

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA
MESTRADO ACADÊMICO



**RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E A FUNÇÃO PULMONAR, AUTONÔMICA,
HEMODINÂMICA, FORÇA, NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA, QUALIDADE DO SONO,
ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA**

RODRIGO ANTÔNIO FRANÇA BARROSO

ORIENTADOR: PROF. DR. CRISTIANO TEIXEIRA MOSTARDA
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. CHRISTIAN EMMANUEL
TORRES CABIDO

São Luís
2019

RODRIGO ANTÔNIO FRANÇA BARROSO

**RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E A FUNÇÃO PULMONAR, AUTÔNOMICA,
HEMODINÂMICA, FORÇA, NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA, QUALIDADE DO SONO,
ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, defesa para a obtenção do Título de Mestre em Educação Física.

Área de concentração: Biodinâmica do movimento humano

Linha de pesquisa: Atividade física aplicada às doenças crônicas não transmissíveis

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

Co-orientador: Prof. Dr. Christian Emmanuel Torres Cabido

São Luís
2019

RODRIGO ANTÔNIO FRANÇA BARROSO

**RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E A FUNÇÃO PULMONAR, AUTONÔMICA,
HEMODINÂMICA, FORÇA, NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA, QUALIDADE DO SONO,
ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, defesa para a obtenção do Título de Mestre em Educação Física.

A Banca Examinadora da defesa da Dissertação de Mestrado apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda (Presidente)
Universidade Federal do Maranhão – Campus Bacanga

Profa. Dra. Janaína de Oliveira Brito Monzani (Examinador Interno)
Universidade Federal do Maranhão – Campus Bacanga

Profa. Dra. Cinthya Walter (Examinador Interno)
Universidade Federal do Maranhão – Campus Bacanga

Profa. Dra. Suelen Rocha Botão Ferreira (Examinadora Externo)
Universidade Estadual do Maranhão – Campus Pinheiro

Dedico inteiramente à Deus a realização deste trabalho, pois sem ELE, nada do que sou poderia ser.

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento inicial à Deus por toda maestria em me conduzir a cada passo até o presente momento, apesar de não merecer esta bênção, estou finalizando mais uma etapa de minha vida. Em seguida, àqueles que me ensinaram a dar os primeiros passos, princípios de vida, e são responsáveis pelo dom da vida a mim concedido, minha mãe Celeste de Jesus Pinheiro França e meu pai Haroldo Gomes Barroso.

Muito obrigado meus irmãos Leonardo França Barroso e Haroldo Gomes Barroso Filho, vocês são o suporte fundamental da minha existência. À toda minha família, que de modo especial sempre esteve presente e me proporcionou incentivo e o alicerce necessário para tudo o que tenho conquistado. Sou grato ao meu grande amor, Daniele Souza dos Santos, por todo suporte, afeto e carinho, nessa jornada trazendo mais alegria aos meus dias. Ao meu amigo, Antônio Woodson Maciel, pela inestimável amizade e auxílio em tantos momentos cruciais, obrigado.

Não poderia deixar de agradecer ao meu querido orientador Dr. Cristiano Teixeira Mostarda, que me incentivou e ajudou desde o famoso “dia do Mc Donalds”, fazendo-se um alicerce fiel em minha jornada acadêmica, o orientador que todo aluno gostaria e o melhor que eu poderia ter. Ao LACORE e seus integrantes, enquanto família acadêmica e grupo de mutua cooperação em todas as fases deste trabalho. Agradeço a oportunidade confiada a mim, pelos ensinamentos, por toda seriedade e compromisso com os quais tem tratado da ciência e das pesquisas. Meu sincero muito obrigado.

RESUMO

Introdução: Alguns estudos tem demonstrado que baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D tem um papel importante nas doenças cardiovasculares e qualidade do sono. Além disso, queda dos níveis de vitamina D tem sido associados a diminuição da função pulmonar em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Entretanto pouco se sabe em relação ao impacto da deficiência de vitamina D em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica na disfunção autonômica, força muscular e piora da qualidade do sono **Objetivos:** Avaliar relação entre o nível sérico de vitamina D a função pulmonar, autonômica, hemodinâmica, qualidade do sono e desempenho físico em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica atendidos no ambulatório do Programa de Assistência ao Paciente Asmático (PAPA) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: o grupo com deficiência ou insuficiência de vitamina D (GD-) e o grupo sem deficiência de vitamina D (GD+). **Resultados:** Os níveis de vitamina D, não influenciaram as variáveis antropométricas, espirométricas e hemodinâmicas, o GD- apresentou pior modulação autonômica e pior qualidade do sono em relação ao GD+. **Conclusão:** as presentes evidências científicas sugerem que o nível de vitamina D atua positivamente na modulação autonômica cardíaca e na qualidade do sono, ambos fatores preponderantes para qualidade de vida do paciente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Palavras chave: Qualidade do sono, hemodinâmica, nível de atividade física
Vitamina D

ABSTRACT

Introduction: Some studies have shown that low serum 25-hydroxyvitamin D levels play an important role in cardiovascular disease and sleep quality. In addition, decreased vitamin D levels have been associated with decreased lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, little is known about the impact of vitamin D deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease on autonomic dysfunction, muscle strength and sleep quality. **Objectives:** To evaluate the relationship between serum vitamin D level and pulmonary, autonomic, hemodynamic function, sleep quality and physical performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Methods:** This is a cross-sectional study of patients with chronic obstructive pulmonary disease treated at the outpatient clinic of the Asthmatic Patient Assistance Program (PAPA) at the University Hospital of the Federal University of Maranhão. The patients were divided into two groups: the vitamin D deficiency or insufficiency (GD-) group and the vitamin D deficiency (GD +) group. **Results:** Vitamin D levels did not influence anthropometric, spirometric and hemodynamic variables; GD- presented worse autonomic modulation and worse sleep quality compared to GD +. **Conclusion:** the present scientific evidence suggests that vitamin D level positively acts on cardiac autonomic modulation and sleep quality, both major factors for quality of life of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Key words: Sleep quality, hemodynamic, physical activity level Vitamin D

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 Desenho Experimental.....	48
Figura 02 Teste de caminhada de 6 minutos.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Variáveis antropométricas	60
Tabela 02	Vitamina D e variáveis hemodinâmicas	61
Tabela 03	Variáveis espirométricas	61
Tabela 04	Variáveis autonômicas	62
Tabela 05	Nível de atividade física, força de pressão manual e teste de caminhada de 6 minutos	63
Tabela 06	Variáveis da qualidade do sono	65
Tabela 07	Variáveis de ansiedade e depressão	67

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	JUSTIFICATIVA	17
3	HIPÓTESES	18
	3.1. HIPÓTESE DE NULIDADE	18
	3.2. HIPÓTESE ALTERNATIVA	18
4	OBJETIVO	19
	4.1. OBJETIVO GERAL	19
	4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
5	REVISÃO DE LITERATURA	20
	5.1. DEFINIÇÕES	20
	5.2. ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS	22
	5.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	23
	5.3.1 SINTOMAS E PADRÃO INICIAL	24
	5.3.2. EXAME FÍSICO	25
	5.4. DPOC E EPIDEMIOLOGIA	27
	5.5. DPOC E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA	29
	5.6. DPOC E DOENÇAS CARDIOVASCULARES	31
	5.7. DPOC E DISFUNÇÃO AUTONÔMICA	33
	5.8. DPOC E QUALIDADE DO SONO	36
	5.9. DPOC E ANSIEDADE E DEPRESSÃO	37
	5.10. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D	41
	5.11. DPOC E VITAMINA D	43
	5.12. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E DOENÇAS CARDIOVASCULARES	43
6	MATERIAIS E MÉTODOS	46
	6.1. ASPECTOS ÉTICOS	46
	6.2 TIPO DE ESTUDO E AMOSTRA	47

6.3. CRITÉRIOS	48
6.4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	49
6.4.1. COLETA DE DADOS	49
6.4.2. FUNÇÃO RESPIRATÓRIA	49
6.4.3. NÍVEL SÉRICO DE VITAMINA D	50
6.4.4. ENTREVISTA POR QUESTIONÁRIOS	50
6.4.5. PRESSÃO ARTERIAL	54
6.4.6. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	54
6.4.7. TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS	56
6.4.8. TESTE DE FORÇA DE PREENSÃO PALMAR	57
6.4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	57
7 RESULTADOS	59
8 DISCUSSÃO	66
9 CONCLUSÃO	70
REFÊRENCIAS	71
APÊNDICES	95
ANEXOS	98
ARTIGO	106

1. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica é uma doença comum, evitável e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo, devido a anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares, geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos (BUIST A.S., MCBURNIE M.A., VOLLMER W.M. 2007 E GERSHON A.S., WARNER L, CASCAGNETTE P., 2011). A restrição crônica do fluxo aéreo, que é característica da doença pulmonar obstrutiva crônica, é causada por uma mistura de patologias nas vias aéreas e destruição do parênquima, bem como inflamação crônica, que causa alterações estruturais, estreitamento das pequenas vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar, levando à perda de ligações alveolares nas pequenas vias aéreas e diminuindo a complacência pulmonar.

