, Aparecida Maria, 1961-,  
(Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia.  
Pós-graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

## FOLHA DE APROVAÇÃO

25/09/2020

SEI/UFU - 2273864 - Ata de Defesa - Pós-Graduação



### UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 09 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902 Telefone: 34 3225-8628 - www.ppcs.famed.ufu.br - copme@ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 026/PPCSA				
Data:	23.09.2020	Hora de início:	14:00h	Hora de encerramento:	17:00h
Matrícula do Discente:	11712CSD025				
Nome do Discente:	Natália Cristina Martins Nunes Mendes				
Título do Trabalho:	MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM PACIENTES COM SEQUELA DE TUBERCULOSE PULMONAR TRATADA				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	3: Fisiopatologia das doenças e agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Aspectos funcionais e relacionados à fisiologia clínica do exercício e suas relações nas doenças pulmonares				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Mariana de Oliveira Gois (UFSCAR), Carlos Fernando Ronchi (UFU) e Thulio Marquez Cunha (UFU) orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Thulio Marquez Cunha, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação permanente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

---

[https://www.sei.ufu.br/sei/controlador.php?acao=documento\\_imprimir\\_web&acao\\_origem=arvore\\_visualizar&id\\_documento=2567128&infra\\_siste...](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=2567128&infra_siste...) 1/2 25/09/2020 SEI/UFU - 2273864 - Ata de Defesa - Pós-Graduação



Documento assinado eletronicamente por **Thúlio Marquez Cunha, Professor(a) do Magistério Superior**, em 23/09/2020, às 16:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Fernando Ronchi, Membro de Comissão**, em 23/09/2020, às 16:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariana de Oliveira Gois, Usuário Externo**, em 23/09/2020, às 16:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2273864** e o código CRC **475947B2**.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus por iluminar minha caminhada e à minha família pelo apoio dado em todos os momentos desta jornada.

Agradeço minha filha, mesmo tão pequena, foi muito importante na colaboração para a finalização deste estudo.

Agradeço também aos colegas do grupo de estudos, equipe do laboratório do Setor de Função Pulmonar (SEFPUL) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), aos voluntários do estudo e colegas de trabalho pelo apoio dado nesta jornada.

Agradeço ao Dr. Thúlio Marquez Cunha pela oportunidade, aconselhamentos e ensinamentos durante toda a jornada de estudos na pós-graduação. O seu grupo de estudos foi importantíssimo no enriquecimento intelectual na área da pneumologia e atualizações em pesquisa clínica.

Agradeço a equipe de São Carlos pela recepção ao laboratório de pesquisa, Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular-DeFisio-UFSCar, orientações, paciência e dedicação ao trabalho e todo amor à pesquisa. As dicas e orientações foram essenciais na execução deste estudo.

## RESUMO

**Introdução:** A tuberculose pulmonar (TB) é uma doença considerada um problema de saúde pública. Na sua forma aguda a TB leva a alterações na regulação autonômica cardiovascular. Por outro lado, a seqüela de TB curada compromete a função pulmonar, no entanto, não se sabe se existe algum impacto na resposta autonômica cardíaca destes indivíduos.

**Objetivo:** Avaliar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nas posições supino e ortostatismo por métodos lineares e não lineares em homens com seqüela de tuberculose pulmonar tratada (ST) comparando com grupo de indivíduos aparentemente saudáveis (grupo controle); correlacionar índices da função pulmonar com índices de VFC em pacientes com ST.

**Métodos:** O estudo foi composto por 20 homens no grupo ST e 16 no grupo controle. Os intervalos R-R foram captados por um cardiófrequencímetro durante 10 minutos na posição supina e 10 minutos em ortostatismo. Simultaneamente, a frequência respiratória foi registrada minuto a minuto. Posteriormente, foi realizada a espirometria. A análise da VFC foi pela análise linear (domínio da frequência) e pela análise não linear (análise simbólica e da complexidade do sinal). Para a análise estatística foi usado o teste Mann-Whitney (distribuição não normal) e teste t (distribuição normal) para comparar os dois grupos em cada postura. Para a relação da VFC com os subgrupos ST, ausência de distúrbio ventilatório (Sem DVO) e distúrbio ventilatório obstrutivo leve (DVO Leve) foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (paramétrica) e Spearman (não paramétrica). **Resultados:** a) Os pacientes com ST mostraram adaptação da modulação autonômica à mudança postural em relação ao grupo saudáveis com maior complexidade do sinal e menor regularidade dos padrões pelo índice ICN (índice de complexidade normalizado). O grupo controle teve maiores valores da modulação mista, com predomínio autonômico cardíaco simpático (BFabs), nas duas posturas, supino e ortostatismo. Também, o grupo ST apresentou baixa escolaridade, menor peso corporal, maiores valores de pressão arterial sistólica e diastólica e, maior frequência respiratória em repouso. b) A análise do ST por subgrupos mostrou: o DVO leve apresentou maior variância (variabilidade do sinal), maior modulação cardíaca parassimpática (AFabs e AFun), e menor modulação autonômica cardíaca simpática (BFun) em supino e maior AFabs, maior modulação cardíaca vagal (2UV%) e maior ICN em ortostatismo comparativamente ao subgrupo, Sem DVO, que apresentou maior BFun em supino, o que não era esperado. **Conclusão:** A modulação autonômica cardíaca é comprometida em homens com seqüela de TB tratada, porém, houveram ajustes autonômicos à mudança postural. Para o grupo ST com DVO Leve, esse ajuste foi de predomínio cardíaco

vagal e maior complexidade. E, mesmo com ausência de distúrbio ventilatório em pacientes com sequela de TB tratada houve comprometimento na modulação cardíaca simpática.

**Palavras-chave:** Sistema nervoso autônomo, variabilidade da frequência cardíaca, tuberculose pulmonar, modulação autonômica cardíaca, sequela de tuberculose pulmonar.

CAAE: 8597.2617.0.0000.5152

## ABSTRACT

To evaluate heart rate variability (HRV) in supine and standing positions in men with sequelae of treated pulmonary tuberculosis (ST) compared to a apparently healthy individuals and to correlate lung function with HRV indexes in ST patients. The R-R intervals were captured by a heart rate monitor for 10 minutes in supine and standing position. Subsequently, spirometry was performed. Linear analysis and non-linear analysis HRV were used. For the statistical analysis, we used the Mann-Whitney and t tests to compare the two groups in each posture. Pearson's correlation coefficient and Spearman was used for the relationship between HRV indexes and subgroups ST, absence of obstructive ventilatory disturbance (Without OVD) and mild obstructive ventilatory disorder (Mild OVD). The ST showed postural adaptation in relation to the Control group with greater complexity and less regularity of patterns using the ICN index. The control group had an increase in mixed modulation, with a predominance of LFabs, in both postures, supine and standing. Mild OVD had greater variance (signal variability), greater HF abs and HFnu, and less LFnu in supine and greater HFabs, greater 2UV% and greater ICN in orthostatism. The Without OVD subgroup had a higher LFnu in supine, which was not expected. Cardiac autonomic modulation is compromised in men with ST, but there has been adjustment cardiac autonomic modulation to postural challenge. Mild OVD, this postural adjust had a vagal cardiac predominance and a higher complexity. Even with the absence of a ventilatory disorder in patients with ST, sympathetic cardiac modulation was compromised.

**Keywords:** autonomic nervous system, heart rate variability, pulmonary tuberculosis, cardiac modulation autonomic, sequelae pulmonary tuberculosis.

CAAE: 8597.2617.0.0000.5152

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma do estudo.....	33
Figura 2 – Ilustração do método de análise simbólica.....	35
Figura 3 - Gráfico de dispersão do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF <sub>1</sub> ), em litros, em função da baixa frequência em unidades normalizadas, alta frequência em unidades normalizadas e índice de complexidade normalizada em ortostatismo, respectivamente, do grupo sequela de tuberculose pulmonar tratada.....	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição dos grupos estudados.....	37
Tabela 2 – Descrição dos dados clínicos e medicamentos em uso pelos participantes do estudo.....	38
Tabela 3 – Análise linear e não linear da variabilidade da frequência cardíaca nas posições supino e ortostatismo nos grupos estudados.....	40
Tabela 4 – Índices de VFC dos subgrupos ST estudados: com distúrbio ventilatório obstrutivo leve e com valores espirométricos dentro dos valores de referência.....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFabs – Alta frequência em unidades absolutas  
AF un – Alta frequência em unidades normalizadas  
bd – broncodilatador  
BF abs – Baixa frequência em unidades absolutas  
BF un – Baixa frequência em unidades normalizadas  
bpm – batimentos por minuto  
Controle – Grupo de indivíduos aparentemente saudáveis  
Cm – Centímetros  
DP – Desvio padrão  
DVO – Distúrbio ventilatório obstrutivo  
DLCO – Capacidade de difusão de monóxido de carbono  
DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica  
EC – Entropia condicional  
ECC - Entropia condicional corrigida  
ES – Entropia de Shannon  
FC – Frequência cardíaca  
FR – Frequência respiratória  
HC-UFU – Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia  
Hz – Hertz  
IC – Índice de complexidade  
ICN – Índice de complexidade normalizado  
IL-1 $\beta$  – Interleucina 1 $\beta$   
IL-6 - Interleucina 6  
IMC – Índice de massa corporal  
iR-R– Intervalo R – R  
K – quilograma  
L – Litros  
LI – Limite inferior  
m – Metros  
MMP-8 – Metaloproteinase da matriz – 8

n – Número de voluntários (homens)  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
PAD – Pressão arterial diastólica  
PAS – Pressão arterial sistólica  
PCR - Proteína C reativa  
PCT – Procalcitonina  
pNN50 – Porcentagem de NN50 em relação à quantidade total de intervalos NN.  
PTX-3 - Pentraxina – 3  
rMSSD – Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR consecutivos  
SAA1 - Proteína sérica amiloide  
SDNN – Desvio padrão de todos os intervalos NN  
SDANN – Desvio padrão dos intervalos NN médios de cada bloco de 5 minutos de gravação  
SEFPUL – Setor de função pulmonar  
SINAN – Sistema de informação de Agravos de Notificação  
ST – Grupo com sequela de tuberculose pulmonar tratada  
TB – Tuberculose pulmonar  
TC6' – Teste de caminhada de 6 minutos  
UFU – Universidade federal de Uberlândia  
VFC – Variabilidade da frequência cardíaca  
0V – Padrões sem variação  
1V – Padrões com uma variação  
2LV – Padrões com duas variações iguais  
2UV – Padrões com duas variações diferentes  
VEF<sub>1</sub> – Volume expiratório forçado no primeiro segundo  
CVF – Capacidade vital forçada  
VEF<sub>1</sub> / CVF – Razão do volume expiratório forçado no primeiro segundo sobre a capacidade vital forçada  
% - Porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>1.1 Tuberculose pulmonar.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2 Sequela de tuberculose pulmonar.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3 Variabilidade da frequência cardíaca.....</b>	<b>18</b>
<b>1.3.1 Análise linear da variabilidade da frequência cardíaca.....</b>	<b>19</b>
<b>1.3.1.1 Método no domínio do tempo.....</b>	<b>19</b>
<b>1.3.1.2 Método no domínio da frequência.....</b>	<b>19</b>
<b>1.3.2 Análise não linear da frequência cardíaca.....</b>	<b>20</b>
<b>1.3.2.1 Análise simbólica.....</b>	<b>20</b>
<b>1.3.2.2 Análise de complexidade.....</b>	<b>20</b>
<b>2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>22</b>
<b>MANUSCRITO.....</b>	<b>26</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>28</b>
<b>1. Introdução.....</b>	<b>29</b>
<b>2. Materiais e métodos.....</b>	<b>31</b>
<b>2.1 Tipo de estudo e população.....</b>	<b>31</b>
<b>2.2 Variabilidade da frequência cardíaca.....</b>	<b>34</b>
<b>2.3 Espirometria .....</b>	<b>35</b>
<b>3. Análise estatística .....</b>	<b>36</b>
<b>4. Resultados.....</b>	<b>36</b>
<b>4.1 Características demográficas e clínicas dos participantes.....</b>	<b>36</b>
<b>4.2 Dados das análises da VFC dos grupos estudados.....</b>	<b>38</b>
<b>4.3 Correlações entre variáveis da espirometria e índices da VFC dos grupos estudados..</b>	<b>42</b>
<b>5. Discussão.....</b>	<b>43</b>
<i>A) Análises dos grupos sequela de tuberculose tratada versus controle.....</i>	<i>43</i>

<i>B) Sub-Análises dos índices de VFC dentro do grupo ST, considerando o grau de distúrbio observado na espirometria.....</i>	<i>43</i>
<b>5.1 Características gerais (demográficas e clínicas) dos participantes.....</b>	<b>44</b>
<b>5.2 Modulação autonômica da FC na sequela de tuberculose tratada versus controle.....</b>	<b>45</b>
<b>5.3 Sub-Análises dos índices de VFC dentro do grupo ST.....</b>	<b>47</b>
<b>5.4 Correlações entre índices da espirometria e da VFC no grupo ST.....</b>	<b>48</b>
<b>6. Conclusão.....</b>	<b>50</b>
<b>7. Agradecimentos.....</b>	<b>51</b>
<b>8. Conflitos de interesse.....</b>	<b>51</b>
<b>9. Fontes de financiamento.....</b>	<b>51</b>
<b>10. Referências.....</b>	<b>51</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>56</b>
<b>Apêndice A – Ficha de anamnese individual.....</b>	<b>56</b>
<b>Apêndice B – Ficha de identificação do participante da pesquisa.....</b>	<b>60</b>
<b>Apêndice C – Ficha de Avaliação Social.....</b>	<b>61</b>
<b>Apêndice D – Termo de consentimento livre e esclarecido .....</b>	<b>64</b>
<b>Anexo A – Comprovante de submissão do manuscrito à revista Autonomic Neuroscience: Basic And Clinical.....</b>	<b>65</b>
<b>Anexo B– Parecer consubstanciado do CEP.....</b>	<b>66</b>

# 1. CONTEXTUALIZAÇÃO

## 1.1 Tuberculose pulmonar

A Tuberculose pulmonar (TB) é uma doença de preocupação mundial, está entre as 10 principais causas de morte e a principal causa tratando-se de um único agente infeccioso, com maior incidência em homens (5,8 milhões) e 90% em adultos, constatado no ano de 2017. Por isso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2018 se reuniu e projetou metas para 2030 visando redução de 90% de mortes em TB e 80% de recidiva da doença. Entre os casos mundiais, 30 países representam alto índice de TB com 87% dos casos, 6% na região europeia e 3% na região das Américas. Durante a vida de uma pessoa é estimado que 23% da população mundial (1,7 bilhão de pessoas) tenham uma infecção latente pela TB e risco de desenvolver doença ativa (WHO, 2018).

O tabaco, drogas e álcool são fatores de risco que agravam a doença sendo uma preocupação e recomendação da OMS a cessação destes como fins de terapêutica e associado a reabilitação deste doente. A TB pode estar associada ao aparecimento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), com ou sem história de tabagismo. Algumas intervenções não farmacológicas são importantes neste contexto como a reabilitação pulmonar com exercícios supervisionados, técnicas de reexpansão pulmonar e higiene brônquica, além da vacinação (Tiberi et al, 2019). Há poucos estudos sobre reabilitação pulmonar em TB, porém, sugerem benefícios ao paciente (de Grass et al, 2014; Jones et al, 2017; Ando et al, 2003; Tada et al, 2002; Betancourt-Peña et al, 2015; Tiberi et al, 2019). E, em doenças respiratórias crônicas como DPOC, já foi comprovado e é adequado na melhora da percepção de dispneia, qualidade de vida e tolerância ao exercício (Holland et al, 2013; Spruit et al, 2014; Tiberi et al, 2019), melhora da saturação de oxigênio induzida ao exercício e principalmente com objetivo de diminuir riscos de complicações respiratórias adicionais a TB e prevenir ou amenizar hipotrofia muscular (Celli, 2004; Burtin et al, 2009; Tiberi et al, 2019).

## 1.2 Sequela de tuberculose pulmonar

A avaliação funcional completa após tratamento de TB com radiologia, prova de função pulmonar (espirometria) com resposta ao broncodilatador, avaliação dos volumes pulmonares (pletismografia), capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO), gasometria arterial, teste de caminhada de 6 minutos (TC6´) e avaliação da qualidade de vida (Muñhoz-Torrico,

2016; Tiberi et al, 2019, Migliori et al, 2020) se faz necessária e mostrou-se eficaz após reabilitação pulmonar (Spruit et al, 2014; Visca et al, 2019). Porém, para viabilizar as intervenções nas sequelas de TB, mais pesquisas se fazem necessárias (Spruit et al, 2014; Muñhoz-Torraco, 2016; Tiberi et al, 2019; Visca et al, 2019).

Na sequela de TB curada há divergência quanto ao acometimento da função pulmonar apresentando padrão obstrutivo, restritivo e misto. E, a sequela desta, associa-se à carga bacteriana inicial, extensão da inflamação e a duração do tratamento (Muñhoz-Torraco, 2016; Tiberi et al, 2019; Migliori et al, 2020). Estas sequelas foram vistas em um estudo onde 91% apresentavam alterações parenquimatosas e pleurais após tratamento e em 9% havia resolução completa da doença (Ali et al, 2018). Em exames de imagem na sequela de TB são visualizados cavidades de paredes finas com 1cm de espessura, podendo ser lisa de difícil distinção, de cavidades verdadeiras, de bolhas, cistos ou pneumatoceles; aspergiloma é uma massa fúngica encontrada em cavidades tuberculosas residuais após o tratamento de TB; bronquiectasias causada pela destruição e fibrose do parênquima pulmonar com dilatação brônquica secundária e irreversível, altamente sugestiva de TB quando encontrada no lobo superior do pulmão; fibrotórax associado a distúrbio ventilatório restritivo e indica inatividade da TB e, fistula bronco pleural (Khan et al, 2020).

Visca et al. sugerem estudos prospectivos na identificação de pacientes que necessitam de avaliação clínica e esclarecer modelos de reabilitação pulmonar a serem implementados garantindo recuperação funcional do indivíduo. Também, relata a eficácia da reabilitação pulmonar em pacientes com história prévia de TB e comprometimento da função pulmonar (Visca et al, 2019).