Essas alterações, por sua vez, diminuem a capacidade das vias aéreas de permanecerem abertas durante a expiração. A diminuição de fluxo nas pequenas vias aéreas também pode contribuir para a limitação do fluxo aéreo e a disfunção mucociliar é uma característica da doença. A limitação do fluxo aéreo é geralmente medida pela espirometria, pois é o teste mais amplamente disponível e reproduzível da função pulmonar (GOLD, 2019).

A prevalência de doença pulmonar obstrutiva crônica está aumentando e isso tem uma forte influência nos custos com saúde (STRASSELS et al., 2001), principalmente devido às exacerbações frequentes da doença e internações hospitalares. O controle da doença está longe de ser alcançado e os fatores alimentares são reconhecidos como um dos vários fatores que contribuem para a doença pulmonar obstrutiva crônica (GOLD 2018).

O estudo de CHEN et al., 2015 estimava que, em 2020, a doença pulmonar obstrutiva crônica sera a terceira maior causa de morte no mundo. Além disso, a morbidade decorrente da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica pode ser afetada por outras condições crônicas concomitantes (por exemplo, comprometimento musculoesquelético, diabetes *mellitus* e doenças cardiovasculares), relacionadas ao tabagismo e envelhecimento.

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica têm menor qualidade de vida e apresentam pior qualidade do sono. Frequentemente se queixam de dificuldade em iniciar e manter o sono e um número crescente de exarcebações durante o sono (NUNES et al. 2009). Outro fator importante para a qualidade de vida é que estes pacientes se queixam de dispneia ao esforço e capacidade reduzida de exercício. Tanto os fatores pulmonares como os extrapulmonares desempenham um papel na redução da capacidade de exercício. Adicionalmente, pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica são menos ativos em comparação com controles pareados por idade e essa inatividade piora com o aumento da gravidade da doença (WATZ et al. 2014).

As doenças cardiovasculares contribuem como fatores independentes de maior morbidade e mortalidade em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e podem ser responsáveis pelo maior número de internações, pois pioram a qualidade de vida, assim como são responsáveis por 25% de mortalidades nestes pacientes (CHOUDHURY G., RABINOVICH R., MAC NEE W. 2014). Além disso, essas doenças estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento do desequilíbrio autonômico e ao descontrole dos mecanismos de regulação da pressão arterial. (GESTEL et al., 2010; MAZZUCO et al., 2015). O desequilíbrio autonômico representa um indicativo de comprometimento na

saúde e é percebido pela mudança nos padrões da variabilidade da frequência cardíaca. Uma baixa variabilidade da frequência cardíaca é indicativa de adaptação anormal e insuficiente do Sistema nervoso autônomo (VANDERLEI et al., 2009)

Outro fator relevante nesta população é a deficiência de Vitamina D. A deficiência de vitamina D foi altamente prevalente em uma população geral dos EUA na terceira Pesquisa Nacional de Saúde e Exames (ZADSHIR et al., 2005). De acordo com um estudo de JANSSENS et al. (2010), a deficiência de vitamina D ocorre em mais de 60% dos pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica grave e está quantitativamente relacionada à gravidade da doença. Estudos epidemiológicos indicam que a diminuição da vitamina D está associada ao aumento da frequência de infecções respiratórias, não apenas em pacientes com (CHEN et al., 2015), mas também em pessoas saudáveis (JANSSENS ET AL., 2010, GINDE A. A, MANSBACH J. M., CAMARGO C. A., JR, 2009), provavelmente devido ao envolvimento da vitamina D na regulação da imunidade inata e adaptativa (CANNEL et al. 2006, LIU et al. 2006).

Na doença pulmonar obstrutiva crônica, a deficiência de vitamina D ocorre frequentemente devido ao envelhecimento da pele induzido pelo fumo, reduzida atividade ao ar livre e ingestão alimentar de baixa qualidade. A hipótese de que essa deficiência também possa contribuir, causalmente, para a patogênese da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica é muito discutida, mas evidências epidemiológicas prospectivas recentes associam a deficiência de vitamina D a um aumento da incidência de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e um declínio mais rápido da função pulmonar destes indivíduos (AFZAL S., LANGE P., BOJESEN S. E..2014).

A deficiência de vitamina D tem sido associada com maior suscetibilidade ao estresse psicológico. De fato, a vitamina D pode desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia da depressão. Vários estudos demonstraram a presença de vitamina D, seus receptores e enzimas associadas em várias regiões do cérebro, apontando um papel da vitamina D como um hormônio neuroativo/neurosteróide envolvido em funções-chave, como neuroproteção, neuroimunomodulação, desenvolvimento cerebral e função cerebral regular (EYLES D. W., SMITH S., KINOBE R., 2005, KALUEFF A. V., TUOHIMAA P. 2007). Além disso, há evidências emergentes de possíveis papéis neuroprotetores, que a vitamina D pode desempenhar por seus efeitos na inflamação (BUELL J. S., DAWSON-HUGHES B. 2008, SONG C., WANG H. 2011, ZITTERMANN A., DEMBINSKI J., STEHLE P. 2004).

Um estudo epidemiológico mostrou que a deficiência de vitamina D é um sinal de risco de hipertensão, alteração na modulação autonômica e doença cardiovascular (PILZ et al., 2013), entretanto, os mecanismos ainda não estão bem elucidados.

Foi demonstrado que a deficiência de vitamina D altera a atividade do sistema cardiovascular e as respostas pressoras relacionadas (De Novellis, V.; Loffreda, A.; Vitagliano, S. 1994), e que a disfunção do sistema nervoso autônomo é preditiva do risco cardiovascular (TSUJI et al.1996, LA ROVERE et al. 2003, RANPURIA et al. 2007, GOLDBERGER et al. 2008, LAUER et al. 2009, CHAN et al. 2010, KNEIP et al. 2010), especificamente, do risco de morte cardíaca súbita (LA ROVERE et al. 2003, GOLDBERGER et al. 2008). Essas observações sugerem uma ligação potencial entre baixa vitamina D e alterações

desfavoráveis no tônus autonômico cardíaco. Os membros cardíacos simpático e parassimpático que agem em conjunto para estimular e inibir a frequência cardíaca e a contratilidade, respectivamente. Embora a associação entre vitamina D e tônus autonômico cardíaco ainda não tenha sido estudada especificamente em pacientes com DPOC, com síntese deficiente de vitamina D, como aqueles com doença renal crônica, que demonstram atividade cardiosimpatovagal desfavorável, caracterizada por uma retirada significativa da atividade vagal inibidora (CHAN et al. 2010). Juntas, essas observações sugerem uma ligação potencial entre a vitamina D e o controle do sistema nervoso autônomo cardíaco e, portanto, o risco cardiovascular.

2. JUSTIFICATIVA

Esta pesquisa justifica-se na medida que os pacientes de doença pulmonar obstrutiva crônica tem maior dificuldade para realizar suas atividades de vida diária, pois seu acometimento patológico, os leva a ficar refém da hipomobilidade, taquidispnéia e comorbidades associadas, sem contar que uma variedade de tecidos pode expressar o receptor da vitamina D, (MARX S. J., LIBERMAN U. A., EIL C., 1983, COSTA E. M., BLAU H. M., FELDMAN D., 1986, VALTUEÑA J. SANTAMARIA, GRACIA-MARCO L., HUYBRECHTS I., 2013), existindo evidências de que a vitamina D está implicada na regulação do sistema imunológico, do sistema cardiovascular, da oncogênese (HOLICK, 2004) e das funções cognitivas (ANNWEILER C., ALLALI G., ALLAIN P. 2009). A diminuição de massa muscular e fragilidade são prevalentes em muitas doenças crônicas, como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Insuficiência Cardíaca, Câncer e Doença Renal Crônica (COHEN S., NATHAN J. A., AND GOLDBERG A. L., 2014). Sendo assim, é possível contribuir com a saúde pública na atenção à saúde da pessoa portadora de doença pulmonar obstrutiva crônica, visando reduzir os números de morbimortalidade desses indivíduos.

3. HIPÓTESES

3.1 HIPÓTESE DE NULIDADE

H0 – A insuficiência de vitamina D contribui para redução na modulação autonômica cardíaca, queda do desempenho físico.

3.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA

H1 – A insuficiência de vitamina D não contribui para redução na modulação autonômica cardíaca, queda do desempenho físico.

4.OBJETIVOS.

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a relação entre o nível sérico de vitamina D, a função pulmonar, autonômica, hemodinâmica, qualidade do sono, variáveis de ansiedade e depressão, força muscular teste de caminhada de 6 minutos e nível de atividade física, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

4.2 Objetivos específicos

Comparar se pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência de vitamina D tem menor variabilidade da frequência cardíaca em relação aos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica com vitamina D normal;

Analisar o comportamento da hemodinâmica em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica insuficientes de vitamina D.

Identificar a influência que a doença pulmonar obstrutiva crônica exerce na qualidade do sono, ansiedade e depressão nos pacientes com deficiência de vitamina D.

Examinar o desempenho físico com força de prensão manual e teste de caminhada de 6 minutos em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficientes de vitamina D.

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1 DEFINIÇÕES

GOLD A - A Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD), um projeto iniciado pelo Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (NHLBI) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS), define a doença pulmonar obstrutiva crônica da seguinte forma (GOLD, 2019): uma doença comum, evitável e tratável, que é caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido a anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares, geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos (LAPPERRE 2007; COMMITTEE, 2012), que causam inflamação nos brônquios e nos alvéolos.

A definição de doença pulmonar obstrutiva crônica e seus subtipos (enfisema, bronquite crônica e asma obstrutiva crônica) e as inter-relações entre os distúrbios intimamente relacionados que causam a limitação do fluxo aéreo fornecem uma base para a compreensão do espectro das apresentações dos pacientes (GOLD, 2019).

Diversas características dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica identificam indivíduos com diferentes prognósticos e/ou respostas ao tratamento. Se essas características identificam "fenótipos" separados da doença pulmonar obstrutiva crônica ou refletem a gravidade da doença, ainda não está claro (HAN M. K., AGUSTI A., CALVERLEY P. M. 2010), no entanto, a avaliação dessas características pode ajudar a orientar o manejo clínico e seu

uso na classificação de pacientes é, agora, recomendado (GOLD 2019, RENNARD et al. 2013).

Bronquite Crônica - A Bronquite Crônica é definida como uma tosse produtiva por três meses, em cada um dos dois anos consecutivos, em um paciente em que outras causas de tosse crônica (por exemplo, bronquiectasia) foram excluídas (GOLD 2019). Pode preceder ou seguir o desenvolvimento da limitação do fluxo aéreo (GOLD 2019; ELBEHAIRY et al. 2015; MEJZA et al. 2017). Essa definição tem sido usada em muitos estudos, apesar da duração do sintoma selecionada arbitrariamente. Sintomas de bronquite crônica podem se desenvolver em fumantes a partir dos 36 anos de idade e têm sido associados a uma maior frequência de eventos de exacerbação, mesmo na ausência de obstrução do fluxo aéreo (ALLINSON et al. 2016). Fumantes atuais e ex-fumantes aumentaram a concentração de mucina nas vias aéreas (MUC5AC e MUC5B), em comparação com os que nunca fumaram; aqueles com sintomas de bronquite crônica também apresentam concentrações mais altas do que aquelas de estágio GOLD similar sem sintomas (KESIMER et al. 2017).

Enfisema - Enfisema é um termo patológico que descreve algumas das mudanças estruturais por vezes associadas à doença pulmonar obstrutiva crônica. Essas alterações incluem o aumento anormal e permanente dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, que é acompanhado pela destruição das paredes do espaço aéreo, sem fibrose óbvia (RENNARD 1998).

A exclusão da fibrose óbvia foi concebida para distinguir a destruição alveolar, devido ao seu enfisema, por causa de pneumonias intersticiais. Embora o enfisema possa existir em indivíduos que não têm obstrução do fluxo aéreo,

ela é mais comum em pacientes com obstrução moderada ou grave ao fluxo aéreo (GOLD 2019; MC DONOUGH et al. 2011, WOODRUFF et al. 2016; REGAN et al. 2015).

5.2 PATOLOGIA

As alterações patológicas predominantes da doença pulmonar obstrutiva crônica são encontradas nas vias aéreas, mas também são observadas alterações no parênquima pulmonar e na vasculatura pulmonar. Em um indivíduo, o padrão de alterações patológicas depende da doença subjacente (por exemplo, bronquite crônica, enfisema, deficiência de alfa-1 antitripsina), possivelmente por suscetibilidade individual e gravidade da doença (GOLD 2019). Embora os métodos radiográficos não tenham a resolução da Histologia, a tomografia computadorizada de alta resolução pode avaliar o parênquima pulmonar (CASTALDi et al. 2013), as vias aéreas (HERSH et al. 2013) e a vasculatura pulmonar (ESTÉPAR et al. 2013).

As anormalidades das vias aéreas na doença pulmonar obstrutiva crônica incluem inflamação crônica, aumento do número de células calciformes, hiperplasia das glândulas mucosas, fibrose, estreitamento e redução do número de pequenas vias aéreas e colapso das vias aéreas, devido à perda de ancoramento causada pela destruição da parede alveolar no enfisema (MC DONOUGH et al. 2011).

A inflamação crônica na Bronquite Crônica e no enfisema é caracterizada pela presença de linfócitos T CD8 +, neutrófilos e monócitos/macrófagos CD68+ nas vias aéreas. Em comparação, a inflamação brônquica da asma é caracterizada pela presença de linfócitos T CD4 +, eosinófilos e aumento da

interleucina IL-4 e IL-5. Alterações na vasculatura pulmonar incluem hiperplasia intimal e hipertrofia/hiperplasia da musculatura lisa, que se acredita serem devidas à vasoconstrição hipóxica crônica das pequenas artérias pulmonares (ESTEPAR et al. 2013). A destruição dos alvéolos, devido ao enfisema, pode levar à perda das áreas associadas do leito capilar pulmonar e à poda da vasculatura distal, que pode ser detectada radiograficamente (HARKNESS et al. 2014).

5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

História de Tabagismo e exposição inalatória - O fator de risco mais importante para a doença pulmonar obstrutiva crônica é o Tabagismo. Outras exposições, incluindo fumaça passiva e uso de combustível de biomassa, também desempenham papéis significativos (GOLD 2019, OH et al.2014, TAN et al.2015). A quantidade e a duração do tabagismo contribuem para a gravidade da doença, assim, um passo fundamental na avaliação de pacientes com suspeita de doença pulmonar obstrutiva crônica é verificar o número de maços por ano fumados (maços de cigarros por dia multiplicados pelo número de anos), já que a maioria (cerca de 80%) dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica dos Estados Unidos têm uma história de tabagismo (KUEMPEL et al.2009, LAMPRECHT et al. 2011). A história de tabagismo deve incluir a idade de início e a idade de parar de fumar, pois os pacientes podem subestimar o número de anos em que fumaram. Com o tabagismo suficiente, quase todos os fumantes desenvolverão uma função pulmonar reduzida mensurável (RENNARD, 2006). Embora os estudos tenham mostrado uma "curva dose-resposta" global para o tabagismo e a função pulmonar, alguns indivíduos

desenvolvem doença grave com menos anos-maço e outros têm sintomas mínimos ou inexistentes, apesar de muitos anos-maço (RENNARD 2006).

5.3.1 SINTOMAS E PADRÃO DE INÍCIO

Os três sintomas cardinais da doença pulmonar obstrutiva crônica são dispneia, tosse crônica e produção de escarro, e o sintoma inicial mais comum é a dispneia aos esforços. Os sintomas menos comuns incluem chiado e aperto no peito. No entanto, qualquer um desses sintomas pode se desenvolver de forma independente e com intensidade variável (GOLD 2019).

Existem três formas típicas que os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica apresentam (RENNARD et al. 2002): pacientes que têm um estilo de vida extremamente sedentário, mas poucas queixas, exigem um questionamento cuidadoso para obter uma história sugestiva de doença pulmonar obstrutiva crônica. Alguns pacientes, sem saber, evitam dispneia aos esforços, alterando suas expectativas e limitando sua atividade. Eles podem não ter consciência da extensão de suas limitações ou de que suas limitações são devidas a sintomas respiratórios, embora possam se queixar de fadiga.

A tosse crônica é caracterizada pelo início insidioso da produção de escarro, que ocorre inicialmente pela manhã, mas pode progredir para ocorrer ao longo do dia. O volume diário raramente excede 60ml. A expectoração é geralmente mucoide, mas torna-se purulenta durante as exacerbações. Pacientes que apresentam episódios de tosse aumentada, expectoração purulenta, sibilos, fadiga e dispneia que ocorrem intermitentemente, com ou sem febre. O diagnóstico pode ser problemático em tais pacientes. A combinação de chiado e dispneia pode levar a um diagnóstico incorreto de asma.

Aproximadamente 62% dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (moderada a grave) relatam a variabilidade nos sintomas (por exemplo, dispneia, tosse, expectoração, sibilância ou aperto no peito) ao longo do dia ou semana a semana; a manhã é tipicamente a pior hora do dia (KESSLER et al. 2011).

Também é importante notar que os fumantes atuais e antigos sem evidências espirométricas de obstrução ao fluxo aéreo podem ter um sintoma respiratório substancial e uma carga radiográfica de doença. Enquanto tais indivíduos estão sendo ativamente investigados, a história natural de tais indivíduos não foi totalmente estudada e atualmente não há base de evidências para orientar o tratamento neles (WOODRUFF et al. 2016, REGAN et al. 2015).

5.3.2 EXAME FÍSICO

Ao exame físico, nos estágios precoces da doença pulmonar obstrutiva crônica, os pacientes não apresentam alterações. Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica avançada, podem adotar posições que aliviam a dispneia, como inclinar-se para a frente com os braços estendidos e o peso apoiado nas palmas das mãos ou nos cotovelos. Essa postura pode ser evidente durante o exame ou pode ser sugerida pela presença de calos ou bolsas inchadas nas superfícies extensoras dos antebraços. Outros achados do exame físico incluem o uso dos músculos respiratórios, acessórios do pescoço e cintura escapular, expiração através dos lábios franzidos, retração paradoxal dos interespaços inferiores durante a inspiração (isto é, sinal de HOOVER) (LEMYZE 2011; GARCIA-PACHON 2006), cianose, asterixis devido à hipercapnia grave e um fígado aumentado e sensível devido à insuficiência cardíaca direita.