Algumas proteínas, biomarcadores proteína sérica amiloide (SAA1), procalcitonina (PCT), interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6), proteína C reativa (PCR), pentraxina – 3 (PTX-3), metaloproteinase da matriz – 8 (MMP-8), tiveram forte associações com marcadores de gravidade da doença basal, grau de esfregaço e cavitação e reduziram ao tratamento em uma população geograficamente diversa e grande de TB ressaltando a importância da TB para os cientistas que sugerem necessidade de esquemas mais eficazes no tratamento, com intuito de desenvolver novos medicamentos (Sigal, et al., 2017). Esses biomarcadores, assim como a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) podem ser possíveis parâmetros avaliativo e comparativo da evolução do tratamento da doença.

A intensificação da prevenção de eventos cardiovasculares está entre as medidas preventivas para pacientes com condição vulnerável, além de, reforço da vacinação contra pneumococos e influenza, programa para reduzir consumo de álcool e tabaco e amenizar condições devastadoras como falta de moradia. Essa condição de vida do paciente com TB está associada à causa específica de mortalidade em pacientes recém diagnosticados com TB, em um estudo no estado de São Paulo, Brasil (Ranzani et al, 2020).

Em relação a eventos cardiovasculares sabe-se que eles podem ocorrer como consequência da TB, que pode estar associada ao aparecimento de DPOC, com ou sem história de tabagismo (Tiberi et al, 2019). Por outro lado, a DPOC pode estar relacionada a processo inflamatório sistêmico (Wouters, 2005), que impacta negativamente a modulação autonômica cardíaca e a complexidade da VFC (Serrão et al, 2020) e que também pode contribuir para eventos e doenças cardiovasculares como aterosclerose, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio (Engström et al, 2002). No entanto, a VFC em pacientes com sequela de TB ainda é pouco estudada, com isso, desconhecemos o comportamento da modulação autonômica cardíaca nesses pacientes mas acreditamos que por haver alteração no parênquima e pleura pulmonar, é possível que a modulação autonômica simpática e parassimpática cardíaca será diferente daquela de indivíduos saudáveis. Provavelmente haverá um aumento da resposta simpática e diminuição da resposta parassimpática em repouso em decúbito dorsal.

### **1.3 Variabilidade da frequência cardíaca**

A VFC é um método não invasivo e seletivo de avaliação da modulação autonômica cardíaca (Task Force, 1996; Catai et al, 2020). A avaliação e detecção precoce de alterações autonômicas cardíaca tem importância clínica sendo essencial para o manejo de pacientes (Rivarola; Scanavacca, 2018).

O estado de saúde e fator prognóstico de morbi-mortalidade cardiovascular são indicadores avaliados pela VFC (Cambri et al, 2008; Ramos, 2015). A VFC indica a habilidade do coração em responder a múltiplos estímulos fisiológicos, ambientais (Vanderlei et al, 2009) e ao estímulo de mudanças posturais (Novais et al, 2004; Sakabe et al, 2004; Ramos, 2015).

A redução da VFC está associada a fatores de risco como excesso de massa de gordura corporal, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e sedentarismo. Assim, alta VFC sugere boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável e

baixa VFC associada à adaptação anormal e mau funcionamento do sistema nervoso autônomo (Vanderlei et al, 2009), podendo implicar em comprometimento da saúde.

Ressalte-se, no entanto, que existem anormalidades cardíacas presentes em idosos, como fibrilação atrial, distúrbios de condução cardíaca que também podem produzir alta VFC. E nessa condição, o alto valor de VFC está ligado a risco aumentado de mortalidade (Catai et al, 2020). Portanto, é muito importante considerar essas particularidades antes da coleta e análise da VFC.

A VFC pode ser utilizada para avaliar intervenções fisioterapêuticas específicas em várias áreas como a respiratória, a neurológica a cardiovascular, etc... Porém, há necessidade de mais estudos com utilização da prática clínica dos profissionais fisioterapeutas no Brasil e que poderia fornecer medidas adequadas para a avaliação e análise de resultados de terapêutica aplicada utilizando VFC (Ferreira et al, 2013).

A VFC pode ser avaliada por meio de métodos lineares, analisados nos domínios do tempo e da frequência e por meio de métodos não lineares. (Shaffer & Ginsberg, 2017; Vanderlei et al, 2009), conforme descritos nos próximos itens.

### **1.3.1 Análise linear da variabilidade da frequência cardíaca**

#### **1.3.1.1 Método no domínio do tempo**

No domínio do tempo, são obtidos índices estatísticos e geométricos usando técnicas que medem a variabilidade presente nos intervalos R-R (iR-R) do eletrocardiograma (intervalos R-R médios, variações de desvio padrão dos iR-R ou da frequência cardíaca, intervalo interquartil, intervalo de confiança de 95% e índices derivados de histograma ou mapeamento de coordenadas cartesianas de iRR). Fornecem índices, como o SDNN, SDANN, RMSSD e pNN50 que interpretam flutuações ao longo dos ciclos cardíacos (Task Force, 1996).

#### **1.3.1.2 Método no domínio da frequência**

A análise espectral é utilizada para análise no domínio da frequência. Ela decompõe as variações dos iR-R em bandas, sendo que nesta dissertação apresentaremos 2 de maior interesse sendo a banda de alta frequência (AF), que varia entre [0,15 a 0,5 Hz], e que representa a modulação cardíaca vagal; e a banda de baixa frequência (BF) [0,04 a 0,15 Hz], que representa ambas as modulações, simpática e vagal, com predomínio simpático cardíaco (Task Force,

1996). Os índices espectrais também podem ser representados em unidades normalizadas (AFun e BFun). Eles são obtidos pela divisão da potência do componente espectral (BF ou AF) pela potência total menos a potência abaixo de 0,04 Hz, e multiplicado a razão por 100 (Malliani et al, 1991). Os valores de referência no domínio da frequência em brasileiros saudáveis com registros de VFC de curta duração têm como BF absoluto (abs)  $580,3 \pm 608,9 \text{ ms}^2$ , BFun de  $56,3 \pm 19,2$  e AFun de  $39,4 \pm 18,0$  (Dantas et al, 2018).

### **1.3.2 Análise não linear da variabilidade da frequência cardíaca**

#### 1.3.2.1 Análise simbólica

Este método, utilizando séries de curta duração, foi descrito e validado previamente por Porta et al, 2001. Nesta metodologia a série de iRR é transformada em uma sequência de números inteiros (adotados como símbolos). Assim, a série de iRR será uniformemente distribuída em 6 níveis (de 0 a 5), e posteriormente, são construídos padrões com comprimento de 3 símbolos sequenciais. Os padrões são agrupados sem perdas em 4 famílias, de acordo com o número e tipos de variações de um símbolo para o próximo. O padrão das famílias estabelecido segue: (1) padrões sem variação entre os três símbolos [0V]; (2) padrões com uma variação, dois símbolos consecutivos iguais e um diferente [1V]; (3) padrões com duas variações semelhantes [2LV], os três símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente; e (4) padrões com duas variações diferentes [2UV], o segundo símbolo é maior ou menor que os adjacentes, formando um pico ou um vale (Porta et al, 2001; Porta et al, 2007a). Os símbolos também podem ser apresentados em taxas de ocorrência: 0V%, 1V%, 2LV% e 2UV%.

Estudo com modulação autonômica cardíaca utilizando bloqueio farmacológico (Guzzetti et al, 2005) verificou que o índice 0V% está relacionado à modulação cardíaca simpática, o índice 1V% corresponde à presença simultânea das modulações simpática e vagal, o índice 2LV% representa as modulações vagal e simpática, com predomínio vagal, enquanto o índice 2UV% reflete a modulação vagal.

#### 1.3.2.2 Análise de complexidade

As análises de complexidade podem ser estudadas por meio da entropia de Shannon (ES) e a entropia condicional. A ES pode ser calculada para quantificar o grau de complexidade (regularidade e previsibilidade) na distribuição dos padrões provenientes da análise simbólica. Assim, quanto maior o valor de ES, maior o número de padrões contemplados na sequência de

iRR (todos os padrões são distribuídos igualmente e as séries transportam a quantidade máxima de informação). Em contrapartida, se ES for pequena haverá um subconjunto de padrões mais frequentes, enquanto outros podem estar ausentes ou pouco frequentes (Porta et al, 2001).

A entropia condicional (EC) mensura o quão regularmente os padrões seguem uns aos outros na série, quantificando a regularidade do sinal (Porta et al, 2001; Porta et al, 1998). A EC foi modificada para compor a EC corrigida (ECC) que permite a análise de séries de curtos períodos. O valor da ECC: (1) permanece constante na presença de ruído branco (sinal randomizado com densidade de potência espectral constante para uma frequência de banda fixa), (2) diminui para zero no caso de sinais totalmente previsíveis, (3) exibe um valor mínimo se padrões repetitivos são incorporados ao ruído. O valor mínimo da ECC foi adotado como um índice de complexidade (IC). Esse índice foi normalizado pela ES da série de iRR para obter um IC normalizado (ICN) representado por unidades adimensionais. O ICN varia de 0 (sem informação) a 1 (máximo de informação). Quanto maiores os índices IC e ICN, maior a complexidade, menor a regularidade, e maior a VFC (Porta et al, 2007b).

Baseada nas informações precedentes sobre a VFC nota-se que, a avaliação e detecção de alterações autonômicas cardíaca têm importância clínica nas doenças cardiorrespiratórias crônicas, por exemplo: a diminuição da VFC está relacionada a um risco aumentado de doenças cardiovasculares (Task Force, 1996; Thayer et al, 2010); a DPOC impacta negativamente o controle autonômico da FC (Serrão et al, 2020). Enquanto estudo com TB em sua forma ativa, com pacientes em vigência de terapia padrão e sem presença de hipoxemia mostrou alterações na regulação autonômica cardiovascular, i. é, redução da função do controle barorreflexo do nó sinusal comparativamente a um grupo controle saudável pareado por gênero e idade (Raimond et al, 2007). A sequela de TB tratada com ou sem histórico prévio de doenças respiratórias, trata-se de uma doença que altera a qualidade de vida, diminui o desempenho nas atividades de vida diária e compromete a função pulmonar (Tiberi et al, 2019). No entanto, não conhecemos o comportamento da modulação autonômica cardíaca na sequela de TB. Assim, a VFC é uma ferramenta importante na avaliação do estado de saúde dos indivíduos e nos mostra como o coração se comporta à mudanças no ambiente hemodinâmico e autonômico (Higgins, 2002) e poderia ser útil na avaliação desses pacientes.

Por outro lado, a sequela de TB tratada pode comprometer a função pulmonar (Tiberi et al, 2019; Muñoz-Torrico, 2016; Visca et al, 2019), no entanto, não se sabe se existe algum

impacto na resposta autonômica cardíaca destes indivíduos em repouso supino e durante a ativação simpática induzida por uma manobra postural ativa [(ortostatismo ativo - Catai et al, 2014)], nesses indivíduos. Face a essas considerações, acreditamos que a realização do presente estudo “Variabilidade da frequência cardíaca de pacientes com sequela de tuberculose pulmonar tratada” poderia preencher a lacuna existente na literatura. Neste estudo, tivemos como objetivos: avaliar e comparar a VFC por análises linear e não linear (simbólica), em homens com sequela de tuberculose pulmonar tratada (ST) e indivíduos aparentemente saudáveis; correlacionar índices da função pulmonar com índices da VFC em ST. As hipóteses deste estudo foram: a) as sequelas da TB tratada modificam o controle autonômico cardíaco, aumentando a modulação vagal em supino e a complexidade da VFC; b) menor resposta simpática será observada com a mudança postural no grupo ST; c) alteração na função pulmonar (menor VEF<sub>1</sub>) impactará índices da VFC (menor simpático e maior vagal cardíaco) durante ortostatismo.

O estudo foi elaborado no formato de manuscrito, escrito na língua portuguesa e com inclusão de ilustrações. Ele está apresentado nas próximas sessões desta dissertação. Ele está submetido ao periódico *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* (conforme comprovante no Anexo A)

## **2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Ando, M., Mori, A., Esaki, H., Shiraki, T., Uemura, H., Okazawa, M., et al. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung disorder. *Chest*, v.123, n.6, p. 1988-95, 2003.

<https://doi.org/10.1378/chest.123.6.1988>

Ali, G.M., Muhammad, Z., S., Shahzad, T., Yaseen, A., Irfan, M. Post tuberculosis sequelae in patients treated for tuberculosis: An observational study at a tertiary care center of a high TB burden country. *Tuberculosis*; 2018/09/15: *European Respiratory Society Journal*, v.52 suppl 62, p. 2745, 2018.

<https://doi.org/10.1183/13993003>

Betancourt-Peña, J., Muñoz-Erazo, B.E., Hurtado-Gutiérrez, H. Effect of pulmonary rehabilitation in quality of life and functional capacity in patients with tuberculosis sequelae [Article in Spanish]. *NOVA*, v. 13, n. 24, p. 47-54, 2015.

<https://doi.org/10.22490/24629448.1716>

Burtin, C., Clerckx, B., Robbeets, C., Ferdinande, P., Langer, D., Troosters, T., et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med*, v. 37, n.9, p.2499-505, 2009.

<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a38937>

Catai, A., Takahashi, A.M., Perseguini, N., Milan, J., Minatel, V., Rehder-Santos, P., et al. Effect of the Postural Challenge on the Dependence of the Cardiovascular Control Complexity on Age. *Entropy*, Dec 22, v. 16, p.6686-704, 2014.  
<https://doi.org/10.3390/e16126686>

Catai, A.M., et al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz J Phys Ther.* 2020.  
<https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.02.006>

Cambri, L.T., Fronchetti, L., De-Oliveira, F.R., Gevaerd, M.S. Variabilidade da frequência cardíaca e controle metabólico. *Arq Sanny Pesq Saúde*, v.1, n.1, p.72-82, 2008.

Celli, B.R. Chronic respiratory failure after lung resection: the role of pulmonary rehabilitation. *Thorac Surg Clin*, v. 14, n.3, p. 417-28, 2004.  
[https://doi.org/10.1016/S1547-4127\(04\)00017-9](https://doi.org/10.1016/S1547-4127(04)00017-9)

Dantas, E. M., Kemp, A.H., Andreão, R.V., et al. Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health-ELSA-Brasil study. *Psychophysiology*, v.55, n. 6 June, p. e13052.24, 2018.  
<https://doi.org/10.1111/psyp.13052>

de Grass D., Manie S., Amosun S.L. Effectiveness of a home-based pulmonary rehabilitation programme in pulmonary function and health related quality of life for patients with pulmonary tuberculosis: a pilot study. *Afr Health Sci*, v. 14, n. 4, p. 866-72, 2014.  
<https://doi.org/10.4314/ahs.v14i4.14>

Engström, G., Lind, P., Hedblad, B., Wollmer, P., Stavenow, L., Janzon, L., Lindgärde, F. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation*, v. 106, n. 20, p.2555-60, 2002.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000037220.00065.0D>

Ferreira, L.L, Souza, N.M. de Bernardo, A.F. B. Vitor, A.L.R. Valenti, V. E., Vanderlei, L.C.M. Variabilidade da frequência cardíaca como recurso em fisioterapia: análise de periódicos nacionais. *Fisioterapia Em Movimento*, v. 26, p.1, p. 25-36, 2013.  
<https://doi.org/10.1590/S0103-51502013000100003>

Guzzetti, A.S., Borroni, E., Garbelli, P. E., Ceriani, E., Bella, P.D., Montano, N., Cogliati, C., Somers, V.K., Malliani, A., Porta, A. Autonomic Modulation Symbolic Dynamics of Heart Rate Variability: A Probe to Investigate Cardiac. *Circulation*, v. 112, p. 465-470, 2005.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.518449>

Holland, A.E., Wadell, K., Spruit, M.A. How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD. *Eur Respir Rev*, v. 22, n.130, p. 577-86, 2013.

<https://doi.org/10.1183/09059180.00005613>

Jones, R., Kirenga, B.J., Katagira, W., Singh, S.J., Pooler, J., Okwera A., et al. A pre-post intervention study of pulmonary rehabilitation for adults with post-tuberculosis lung disease in Uganda. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. v. 12, p. 3533-3539, 2017.

<https://doi.org/10.2147/COPD.S146659>

Khan, R., Malik, N.I., Razaque, A. Imaging of Pulmonary Post-tuberculosis sequelae. *Pak J Med Sci, Special Supplement*, v. 36 n.1, p. 575-582, 2020.

<https://doi.org/10.12669/pjms.36.ICON-Suppl.1722>

Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., Cerutti, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, v. 84, n. 2, p. 482-492, 1991.

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.2.482>

Migliori, G.B, Tiberi, S., Zumia, A., D'Ambrosio, Sotgiu, G., The members of the Global Tuberculosis Network. MDR/XDR\_TB management of patients and contacts: challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the global tuberculosis network. *Int J Infect Dis*, v. 92S, p. S15-S25, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.042>

Muñoz-Torrico, M., Rendon, A., Centis, R., et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? *J Bras Pneumol*, v. 42, n. 5, p. 374-385, 2016.

<https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000226>

Porta, A., Baselli, G., Liberati, D., Montano, N., Cogliati, C., Gneccchi-Ruscione, T., Malliani, A., Cerutti, S. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. *Biol. Cybern.*, v.78, p. 71-78, 1998.

<https://doi.org/10.1007/s004220050414>

Porta, A., Guzzetti, S., Montano, S., Furlan, R., Pagani, M., Malliani, A., Certti, S. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. In *IEEE Trans Biomed Eng*, v. 48, n.11, p.1282-1291, 2001.

<https://doi.org/10.1109/10.959324>

Porta, A. Tobaldi, A., Guzzetti, S., Furlan, R., Montano, N., Gneccchi-Ruscione, T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Milan v. 293, p. H702-H708, 2007a.

<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00006.2007>

Porta, A., Faes, L., Masé, M., D'Addio, G., Pinna, G.D., Maestri, R., Montano, N., Furlan, R., Guzzetti, S., Nollo, G., Malliani, A. An integrated approach based on uniform quantization for

the evaluation of complexity of short-term heart period variability: application to 24 h Holter recordings in healthy and heart failure humans. *Chaos*, v.17, n.1, p. 05117, 2007b.