Pacientes podem desenvolver cianose periférica e baqueteamento digital. A doença avançada pode ser acompanhada por consumo sistêmico, com significativa perda ponderal, consumo muscular bitemporal e perda difusa de tecido celular subcutâneo. Essa síndrome tem sido associada à inadequada ingestão oral e a elevados níveis de citocinas inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (REILLY et al. 2012).

Em contraste, a doença pulmonar obstrutiva crônica é essencialmente desconhecida em crianças e rara em adultos jovens sem uma história de deficiência de alfa-1 antitripsina. Após a idade de 40 anos, contudo, a prevalência de doença pulmonar obstrutiva crônica aumenta substancialmente com a idade, enquanto a prevalência de asma relatada pelo paciente declina discretamente (Van SCHAYCK et al. 2004).

Em geral, o risco de doença pulmonar obstrutiva crônica aumenta em consequência de quanto maior for a carga tabágica (maços por ano) utilizada ou quanto menor for a frequência da exposição ocupacional a toxinas inalatórias irritantes (GOLD 2018), apesar de que sintomas diários podem estar presentes em asmáticos (WALTER et al. 2008). Os sintomas em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica são mais prováveis de serem constantes e progressivos, refletindo o fato de que a obstrução da via aérea nesta doença não é devida à broncoconstrição reversível e à inflamação que ocorrem na asma. Mais que isso, a obstrução se deve a alterações estruturais e mecânicas com redução do recolhimento elástico do pulmão (WALTER et al. 2008).

5.4. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E EPIDEMIOLOGIA

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

A doença pulmonar obstrutiva crônica aparece como um problema de saúde pública e tem recebido crescente atenção nos últimos anos (AKTURK et al. 2013). Ela é a sexta causa de óbito no mundo e as estimativas preveem que alcance o terceiro lugar até 2020 (TEXEIRA et al. 2011). Nos Estados Unidos, a morbidade da doença pulmonar obstrutiva crônica é de cerca de 4%, sendo classificada como a quarta causa de morbidade crônica e de mortalidade, estando apenas abaixo de infartos do miocárdio, acidentes vasculares encefálicos e doenças malignas (PETERSEN et al. 2014). No Brasil, segundo os dados do Data-SUS, de 1996 a 2013, aconteceram mais de 600 mil mortes por doença pulmonar obstrutiva crônica (RABAHI et al. 2013). Sendo assim, a doença se apresenta como a terceira causa de morte entre as doenças crônicas não transmissíveis, com um aumento de 12% no número de óbitos entre os anos de 2005 e 2010. Além disso, ela representa cerca de 40 mil óbitos por ano em função desta patologia e é responsável por uma alta parcela dos custos do sistema de saúde, devido ao grande número de internações por complicações ou comorbidades (VESTBO et al. 2013).

5.5. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA

As complicações da doença pulmonar obstrutiva crônica não se limitam ao sistema respiratório. As repercussões são evidentes no âmbito sistêmico, como por exemplo: nos membros inferiores e superiores pode ocorrer a perda da massa e força muscular que, aliada à fadiga e dispneia, resultam em limitações nas atividades de vida diária (MIRANDA et al. 2011). Assim, o portador da doença passa a necessitar do auxílio de outras pessoas para a realização de atividades rotineiras, executadas de forma independente no passado. Em consequência, a sensação de tristeza, sentimento de culpa e insatisfação com a vida influenciam no surgimento da ansiedade e depressão (GODOY, 2013)

A doença pulmonar obstrutiva crônica pode causar disfunção no aparelho respiratório e em outros sistemas corporais face à dificuldade das trocas gasosas, afetando os membros inferiores, principalmente a musculatura do quadríceps, responsável principal pela locomoção e que necessita de oxigênio. Há substituição significativa de fibras do tipo I, que se caracterizam pela contração lenta e utilização assídua de oxigênio e o aumento de fibras do tipo II, caracterizadas pela contração rápida e de baixa utilização de oxigênio, ou seja, ao longo dos anos, os portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica perdem a capacidade aeróbica (MIRANDA et al. 2011). A intolerância ao exercício reflete na incapacidade funcional dos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. Os sintomas surgem aos esforços moderados que se agravam até para os mínimos esforços conforme a progressão da doença (MARINO et al. 2007).

Além das disfunções do sistema respiratório, a limitação física é um fator relevante na vida do paciente. A disfunção da musculatura periférica, que

corresponde à redução da força muscular periférica, se relaciona com a incapacidade física e com o aumento na intensidade de sintomas (dispneia, fadiga e cansaço) durante o teste de exercício incremental, independente da função pulmonar (SILVA et al. 2008).

A disfunção muscular periférica é uma condição concomitante à doença pulmonar obstrutiva crônica que limita as atividades diárias e diminui a qualidade de vida, principalmente em homens (RABINOVICH et al. 2010, HENOCH et al. 2016). A maioria dos estudos relatou que a prevalência e a mortalidade da doença pulmonar obstrutiva crônica são maiores em homens do que em mulheres em todo o mundo (ZHONG et al. 2007, MIRAVITLLES et al. 2009). Portanto, é importante determinar o estado clínico de pacientes do sexo masculino com doença pulmonar obstrutiva crônica. A força de prensão manual, como um teste simples da força muscular do membro superior, está associada à mortalidade por todas as causas e cardiovascular em várias doenças (LEE et al. 2016, YATES et al. 2017). Estudos demonstraram que uma menor HGS pode prever resultados adversos, (BURTIN et al. 2016) declínio da função pulmonar (STRANDKVIST et al. 2016) e limitações de mobilidade (FRAGALA et al. 2016) em doença pulmonar obstrutiva crônica.

A inatividade física é um importante preditor de pior prognóstico na doença pulmonar obstrutiva crônica e resulta em aumento do risco de internação hospitalar e mortalidade (GIMENO et al. 2014). Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica são menos ativos em comparação com controles pareados por idade e essa inatividade piora com o aumento da gravidade da doença (WASCHKI et al. 2015). Independente da gravidade da doença, a atividade física

diminui com o tempo e uma inatividade física prolongada está associada à progressão da intolerância ao exercício e à depleção muscular (WASCHKI et al. 2015). Portanto, avaliar e aumentar a atividade física ganhou importância no manejo da doença pulmonar obstrutiva crônica (WASCHKI et al. 2015).

Medidas objetivas de atividade física não dependem de informações dadas pelo paciente e podem fornecer uma apresentação válida do nível de atividade física nessa população de caminhada lenta (RABINOVICH et al. 2013, Van REMOORTEL et al. 2012). Isso proporciona maior capacidade de investigar o efeito de intervenções no nível de pressão arterial. A reabilitação pulmonar, tratamento não farmacológico mais efetivo, aumenta a atividade física de forma estatisticamente significativa (NG et al. 2012), equivalente a cinco minutos a mais de atividade por dia (HILL et al. 2015).

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, as crises agudas são indicadores independentes de mau prognóstico (SOLER et al. 2005). A redução da frequência e gravidade das exacerbações é uma das prioridades no tratamento de pacientes estáveis com doença pulmonar obstrutiva crônica (GOLD 2014). Pacientes com níveis mais baixos de pressão arterial são hospitalizados mais rapidamente (GARCIA et al. 2012) e têm mais exacerbações (MOY et al. 2013, MOY et al. 2014) em comparação com pacientes mais ativos.

5.6. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A doença pulmonar obstrutiva crônica é uma das principais causas de morbidade, mortalidade e uso de serviços de saúde em todo o mundo (VOS et al. 2013).

Dispneia crônica, tosse e expectoração dominam a apresentação clínica. Embora a espirometria (por exemplo, VEF1/CVF, 0,70 ou VEF1/CVF abaixo dos limites inferiores do normal) seja necessária para confirmar a presença de limitação do fluxo aéreo e, portanto, o diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (GOLD 2018), muitos tabagistas têm a mesma apresentação clínica, mesmo se a espirometria é normal (REGAN et al. 2015, WOODRUFF et al. 2016).

Embora o pulmão seja geralmente identificado como o órgão-alvo primário, o fumo afeta muitos outros órgãos, como o coração (OSH 2014), sugerindo que pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica têm maior risco de doenças cardíacas (VANFLETEREN et al. 2013, MU" LLEROVA et al. 2013). Além disso, a redução da função pulmonar tem sido independentemente correlacionada com o aumento do risco de insuficiência cardíaca (AGARWAL et al. 2012, WANNAMETHEE et al. 2016) e fibrilação atrial (LI 2014).

Inegavelmente, a doença pulmonar obstrutiva crônica cardíaca e as doenças compartilham fatores de risco reconhecidos, como idade avançada, tabagismo e escolhas de estilo de vida pouco saudáveis, no entanto, a questão em aberto é se a doença pulmonar obstrutiva crônica e os distúrbios cardíacos estão ligados além desses fatores de risco. A inflamação sistêmica alterada,

persistente e de baixo grau provavelmente desempenha um papel: marcadores inflamatórios aumentados, como proteína C-reativa e diferentes citocinas, têm sido repetidamente relacionados à aterosclerose e subsequente doença isquêmica do coração, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial (PAI 2004).

Esses marcadores inflamatórios são criados em muitos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (GAN et al. 2004). Além disso, a frequência de exacerbação na doença pulmonar obstrutiva crônica está relacionada a níveis mais altos de inflamação e a um maior risco de infarto do miocárdio (PAI 2004). Agrupamentos de indivíduos podem apresentar uma resposta inflamatória sistêmica alterada, provavelmente desencadeada por fatores de risco genéticos e ambientais, e maior risco de desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica, bem como de doenças cardíacas (VANFLETEREN et al. 2013), entretanto, o desenvolvimento de doenças crônicas é um processo complexo e multifatorial, que não pode ser explicado apenas por um único mecanismo. Além disso, não há dados definitivos para sugerir que a supressão da inflamação previne a doença pulmonar obstrutiva crônica com ou sem doenças cardíacas concomitantes.

5.7 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E DISFUNÇÃO AUTONÔMICA

O comprometimento da sensibilidade dos reflexos autonômicos, como aumento do tônus simpático e/ou perda do tônus parassimpático, tem sido considerado um importante fator de risco para a morbidade e mortalidade cardíaca (GUNDUZ et al. 2009; THAYER et al. 2010). Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica apresentam alterações funcionais da modulação

autônômica cardíaca, como redução da sensibilidade barorreflexa, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, redução da arritmia sinusal respiratória e aumento na atividade nervosa simpática muscular (MELLO et al. 2012). De fato, as doenças cardiovasculares contribuem como fatores independentes de maior morbidade e mortalidade em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Um estudo demonstrou que as doenças cardiovasculares podem ser responsáveis pelo maior número de internações, assim como por 25% de mortalidades nestes pacientes (CHOUDHURY et al. 2014).

O sistema nervoso autônomo é reconhecido por regular múltiplos processos fisiológicos e, entre outros fatores, ele é responsável por ajustar a frequência cardíaca, pressão arterial, secreção gastrointestinal, regulação da temperatura, constrição do reflexo vagal mediada do músculo liso das vias aéreas, secreção a partir de glândulas submucosas, permeabilidade capilar, fluxo sanguíneo brônquico, circulação, respostas cardiovasculares ao exercício e liberação de mediadores a partir de mastócitos e outras células inflamatórias (GOLDSTEIN et al. 2002).

O controle autônomo da frequência cardíaca também é modulado pelos ciclos respiratórios. Durante a respiração espontânea, há uma interação síncrona entre a fase inspiratória e o aumento da FC, devido à retirada vagal, e entre a fase expiratória e a redução da frequência cardíaca, devido à retomada da atividade vagal no nódulo sinusal (GROSSMAN et al. 2004). Esse fenômeno é chamado de Arritmia Sinusal Respiratória, caracterizada por oscilações fisiológicas da frequência cardíaca em sincronia com a respiração (CARRASCO-SOSA et al. 2005).

5.8. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E QUALIDADE DO SONO

As características neurobiológicas do sono são separadas em dois tipos principais: sono *rapid eye movement* (REM) e sono *non-rapid eye movement* (não-REM); divididos em quatro estágios: S1 ou Estágio um do sono, S2 ou Estágio dois do sono, S3 ou Estágio três do sono, que correspondem ao aumento contínuo da profundidade do sono, o não-REM; e REM devido a movimentos rápidos dos olhos fechados, que está associado ao sonho (GOLDSTEIN e WALKER, 2014; SOKOLOVSKY et al. 2019; YILDIRIM, BALOGLU e ACHARYA, 2019).

De acordo com algumas teorias, dormir bem está fortemente associado à melhor recuperação fisiológica geral, ao processamento de informações, e à conservação de energia. Isso porque são notáveis os efeitos que a privação do sono tem sobre esses aspectos, causando diminuição da concentração, déficits cognitivos permanentes, aumento do risco de obesidade, câncer, diabetes, doenças cardiovasculares e mortalidade (ABRAMS 2015, POGGIOGALLE, JAMSHED e PETERSON, 2018).

A presença de distúrbios respiratórios do sono entre os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica parece estar associada ao maior risco de exacerbações e à dificuldade no seu manejo terapêutico (CORSONELLO et al. 2011, GOLD 2014). Apesar da recomendação investigativa da presença de distúrbios relacionados ao sono na anamnese desses pacientes, nem sempre esses distúrbios são percebidos pelo médico e/ou pelo paciente (AGUSTI et al. 2011). Aparentemente, a prevalência de distúrbios do sono está associada à gravidade da doença pulmonar obstrutiva crônica, pois já foi demonstrado que

indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica e saturação de oxigênio menor que 90% podem apresentar quedas desproporcionais nessa saturação durante o sono (AGUSTI et al. 2011, LEWIS et al. 2009). Entretanto, não há consenso sobre a avaliação dos distúrbios respiratórios do sono em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica que apresentem hipoxemia diurna leve (saturação de oxigênio de 90% a 94%) (OWENS et al. 2010, MARRONE 2006, GAY 2004). Adicionalmente, a polissonografia (exame utilizado para o diagnóstico da hipoxemia noturna) não está formalmente indicada nesse subgrupo de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, e a prevalência desses distúrbios do sono nesse subgrupo não é conhecida (OWENS et al. 2010, MARRONE 2006).

A privação do sono pode ocorrer por insônia ou tempo para dormir escasso, em outras palavras, qualidade prejudicada ou quantidade reduzida de sono, respectivamente (GOLDSTEIN-PIEKARSKI et al. 2018). O déficit de sono causa impacto negativo na função endócrina e metabólica, devido ao estado inflamatório e ativação simpática aumentados, o que pode induzir disfunção endotelial e maior risco cardiovascular, além de aumentar a dominância simpática do sistema nervoso autônomo, modulado por mudanças na variabilidade da frequência cardíaca (BARROSO et al. 2016, SAUVET et al. 2010).

A Fundação Nacional do Sono recomenda que os adultos durmam de 7 a 8 horas por dia, embora a demanda de sono possa variar em idade e sexo (HIRSHKOWITZ 2015). Como um estilo de vida modificável, o sono saudável é necessário para manter a saúde física e psicológica. O ciclo diário de sono-vigília

é controlado pelo relógio circadiano, diferentes neurônios e hormônios produzidos pelo hipotálamo e sinais ambientais (escuro/claro) (VITATERNA 2001, JONES 2011). Nos últimos anos, os distúrbios do sono tornaram-se uma epidemia em todo o mundo (BHASKAR 2016, HUBLIN 2007, KERKHOF 2017, COLTEN 2008), enquanto muitas pessoas, até mesmo a equipe médica, não estão conscientes de seu significado. Estudos anteriores revelaram que o sono excessivo ou a privação do sono estavam associados ao aumento do risco de eventos adversos à saúde, incluindo diabetes tipo II, hipertensão, câncer e mortalidade por todas as causas (AURORA 2016, AVIDAN 2005, LABERGE 2013).

5.9. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Uma das principais causas de doenças e alterações tanto metabólicas quanto cardiovasculares é o estresse (SANCHES et al. 2016). O estresse psicológico pode induzir diversas respostas fisiológicas nos sistemas nervosos, imune, e/ou endócrino, resultantes da adaptação homeostática, que poderiam ser prejudiciais sob diferentes condições. Conforme sua duração, pode ser dividido em duas classes: estresse agudo e crônico (SCHUCH et al. 2016; YANG et al. 2015).

Em situações de estresse, algumas estruturas são ativadas e outras inibidas no encéfalo, em especial no sistema límbico, que, apesar de desempenhar outras funções, é responsável por transmitir impulsos originados na área superior do córtex cerebral para o hipotálamo, desencadeando uma série de reações por neurotransmissores, sintetizando, secretando e liberando

sinergicamente mecanismos de sustentação da homeostase, a chamada síndrome de adaptação geral (ROLLS 2015).

A medição do estresse depende do entendimento de fatores que incluem desde experiências de mudança de vida, como morte, perda de emprego, e divórcio; influências ambientais, como desastres naturais, status socioeconômico e violência; até fatores físicos, como doenças, lesões, gravidez, dentre outros. Ou seja, diferentes recursos fisiológicos, cognitivos e afetivos, que podem ser avaliados mediante coleta de sangue, urina, saliva e variáveis autonômicas (BAEVSKY BERSENEVA, 2008; FIGUEROA-FANKHANEL, 2014, TARVAINEN et al. 2019).

Além disso, o estresse também está associado e por vezes foi confundido com outro distúrbio psicológico bastante presente na atualidade, a ansiedade, quadro que se caracteriza por um estado emocional transitório que envolve conflitos psicológicos e sentimentos desagradáveis de tensão, sofrimento e angústia (BYSTRITSKY, KRONEMYER, 2014). Os sintomas mais frequentes envolvem apreensão, sudorese, aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, bem como distúrbios gastrintestinais e do sono (BANDELOW, MICHAELIS e WEDEKIND 2017).