<https://doi.org/10.1063/1.2404630>

Novais, L.D., Sakabe, D.I., Takahashi, A.C.M., Gongora, H., Taciro, C., Martins, L.E.B., et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fisioter*, v.8, n.3, p.207-13, 2004. ISSN 0103-5150.

Ramos, G.C. Atividade simpática, parassimpática e metabólica influenciadas pelo comportamento da distribuição do suporte de peso em pé adquirido na condição de hemiparesia crônica. xi, 83 f, il. Tese (Doutorado em Ciências e Tecnologias em Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

Ranzani, O.T., Rodrigues, L.C., Bombarda, S., Minto, C.M., Waldman, E.A., Carvalho, C.R.R. Long-term survival and cause-specific mortality of patients newly diagnosed with tuberculosis in São Paulo state, Brazil, 2010-15: a population-based, longitudinal study. *Lancet Infect Dis*, v. 20, n. 1, p. 123-132, 2020.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30518-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30518-3)

Rivarola, E.W., Scanavacca, M.I. Como avaliar a modulação autonômica cardíaca. *Arq Bras Cardiol*, São Paulo v. 111, n.1, p.102-103, 2018.

Sakabe, D.L., Catai, A.M., Neves, V.F.C., Oliveira, L., Silva de Sá, M.F., Azevedo, G.D., et al. Análise da modulação autonômica do coração durante condições de repouso em homens de meia idade e mulheres pós-menopausa. *Rev Bras Fisioter*, v. 8, n.1, p. 89 - 95, 2004.

Shaffer F., Ginsberg J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health*, v.5, p. 258, 2017.

<https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>

Serrão, N.F. Jr., Porta, A., Minatel, V., Castro, A.A.M., Catai, A.M., Sampaio, L.M.M., Arena, R., Borghi-Silva, A. Complexity analysis of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease: relationship with severity and symptoms. *Clin Auton Res*, 2020.

<https://doi.org/10.1007/s10286-019-00659-z>

Sigal, G.B. et al. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial. *E Bio Medicine*, v. 25, p.112-121, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.10.018>

Spruit, M.A, Singh, S.J., Garvey, C., et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, v.189, n.12, p.1570, 2014.

<https://doi.org/10.1164/rccm.189121570>

Tada A., Matsumoto H., Soda R., Endo S., Kawai H., Kimura G., et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae [Article in Japanese]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, v. 40, n.4, p. 275-81, 2002.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation*, v.93, p.1043-65, 1996.

Thayer, J.F., Yamamoto, S.S., Brosschot, J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*, v.141, p. 122-31, 2010.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>

Tiberi, S., Torrico, M.M., Rahman, A., Krutikov, M., Visca, D., Silva, D.R., Kunst, H., Migliori, G.B. Managing severe tuberculosis and its sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. *J Bras Pneumol*, v.45, n. 2, p. e20180324, 2019.  
<https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180324>

Vanderlei L.C.M., Pastre C.M., Hoshi R.A., Carvalho T.D. de, Godoy M.F.de. 2009. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, v. 24, n.2, p. 205-217, 2009.  
<https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>

Visca, D., Zampogna, E., Sotgiu, G., Centis, R., Sadari, L., D'Ambrosio, L., Pegoraro, V., Pignatti, P., Torrico, M.M., Migliori, G.B., Spanevello, A. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis pulmonary sequelae. *Eur Respir J*, v.53, p.1802184. 2019.  
<https://doi.org/10.1183/13993003.02184-2018>

Wouters, E.F.M. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, v. 2, p.26-33, 2005.  
<https://doi.org/10.1513/pats.200408-039MS>

World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2018. World Health Organization, 2018. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>

**Manuscrito (versão em português com detalhes e inclusão de ilustrações)**

**“Variabilidade da frequência cardíaca de pacientes com sequela de tuberculose pulmonar tratada”**

---

Natália Cristina Martins Nunes Mendes, Débora Lara Zuza Scheucher, Juliana Cristina Milan Mattos, Michelle Godoy Canazza Damian, Aparecida Maria Catai, Thulio Marquez Cunha.

Manuscrito submetido à Autonomic Neuroscience: Basic na Clinical (ver Anexo A).

## **Variabilidade da frequência cardíaca de pacientes com sequela de tuberculose pulmonar tratada**

### **Autores:**

Natália Cristina Martins Nunes Mendes, Fisioterapeuta, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

Débora Lara Zuza Scheucher, Fisioterapeuta, Me., Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

Juliana Cristina Milan Mattos, Fisioterapeuta, Dr., Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, Brasil

Michelle Godoy Canazza Damian, Me., Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil  
Aparecida Maria Catai, Fisioterapeuta, Dr., Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, Brasil

Thulio Marquez Cunha, Dr., Programa Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

### **Autor correspondente:**

Natália Cristina Martins Nunes Mendes

Endereço: Rua Pará, 1720, Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Umuarama, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, Cep: 38405-320

Número de Telefone: 34 3218-2728

E-mail: [natmendes4@hotmail.com](mailto:natmendes4@hotmail.com)

## **Abstract**

To evaluate heart rate variability (HRV) in supine and standing positions in men with sequelae of treated pulmonary tuberculosis (ST) compared to a apparently healthy individuals and to correlate lung function with HRV indexes in ST patients. The R-R intervals were captured by a heart rate monitor for 10 minutes in supine and standing position. Subsequently, spirometry was performed. Linear analysis and non-linear analysis HRV were used. For the statistical analysis, we used the Mann-Whitney and t tests to compare the two groups in each posture. Pearson's correlation coefficient and Spearman was used for the relationship between HRV indexes and subgroups ST, absence of obstructive ventilatory disturbance (Without OVD) and mild obstructive ventilatory disorder (Mild OVD). The ST showed postural adaptation in relation to the Control group with greater complexity and less regularity of patterns using the ICN index. The control group had an increase in mixed modulation, with a predominance of LFabs, in both postures, supine and standing. Mild OVD had greater variance (signal variability), greater HF abs and HFnu, and less LFnu in supine and greater HFabs, greater 2UV% and greater ICN in orthostatism. The Without OVD subgroup had a higher LFnu in supine, which was not expected. Cardiac autonomic modulation is compromised in men with ST, but there has been adjustment cardiac autonomic modulation to postural challenge. Mild OVD, this postural adjust had a vagal cardiac predominance and a higher complexity. Even with the absence of a ventilatory disorder in patients with ST, sympathetic cardiac modulation was compromised.

**Keywords:** autonomic nervous system, heart rate variability, pulmonary tuberculosis, cardiac modulation autonomic, sequelae pulmonary tuberculosis.

## 1. Introdução

A Tuberculose pulmonar (TB) é uma doença de preocupação mundial, está entre as 10 principais causas de morte e a principal causa tratando-se de um único agente infeccioso, com maior incidência em homens (5,8 milhões) e 90% em adultos, constatado no ano de 2017 (WHO, 2018). Entre os casos mundiais, 30 países representam alto índice de TB com 87% dos casos, 6% na região europeia e 3% na região das Américas. Durante a vida de uma pessoa é estimado que 23% da população mundial (1,7 bilhão de pessoas) tenham uma infecção latente pela TB e risco de desenvolver doença ativa (WHO, 2018).

Alterações sugestivas de inatividade da doença ou sequelas de TB são descritas como cavidades de paredes finas (também encontradas na TB ativa), aspergiloma, bronquiectasia, fibrotórax e fistula broncopleural. E, o carcinoma broncogênico pode ser encontrado na cicatriz tuberculosa quando a TB latente é ativada (Khan et al, 2020).

Estudos mostraram comprometimento da função pulmonar após o tratamento e cura da TB em vários países. Na Nova Guiné, foi observado função pulmonar grave ou moderada (Ralph et al, 2013; Rachow et al, 2019), na Índia, encontraram alterações pulmonares graves e irreversíveis (Akkara et al, 2013; Rachow et al, 2019), no Paquistão, 91% dos pacientes tratados apresentaram sequelas parenquimatosas e pleurais (Ali et al, 2018) e nos EUA, houve diminuição considerável na expectativa de vida (Ralph et al, 2013; Akkara et al, 2013; Rachow et al, 2019).

Existe um consenso sobre a divergência no padrão funcional (obstrutivo, misto e restritivo) da TB curada (Muñoz-Torrico et al, 2016; Tiberi et al, 2019; Migliori et al, 2020). Extensão das sequelas da TB está associada à carga bacteriana inicial, extensão da inflamação e duração do tratamento (Muñoz-Torrico et al, 2016; Tiberi et al, 2019; Migliori et al, 2020). Os sintomas respiratórios persistentes limitam as atividades de vida diária e reduzem a qualidade de vida (Tiberi et al, 2019). A atualização clínica de 2020 da Rede Global de Tuberculose orienta a avaliação funcional pós-tratamento, a reabilitação das sequelas da TB, o controle de infecções e outras prioridades de saúde pública (Migliori et al, 2020).

A TB tem como fatores de risco alcoolismo, tabagismo e toxicodependência que agravam a doença sendo uma preocupação da OMS. A TB acomete principalmente homens na

faixa etária produtiva podendo estar associada ao aparecimento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), com ou sem história de tabagismo (Tiberi et al, 2019).

A intensificação da prevenção de eventos cardiovasculares está entre as medidas preventivas para pacientes com condição vulnerável, além de, reforço da vacinação contra pneumococos e influenza, programa para reduzir consumo de álcool e tabaco e amenizar condições devastadoras como falta de moradia. Essa condição de vida do paciente com TB está associada a causa específica de mortalidade em pacientes recém diagnosticados com TB em um estudo no estado de São Paulo, Brasil (Ranzani et al, 2020).

A sequela de TB apresenta divergência em relação aos distúrbios ventilatórios encontrados e a modulação autonômica cardíaca de sujeitos com sequela de TB ainda é pouco explorada.

Em relação a eventos cardiovasculares sabe-se que eles podem ocorrer como consequência da TB podendo estar associada ao aparecimento de DPOC, com ou sem história de tabagismo (Tiberi et al, 2019). Por outro lado, a DPOC pode estar relacionada a processo inflamatório sistêmico (Wouters, 2005), que impacta negativamente a modulação autonômica cardíaca e a complexidade da VFC (Kabbach et al, 2017; Serrão et al, 2020) e que também pode contribuir para eventos e doenças cardiovasculares como aterosclerose, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio (Engström et al, 2002).

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método não invasivo e seletivo de avaliação da modulação autonômica cardíaca (Task Force, 1996; Catai et al, 2020). A avaliação e detecção precoce de alterações autonômicas cardíaca tem importância clínica sendo essencial para o manejo de pacientes (Rivarola; Scanavacca, 2018). A VFC pode ser avaliada por meio de métodos lineares, analisados nos domínios do tempo e da frequência e por meio de métodos não lineares, como a análise simbólica e análise de complexidade (Shaffer & Ginsberg, 2017; Vanderlei et al, 2009). No domínio da frequência, a análise espectral decompõe a VFC em bandas, sendo que a de alta frequência representa modulação vagal e a baixa frequência é mista, com predominância simpática (Akselrod et al, 1981). Já, na análise não linear, pela análise simbólica, o índice 0V% caracteriza a modulação cardíaca simpática, o 1V% a modulação cardíaca simpática e vagal, o 2LV% a modulação cardíaca simpática e vagal, com predomínio vagal e o 2UV% a modulação vagal cardíaca (Porta et al, 2001; Guzetti et al, 2005).

A avaliação e detecção de alterações autonômicas cardíaca têm importância clínica nas doenças cardiorrespiratórias crônicas. Enquanto a disfunção autonômica da VFC tem sido extensivamente descrita nas doenças cardiovasculares (Task Force, 1996; Thayer et al, 2010; Xhyeri et al, 2012; Yıldız et al, 2016; Catai et al, 2020; Reis et al, 2010); na DPOC ela impacta negativamente o controle autonômico da FC (Roque et al, 2014; Kabbach et al, 2017; Serrão et al, 2020; Soumagne et al, 2020), aumentando o risco de doença cardiovascular e mortalidade. No que diz respeito a estudos com TB eles praticamente inexistem. O único estudo encontrado com TB em sua forma ativa, com pacientes em vigência de terapia padrão e sem presença de hipoxemia mostrou alterações na regulação autonômica cardiovascular, i.é, redução da função do controle barorreflexo comparativamente a um grupo controle saudável pareado por gênero e idade (Raimond et al, 2007). Por outro lado, a sequela de TB tratada pode comprometer a função pulmonar (Visca et al, 2019), no entanto, não se sabe se existe algum impacto na resposta autonômica cardíaca, em repouso e durante manobra postural ativa (Catai et al, 2014), destes indivíduos.

Então, os objetivos do presente estudo foram: a) avaliar e comparar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), em supino e ortostatismo, por análises linear e não linear (simbólica), em homens com sequela de tuberculose pulmonar tratada (ST) e indivíduos aparentemente saudáveis; b) correlacionar índices da função pulmonar com índices da VFC em pacientes ST. As hipóteses deste estudo foram: as sequelas da tuberculose pulmonar tratada modificam o controle autonômico cardíaco, aumentando a modulação vagal em supino e a complexidade da VFC; menor resposta simpática será observada com a mudança postural no grupo ST; alteração na função pulmonar (menor VEF<sub>1</sub>) impactará índices da VFC (menor simpático e maior vagal cardíaco) durante o ortostatismo.

## **2. Materiais e Métodos**

O estudo seguiu as diretrizes e o padrão recomendado na Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Universidade Federal de Uberlândia, MG, Brasil (número do protocolo CAAE: 8597.2617.0.0000.5152). Todos os participantes foram informados sobre os objetivos e protocolo do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **2.1 Tipo de estudo e população**

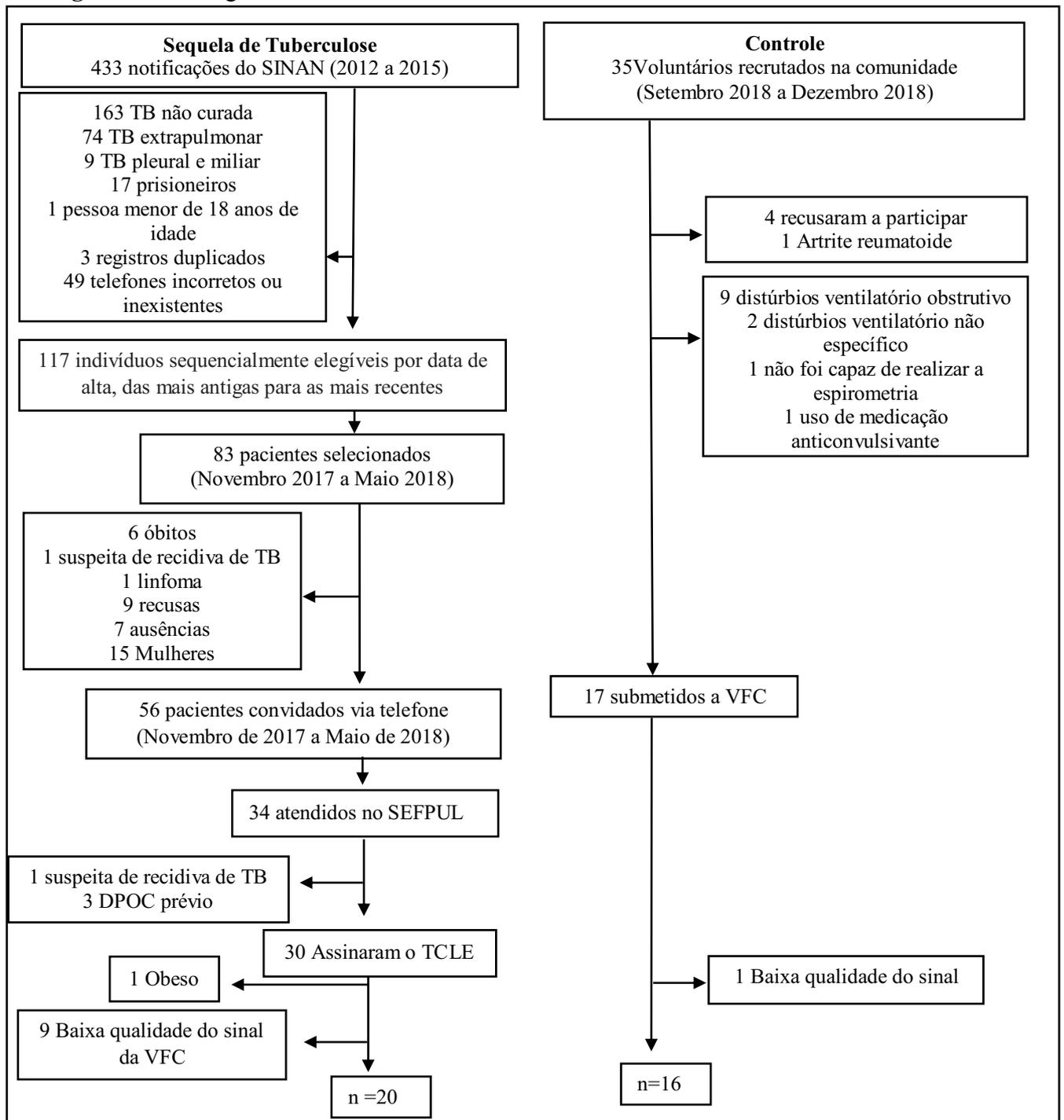
Trata-se de um estudo transversal, composto por 36 homens divididos em dois grupos: 20 indivíduos com sequelas de tuberculose pulmonar tratada (ST) e 16 indivíduos aparentemente saudáveis (grupo controle). No grupo ST, foi realizada uma coleta de dados de 433 registros de notificação compulsória sobre a queixa de tuberculose na cidade de Uberlândia, Brasil, entre 2012 e 2015, segundo o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). Classificamos 117 indivíduos sequencialmente elegíveis por data de alta, das datas mais antigas às mais recentes, e selecionamos os primeiros 83 indivíduos; No entanto, houve muita dificuldade em entrar em contato com os pacientes por causa de registro desatualizado ou incorreto; por fim, 34 indivíduos atendidos no SEFPUL (Setor de Função Pulmonar) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). No grupo Controle, integrantes da comunidade como funcionários do hospital da UFU e funcionários do hospital municipal de Uberlândia como trabalhadores na área administrativa e segurança, colegas do grupo de estudo e de atuação profissional foram recrutados entre setembro a dezembro de 2018.