A doença pulmonar obstrutiva crônica e a depressão são condições heterogêneas comuns frequentemente associadas (MAURER 2008). Ambas as doenças geram uma carga econômica e social global elevada (MURRAY 2013). Enquanto a associação entre doença pulmonar obstrutiva crônica e depressão deve ser antecipada devido ao isolamento social de pacientes mais graves, a prevalência de depressão na doença pulmonar obstrutiva crônica parece ser mais frequente do que em outras doenças crônicas incapacitantes (BARNES

2010). Fumar, o principal fator de risco para a doença pulmonar obstrutiva crônica, é frequentemente associado à depressão e, ambos, frequentemente se potencializam mutuamente (GOODWIN 2012).

Em uma metanálise e metarregressão prévia (ZHANG et al. 2011), alguns autores objetivaram identificar fatores associados à heterogeneidade da prevalência de sintomas depressivos na doença pulmonar obstrutiva crônica. Esses autores observaram uma variação de seis vezes na prevalência pontual de depressão em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica e uma variação de 18 vezes nos controles. Eles concluíram que os fatores demográficos e clínicos (idade, gênero e histórico de tabagismo) não foram determinantes da heterogeneidade entre os estudos.

No entanto, a pesquisa teve uma série de limitações, incluindo diferenças na definição de doença pulmonar obstrutiva crônica entre os estudos selecionados. Em estudo mais recente HEGERL e MERGL (2014) exploraram outros aspectos que podem afetar a prevalência de depressão em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, incluindo o fato de que ambas as doenças compartilham características comuns, como fadiga, baixa atividade física, distúrbios do sono e perda de interesse pela vida. Portanto, além da inerente heterogeneidade da doença pulmonar obstrutiva crônica e depressão, pode-se argumentar que a falta de padronização metodológica entre os estudos é um dos principais contribuintes para a variabilidade da prevalência relatada de depressão em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

5.10. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

A vitamina D existe em duas formas: D2 (ergocalciferol) e D3 (colecalciferol). A vitamina D3, “a vitamina do sol”, é sintetizada na epiderme humana através de irradiação ultravioleta, ou pode ser consumida na forma de peixe oleoso ou suplementos. A vitamina D2 é encontrada nas plantas, como um produto da irradiação do ergosterol (LEE et al. 2008). A vitamina é convertida no fígado e rim em calcidiol e calcitriol, respectivamente, e atua em tecidos-alvo específicos através de receptores de vitamina D. O calcitriol, a forma ativa da vitamina D, liga-se aos receptores de vitamina D nos intestinos, ossos e rins para aumentar a absorção de cálcio pelos intestinos, promover a deposição de cálcio nos ossos e diminuir as concentrações de hormônio da Paratireoide. Seus efeitos extra ósseos são menos conhecidos. Os receptores de vitamina D também foram encontrados em outros tecidos, incluindo cérebro, cardiomiócitos, células musculares lisas vasculares, células endoteliais, células betas pancreáticas, músculo esquelético, mama, próstata, cólon, macrófagos e pele, exercendo vários efeitos pleiotrópicos, e sua expressão diminui com a idade.

O receptor da vitamina D está intimamente relacionado com os receptores ativadores do proliferador da tireoide, retinóide e peroxissoma (MHEID et al.2013). Estudos recentes descobriram uma alfa hidroxilase ativa em vários tecidos renais extras, como o coração e as células musculares lisas vasculares (SOMJEN et al. 2005; ZHOU et al., 2008; ADAMS, HEWISON, 2012). A vitamina D ativada pode influenciar o crescimento celular, proliferação e apoptose, estresse oxidativo, transporte de membrana, homeostase da matriz, adesão celular e funções do sistema imunológico e pode regular muitos genes e envelhecimento saudável (CHOWDHURY et al., 2014; NORMAN, 2014).

Adicionalmente, a vitamina D está associada ao estilo de vida, estratégias de evasão ao sol, obesidade, diabetes mellitus, colesterol, idade avançada, distância do equador, pele mais escura, estação do inverno, poluição do ar, tabagismo, má absorção, doenças renais e hepáticas e medicação (anticonvulsivantes, glicocorticoides, antirrejeições e terapia com vírus da imunodeficiência humana) (SOMJEN et al. 2005, LEE et al. 2008, Zhou et al. 2008, LEE et al. 2011, PATEL et al. 2011, ADAMS, HEWISON 2012, Wang et al. 2013, CHOWDHURY et al. 2014, NORMAN 2014, KUNADIAN et al. 2014). A forma biologicamente ativa da vitamina D é a 1,25-dihidroxitamina D, mas o melhor indicador do status da vitamina D em indivíduos livres de doença renal é a 25-hidroxitamina D, substrato para a produção renal e não renal de calcitriol, com uma meia vida biológica mais longa e uma concentração maior do que 1,25 dihidroxivitamina D, refletindo a produção endógena e exógena total de vitamina D (WANG et al. 2008, ZITTERMANN et al. 2014).

Pesquisas recentes (CASHMAN 2014), relacionaram o estado inadequado de vitamina D a doenças crônicas não-esqueléticas, especialmente doenças cardiovasculares. Dados existentes de estudos laboratoriais, pesquisas epidemiológicas e experimentais e estudos de prevenção, sugerem que a vitamina D reduz o risco de doença cardiovascular e um grande ensaio randomizado de prevenção primária, com dosagem adequada, combinando colecalciferol e ácidos graxos ômega-3, está em andamento: o estudo VITAL. O status deficiente de vitamina D foi associado à mortalidade cardiovascular e global, apesar dos resultados pouco convincentes da suplementação de vitamina D na mortalidade (ZITTERMANN et al. 2014). Estratégias baseadas em alimentos para o aumento do status de vitamina D na população poderiam

reduzir o risco cardiovascular, caso demonstrassem umnexo causal entre o baixo status vitamínico e a patologia cardiovascular (CASHMAN 2014).

O quadro de alterações pode implicar na fragilidade do paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica. O termo "fragilidade" está se tornando cada vez mais popular na medicina geriátrica. No entanto, sua definição é vaga. O dicionário de Oxford definiu-o como "a condição de ser fraco e delicado". Uma definição mais precisa é dada por Fried, que definiu fragilidade como "uma síndrome biológica de diminuição da reserva e resistência a estressores que resulta de declínios cumulativos em vários sistemas fisiológicos e causa vulnerabilidade". para resultados adversos (FRIED et al. 2001). Critérios do fenótipo frágil foram descritos para traduzir a definição teórica acima em indicadores clínicos (FRIED et al. 2001). Estes são os seguintes: perda de peso não intencional, exaustão auto referida, fraqueza (força de preensão), velocidade de caminhada lenta e baixa atividade física.

De acordo com esses critérios clínicos, três fenótipos foram identificados: robusto: 0 critério; pré-frágil: entre 1 e 2 critérios; frágil: 3 ou mais critérios. A maioria desses critérios está relacionada à locomoção e força física. Assim, parece prontamente concebível que a hipovitaminose D possa levar à fragilidade, através de efeitos negativos na força e / ou função muscular.

A associação entre o status da vitamina D e a fragilidade tem sido estudada em vários estudos observacionais. Dados de um estudo observacional de Hirani et al. que incluiu 1659 homens da comunidade, com uma prevalência de 10% de fragilidade, mostraram que baixos níveis de vitamina D estavam independentemente associados à fragilidade (HIRANI et al. 2014). Associação

semelhante foi encontrada por Tajar et al. em outra coorte de homens idosos. Indivíduos com níveis de vitamina D $<50\text{nmol / L}$ tiveram uma proporção ímpar de 2,37 de serem classificados no fenótipo “frágil versus “robusto”. (TAJAR et al. 2013).

5.11. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E Vitamina D

A vitamina D é produzida na pele exposta ao sol e, em menor medida, derivada da dieta e suplementos dietéticos. Tem um papel bem estabelecido na preservação da integridade do esqueleto. Adams, no entanto, têm enfatizado o papel da vitamina D e do receptor da vitamina D na regulação de genes envolvidos na imunidade, inflamação e proliferação celular. Acredita-se que a vitamina D afeta a imunidade através de várias vias. Para citar alguns exemplos: afeta muitos genes nos leucócitos e aumenta a síntese de peptídeos antimicrobianos (ADAMS, 2008), regula as respostas linfocitárias adaptativas e reduz a produção de citocinas inflamatórias, o que, surpreendentemente, resulta em uma resposta antimicrobiana reforçada (PFEFFER, 2012). Estudos observacionais descobriram uma alta prevalência de deficiência de vitamina D entre pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (PERSSON, 2012), e a função pulmonar mostra correlação com baixos níveis de vitamina D, assim como a incidência de infecções pulmonares (BLACK, 2005 e GINDE, 2009).