Os critérios de inclusão para ambos os grupos foram homens acima de 18 anos e disposição para participar voluntariamente do estudo. Para o grupo ST foram aceitos pacientes com TB tratada e curada por pelo menos seis meses a um ano e que não estavam incluídos em programa de reabilitação pulmonar. E, para o grupo controle foram incluídos homens aparentemente saudáveis, que deixaram de fumar ou usar drogas ilícitas por 10 anos ou mais. Os critérios de não inclusão para o grupo ST foram a impossibilidade de contato via telefone, registros duplicados, TB não curada, TB extrapulmonar, TB pleural e miliar, prisioneiros, óbitos, suspeita de recidiva da doença, linfoma e doença pulmonar obstrutiva crônica prévia a TB. Para o grupo controle não foram incluídos os voluntários com diagnóstico de doença cardíaca ou pulmonar e doenças sistêmicas com possível repercussão cardiológica como a artrite reumatóide. Ambos os grupos não incluímos as mulheres devido a interferência hormonal em cada fase da vida.

Os critérios de exclusão para os dois grupos foram obesidade e baixa qualidade do sinal. Para o grupo controle foram excluídos voluntários que tiveram alterações na função pulmonar durante a espirometria e incapacidade de realizar o teste, uso de medicamentos depressivos do sistema nervoso central. Para o grupo ST não foi critério de exclusão o uso de drogas ilícitas, que ocorre com frequência nessa população ou o uso contínuo de medicamentos.

A descrição do fluxograma dos grupos estudados está apresentado na figura 1.

**Figura 1** – Fluxograma do estudo.



SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação; TB – Tuberculose pulmonar; SEFPUL – Setor de função pulmonar do hospital de clínicas da UFU; TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido; VFC – Variabilidade da frequência cardíaca; Controle – Grupo aparentemente saudáveis; n – número de participantes.

Todos os testes foram realizados em uma sala do SEFPUL e a temperatura ambiente e umidade do ar controlados artificialmente (21-24°C e 40-60%, respectivamente). Todos os procedimentos foram realizados no período matutino considerando a influência do ciclo circadiano (Serrão et al, 2020). A coleta da VFC sempre precedeu a realização da espirometria.

## **2.2 Variabilidade da frequência cardíaca**

A FC (frequência cardíaca) e o intervalo RR (iR-R) foram gravados continuamente por um monitor de frequência cardíaca (Polar Electro™, V800™, OY, Kempele, Finlândia) para permitir a análise da VFC. Os voluntários foram instruídos a não falar desnecessariamente, respirar espontaneamente e manter os olhos abertos durante o exame. Nas 24 horas prévias ao exame, foram instruídos a evitar atividade física, consumo de drogas ilícitas, chocolates, café, álcool ou bebidas energéticas (Catai et al, 2020; Serrão et al, 2020). O protocolo consistiu em 20 minutos em decúbito dorsal, com os 10 minutos iniciais para estabilização das variáveis cardiovasculares e os 10 minutos subsequentes para o registro do iR-R (Roy; Ghatak, 2013). Em seguida, o voluntário foi orientado a levantar-se e manter-se em posição ortostática por mais 10 minutos. Durante toda a avaliação, a frequência respiratória (FR) foi observada e registrada minuto a minuto, para o cálculo da FR média em cada posição.

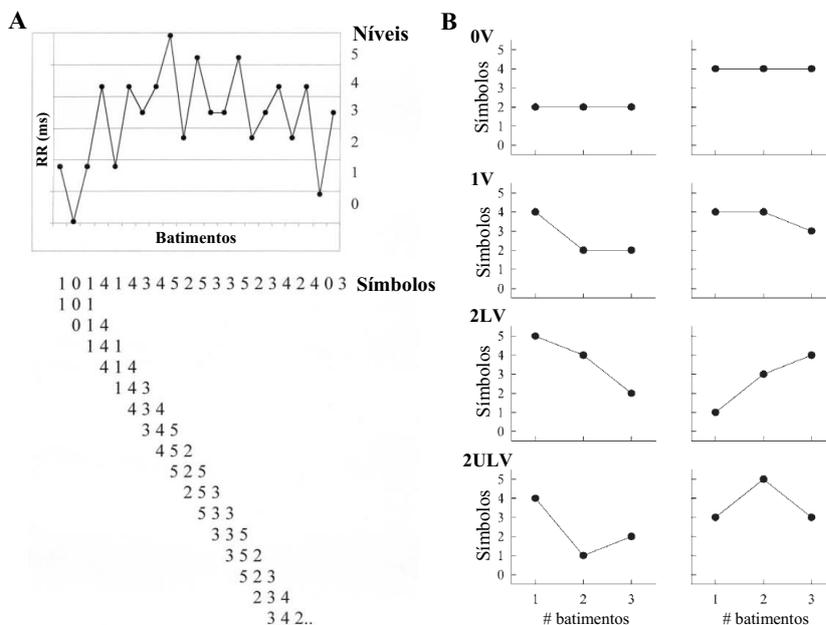
Posteriormente foi realizada a inspeção visual dos dados e foi realizada a seleção de uma sequência de 256 iR-R consecutivos no ponto de maior estabilidade de sinal para cada voluntário em ambas as posturas. A análise espectral, análise simbólica e análise de complexidade foram realizadas utilizando uma rotina específica (Porta et al, 2001).

A análise espectral (domínio da frequência) foi realizada por modelo autoregressivo e avaliada na banda de alta frequência (AF) [0,15 a 0,5 Hz], o que representa modulação vagal e a banda de baixa frequência (BF) [0,04 a 0,15 Hz], modulação mista com predomínio simpático. Ainda, os índices de AF e BF foram apresentados em unidades normalizadas, AFun e BFun (Malliani et al, 1991).

Para a análise simbólica, conforme ilustrada na Figura 2, a série de iR-R é distribuída em 6 níveis (que variam entre 0 e 5) e transformada em uma sequência de números inteiros, definida como símbolos. A partir dos símbolos são contruídos os padrões com três símbolos consecutivos. Todos os padrões foram agrupados sem perdas em 4 famílias, de acordo com o número e os tipos de variação de um símbolo para o seguinte. As famílias de padrões foram estabelecidas da seguinte forma: (1) padrões sem variação entre os três símbolos [0V]; (2)

padrões com uma variação, dois símbolos consecutivos iguais e um diferente [1V]; (3) padrões com duas variações iguais [2LV], três símbolos formando uma rampa ascendente ou descendente; e (4) padrões com duas variações diferentes [2UV], o segundo símbolo era maior ou menor que os demais, formando um pico ou um vale (Porta et al, 2001).

A análise de complexidade da VFC utilizou a entropia de Shannon (ES), calculada para quantificar a taxa de complexidade na distribuição dos padrões da análise simbólica e a entropia condicional (EC) para medir com que regularidade o padrão se segue na série, quantificando a regularidade do sinal. O valor mínimo de EC adotado como índice de complexidade (IC) e o IC normalizado (ICN) representado por unidades dimensionais com variação de 0 (sem informação) a 1 (informação máxima). Quanto mais altos seus valores, maior a complexidade e menor a regularidade do sinal, resultando em maior VFC (Porta et al, 2007b).



**Figura 2.** Análise Simbólica. A - Ilustração do método de análise simbólica. As séries de intervalos R-R foram uniformemente distribuídas em 6 níveis (de 0 a 5). Cada nível foi identificado por um símbolo (número) e o padrão com comprimento de 3 símbolos foram construídos. B - Representação de exemplos de padrões sem variações (0V), padrões com uma variação (1V), padrões com duas variações similares (2LV) e padrões com duas variações diferentes (2 ULV ou 2UV). Adaptado de Porta et al. (2007a) *Am J Physiol Heart Circ Physiol* e Guzzetti et al. (2005) *Circulation*.

### 2.3 Espirometria

O pesquisador recebeu treinamento sobre os critérios de validade e reprodutibilidade das alças de fluxo-volume, análise e interpretação dos dados espirométricos e uso do sistema

de função pulmonar - Espirometria (CPF-S®, MedGraphics Corporation, St. Paul, Minnesota, EUA). O espirômetro foi calibrado uma vez pela manhã antes da coleta de dados usando uma seringa de 3 litros. Para avaliação pós-broncodilatador (pós-bd) após 15 a 20 minutos foi administrado 400 µg de β<sub>2</sub>-agonista de ação curta, Salbutamol, conforme recomendado. Foram realizadas pelo menos três manobras forçadas reproduzíveis (reprodutibilidade <5% e <200 ml entre os dois valores mais altos de VEF<sub>1</sub>) (Soumagne et al, 2020). Para a padronização do teste de função pulmonar foram utilizados os critérios da força-tarefa da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society* (ATS / ERS) (Miller et al, 2005). As variáveis analisadas foram CVF (capacidade vital forçada) representando o volume máximo de ar expirado com máximo de esforço a partir do ponto de máxima inspiração, VEF<sub>1</sub> (volume expiratório forçado no primeiro segundo) representando o VEF<sub>1</sub> durante a manobra de CVF e, a razão VEF<sub>1</sub> / CVF representa a avaliação da presença ou não de distúrbio obstrutivo. Essas variáveis foram apresentadas em litros (L), valores absolutos, e porcentagem (%) dos valores preditos (Miller et al, 2005).

### **3. Análise estatística**

As análises foram realizadas no software Sigma Plot, versão 11.0. O teste Shapiro Wilk foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Para comparar as características gerais e comparar os grupos em cada postura estudada, foi aplicado o teste t de Student para distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para distribuição não normal. Para a correlação dos dados espirométricos e VFC foram realizados a correlação de Pearson ou Spearman. Todos os dados paramétricos foram apresentados como média ± DP (desvio padrão), e os dados não paramétricos, como mediana e intervalo interquartil, apresentaram nível de significância de p <0,05.

### **4. Resultados**

#### **4.1 Características demográficas e clínicas dos participantes.**

A tabela 1 apresenta as características gerais dos participantes. O grupo ST apresentou menor escolaridade (anos), menor massa corporal e menor índice de massa corporal (IMC) e, maiores valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência respiratória (FR) na postura ortostática em repouso. Em relação aos valores espirométricos, o grupo ST apresentou menores valores dos índices CVF, VEF<sub>1</sub>, e relação VEF<sub>1</sub>/CVF ao comparar com o grupo controle, porém dentro dos valores de normalidade, nos

mostrando ausência de distúrbio ventilatório; em ambos os grupos, houve aumento dos índices VEF<sub>1</sub> e VEF<sub>1</sub>/CVF, em L e % pós-bd.

**Tabela 1** – Descrição dos grupos estudados.

Parâmetros	Grupo ST	Grupo Controle	P
Homens n.	20	16	
Idade (anos)	51 (35 - 59)	38 (35 - 42)	0,151
Educação (anos)	7 ± 3	16 ± 4	<0,001*
Massa corporal (Kg)	63,70 ± 12	74,18 ± 10,33	0,011*
Estatura (m)	1,68 (1,64-1,77)	1,72 (1,69-1,75)	0,147
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	22 ± 3	25 ± 2	0,013*
Circunferência abdominal	84,30 ± 9,6	89,37 ± 9,27	0,120
Circunferência de quadril	96,15 ± 7,77	98,87 ± 4,93	0,232
Relação cintura- quadril	0,87 ± 0,05	0,88 ± 0,07	0,613
PAS em repouso (mmHg)	125 (112 - 150)	115 (105 - 120)	0,023*
PAD em repouso (mmHg)	80 (72 - 90)	70 (70 - 70)	<0,001*
Frequência cardíaca em repouso (bpm)	68 ± 8	65 ± 11	0,426
Saturação periférica de oxigênio (%)	97 (95 - 98)	98 (96 - 98)	0,151
FR em supino- repouso (irpm)	15 ± 4	13 ± 3,8	0,151
FR em ortostatismo- repouso (irpm)	16 ± 4	13 ± 3,4	0,025*
CVF (L) pré-bd	3,80 (3,15 - 4,38)	4,51 (4,18 - 5,07)	0,009*
CVF (L) pós-bd	4,02 (3,01 - 4,2)	4,57 (4,28 - 4,98)	0,004*
CVF (%) pré-bd	85,50 (76 - 94,5)	100,5 (90,5 - 104,5)	<0,004*
CVF (%) pós-bd	83 (78,5 - 93,5)	98,5 (92,5 - 106)	<0,002*
VEF <sub>1</sub> (L) pré-bd	2,49 ± 0,96	3,84 ± 0,48	<0,001*
VEF <sub>1</sub> (L) pós-bd	2,63 (1,97 - 3,46)	4,13 (3,84 - 4,26)	<0,001*
VEF <sub>1</sub> (%) pré-bd	68 (60,5 - 85,5)	99 (93,5 - 106,5)	<0,001*
VEF <sub>1</sub> (%) pós-bd	79 (64 - 88)	103,5 (98 - 107,5)	<0,001*
VEF <sub>1</sub> / CVF (L) pré-bd	64,5 (60 - 77)	84,5 (82 - 86)	<0,001*
VEF <sub>1</sub> / CVF (L) pós-bd	71 (62,5 - 79,5)	87 (86 - 88,5)	<0,001*
VEF <sub>1</sub> / CVF (%) pré-bd	81 (74 - 92,5)	101,5 (95,5 - 105)	<0,001*
VEF <sub>1</sub> / CVF (%) pós-bd	88 (77,5 - 98,5)	104,5 (102 - 107,5)	<0,001*

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, teste t ou Mann-Whitney, de acordo com a normalidade dos dados, p <0,05 \*; Controle (grupo saudável); n. (número de homens); escolaridade (anos de estudo); Kg (quilograma); m (metros); PAS (pressão arterial sistólica); PAD (pressão arterial diastólica); bpm (batimentos por minuto); FR (frequência respiratória, incursões respiratórias por minuto); CVF (capacidade vital forçada) em litros (L) e porcentagem (%); VEF<sub>1</sub> (volume expiratório forçado no primeiro segundo) em litros (L) e porcentagem (%); VEF<sub>1</sub> / CVF Razão do volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada em litros (L) e porcentagem (%); Pré-broncodilatador (pré-bd); Pós broncodilatador (pós-bd); LI (limite inferior); Valores de referência da espirometria: A quantificação dos distúrbios ventilatórios - VEF<sub>1</sub>: 60 LI (leve), 41-59 LI (moderado), ≤40 LI (grave); CVF(%): 60 LI (leve), 41-59 LI (moderado), ≤50 LI (grave); VEF<sub>1</sub> / CVF : 60 LI (leve), 41-59 LI (moderado), ≤40 LI (grave) de acordo com Pereira, 2002.

A Tabela 2 apresenta a descrição dos dados clínicos dos participantes dos dois grupos, como histórico médico, comorbidades, medicamentos e histórico de alcoolismo de acordo com a classificação de Voskoboinik et al, 2016. Mesmo os participantes que tiveram recidiva de TB

foram tratados e curados e posteriormente incluídos de acordo com os critérios do estudo, assim, 1 voluntário teve 4 vezes a recidiva de TB e 3 voluntários tiveram 2 vezes a recidiva de TB.

**Tabela 2** – Descrição de dados clínicos e medicamentos de uso contínuo dos participantes do estudo.

	<b>Grupo ST</b>	<b>Grupo Controle</b>
<b>História/comorbidades</b>		
Hipertensão arterial sistêmica	3 (15%)	1 (6,25%)
Síndrome da imunodeficiência adquirida	2 (10%)	0
Câncer de próstata	2 (10%)	0
Hepatite C	2 (10%)	0
Pancreatite crônica	3 (15%)	0
Hanseníase	1 (5%)	0
Gastrite	1 (5%)	0
Ex- toxicodependente	1 (5%)	0
Recidiva de Tuberculose pulmonar	4 (20%)	0
Dislipidemia	0	1 (6,25%)
Diabetes	1 (5%)	0
Insuficiência cardíaca congestiva	1 (5%)	0
Parada cardíaca	1 (5%)	0
Traumatismo craniano encefálico leve	1 (5%)	0
<b>Alcoolismo</b>	11 (55%)	13 (81,25 %)
<b>Fumante</b>	11 (55%)	0
<b>Ex-fumante</b>	4 (20%)	3 (18,75%)
Maços /anos	36.9 ± 21	4.7 ± 3.5
Ex- fumante (em meses)	6.6 ± 4.4	251.4 ± 133.4
<b>Medicações</b>		
Diuréticos	2 (10%)	1 (6,25%)
Inibidor da enzima de conversão de Angiotensina	2 (10%)	0
Antagonista do receptor de Angiotensina 1	1 (5%)	1 (6,25%)
Beta bloqueador	1 (5%)	0
Terapia Antirretroviral	2 (10%)	0
Melatonina	0	1 (6,25%)
Alfa bloqueador	2 (10%)	2 (12,5%)
Inibidor da bomba de Próton	2 (10%)	0
Insulina	1 (5%)	0
Inibidor seletivo da recaptção de serotonina	1 (5%)	0
Corticóide inalatório	1 (5%)	0
Anticolinérgico de longa ação	1 (5%)	0
Beta 2 - agonista de ultra longa ação + Corticóide inalatório	1 (5%)	0
Beta 2 - agonista de longa ação	1 (5%)	0

ST (Grupo de seqüela de tuberculose pulmonar tratada); Controle (Grupo aparentemente saudáveis)

#### 4.2 Dados das análises da VFC dos grupos estudados

Os dados referentes a análise da VFC em supino e ortostatismo nos grupos estudados (ST e controle) estão descritos na Tabela 3. Em supino, os grupos apresentaram resultados

semelhantes para as variáveis média, variância, BFun, AFabs e AFun. Somente o índice BFabs, que representa modulação autonômica cardíaca mista, com predominância simpática foi significativamente menor no grupo ST comparado ao grupo controle. As análises simbólica e de complexidade não evidenciaram diferenças entre os grupos nesta posição.

Em ortostatismo, o grupo ST apresentou menor valor de BFabs e ICN quando comparado ao grupo controle. As demais variáveis não mostraram diferenças significantes entre os grupos.

Estes achados mostram que os grupos foram semelhantes em repouso, com exceção da variável BFabs (menor para o grupo ST) em supino e ortostatismo. Esperávamos que a doença modificasse o comportamento da modulação autonômica cardíaca, o que não foi observado com os dados nas posturas. Ainda, foi possível identificar que ambos os grupos tiveram comportamentos semelhantes com a mudança postural, ou seja, ambos aumentaram a modulação simpática (aumento de BFun e 0V%) com menor magnitude para o ST.

Em relação aos índices de complexidade, a ES dentro de cada postura não mostrou diferenças entre os grupos enquanto o ICN mostrou maiores valores para o grupo ST na postura ortostática comparativamente ao grupo controle.

**Tabela 3** – Análise linear e não linear da variabilidade da frequência cardíaca nas posições supino e ortostatismo nos grupos estudados.

Parametros	Grupo ST	Grupo Controle	P
<b>Supino</b>			
<b>Média</b>	934,09±178,01	955,15 ± 129,33	0,694
<b>Variância</b>	989,14 (289.14-1725.78)	1340,03 (775.16-222.29)	0,245
<b>BFabs</b>	232,94 (51.58-379.64)	545,91 (199,97 – 1080,30)	0,04*
<b>BFun-BF%</b>	43,09±21,49	55,30 ± 17,99	0,078
<b>AFabs</b>	242,46 (77,39-726,55)	372,74 (236,27-696,78)	0,348
<b>AFun -AF %</b>	54,22 ± 21,24	44,15 ± 18,30	0,142
<b>0V%</b>	14 (6,3-23,42)	16,86 (9,8 – 26,07)	0,417
<b>1V%</b>	48,43 (40,74-51,18)	48,23 (45,88-51,56)	0,599
<b>2LV%</b>	12,67 ± 7,23	15,49 ± 5,9	0,218
<b>2UV%</b>	19,48 (14,56-30,13)	16,07 (10,98-23,74)	0,123
<b>ES</b>	3,69 (3,40-3,96)	3,63 (3,42 – 3,98)	0,987
<b>ICN</b>	0,77 ± 0,08	0,75 ± 0,09	0,706
<b>IC</b>	1,11±0,19	1,13 ± 0,17	0,795
<b>Ortostatismo</b>			
<b>Média</b>	751,43 ± 138,90	722,05 ± 89,22	0,469
<b>Variância</b>	388,88 (176,78 – 1617,88)	936,24 (689,44 - 1583,54)	0,095
<b>BFabs</b>	148,59 (41,42 – 377,68)	598,75 (287,19 – 885,52)	0,009*
<b>BFun-BF%</b>	84,10 (33,27 – 93,29)	87,27 (81,11 – 92,51)	0,245
<b>AFabs</b>	46,96 (13,20 – 145,33)	75,63 (23,45 – 124,86)	0,454
<b>AFun -AF %</b>	13,54 (4,64 – 57,51)	11,79 (6,53 – 17,89)	0,417
<b>0V%</b>	35,37±18,32	38,24±12,57	0,597
<b>1V%</b>	45,08 (39,76 - 48,82)	47,83 (44,7 – 50,39)	0,258
<b>2LV%</b>	6,49 (3,74 – 13,19)	7,45 (4,51 - 14,11)	0,514
<b>2UV%</b>	9,05 (5,11-18,30)	4,19 (1,57-7,45)	0,123
<b>ES</b>	3,32 (3,06-3,59)	3,21 (2,96-3,48)	0,474
<b>ICN</b>	0,64± 0,12	0,55 ± 0,08	0,02*
<b>IC</b>	0,92±0,24	0,864±0,15	0,297

Valores expressos em média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. p <0,05 \*, teste t ou teste de Mann-Whitney. Controle (grupo aparentemente saudável); BF abs (baixa frequência em unidades absolutas); BF un (baixa frequência em unidades normalizadas); AF un (alta frequência em unidades normalizadas); AF abs (alta frequência em unidades absolutas); ES (entropia de Shannon); % 0V (padrão sem variação); % 1V (padrão com uma variação); % 2LV (padrão com duas variações iguais); % 2UV (padrão com duas variações diferentes); ICN (índice de complexidade normalizada); IC (índice de complexidade).

No presente estudo também realizamos uma subanálise dos índices de VFC dentro do grupo ST, considerando o grau de distúrbio observado durante a avaliação espirométrica dos voluntários. Foi observado que esse grupo era composto de 65% com distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO), sendo 50% de DVO leve e 15% de DVO moderado. Outros 30% da amostra

com valores espirométricos dentro dos valores de referência e 5% se recusaram a realizar o exame espirométrico.

Para a presente avaliação subdividimos o grupo ST em dois grupos: um sem distúrbio ventilatório obstrutivo (Sem DVO, n=6; com  $VEF_1L$  pré-bd=3,23±0,69 e  $VEF_1/CVF$  L pré-bd=78,33±2,73) e um grupo com distúrbio ventilatório obstrutivo leve (DVO Leve, n=10; com  $VEF_1L$  pré-bd = 2,42 ±0,72 e  $VEF_1/CVF$  L pré-bd=65±6,7). Para esta subanálise foram excluídos os voluntários que apresentavam distúrbio obstrutivo moderado devido ao baixo número (n=3) e um voluntário não realizou o teste.

Os dados da VFC por subgrupos estão apresentados na Tabela 4. O subgrupo DVO Leve apresentou maiores valores de variância, AFabs e AFun (representativo da modulação vagal cardíaca) e menor valor de BFun (representativo de modulação simpática cardíaca) em supino. Já em ortostatismo, o subgrupo DVO Leve apresentou maiores valores de AFabs, 2UV% e ICN quando comparado ao subgrupo Sem DVO.

**Tabela 4** – Índices de VFC dos subgrupos ST estudados: com distúrbio ventilatório obstrutivo leve e com valores espirométricos dentro dos valores de referência.

	Sem DVO n=6	DVO Leve n=10	P
<b>Supino</b>			
Média	878,71 ± 141,22	1025±179,15	0,111
Variância	577,45 (99,85-720,26)	1637,81(1194,24-3085,13)	0,02*
BFabs	173,78 (32,95-278,49)	285,14 (207,41-687,66)	0,212
BFun	58,41 ± 19,88	30,09 ± 19,88	0,008*
AFabs	92,96 (24,80-287,85)	698,90 (197,08-1727,81)	0,02*
AFun	39,78 ± 19,34	67,56 ± 16,94	0,009*
0V%	15,94 (13,44-28,35)	8,07 (5,91-24,80)	0,416
1V%	48,58 ± 4,91	40,07 ± 11,97	0,123
2LV%	13,39 ± 4,59	12,04 ± 9,13	0,745
2UV%	17,12 (12,6-24,51)	26,97(15,35-50)	0,212
ES	3,61 ± 0,45	3,58 ± 0,63	0,923
ICN	0,77 ± 0,07	0,75 ± 0,09	0,703
IC	1,13 ± 0,18	1,08 ± 0,23	0,686
<b>Ortostatismo</b>			
Média	735,65 (657,37-763,33)	790,88 (698,54-948,16)	0,255
Variância	281,58 (161,73-501,82)	763,19 (325,67-2211,67)	0,175
BFabs	181,42 (154,68-191,12)	115,59 (47,69-798,83)	0,786
BFun	79,46 ± 26,19	46,59 ± 34,26	0,065
AFabs	22,86 (7,86-40,64)	112,36 (53,28-382,34)	0,02*
AFun	18,65 ± 25,17	40,49 ± 26,96	0,131
0V%	46,11 ± 9,99	30,35 ± 23,15	0,14
1V%	42,40 ± 4,22	42,08 ± 12,32	0,953
2LV%	13,39 ± 4,75	12,04 ± 9,13	0,745
2UV%	5,11 (2,74 – 7,87)	15,74 (6,30-31,89)	0,051*
ES	3,06 (2,93-3,22)	3,59 (3,13-3,85)	0,092
ICN	0,55 ± 0,06	0,71 ± 0,14	0,024*
IC	0,80 (0,77 – 0,89)	1,02 (0,78 -1,22)	0,143

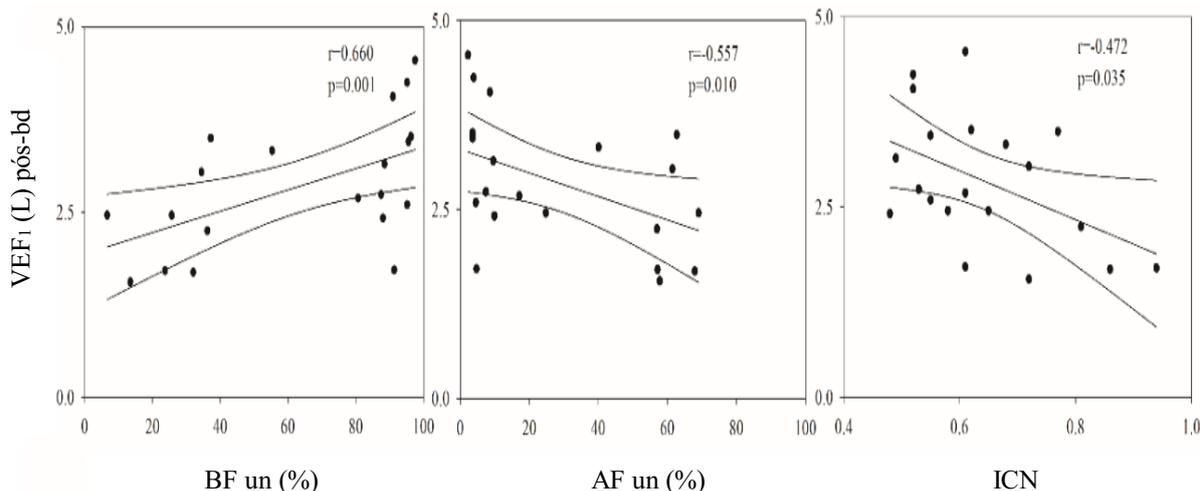
Valores expressos em média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. p <0,05 \*, teste t ou teste de Mann-Whitney. DVO Leve (distúrbio ventilatório obstrutivo leve); Sem DVO (valores espirométricos dentro dos valores de referência); BFun (baixa frequência em unidades normalizadas); AFun (alta frequência em unidades normalizadas); ES (entropia de Shannon); % 0V (padrão sem variação); % 1V (padrão com uma variação); % 2LV (padrão com duas variações iguais); % 2UV (padrão com duas variações diferentes); ICN (índice de complexidade normalizada); IC (índice de complexidade).

#### 4.3 Correlações entre variáveis da espirometria e índices da VFC dos grupos estudados

Para elucidar a influência das alterações espirométricas sobre a VFC foi realizada a correlação dos dados pós-bd e os índices da VFC em ortostatismo no grupo ST apenas com os subgrupos Sem DVO e DVO Leve.

A figura 3 mostra a principal relação encontrada, a variável VEF<sub>1</sub>, que representa a gravidade do distúrbio ventilatório onde correlacionou-se moderada e positivamente com BFun, índice representativo de modulação simpática (r=0,660; p=0,001), moderada e negativa com o AFun, índice representativo de modulação parassimpática (r=-0,557; p=0,010) e baixa e negativa com o ICN (r=-0,472; p=0,035). O mesmo comportamento acontece na relação das

variáveis espirométricas CVF e VEF1/CVF em relação aos índices de VFC [da análise no domínio da frequência da modulação autonômica cardíaca simpato-vagal (BF un e AF un) e complexidade (ICN), na análise simbólica da modulação autonômica cardíaca simpato-vagal (OV% e 2UV%) e complexidade (ICN), respectivamente) (figura3).



**Figura 3:** Gráfico de dispersão do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) em litros (L) em função da baixa frequência em unidades normalizadas (BFun), alta frequência em unidades normalizadas (AFun) e índice de complexidade normalizada (ICN) em ortostatismo, respectivamente, do grupo sequela de tuberculose pulmonar tratada.

## 5. Discussão

Os principais achados do presente estudo foram os seguintes:

A) *Análises dos grupos sequela de tuberculose tratada versus controle:* (1) Os índices de VFC em supino foram semelhantes entre os grupos, com exceção da variável BFabs (menor para o grupo ST). Em ortostatismo, o grupo ST apresentou menor predominância de modulação simpática cardíaca (menor BFabs); (2) Com a mudança postural os grupos apresentaram comportamentos semelhantes (aumento de BFun e 0V%) com menor magnitude para o ST; (3) Quanto aos índices de complexidade, a ES dentro de cada postura não mostrou diferenças entre os grupos enquanto o estímulo postural levou a maiores respostas da ICN para o grupo ST comparativamente ao controle.

B) *Sub-Análises dos índices de VFC dentro do grupo ST, considerando o grau de distúrbio observado na espirometria:* (1) o subgrupo ST com distúrbio obstrutivo leve (DVO Leve) apresentou maiores valores de variância (variabilidade total), AFabs e AFun (representativo da modulação vagal cardíaca) e menor valor de BFun (representativo de

modulação simpática cardíaca) em supino; (2) em ortostatismo, o subgrupo DVO Leve apresentou maiores valores de modulação cardíaca vagal (Afab e 2UV%) e complexidade (ICN) quando comparado ao subgrupo Sem DVO; (3) alterações espirométricas, pós bronco dilatador, das variáveis CVF, VEF<sub>1</sub> e da relação VEF<sub>1</sub>/CVF se correlacionaram com índices de VFC (BFun, AFun, ICN, OV% e 2UV%) em ortostatismo no grupo ST.

### 5.1 Características gerais (demográficas e clínicas) dos participantes

Ao analisarmos as características gerais dos participantes, observamos que o grupo ST apresentou menor escolaridade (anos), menor massa corporal e menor IMC, e maiores valores de PAS, PAD e frequência respiratória (FR) na postura ortostática em repouso. Também apresentaram menores valores espirométricos em comparação ao grupo controle.

A baixa escolaridade (escolaridade, em anos) no grupo ST, pode ser explicada pelas condições de saúde pública, status vulnerável e redução da qualidade de vida. Condições vulneráveis como falta de moradia, o uso de álcool (55% no grupo ST) e drogas ilícitas (5% no grupo ST) estão associados à mortalidade por TB como causa específica. Medidas preventivas são necessárias para essa população vulnerável, como o fortalecimento da vacinação contra pneumococo e influenza, intensificação da prevenção de eventos cardiovasculares com programas para reduzir o consumo de álcool e suprimir a condição de sem-teto (Ranzani et al, 2020).

A desnutrição associada a TB tem sido observada na literatura (Chadha, 1997) no entanto, em nosso estudo identificamos no grupo ST valores menores de massa corporal e IMC em relação ao grupo controle, mas com valores eutróficos. Também não houve diferença entre os grupos nos índices que avaliam o risco da pessoa desenvolver doença cardiovascular como índice da relação cintura-quadril, circunferência da cintura e circunferência do quadril. O recomendado pela OMS, valor da circunferência de quadril inferior a 94 cm, para homens que consideram a população mundial como caucasiana, porém inadequados para a população brasileira (Ferreira et al, 2006).

Quanto a PAS e PAD em repouso, o grupo ST apresentou maiores valores destas variáveis em relação ao grupo controle, caracterizando pré-hipertensão (7<sup>a</sup>. Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2016; 7<sup>o</sup> Relatório do Comitê Nacional Conjunto De Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Pressão Arterial, 2004), que é um alto preditor de morbidade cardiovascular em indivíduos com TB (Liszka et al, 2005, National High Blood

Pressure Education Program, 2004). Estudo recente constatou a presença de hipertensão arterial sistêmica em pacientes com TB (Segafredo et al, 2019).

Em relação a FR em irpm, na condição de ortostatismo em repouso o grupo ST mostrou maiores valores ( $16 \pm 4$ ) em comparação ao grupo controle ( $13 \pm 3$ ) com diferenças significantes. Esses resultados divergiram do estudo de Gisolf et al, 2004, onde a FR diminuiu após 5 minutos na postura ortostática, na qual modelos matemáticos simulavam o sistema cardiorrespiratório em humanos. No entanto, corrobora com um estudo de pacientes críticos em que a FR aumentou na posição ortostática (Chang et al, 2004; Bourdin et al, 2010).

Em relação a função pulmonar, o grupo ST apresentou menores valores das variáveis CVF, VEF<sub>1</sub> e da relação VEF<sub>1</sub>/CVF comparativamente ao grupo controle. Valores menores da função pulmonar do subgrupo do grupo ST, DVO Leve, foram semelhante ao observado no estudo BOLD, multicêntrico, que avaliou pessoas com histórico de TB pulmonar (Amaral et al, 2015). Existe um consenso sobre a divergência no padrão funcional (obstrutivo, misto e restritivo) da TB curada (Muñoz-Torrico et al, 2016; Tiberi et al, 2019; Migliori et al, 2020). Assim, análises dos registros espirométricos do grupo ST por nós estudado mostraram predominância de distúrbio ventilatório obstrutivo, sendo 50% de DVO leve e 15% de DVO moderado e 30% Sem DVO (valores espirométricos dentro dos valores de referência para idade, peso e altura dos homens).

## 5.2 Modulação autonômica da FC na sequela de tuberculose tratada versus controle

A VFC tem sido identificada como preditora de morbimortalidade cardiovascular. Ela pode ser influenciada por vários fatores (Catai et al, 2020), sendo que um deles é a idade. Com o aumento da idade, ocorrem alterações como reduções na modulação parassimpática e aumento da modulação simpática cardíaca (Ferreira et al, 2013). Apesar de no grupo ST haver alguns indivíduos de maior idade as diferenças entre os grupos não atingiram significância estatística.

Diferentes classes de medicamentos de uso contínuo podem interferir nas respostas da VFC. Assim, alguns levam a diminuição da modulação cardíaca simpática como os diuréticos (Menezes Junior et al, 2004), inibidores da enzima conversora de angiotensina (Menezes Junior et al, 2004), os beta bloqueadores (Tavares; Plavnik, 1998), inibidor da bomba de próton (Jones et al, 2016), inibidor seletivo da recaptção de serotonina (Moreno et al, 1999) e, corticóide inalatório, anticolinérgico de longa ação, beta 2 agonista de ultra longa ação + corticóide

inalatório, beta 2 agonista de longa ação inibem a modulação cardíaca parassimpática (Campos; Camargos, 2012) diminuindo a VFC, a terapia antirretroviral aumenta a modulação cardíaca simpática (Borges; Farinatti, 2011), alfa bloqueador diminui pressão arterial em ortostatismo (Tavares; Plavnik, 1998) e, a insulina ativa a modulação autonômica cardíaca simpática e parassimpática (Mithieux, 2010). Entretanto, como não são todos os indivíduos do grupo ST que estão em vigência de medicamentos de uso contínuo que diminuem a VFC e, as sequelas da TB tratada possuem diferença ou ausência de distúrbios ventilatórios, podemos inferir que estes indivíduos apresentaram ajustes na modulação cardíaca simpático-vagal na mudança postural.