A vitamina D, como vitamina única e lipossolúvel, pode ser ingerida a partir da dieta ou sintetizada pela radiação ultravioleta-B (BULATHSINGHALA, 2010 e ZERWEKH, 2008). A 25 hidroxivitamina D (25 (OH) D) é comumente considerada como o melhor indicador do status de vitamina D no organismo (NORMAN, 2008). Devido às concentrações de soro de 25 (OH) D, pode ser afetado por

muitos fatores (como a falta de exposição à luz solar, estilo de vida e cor da pele), e a deficiência de vitamina D é prevalente; funções menos conhecidas de vitamina D estão tendo mais atenção, tais como a associação entre deficiência de vitamina D e doenças cardiovasculares (MOZOS, 2015), doenças infecciosas (HOLICK, 2008) e distúrbios do sono (MCCARTY, 2014).

A deficiência de vitamina D é reconhecida como um problema generalizado entre adultos em geral e em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, especificamente (HUGES 2009 e FRANCO 2009). A associação da deficiência de vitamina D com a saúde pulmonar deficiente está se tornando mais bem definida. Estudos, como o *National Health and Nutrition Survey*, identificaram uma relação positiva entre o status de vitamina D e a função pulmonar (Black, 2005 e JANSSENS, 2010).

A vitamina D pode afetar a patogênese e a gravidade da doença pulmonar obstrutiva crônica de várias maneiras. Por meio de seu papel na imunidade, a vitamina D pode afetar a frequência de infecções respiratórias que desencadeiam as exacerbações agudas na doença pulmonar obstrutiva crônica. Além disso, pode levar a exacerbações mais graves devido a uma resposta prejudicada ao patógeno, causando uma resposta imune adaptativa, excessiva, com uma síntese maior de citocinas e aumento da inflamação brônquica (PFEFFER, 2012). Além disso, ela inibe a proliferação do músculo liso das vias aéreas (PFEFFER, 2012).

5.12. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A associação entre hipovitaminose D e marcadores inflamatórios e de aterosclerose subclínica tem sido relatada em vários estudos, em geral transversais e de pequeno porte. Além disso, a deficiência de vitamina D tem sido associada tanto à disfunção endotelial, refletida por menor dilatação mediada por fluxo de artéria braquial (SYAL et al. 2012 e TARCIN et al. 2009) quanto à maior espessura íntimo-medial carotídea (REIS 2009, LIU 2012, TARGHER et al. 2006 e YADAV et al. 2012), em diferentes perfis de pacientes. Resultados divergentes, no entanto, também têm sido relatados, observando-se ausência de associação com espessura íntimo-medial carotídea (ZANG et al. 2012), marcadores inflamatórios (fator de necrose tumoral α , interleucina-6) (ROSS et al. 2011), marcadores endoteliais (molécula de adesão intercelular-1 e molécula de adesão celular vascular-1) (ROSS et al. 2011) e incidência de microalbuminúria (JOERGENSEN 2011).

Os mecanismos pelos quais a vitamina D exerce seus efeitos cardíacos e vasculoprotetores ainda não estão completamente esclarecidos, sendo apontados os seus efeitos regulatórios sobre o sistema renina-angiotensina, o controle glicêmico, as citocinas inflamatórias, os níveis do paratormônio e a deposição de cálcio no músculo liso vascular, além de ações vasculares diretas (ZITTERMANN et al. 2009).

Já está bem estabelecido que a estimulação inapropriada do sistema renina-angiotensina se associa com maior incidência de hipertensão arterial sistêmica e doença cardiovascular (ULLAH 2010). Uma forte evidência que favorece o papel da vitamina D na regulação do sistema renina-angiotensina provém de estudos experimentais. Em estudo envolvendo ratos *knockout*,

desprovidos dos receptores de vitamina D, demonstrou-se produção elevada de renina e angiotensina II, causando hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia cardíaca e aumento da ingestão de água, e estas anomalias puderam ser evitadas com o tratamento de inibidor da enzima conversora de angiotensina, concluindo-se que a vitamina D representa potente supressor da biossíntese da renina (LI 2004). Por outro lado, em ratos normais, demonstrou-se que a deficiência de vitamina D estimula a expressão de renina, enquanto, se for administrada a 1,25(OH)₂D, ocorre redução da síntese de renina (LI 2004). Há, ainda, evidências de que o paratormônio, cujos níveis séricos podem aumentar secundariamente à hipovitaminose D, pode também estimular a secreção de renina (ULLAH, 2010). Assim, as evidências sugerem fortemente que a deficiência de vitamina D possa estar implicada na patogenia da hipertensão arterial sistêmica via ativação do sistema renina-angiotensina.

No coração, há evidências de que a vitamina D tem importante papel na modulação da estrutura e função do miócito. O tratamento com 1,25(OH)₂D aumenta a expressão da miotrofina, uma proteína muscular cardíaca, e diminui a expressão do peptídeo natriurético atrial, que está inversamente relacionado com a função cardíaca, além de o tratamento com 1,25(OH)₂D aumentar a expressão do receptor de vitamina D nas células cardíacas (ZITTERMANN, 2008). Assim, a supressão dos efeitos da vitamina D justifica o desenvolvimento de hipertrofia miocárdica e insuficiência cardíaca no modelo experimental já citado de ratos *knockout* (BOUILLON, 2008).

Pesquisadores acreditam que os fatores genéticos contribuem para o risco de desenvolver doença pulmonar obstrutiva crônica. A via metabólica da

vitamina D tem sido implicada no desenvolvimento da doença pulmonar obstrutiva crônica, pois o receptor da vitamina D está associado à regulação de vários genes envolvidos na inflamação, imunidade, proliferação celular, diferenciação e apoptose (QUINT; WEDZICHA, 2009). Assim, a vitamina D pode desempenhar um papel importante em várias doenças crônicas, tais como câncer, doenças autoimunes, infecções, doenças cardiovasculares e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Relações foram demonstradas entre os baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e a diminuição da função pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (JANSSENS et al. 2010). Na população em geral, a diminuição da mortalidade tem sido demonstrada com o aumento dos níveis de vitamina D (MELAMED et al. 2008; FORD et al. 2012).

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica apresentam alta prevalência de deficiência de vitamina D, variando cerca de 30% em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica leve e 75% em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica grave (KUNISAKI; NIEWOEHNER; CONNETT, 2011). A vitamina D pode também interferir em outras comorbidades da doença pulmonar obstrutiva crônica, como fraqueza muscular respiratória e esquelética, doenças cardiovasculares e câncer (DIMELOE; HAWRYLOWICZ, 2011). Baixa ingestão de alimentos, inatividade, ausência de exposição ao sol e aumento do catabolismo pelos glicocorticoides contribuem para a alteração do status de vitamina D em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (CASTRO, 2011).

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Aspectos éticos

Esta pesquisa faz parte de um projeto maior que foi previamente submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), aprovado no dia 24/07/2017 sob o parecer número 1.502.360, intitulado A Influência do treinamento da musculatura respiratória nas alterações hemodinâmicas, pulmonares e autonômicas em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, atendendo às determinações contidas na resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12 de dezembro de 2012 e na resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 441, de 12 de maio de 2011.

Foram entregues a todos os participantes da pesquisa, folhas impressas com informações sobre os objetivos, o protocolo e todos os procedimentos a serem realizados, bem como os riscos e benefícios da participação no estudo. Em seguida, foi solicitada assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos voluntários.

6.2. Tipo de estudo e amostra

Tratou-se de um estudo transversal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica atendidos no ambulatório do Programa de Assistência ao Paciente Asmático (PAPA) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. A amostra foi de 41 pacientes (mulheres e homens) com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados pelo Programa de Assistência ao Paciente Asmático (PAPA) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. As possíveis limitações do estudo se apresentaram como o número limitado de indivíduos, restrição do acesso a esses pacientes, (muitos não

residiam no município em que foi realizada a pesquisa), não conseguiam subir as escadas do consultório, não tivemos acesso a polissonografia do sono, questionários autoexplicativos e por isso dependiam da livre interpretação do paciente.

Os voluntários foram submetidos a coleta de dados, função respiratória, nível sérico de vitamina D, entrevista por questionários, hemodinâmica, variabilidade da frequência cardíaca, teste de caminhada de 6 minutos, teste da força de preensão manual. Com posterior análise das variáveis em seus respectivos grupos experimentais. Após a coleta de sangue, os grupos foram divididos em grupo com nível normal de vitamina D, denominado GD+ (24 pacientes) e um grupo com nível insuficiente de vitamina D, denominado GD- (17 pacientes) entre homens e mulheres; embora houvesse mais de um nível de insuficiência de vitamina D, os grupos apresentaram, níveis perto da linha limítrofe entre normalidade e insuficiência. O teste de verificação de níveis de vitamina D foi realizado no Laboratório do Hospital Universitário da UFMA – HUUFMA. Foi adotado o erro amostral de 5% e intervalo de confiança de 95%.