Estudamos a VFC na sequela de tuberculose tratada versus controle. Os resultados mostraram que os índices de VFC em supino foram semelhantes entre os grupos, com exceção da variável BFabs que foi menor para o grupo ST, sugerindo menor controle simpático cardíaco nesse grupo na posição supina. Em ortostatismo, o grupo ST continuou apresentando menor predominância de modulação cardíaca simpática (menor BFabs). Interessante notar que, com a manobra postural ativa, os grupos apresentaram comportamentos semelhantes (aumento de BFun e 0V%) com menor magnitude para o ST. Os dados em conjunto sugerem menor controle simpático cardíaco em ambas as posições para o ST.

Estudos na literatura com sujeitos saudáveis (Catai et al, 2014; Dantas et al, 2018; Takahashi et al, 2012) bem como com pacientes com patologias crônicas e distintas a do presente estudo [doença arterial coronariana, diabetes melitus, hanseníase, etc... (Neves et al, 2012; Moura-Tonello et al, 2016; Santos et al, 2017, respectivamente)] têm mostrado resultados diferentes dos presentes resultados. No entanto, os nossos achados em ST referentes a menor modulação cardíaca simpática em supino são concordantes ao estudo de Serrão et al 2020, com pacientes com DPOC onde foram observados redução da modulação cardíaca simpática da VFC e maior ES em comparação com controles saudáveis, ambos observados ao repouso em supino.

Ressalta-se que, no único estudo encontrado com TB em sua forma ativa, em pacientes em vigência de terapia padrão e sem presença de hipoxemia, foram observadas alterações na regulação autonômica cardiovascular, com redução no controle barorreflexo cardíaco em repouso e estresse ortostático, comparativamente a um grupo controle saudável (Raimondi et al, 2007).

Quanto aos índices de complexidade, no presente estudo, a ES dentro de cada postura não mostrou diferenças entre os grupos enquanto o estímulo postural levou a maiores respostas da ICN para o grupo ST comparativamente ao controle. De acordo com as definições de Porta et al 2001, os índices ES e ICN fornecem informações diferentes. A ES é uma medida da complexidade da distribuição de padrões (histograma de frequência de padrões) da análise simbólica enquanto o IC ou ICN fornecem medidas de complexidade da relação dinâmica entre um padrão e o próximo (regularidade/previsibilidade). Se a sequência temporal dos padrões for totalmente regular (i.é, os padrões se sucedem de forma repetitiva), o IC será zero. Ao contrário, o valor do IC será máximo quando nenhuma relação é encontrada entre um padrão e o próximo (i.é, a sequência do padrão é completamente aleatória) [Porta et al, 2001].

Assim, um aumento da regularidade/previsibilidade (isto é, uma diminuição do ICN) não implica uma alteração da ES. De fato, observamos que a ES permaneceu inalterada entre os grupos, mostrando que os padrões tinham a mesma distribuição, mas esses padrões formaram sequências mais irregulares e menos previsíveis no grupo ST, o que o levou a apresentar maiores valores de ICN.

Os dados do presente estudo sugerem semelhante complexidade da distribuição dos padrões da análise simbólica, medido pela ES (Porta et al 2001), e aumento da complexidade, i.é, da irregularidade da relação dinâmica entre um padrão e o próximo, descrito pelo aumento do ICN no grupo ST (Porta et al, 2001) ao estímulo de mudança postural ativa.

### 5.3 Sub-Análises dos índices de VFC dentro do grupo ST

Considerando os graus de distúrbios observados na espirometria realizamos sub-análises dos índices de VFC dentro do grupo ST, que foi dividido em grupo DVO Leve e grupo Sem DVO. Valores mais altos de variabilidade total (variância dos intervalos R-R), de modulação parassimpática (AFabs e AFun) e menor valor de BFun foram encontrados na posição supina no subgrupo com DVO Leve em relação ao subgrupo Sem DVO. As respostas apresentadas em supino se assemelharam aos de indivíduos saudáveis (Nunan et al, 2010) e ainda, os achados são consistentes com o que há na literatura acerca da VFC em indivíduos com DPOC (Serrão et al, 2020).

Em ortostatismo maiores valores de modulação parassimpática (AFabs) foram observadas no subgrupo com DVO Leve comparado ao subgrupo Sem DVO. A manobra postural ativa é um estímulo que incita aumento da modulação simpática cardíaca (Catai et al,

2014; Porta et al, 2007a). Observamos que ambos os grupos aumentaram a modulação simpática cardíaca à mudança postural mas o grupo ST com DVO Leve apresentou maior modulação cardíaca vagal em ortostatismo sugerindo ajuste à mudança postural com predominância da modulação cardíaca vagal. O subgrupo ST Sem DVO apresentou maiores valores de modulação cardíaca simpática na posição supina, embora o resultado esperado fosse encontrar atividade simpática diminuída semelhante à saudável (Porta et al, 2007b). Portanto, embora o subgrupo ST Sem DVO não mostre alterações na função pulmonar, eles mostraram maior modulação cardíaca simpática em supino.

Ainda, em ortostatismo maiores valores de complexidade (ICN) foram observados no subgrupo com DVO Leve comparado ao subgrupo Sem DVO. O ICN fornece medidas de complexidade da relação dinâmica entre um padrão e o próximo (quantifica a regularidade/previsibilidade de um sinal) [Porta et al, 2001]. Dessa forma, esses resultados sugerem aumento da complexidade, i.é, da irregularidade da relação dinâmica entre um padrão e o próximo no subgrupo DVO Leve, induzida pela mudança postural.

#### 5.4 Correlações entre índices da espirometria e da VFC no grupo ST

Para elucidar a influência das alterações de índices espirométricos, obtidos à partir do teste de função pulmonar pós-bd, sobre a VFC em ortostatismo foram realizadas correlações entre os dados e os índices da VFC no grupo ST.

As variáveis CVF e a  $VEF_1$  (que representa a gravidade do distúrbio ventilatório) mostraram correlação moderada e positiva com o índice representativo de modulação simpática (BFnu) enquanto a razão  $VEF_1/CVF$  mostrou a mesma correlação com o índice OV% da análise simbólica; Ainda, a CVF e a  $VEF_1$ , correlação moderada e negativa com AFnu, índice representativo de modulação parassimpática enquanto a razão  $VEF_1/CVF$ , a mesma correlação porém com o índice 2UV% da análise simbólica; as 3 variáveis espirométricas mostraram correlação moderada e negativa com o índice de complexidade ICN.

As associações encontradas em nosso estudo mostram que quanto maior a CVF, o  $VEF_1$  e a razão  $VEF_1/CVF$  maior resposta simpática, menor modulação vagal cardíaca e menor complexidade à manobra postural. Assim, observamos nos ST com DVO Leve (Tabela 3) que a mudança postural causa uma resposta simpática de pequena magnitude, uma grande resposta vagal (maiores valores dos índices Afabs) e maiores valores do índice de complexidade, ICN, comparativamente ao grupo ST Sem DVO. Esses resultados sugerem que em presença de DVO

Leve existe comprometimento da função autonômica simpática cardíaca. Ressalta-se que, não existem informações na literatura sobre a associação entre teste de função pulmonar e índices da VFC em ST em ortostatismo. Em estudo prévio com adultos assintomáticos Bianchim et al, 2016 mostraram que o  $VEF_1$  estava associado a banda de baixa frequência da análise espectral da VFC de repouso em supino. Por outro lado, em estudo com pacientes com DPOC, de graus moderado e severo foi encontrada associação negativa entre  $VEF_1$  e 1V% da análise simbólica da VFC em supino. Os autores sugerem que quanto maior a obstrução das vias aéreas maior o comprometimento da função autonômica (Serrão et al, 2020). Em outro estudo com pacientes DPOC de graus moderado e severo, durante a realização de exercícios de handgrip ou durante a manobra de Valsalva sentado, foram observadas associações moderadas e negativas entre  $VEF_1$  e CVF, e o índice rMSSD, que reflete modulação parassimpática cardíaca, sugerindo que quanto menor o  $VEF_1$  (maior o grau de obstrução das vias aéreas) e com isso maior a modulação parassimpática cardíaca (Goulart et al, 2017). Assim, os achados do nosso estudo são concordantes com os resultados do último estudo apesar das diferenças de cada estímulo aplicado em relação a postura adotada na coleta da VFC (manobra postural ativa-ortostatismo x manobra de Valsalva na postura sentada); diferentes índices de VFC avaliados embora com mesma significância fisiológica (2UV% da dinâmica simbólica x rMSSD da análise no domínio do tempo) e os pacientes estudados (ST com DVO Leve x DPOC moderado e severo).

Ainda, no presente estudo, particularmente em relação ao índice de complexidade ICN, as três variáveis espirométricas mostraram correlação negativa com o mesmo, moderada para CVF, baixa para  $VEF_1$  e CVF/ $VEF_1$ . Assim, quanto menor o valor de  $VEF_1$  (maior a obstrução das vias aéreas) maior complexidade da VFC no ortostatismo. Esse resultado mostra que, para o grupo ST, a mudança postural ativa impõe agudamente um desafio ao seu organismo de forma que o mesmo apresente capacidade de lidar com as mudanças no ambiente hemodinâmico e autonômico frente a esse estímulo (Higgins, 2002). Com isso, ajustes como aumento de pequena magnitude da resposta simpática com aumento acentuado da predominância vagal e aumento da complexidade da relação dinâmica entre um padrão e o próximo (da dinâmica simbólica da VFC), os padrões formaram sequências mais irregulares e menos previsíveis no grupo ST, o que o levou a apresentar maiores valores de ICN (Porta et al, 2001). Assim, o grupo ST apesar de ter comprometimento da função pulmonar, apresentou ajustes autonômicos à mudança postural com características diferentes do encontrado na literatura para indivíduos saudáveis.

Em outro estudo com DPOC, os autores mostraram que esses pacientes apresentavam uma redução de 0V% e aumento de ES comparativamente com controles saudáveis e que o índice ES se correlacionava negativamente com 0V%. Os autores sugerem um comprometimento do controle simpático cardíaco, um aumento da complexidade da distribuição do padrão medida pelo ES, e ainda que os pacientes com DPOC parecem ter um controle cardíaco alterado para uma predominância parassimpática em comparação ao controle (Serrão et al, 2020). Esses resultados são concordantes com o presente estudo, apesar de terem sido coletados em postura supina.

Os achados do presente estudo mostraram que o grupo ST apresentou uma redução da BFabs em ambas as posições, e maior ICN na posição ortostática. Esses dados sugerem que, apesar das sequelas da TB tratada, esses indivíduos foram capazes de realizar a modulação simpática-vagal diante das alterações posturais semelhante a indivíduos saudáveis (Porta et al, 2007b) porém com magnitude reduzida. Esperávamos que distorções broncovasculares e outros distúrbios anatômicos e funcionais, devido às sequelas de TB, causariam variações mais acentuadas no sistema nervoso autônomo cardíaco. Enfatizamos que não há registro prévio na literatura de análises da VFC em pacientes com sequela de tuberculose pulmonar tratada.

Entre as limitações do estudo o histórico de dislipidemia (n=1), hipertensão arterial sistêmica (n=1) e presença de alcoolismo (n=13) no grupo controle, nos mostra que este grupo não seja tão saudável quanto nós esperávamos. E, em ambos os grupos, houve uma perda amostral devido qualidade do sinal da VFC.

Recomendamos, se possível em estudos futuros, a inclusão de um grupo de estudo sob uso contínuo de medicamentos que alterem a modulação do sistema nervoso autônomo cardíaco e com histórico de tabagismo. Uma vez que esses voluntários apresentam comorbidades relacionadas à sequela de tuberculose pulmonar tratada que necessitam de tratamento contínuo.

## **6. Conclusão**

A modulação autonômica cardíaca é comprometida em homens com sequela de TB tratada, porém houve ajustes autonômicos à mudança postural. Para o grupo ST com DVO Leve, esse ajuste do sistema nervoso autônomo cardíaco se acompanhou de predomínio cardíaco vagal e aumento da complexidade à mudança postural. Mesmo com ausência de distúrbio ventilatório em pacientes com sequela de TB tratada houve predomínio na modulação cardíaca simpática.

## **7. Agradecimentos**

Os autores agradecem especialmente aos voluntários pelo esforço em participar do estudo.

## **8. Conflitos de interesse**

Os autores afirmam que não há conflitos de interesse.

## **9. Fontes de financiamento**

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

## **10. Referências**

Akkara, S.A., Shah, A.D., Adalja, M., Akkara, A.G., Rathi, A., Shah, D.N. Pulmonary tuberculosis: the day after. *Int J Tuberc Lung Dis*, v.17, p.810-3, 2013.  
<https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0317>  
PMid:23676167

Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F.A., Shannon, D.C, Barger, A.C., Cohen, R.J. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-To-Beat Cardiovascular Control. *Science, New Series*, vol. 213, n. 4504, p. 220-222, 1981.  
<https://doi.org/10.1126/science.6166045>  
PMid:6166045

Ali, G.M., Muhammad, Z.S., Shahzad, T., Yaseen, A., Irfan, M. Post tuberculosis sequelae in patients treated for tuberculosis: An observational study at a tertiary care center of a high TB burden country. *European Respiratory Society Journal*, v.52, suppl. n.62, p. PA2745, 2018.  
<https://doi.org/10.1183/13993003>

Amaral, A.F., Coton, S., Kato, B., Tan, W.C., Studnicka, M., Janson, C., Gislason, T., Mannino, D., Bateman, E.D., Buist, S., Burney, P.G., BOLD, Collaborative Research Group. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J*, Oct, v. 46, n.4, p. 1104-1112, 2015.  
<https://doi.org/10.1183/13993003.02325-2014>  
PMid:26113680 PMCID:PMC4594762

Bianchim, M.S., Sperandio, E.F., Martinhão, G.S., Matheus, A.C., Lauria, V.T.1, da Silva, R.P., Spadari, R.C., Gagliardi, A.R., Arantes, R.L., Romiti, M., Dourado, V.Z. Correlation between heart rate variability and pulmonary function adjusted by confounding factors in healthy adults. *Braz J Med Biol Res*, v. 49, n.3, p. e4435, 2016.

<https://doi.org/10.1590/1414-431X20154435>

PMid:26840706 PMCID:PMC4763812

Borges, J.P., Farinatti, P. de T.V. Autonomic regulation of heart rate in HIV-infected patients. *Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício*, v.10, n.4, 2011. <https://doi.org/10.33233/rbfe.v10i4.3454>

Bourdin, L., Barbier, J., Burle, J.F., Durante, L., Passant, S., Vincent, B., Badet, H., Bayle, F., Richard, J.C., Guérin, C. The Feasibility of Early Physical Activity in Intensive Care Unit Patients: A Prospective Observational One-Center Study. *Resp care*. Apr, v.55, n.4, p.400-7, 2010. PMid: 20406506

Campos, H.S., Camargos, P.A.M. Bronchodilators. *Pulmão, RJ*, v.21, n.2 p. 60-64, 2012.

Catai A., Takahashi A.M., Perseguini N., Milan J., Minatel V., Rehder-Santos P., et al. Effect of the Postural Challenge on the Dependence of the Cardiovascular Control Complexity on Age. *Entropy*, Dec 22, v. 16, p.6686-704, 2014. <https://doi.org/10.3390/e16126686>

Catai A.M., et al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz J Phys Ther*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.02.006>  
PMid:30852243 PMCID:PMC7082649

Chadha, V.K. Global Trends of Tuberculosis - An Epidemiological Review *NTI Bulletin* 1997, 33/1&2,11-18, 33 (1&2), p. 11-18, 1997.

Chang. A.T, Boots, R.J., Hodges, P.W., Thomas, P.J., Paratz, J.D. Standing with the assistance of a tilt table improves minute ventilation in chronic critically Ill patients. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 85, p. 1972-6, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.03.024>  
PMid:15605335

Dantas, E.M., Kemp, A.H., Andreão, R.V., da Silva, V.J.D., Brunoni, A.R., Hoshi, R.A., et al. Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health-ELSA-Brasil study. *Psychophysiology*, Jun, v. 55, n. 6, p. e13052, 2018. <https://doi.org/10.1111/psyp.13052>  
PMid:29292837

de Moura-Tonello, S.C.G., Porta, A., Marchi, A., de Almeida Fagundes, A., Francisco, C. de O., Rehder-Santos, P., et al. Cardiovascular Variability Analysis and Baroreflex Estimation in Patients with Type 2 Diabetes in Absence of Any Manifest Neuropathy. *PLOS ONE*, Mar 17, v. 11, n. 3 p. e0148903, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148903>  
PMid:26987126 PMCID:PMC4795601

Engström G., Lind P., Hedblad B., Wollmer P., Stavenow L., Janzon L., Lindgärde F. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation*. v.106, n. 20, p. 2555-60, 2002. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000037220.00065.0D>  
PMid:12427651

Ferreira, M.G., Valente, J.G., Gonçalves-Silva, R.M.V., Sichieri, R. Acurácia da circunferência da cintura e da relação cintura/quadril como preditores de dislipidemias em um estudo transversal de doadores de sangue de Cuiabá, Mato Grosso, Brazil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 2, p.307-314, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006000200008>  
PMid:16501743

Ferreira, L.L, Souza, N.M., de Bernarndo, A.F.B., Vitor, A.L.R., Valenti, V.E., Vanderlei, L.C.M. Variabilidade da frequência cardíaca como recurso em fisioterapia: análise de periódicos nacionais. *Fisioterapia em Movimento*, v. 26, n.1, p. 25-36, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0103-51502013000100003>

Gisolf, J., Wilders, R., Immink, R.V., Van Lieshout, J.J., Karemaker, J.M. Tidal volume, cardiac output and functional residual capacity determine end-tidal CO<sub>2</sub> transient during standing up in humans. *J Physiol*, v. 554 (Pt 2), p. 579-590, 2004. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.056895>  
PMid:14608002 PMCID:PMC1664761

Higgins, J.P. Nonlinear Systems in Medicine. *Yale journal of Biology and Medicine*, v.75, p. 247-260, 2002. PMID: 14580107P PMCID: PMC2588816

Jones, E.L., Perring, S., Khattab, A., Allenby-Smith, O. The effects of proton pump inhibitors on autonomic tone in patients with erosive and non-erosive esophagitis. *Neurogastroenterol Motil*, v. 28, p. 659-664, 2016. <https://doi.org/10.1111/nmo.12761>  
PMid:26748487

Kabbach, E.Z., Mazzuco, A., Borghi-Silva, A., Cabiddu, R., Agnoletto, A.G., Barbosa, J.F., Junior, L.C.S.C., Mendes, R.G. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: how should we interpret it? *Int J COPD*, v.12, p. 2221-2230, 2017. <https://doi.org/10.2147/COPD.S134498>  
PMid:28814850 PMCID:PMC5546179

Khan, R., Malik, N.I., Razaque, A. Imaging of Pulmonary Post-tuberculosis sequelae. *Pak J Med Sci, Special Supplement* v.36, n. 1, p.575-582, 2020. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.ICON-Suppl.1722>  
PMid:31933611 PMCID:PMC6943117

Liszka, H.A., Mainous III, A.G., Dana, E.K., Charles, J.E., Egan, B.M. Prehypertension and Cardiovascular Morbidity. *Ann Fam Med*, v.3, p.294-299, 2005.  
<https://doi.org/10.1370/afm.312>  
PMid:16046560 PMCID:PMC1466908

Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., Cerutti, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, v. 84, n. 2, p. 482-492, 1991.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.2.482>  
PMid:1860193

Menezes Junior, A.S., Moreira, H.G., Daher, M.T. Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes Hipertensos, Antes e Depois do Tratamento com Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina II. *Arq Bras Cardiol*, v.83, n.2, p.165-168, 2004.  
<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2004001400008>

Migliori, G.B, Tiberi, S., Zumia, A., D'Ambrosio, Sotgiu, G., The members of the Global Tuberculosis Network. MDR/XDR\_TB management of patients and contacts: challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the global tuberculosis network. *Int J Infect Dis*, 2020.  
<https://doi:10.1016/j.ijid.2020.01.042>

Mithieux, G. Brain, liver, intestine: a triumvirate to coordinate insulin sensitivity of endogenous glucose production. *Brain and Diabetes*, v.36 Suppl n.3, p.S50-3, 2010.  
[https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(10\)70467-5](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(10)70467-5)

Muñoz-Torrico, M., Rendon, A., Centis, R., et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? *J Bras Pneumol*, v.42, n.5, p. 374-385, 2016.  
<https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000226>  
PMid:27812638 PMCID:PMC5094875

Miller, MR, Hankinson, J, Brusasco, V, Burgos, F, Casaburi, R, Coates, A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur respir j*, v. 26, n.2, p.319-38, 2005.  
<https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>

Moreno, R.A, Moreno, D.H., Soares, M.B. de. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev Bras Psiquiatr*, v.21, suppl. n.1, p.24-40, 1999.  
<https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>

National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004 Aug.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9630/>

Neves, V.R., Takahashi, A.C.M., do Santos-Hiss, M.D.B., Kiviniemi, A.M., Tulppo, M.P., de Moura S.C.G., et al. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in coronary

disease. *Clin Auton Res: Off J Clin Auton Res Soc*, Aug, v. 22, n.4, p.175-83, 2012.  
<https://doi.org/10.1007/s10286-012-0160-z>  
PMid:22476435

Nunan, D., Sandercock, G.R., Brodie, D.A. A quantitative systematic Review of normal values for short-term heart rate variability in health adults. 2010. *Pacing Clin Electrophysiol*, v.33, n.11, p.1407-17, 2010.  
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x>  
PMid:20663071

Pereira, C.A.C. *Espirometria*. *J Pneumol*, 28, suppl. 3, 2002.

Porta, A., Guzzetti, S., Montano, N., Furlan, R., Pagani, M., Malliani, A., Cerutti, S., Entropy, entropy rate and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng*, v.48, p.1282-1291, 2001.  
<https://doi.org/10.1109/10.959324>  
PMid:11686627

Porta, A., Tobaldi, A., Guzzetti, S., Furlan, R., Montano, N., Gneccchi-Ruscone, T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Milan, v. 293, p. H702-H708, 2007a.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00006.2007>  
PMid:17308016

Porta, A., Faes, L., Masé, M., D'Addio, G., Pinna, G.D., Maestri, R., Montano, N., Furlan, R., Guzzetti, S., Nollo, G., Malliani, A. An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of complexity of short-term heart period variability: application to 24 h Holter recordings in healthy and heart failure humans. *Chaos*, v.17, n.1, p.05117, 2007b.  
<https://doi.org/10.1063/1.2404630>  
PMid:17411274

Rachow, A., Ivanova, O., Wallis, R., Charalambous, S., Jani, I., Bhatt, N., Kampmann, B., Sutherland, J., Ntinginya, N.E., Evans, D., Lönnroth. "TB sequel: incidence, pathogenesis and risk factors of long-term medical and social sequelae of pulmonary TB - a study protocol". *BMC pulmonary medicine*, v.19, n.1, p.4, 2019.  
<https://doi.org/10.1186/s12890-018-0777-3>  
PMid:30616617 PMCID:PMC6323671

Raimondi, G., Contini, S., Legramante, M.J., Bocchino, M., Sacco, S., Pallante, M., Cazzola, M., Saltini, C. Autonomic nervous system dysfunction in the course of active pulmonary tuberculosis. *Respir med*, v.101, n.8, p.1804-8, 2007.  
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.02.008>  
PMid:17399973

Ralph, A.P., Kenangalem, E., Waramori, G., Pontororing, G.J., Sandjaja, T.E., et al. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: under-recognised phenomena. *PLoS One, Public Libr Sci*, v.8, e80302, 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080302>  
PMid:24312209 PMCID:PMC3843655

Ranzani, O.T., Rodrigues, L.C., Bombarda, S., Minto, C.M., Waldman, E.A., Carvalho, C.R.R. 2020. Long-term survival and cause-specific mortality of patients newly diagnosed with tuberculosis in São Paulo state, Brazil, 2010-15: a population-based, longitudinal study. *Lancet Infect Dis*, v.20, n.1, p.123-132, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30518-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30518-3)

Reis, M.S, Deus, A.P., Simões, R.P., Aniceto, I.A.V., Catai, A.M., Borghi-Silva, A. Autonomic control of heart rate in patients with chronic cardiorespiratory disease and in healthy participants at rest and during a respiratory sinus arrhythmia maneuver. *Rev bras fisioter*, v.14 n.2, p.106-13, 2010. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552010005000003>  
PMid:20464168

Roque, A.L., Valenti, V.E, Massetti, T., et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. *Int arch med*, v.7, p.43, 2014. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-7-43>  
PMid:25945125 PMCID:PMC4414304

Roy, B., Ghatak, S. Nonlinear methods to assess in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*, v.101, n.4, p. 317-327, 2013. <https://doi.org/10.5935/abc.20130181>  
PMid:24008652 PMCID:PMC4062368

Santos, M.C. de S., Silveira, L.C. de L., Moura-Tonello, S.C.G., Porta, A., Catai, A.M., Souza, G. da S. Heart rate variability in multibacillar leprosy: Linear and nonlinear analysis. *PloS One*. v. 12, n.7, p. e0180677, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180677>  
PMid:28750014 PMCID:PMC5531509

Segafredo, G., Kapur, A., Robbiati, C., Joseph, N., de Sousa, J.R., Putoto, G., Manenti, F., Atzori, A., Fedeli, U. 2019. Integrating B and non-communicable diseases services: Pilot experience of screening for diabetes and hypertension in patients with Tuberculosis in Luanda, Angola. *PLoS One*, v.14, n. 7, p. e0218052, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218052>  
PMid:31276500 PMCID:PMC6611589

Serrão, N.F. Jr., Porta, A., Minatel, V., Castro, A.A.M., Catai, A.M., Sampaio, L.M.M., Arena, R., Borghi-Silva, A. Complexity analysis of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease: relationship with severity and symptoms. *Clin Auton Res*, Jan 14, 2020.

<https://doi.org/10.1007/s10286-019-00659-z>

PMid:31938978

Soumagne, T., Guillien, A., Rox, P., Laplante, J.J., Botebol, M., Laurent, L., Roche, N., Dalphin, J.C., Degano, B. Quantitative and qualitative evaluation of spirometry for COPD screening in general practice. *Respir Med Res*, v.18, n.7, p.31-36, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.resmer.2019.07.004>

PMid:32035336

Spruit, M.A, Singh, S.J., Garvey, C., et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, v.189, n.12, p.1570, 2014.

<https://doi.org/10.1164/rccm.189121570>

PMid:24930538 PMCID:PMC4226020

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation*, v.93, p.1043-65, 1996.

Tavares, A., Plavnik, F.L. Inibidores do sistema simpático. *HiperAtivo*, v.5, n. 2, p. 91-6, 1998.

Thayer, J.F., Yamamoto, S.S., Brosschot, J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*, v.141, p. 122-31, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>

PMid:19910061

Tiberi, S., Torrico, M.M., Rahman, A., Krutikov, M., Visca, D., Silva, D.R., Kunst, H., Migliori, G.B. 2019. Managing severe tuberculosis and its sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. *J Bras Pneumol*, v.45, n.2, e20180324, 2019.

<https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180324>

PMid:31038649 PMCID:PMC6733754

Visca, D., Zampogna, E., Sotgiu, G., Centis, R., Sadari, L., D'Ambrosio, L., Pegoraro, V., Pignatti, P., Torrico, M.M., Migliori, G.B., Spanevello, A. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis pulmonary sequelae. *Eur Respir J*, v.53, 1802184, 2019.

<https://doi.org/10.1183/13993003.02184-2018>

PMid:30872556

Vanderlei, L.C.M., Pastre, C.M., Hoshi, R.A., Carvalho, T.D. de, Godoy, M.F. de. 2009. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, v. 24, n.2, p. 205-217, 2009.

<https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>

PMid:19768301

Voskoboinik, A., Prabhu, S., Ling, L.H., Kalman, J.M., Kistler, P.M. Alcohol and Atrial Fibrillation A Sobering Review. *J Am Coll Cardiol*, v.68, n.23, p. 2567-2576, 2016.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.074>  
PMid:27931615

Xhyeri, B., Manfrini O., Manzzolini M., Pizzi C., Bugiardini R. Variabilidade da frequência cardíaca hoje. *Progress in Cardiovascular Diseases*, v.55, n.3, p.321 -331, 2012.  
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2012.09.001>  
PMid:23217437

Yıldız, B.S., Özkan, E., Esin, F., Özkan, H., Alihanoğlu, Y.I., Kılıç, I.D., Evrengül, H., Kaftan, H.A. Evaluation of heart rate variability in patients with coronary artery ectasia and coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*, v.44, n.4, p. 306-314, 2016.  
<https://doi.org/10.5543/tkda.2015.84899>  
PMid:27372615

World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2018. World Health Organization, 2018. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>

Wouters, E.F.M. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, v.2, p.26-33, 2005.  
<https://doi.org/10.1513/pats.200408-039MS>  
PMid:16113466

## APÊNDICE

### APÊNDICE A - FICHA DE ANAMNESE INDIVIDUAL

U.F.U – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
SETOR DE FUNÇÃO PULMONAR (SEFPUL)  
Hospital de Clínicas. Av. Pará, 1720. Bairro: Umuarama- Uberlândia. 3218-2847

#### FICHA DE AVALIAÇÃO

Código do participante \_\_\_\_\_ Data \_\_/\_\_/\_\_ Examinador \_\_\_\_\_

1. ANAMNESE DATA DA ALTA: \_\_/\_\_/\_\_

SEXO: ( ) MASC DATA DE NASCIMENTO: \_\_/\_\_/\_\_

QUEIXA PRINCIPAL:

HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL E PREGRESSA:

OUTRAS DOENÇAS ASSOCIADAS E/OU FATORES DE RISCOS:

CATEGORIA	SIM	NÃO	TIPO	QTO TEMPO	TRATAMENTO
Alteração tireóide					
Diabetes					
Dislipidemia					
Obesidade					
Hipertensão					
Renais					
Pulmonares					
AVC					
Doença vascular					
Insuficiência cardíaca					
Valvopatia					
Outra:					

#### 2. HÁBITOS DE VIDA

É FUMANTE? ( ) sim ( ) não Se sim: Qtdd cigarros/dia:

Há quanto tempo?

JÁ FUMO ANTES? ( ) sim ( ) não Se sim: Qtdd cigarros/dia:

Há quanto tempo parou?

Período como fumante:

POSSUI HÁBITO DE INGERIR BEBIDAS ALCOÓLICAS? ( ) sim ( ) não

Se sim: TIPO ( ) Destilado ( ) Fermentado ( ) Ambos

QUANTIDADE:

HÁ QUANTO TEMPO?

Frequência: ( ) 1 x/semana ( ) 2 ou 3 x/semana ( ) todos os dias

OBS:

FAZ ALGUM TIPO DE DIETA ALIMENTAR? ( ) sim ( ) não

Há quanto tempo? Qual tipo de dieta?

QUAL O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA?

( ) INATIVIDADE FÍSICA

ATIVIDADE FÍSICA ( ) LEVE ( ) MODERADA ( ) INTENSA ( ) MUITO INTENSA

FREQUÊNCIA	DURAÇÃO	MODALIDADE
( ) 1x/semana		
( ) 2x/semana		
( ) 3x/semana		

### 3. ANTECEDENTES FAMILIARES

CATEGORIA	PARENTESCO	HÁ QTO. TEMPO
Alteração tireoide		
Diabetes		
Dislipidemia		
Obesidade		
Renais		
Pulmonares		

APRESENTA ANTECEDENTES FAMILIARES DE D.C.V.?

TIPO DE Doença Cardiovascular	GRAU DE PARENTESCO

- ( ) PAI **OU** MÃE COM + DE 60 ANOS ( ) PAI **E** MÃE COM + DE 60 ANOS  
( ) PAI **OU** MÃE COM - DE 60 ANOS ( ) PAI **E** MÃE COM - DE 60 ANOS  
( ) PAI, MÃE E IRMÃOS DE AMBOS ( ) Não sabe

### 4. SINAIS E SINTOMAS PERSISTENTES

COSTUMA SENTIR DISPNEIA? ( ) sim ( ) não Se sim, em que situação e duração?

- ( ) em repouso deitado \_\_\_\_\_  
( ) em repouso sentado \_\_\_\_\_  
( ) em atividade física leve \_\_\_\_\_  
( ) em atividade física moderada \_\_\_\_\_  
( ) em esforço extenuante \_\_\_\_\_  
( ) outros: \_\_\_\_\_

APRESENTA DOR NO PEITO (PRECORDIALGIA)? ( ) sim ( ) não

Se sim, qual a forma, situações e duração?

- ( ) TÍPICA \_\_\_\_\_  
( ) ATÍPICA \_\_\_\_\_  
( ) NÃO ANGINOSA \_\_\_\_\_  
( ) ANGINA ESPASTICA \_\_\_\_\_  
( ) ANGINA ESTÁVEL \_\_\_\_\_  
( ) ANGINA INSTÁVEL \_\_\_\_\_

OUTROS SINAIS E SINTOMAS. CITAR EM QUAIS SITUAÇÕES E A DURAÇÃO?

- ( ) TOSSE \_\_\_\_\_

- FADIGA \_\_\_\_\_
- PALPITAÇÃO \_\_\_\_\_
- ANOREXIA \_\_\_\_\_
- SÍNCOPE (DESMAIO) \_\_\_\_\_
- NICTURIA \_\_\_\_\_
- EDEMA LOCAL \_\_\_\_\_
- SIBILOS \_\_\_\_\_
- HEMOPTISE \_\_\_\_\_
- FORMIGAMENTO \_\_\_\_\_
- COLORAÇÃO EXTREMIDADES \_\_\_\_\_
- CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE \_\_\_\_\_
- TURVAÇÃO VISUAL \_\_\_\_\_

### 5. EXAME FÍSICO

ALTURA \_\_\_\_\_ m      PESO \_\_\_\_\_ kg      IMC \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>  
 PRESSÃO ARTERIAL: PAS \_\_\_\_\_ mmHg      PAD \_\_\_\_\_ mmHg  
 FC \_\_\_\_\_ bpm      f \_\_\_\_\_ rpm      SpO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ %  
 Circunferência Abdominal \_\_\_\_\_ cm      Circunferência Quadril: \_\_\_\_\_ cm  
 Ausculta cardíaca: \_\_\_\_\_      Ausculta pulmonar: \_\_\_\_\_

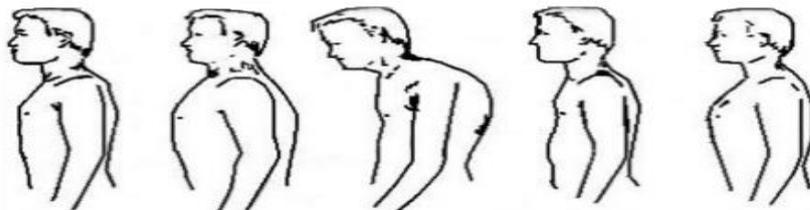
#### PADRÃO VENTILATÓRIO

- eupneico       taquipneico       dispneico
- toraco-abdominal       abdominal       apical

ESFORÇO RESPIRATÓRIO      Sim ( )      Não ( )

- BAN       Retração de Fúrcula       Tiragem Intercostal
- Expiração Forçada       Mm Acessória inspiração

#### TIPO DE TÓRAX



Normal     Tonel     Cifótico     Escavado     Carinado

TOSSE:  eficaz     ineficaz     produtiva     improdutiva

SECREÇÃO:  mucosa     purulenta     hemoptoica     mucopurulenta

EDEMA:  palpebral     MID     MIE     ausente     cacifo

OXIGÊNIO:

USO SOMENTE DURANTE ATIVIDADE FÍSICA: ( ) SIM ( ) NÃO

USO DOMICILIAR: ( ) SIM ( ) NÃO

HORAS/DIA: \_\_\_\_\_ DATA INÍCIO DA OXIGENIOTERAPIA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

LITROS/MINUTO: REPOUSO \_\_\_\_\_ SONO \_\_\_\_\_ ESFORÇO FÍSICO \_\_\_\_\_

REALIZA ALGUMA TÉCNICA DE CONSERVAÇÃO DE ENERGIA:

SIM  NÃO

TOMA BANHO SOZINHO?  SIM  NÃO  EM PÉ  SENTADO

OUTRAS ALTERAÇÕES OSTEOMUSCULARES:

## **6. MEDICAMENTOS**

## APÊNDICE B - FICHA DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

U.F.U – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
SETOR DE FUNÇÃO PULMONAR (SEFPUL)  
Hospital de Clínicas. Av. Pará, 1720. Bairro: Umuarama- Uberlândia. 3218-2847

---

### FICHA DE IDENTIFICAÇÃO (acesso restrito ao pesquisador)

Código do participante \_\_\_\_\_ Data \_\_ / \_\_ / \_\_ Examinador \_\_\_\_\_

#### 1. DADOS PESSOAIS

NOME:

Cor/etnia: ( ) Branco(a) ( ) Pardo(a) ( ) Negro(a) ( ) Amarelo(a) ( )  
Indígena

DATA NASCIMENTO: \_\_ / \_\_ / \_\_ IDADE: \_\_\_\_ anos

PRONTUÁRIO:

#### 2. ENDEREÇO

RUA/AV./AL.: \_\_\_\_\_ N.º \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: ( ) \_\_\_\_\_

## APÊNDICE C - FICHA DE AVALIAÇÃO SOCIAL

U.F.U – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
SETOR DE FUNÇÃO PULMONAR (SEFPUL)  
Hospital de Clínicas. Av. Pará, 1720. Bairro: Umuarama- Uberlândia. 3218-2847

---

### FICHA DE AVALIAÇÃO SOCIAL

Código do participante \_\_\_\_\_ Data \_\_ / \_\_ / \_\_ Examinador \_\_\_\_\_

#### 1. ESTADO CIVIL

Solteiro(a)     Casado(a)     Divorciado(a)/Desquitado(a)/Separado(a)

Viúvo(a)     Outro

Tem Filhos?  Não     Sim. Quantos? \_\_\_\_\_

#### 2. HABITAÇÃO

Própria em pagamento     Própria quitada     Alugada     Cedida

Quantas pessoas moram em sua casa? (incluindo você)

2 pessoas     3 pessoas     4 pessoas     5 pessoas

6 pessoas     Mais de 6 pessoas     Moro sozinho

#### 3. MEIO DE TRANSPORTE PARA O TRABALHO

Ônibus     Carro     Moto     A pé    Outro: Qual? \_\_\_\_\_

Não se aplica

#### 4. ATIVIDADE ECONÔMICA

Trabalha?

Não.

Sim. Qual a Atividade/Ocupação: \_\_\_\_\_

Afastado     Não     Sim

Aposentado     Não     Sim

Carteira assinada?  Não     Sim

Qual é a sua participação na vida econômica de sua família?

Você não trabalha e seus gastos são custeados.

Você trabalha e é independente financeiramente.

Você trabalha, mas não é independente financeiramente.

Você trabalha e é responsável pelo sustento da família.

Somando a sua renda com a renda das pessoas que moram com você, quanto é, aproximadamente, a renda familiar mensal?

- Menos de 1 Salário Mínimo (menos de R\$ 937,00)
- 1 a 2 Salários Mínimos (Entre R\$937,00 e R\$1874,00)
- 2 a 3 Salários Mínimos (Entre 1874,00 e R\$2811,00)
- 3 a 5 Salários Mínimos (Entre R\$ 2811,00 e R\$4685,00)
- Acima de 5 Salários Mínimos (Mais de R\$4685,00)

Quantas pessoas contribuem para essa renda?

- 2 pessoas             3 pessoas             4 pessoas             5 pessoas
- 6 pessoas             Mais de 6 pessoas

## 5. ESCOLARIDADE

Qual é o seu nível de escolaridade?

- 1ª à 4ª série do Ensino Fundamental (antigo primário)
- 5ª à 8ª série do Ensino Fundamental (antigo ginásio)
- Ensino Médio (antigo 2º grau)
- Ensino Superior
- Especialização
- Pós-Graduação
- Não estudei

## 6. CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS

Quais dos itens abaixo há em sua casa?

Quantidade

- Tv
- Videocassete e/ou DVD
- Rádio
- Microcomputador
- Automóvel
- Máquina de lavar roupa
- Geladeira
- Telefone fixo
- Telefone celular
- Acesso à Internet
- Tv por assinatura
- Empregada mensalista

Você possui algum plano de assistência médica?

- Não.             Sim. Qual? \_\_\_\_\_

## CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Itens de conforto	Quantidade que possui				
	Não possui	1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					

Quantidade de banheiros

DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel

Quantidade de geladeiras

Quantidade de freezers independentes ou parte da geladeira duplex

Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones

Quantidade de lavadora de louças

Quantidade de fornos de micro-ondas

Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional

Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:

1 Asfaltada/ Pavimentada 2 Terra/ cascalho

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?

1 Rede geral distribuição 2 Poço ou nascente 3 Outro meio

Nomenclatura atual

Nomenclatura anterior

Analfabeto/Fundamental I incompleto

Analfabeto/ Primário incompleto

Fundamental I completo/ fundamental II incompleto

Primário completo/Ginásio incompleto

Fundamental completo/Médio incompleto

Ginásio completo/ Colegial incompleto

Médio completo/ Superior incompleto

Colegial Completo/ Superior incompleto

Superior completo

Superior completo

## APÊNDICE D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa “Efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade em marcadores inflamatórios, modulação autonômica cardíaca e eficiência respiratória nas doenças pulmonares: estudo randomizado controlado”, sob a responsabilidade dos pesquisadores: Natália Cristina Martins Nunes Mendes, Ms. Débora Lara Zuza Scheucher e Prof. Dr. Thúlio Marquez Cunha.

Neste estudo nós buscamos entender o comportamento do seu coração, a cada batida, ao repouso, antes e após 12 semanas de treino. Vamos avaliar se você apresenta dificuldades respiratórias ao fazer exercícios de intensidade moderada e alta, e o quanto isso pode ser melhorado com o treinamento físico e respiratório.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Natália Mendes no Serviço de Reabilitação Física do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). Na sua participação você passará por exame físico realizado em dois dias, antes e ao final do treino, com foco no seu coração e pulmão (registro dos batimentos cardíacos, função do coração e pulmão, força dos músculos respiratórios, coleta de sangue (31 ml), gordura corporal, testes de esforço e questionários sobre a sua saúde). Depois, participará de um programa de reabilitação cardiopulmonar, 3x/semana, por 12 semanas.

Os riscos das avaliações e treinos consistem em sentir algum sintoma como: falta de ar, dor no peito ou nas pernas, palpitação ou hematoma pela punção venosa. Só serão incluídos no estudo pacientes com condições seguras para realizar os testes, com reavaliação periódica para a progressão dos treinos. Os benefícios serão melhora da capacidade cardiorrespiratória ao exercício, e o aprimoramento dos programas de reabilitação física. Existe o risco de você ser identificado. Para a sua proteção você será identificado por números, sendo o sigilo garantido pela equipe. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar da pesquisa.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Natália Mendes, (34)99991-9216, Reabilitação Física HC-UFU: Av. Pará, nº 1720, 1º andar, sala 27, Umuarama - Uberlândia - MG, CEP: 38405-320; fone: 34-3218-2847. Poderá também contactar o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres-Humanos (CEP-UFU): Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica - Uberlândia - MG, CEP: 38408100; fone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_.  
\_\_\_\_\_  
Natália Cristina Martins Nunes Mendes

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido. \_\_\_\_\_ Participante da pesquisa

## Anexo A - Comprovante de submissão do manuscrito à revista

### Autonomic Neuroscience: Basic And Clinical

**De:** em.autneu.0.6cc527.97278f4e@editorialmanager.com  
<em.autneu.0.6cc527.97278f4e@editorialmanager.com> em nome de Autonomic  
Neuroscience: Basic and Clinical <em@editorialmanager.com>  
**Enviado:** terça-feira, 21 de julho de 2020 19:29  
**Para:** Natália Cristina Martins Nunes Mendes <natmendes4@hotmail.com>  
**Assunto:** Confirming submission to Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

\*This is an automated message.\*

Cardiac autonomic modulation in patients with sequelae of treated pulmonary tuberculosis

Dear Mrs. Mendes,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Autonomic  
Neuroscience: Basic and Clinical.

To track the status of your manuscript, please log in as an author  
at <https://www.editorialmanager.com/autneu/>, and navigate to the "Submissions Being  
Processed" folder.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,  
Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

More information and support

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author  
Hub: <https://www.elsevier.com/authors>

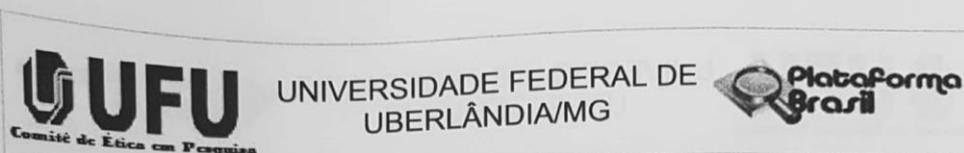
FAQ: How can I reset a forgotten password?  
[https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/28452/supporthub/publishing/](https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/)

For further assistance, please visit our customer service  
site: <https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>  
Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked  
questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk  
24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email

---

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your  
personal registration details at any time. (Use the following  
URL: <https://www.editorialmanager.com/autneu/login.asp?a=r>). Please contact the  
publication office if you have any questions.

## Anexo B- Parecer consubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITOS DO TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE EM MARCADORES INFLAMATÓRIOS, MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA E EFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA NAS DOENÇAS PULMONARES: ESTUDO CONTROLADO RANDOMIZADO

**Pesquisador:** Thulio Marquez Cunha

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 85972617.0.0000.5152

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.699.545

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise de respostas às pendências apontadas no parecer consubstanciado número 2.645.310, de 09 de Maio de 2018.

Estudo clínico randomizado controlado.

A amostra será de 216 pacientes

A pesquisa será realizada no Laboratório de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFPUL), Laboratório de Análises Clínicas, Laboratório de Biofísicoquímica (LABFIQ), Laboratório de Nanobiotecnologia, Setor de Ecodopplercardiografia e no Setor de Reabilitação Física (SEREF) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). Todas as coletas de dados serão efetuadas na instituição proponente (UFU).

Os pesquisadores estão buscando entender o comportamento do coração, a cada batida, ao repouso, antes e após 12 semanas de treino. Será avaliada a dificuldade respiratória apresentada ao fazer exercício de intensidade moderada e alta, e o quanto isso pode ser melhorado com o treinamento físico e respiratório.

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 2.699.545

#### RESULTADOS ESPERADOS

O estudo pretende avaliar o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), ao repouso e após 12 semanas de exercício dinâmico em pacientes com pneumopatias, portanto, espera-se encontrar disfunções nessas variáveis na maioria dos pacientes avaliados, agravadas ainda mais nos testes de alta intensidade. Ademais, é esperado também que o TIAI somado ao TMI resulte em melhor função autonômica cardíaca e menor inflamação sistêmica.

Outras respostas esperadas são a melhora do perfil lipídico associado à redução da gordura corporal por método de BIA, aumento da força muscular inspiratória, manutenção da capacidade de difusão ao monóxido de carbono e da função ventricular esquerda, melhora da qualidade de vida pós treino.

#### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Só serão incluídos no estudo pacientes com condições seguras para realizar os testes, com reavaliação periódica para a progressão dos treinos. Serão incluídos indivíduos com idade de 18 a 85 anos, com história de quaisquer doenças respiratórias como DPOC, Doença Intersticial Pulmonar, Hipertensão Pulmonar, Tuberculose, Asma e Fibrose Cística que concordarem em participar da pesquisa após ler e assinar o TCLE.

#### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os seguintes critérios de não inclusão serão aplicados: índice de massa corporal (IMC) 35 Kg/m<sup>2</sup>; diagnóstico prévio de doenças musculoesqueléticas, neurológicas, ou vasculares que impedem a realização do exame; diabetes mellitus; disfunção orgânica crônica como insuficiência renal, ou hepática; pacientes submetidos à Cirurgia de Revascularização do Miocárdio (CRM); resposta inadequada da pressão arterial sistêmica ou eletrocardiográfica durante o teste de exercício cardiopulmonar (TECP); presença de valvulopatias ou Doença de Chagas; indivíduos com marca-passo (MP) ou cardiodesfibrilador implantável (CDI). Serão excluídos também os participantes que recusarem em participar do estudo e ainda os participantes que não completarem todas as etapas propostas na pesquisa, assim como, aqueles que solicitarem a sua exclusão a qualquer momento no decorrer do estudo.

A pesquisa será suspensa "se, em algum momento, houver suspeita de qualquer prejuízo ao participante em decorrência da intervenção, a pesquisa será suspensa. Em caso de interdição do

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 2.699.545

Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, ou em caso de número insuficiente de participantes, a pesquisa também poderá ser suspensa, com possibilidade de encerramento se a situação se prolongar."

#### METODOLOGIA

O participante da pesquisa passará por exame físico realizado em 2 dias, antes e após o treino, com foco no coração e pulmão (registro dos batimentos cardíacos, função do coração e pulmão, força dos músculos respiratórios, coleta de sangue (31 ml), gordura corporal, testes de esforço e questionários sobre a saúde).

Na sequência, o participante da pesquisa participará de um programa de reabilitação cardiopulmonar, 3x/semana, por 12 semanas.

#### Na Randomização

Após a realização de todos os exames, os pacientes serão divididos em dois grupos (Grupo 1 – TIAI + TMI e Grupo 2 – TIAI exclusivo), a partir da aleatorização gerada pelo software Excel 2013. A definição dos grupos será registrada na ficha de identificação do paciente (Apêndice C).

Participarão do grupo 1: TIAI = 108 participantes + TMI = 108 participantes

Participarão do grupo 2: TIAI exclusivo = 108 participantes.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar o comportamento da VFC nas diversas pneumopatias: DPOC, Doença Intersticial Pulmonar, Hipertensão Pulmonar, Tuberculose, Asma e Fibrose Cística.

Objetivos Secundários:

- Avaliar a VFC e correlacioná-la com: fatores de risco, estadiamento da doença, perfil hematológico e bioquímico, eficiência ventilatória, estabilidade de membrana de hemácias, marcadores inflamatórios, pressões respiratórias, volumes pulmonares (pletismografia), capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), bioimpedância elétrica (BIA), ecodopplercardiograma (ECO), capacidade de exercício, qualidade de vida e avaliação da dispneia.

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

**Bairro:** Santa Mônica

**CEP:** 38.408-144

**UF:** MG

**Município:** UBERLÂNDIA

**Telefone:** (34)3239-4131

**Fax:** (34)3239-4335

**E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 2.699.545

- Avaliar e correlacionar os efeitos do TIAI + TMI e TIAI exclusivo, após três meses de reabilitação na: VFC, fatores de risco, estadiamento da doença, perfil hematológico e bioquímico, eficiência ventilatória, estabilidade de membrana de hemácias, marcadores inflamatórios, pressões respiratórias, volumes pulmonares, DLCO, BIA, ECO, capacidade de exercício, qualidade de vida e avaliação da dispneia.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo os pesquisadores:

Riscos: Os riscos consistem em sentir algum sintoma como: falta de ar, dor no peito ou nas pernas, palpitação, hematoma pela punção venosa. Existe o risco da identificação do participante. Para a sua proteção, ele será identificado por números, sendo o sigilo garantido pela equipe.

Benefícios: Melhora da capacidade cardiorrespiratória ao exercício, e o aprimoramento dos programas de reabilitação física.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa está muito bem fundamentada.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos obrigatórios foram apresentados.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências apontadas no parecer consubstanciado número 2.645.310, de 09 de Maio de 2018, foram atendidas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 2.699.545

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Dezembro de 2019.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 2.699.545

protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1013212.pdf	23/05/2018 21:38:55		Aceito
Parecer Anterior	RESPOSTA_A_PARECER_CONSUBSTANCIADO_DO_CEP.docx	23/05/2018 21:38:33	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_08_03_18.docx	09/05/2018 16:25:23	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_equipe.pdf	06/02/2018 10:29:00	Thulio Marquez Cunha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	APENDICE_A_TCLE_corrigido.pdf	06/02/2018 09:58:39	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_carimbo.pdf	22/01/2018 17:41:50	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	APENDICE_C_Identificacao_participante_corrigida.docx	21/01/2018 10:47:59	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	APENDICE_K_Padronizacao_TC6M.docx	16/10/2017 13:48:32	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	APENDICE_J_TC6M.docx	16/10/2017 13:47:45	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	APENDICE_I_BIA.docx	16/10/2017 13:47:15	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	APENDICE_H_Pressoes_respiratorias.docx	16/10/2017 13:46:41	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	APENDICE_G_VFC.docx	16/10/2017 13:45:41	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	APENDICE_F_Etapa2.docx	16/10/2017 13:45:06	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	APENDICE_E_Etapa1.docx	16/10/2017 13:44:34	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	APENDICE_D_Avaliacao_social.docx	16/10/2017 13:43:46	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	ANEXO_E_mMRC.docx	16/10/2017 13:31:18	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	ANEXO_D_SGRQ.docx	16/10/2017 13:30:26	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	ANEXO_C_AQ20.docx	16/10/2017 13:29:20	Thulio Marquez Cunha	Aceito

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 2.699.545

Outros	ANEXO_B_SF36.docx	16/10/2017 13:28:38	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	ANEXO_A_BORG.docx	16/10/2017 13:27:45	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Outros	carta_ao_diretor.pdf	16/10/2017 13:26:57	Thulio Marquez Cunha	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_ben_hur_gestao_academica .pdf	16/10/2017 13:22:22	Thulio Marquez Cunha	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

UBERLÂNDIA, 07 de Junho de 2018

---

**Assinado por:**  
**Karine Rezende de Oliveira**  
(Coordenador)

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br