Procedimentos experimentais

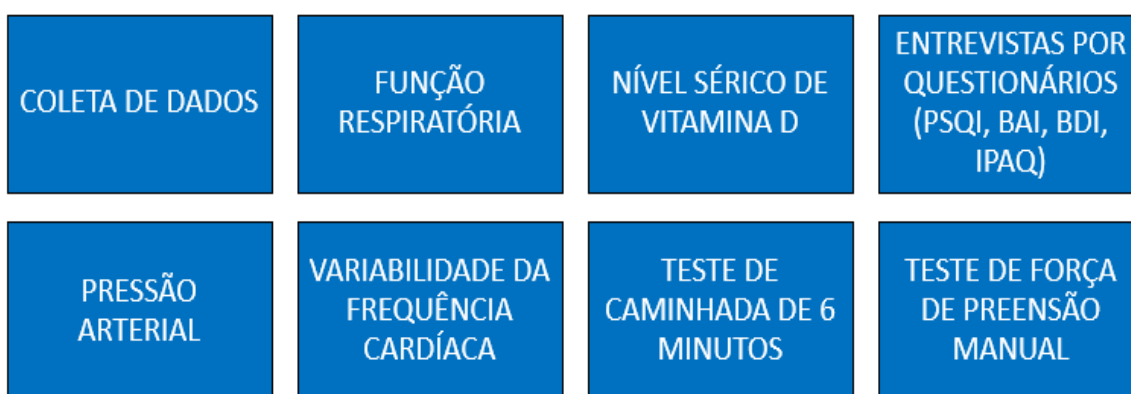


Figura 01- fluxo de caracterização da amostra e procedimentos experimentais.

6.3. Critérios

Critérios de Inclusão

Pacientes com diagnóstico clínico de doença pulmonar obstrutiva crônica.

Critérios de exclusão

Pacientes com história de hipercalcemia, câncer, presença de infecção pulmonar, tuberculose, derrame pleural, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar primária, embolia pulmonar, doença das vias aéreas restritiva, em uso de suplementação de vitamina D, doenças ortopédicas que afetem o desempenho físico, inabilidade em caminhar.

6.4. Procedimentos Experimentais

6.4.1. Coleta de dados

Primeiramente foi preenchida uma ficha de avaliação (APÊNDICE1), contendo nome, data de nascimento, sexo, índice de massa corporal, altura, escolaridade, tempo de diagnóstico da doença, diabetes, hipertensão arterial, medicação em uso, doença de base, espirometria com PRE data da curva e POS broncodilatador com Salbutamol), mesmo que fosse tabagista. Foram considerados tabagistas os indivíduos que fumaram até 30 dias antes do início da pesquisa. (LEGUISAMO; KALIL; FURLANI, 2005).

6.4.2. Função respiratória

Na manhã do dia reservado às medidas basais, um teste de espirometria (MicroLoop Spirometer, CareFusion, Yorba Linda, CA, EUA) foi realizado por um técnico qualificado. Os sujeitos foram submetidos ao teste de espirometria na posição sentada, usando um clip de nariz. Cada indivíduo foi submetido a uma espirometria forçada para obter os seguintes parâmetros: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), bem como a proporção VEF1 para CVF ($VEF1 / FVC$, expressa em porcentagem). Além da avaliação automática realizada pelo dispositivo de software, a qualidade dos testes espirométricos foi avaliada de acordo com alguns critérios, incluindo: o número de manobras aceitáveis de acordo com a American Thoracic Society (MILLER et al. 2005), variando de 0 a 3, o valor mais alto mantido pelo software de espirometria; a reprodutibilidade (VEF1 e CVF foram consideradas reprodutíveis de acordo com critérios ATS quando os melhores dois ensaios diferiram em não mais de 200 mL).

6.4.3. Nível sérico de vitamina D

O soro de vitamina D foi extraído de uma pequena amostra sanguínea e foi avaliado pela medição de 25-hidroxivitamina D (25-OHD) utilizando o método de quimioluminescência de acordo com as instruções do fabricante. Níveis séricos de 25-OHD na quantidade de < 20 ng/mL como níveis insuficiente, de 20 a 30ng/mL e \geq 30 ng/ml como valores adequados. O exame foi realizado no laboratório do Hospital Universitário da UFMA – HUUFMA

6.4.4. Entrevistas por questionários

As entrevistas foram realizadas em ambiente fechado e controlado no Programa de Assistência ao Paciente Asmático (PAPA) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, o questionário de qualidade do sono de Pittsburgh (**PSQI**), inventários de ansiedade (**BAI**), depressão (**BDI**) de Beck e IPAQ versão curta, foram realizados em conjunto e sequencialmente sendo aplicados depois de explicados em suas questões.

A escala de *Pittsburgh* é um questionário auto administrado que avalia a qualidade do sono durante o último mês. Ela contém 19 questões sobre os componentes do sono: qualidade subjetiva, latência, duração, eficiência, distúrbios, uso de medicamentos para dormir e disfunção diária. Cada componente possui escores de 0 a 3 gerando um escore global entre 0 e 21 com altos escores indicando uma baixa qualidade de sono. O PSQI tende a identificar dois grupos: de sono ruim e de sono bom. O escore global >5 indica que a pessoa tem sono ruim e severas dificuldades em pelo menos duas áreas ou moderadas dificuldades em mais de três áreas.

O índice de Qualidade do sono de *Pittsburgh* (PSQI) tem sido utilizado com frequência em estudos de avaliação da qualidade do sono em pacientes com diversas patologias inclusive em pacientes transplantados (BERTOLAZI et al. 2002)

Foi desenvolvido para avaliar o rigor dos sintomas de ansiedade em pacientes deprimidos. Selecionaram-se 21 itens que refletissem somaticamente, afetivamente e cognitivamente os sintomas característicos de ansiedade, mas não de depressão.

O inventário é constituído por 21 itens, que são “afirmações descritivas da ansiedade”, e que devem ser avaliados pelos sujeitos com referência a si mesmo numa escala de 4 pontos, que, conforme o manual, refletem níveis de gravidade crescente de cada sintoma: 0 absolutamente não, 1 levemente não me incomodou muito, 2 moderadamente foi muito desagradável mais pude suportar, 3 gravemente dificilmente pude suportar. Escore da BAI – Ansiedade é de: 0 -10 Mínimo, 11 – 19 Leve, 20 – 30 Moderado e 31 – 63 Grave.

O BDI foi desenvolvido por BECK e colaboradores (1961) para avaliar a intensidade de depressão. Seus itens foram derivados de observações clínicas de pacientes deprimidos em psicoterapia e posteriormente foram selecionados aqueles sintomas que pareceram ser específicos da depressão e que encontravam ressonância com critérios diagnósticos do DSM III e da literatura sobre depressão.

O BDI foi traduzido para o português em 1982 (BECK et al. 1982) e validado (GORENSTEIN E ANDRADE 1996), tendo sido seu desempenho

comparado com a State-Trait Anxiety Inventory (STAI) e com a escala de Hamilton, em amostras de 270 estudantes universitários, 117 pacientes ambulatoriais com síndrome do pânico e 30 pacientes psiquiátricos (ambulatoriais) com depressão.

Cada categoria contém quatro ou cinco alternativas que expressam níveis de gravidade dos sintomas depressivos. A pontuação para cada categoria varia de zero a três, sendo zero a ausência dos sintomas depressivos e três a presença dos sintomas mais intensos. Na dependência da pontuação total, os escores de até 9 pontos significam ausência de depressão ou sintomas depressivos mínimos; de 10 a 18 pontos, depressão leve a moderada; de 19 a 29 pontos, depressão moderada a grave; e, de 30 a 63 pontos, depressão grave. Apesar de não haver um ponto de corte fixo para o diagnóstico de depressão, já que este deverá ser baseado nas características da amostra e do estudo em questão, (BECK E BEAMESDERFER 1974) propõem que obtendo-se 21 pontos ou mais pode-se considerar a existência de depressão clinicamente significativa.

Foi utilizado, como instrumento para medir o nível de atividade física o International Physical Activity Questionnaire (Questionário Internacional de atividade física) - IPAQ - forma curta, versão 8 (MATSUDO et al. 2001). A prática de atividade física foi medida através do Questionário Internacional de Atividade Física - IPAQ. As perguntas do questionário estão relacionadas às atividades realizadas na última semana anterior à aplicação do questionário. Os pacientes tiveram seus dados tabulados, avaliados e foram posteriormente classificados

de acordo com a orientação do próprio IPAQ, que divide e conceitua as categorias em:

Sedentário

Não realiza nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana;

Insuficientemente Ativo

Consiste em classificar os indivíduos que praticam atividades físicas por pelo menos 10 minutos contínuos por semana, porém de maneira insuficiente para ser classificado como ativos. Para classificar os indivíduos nesse critério, são somadas a duração e a frequência dos diferentes tipos de atividades (caminhadas + moderada + vigorosa). Essa categoria divide-se em dois grupos:

Insuficientemente Ativo A

Realiza 10 minutos contínuos de atividade física, seguindo pelo menos um dos critérios citados: frequência – 5 dias/semana ou duração – 150 minutos /semana;

Insuficientemente Ativo B

Não atinge nenhum dos critérios da recomendação citada nos indivíduos insuficientemente ativos A;

Ativo

Cumpra as seguintes recomendações:

- a) atividade física vigorosa – ≥ 3 dias/semana e ≥ 20 minutos /sessão;
- b) moderada ou caminhada – ≥ 5 dias /semana e ≥ 30 minutos /sessão;
- c) qualquer atividade somada: ≥ 5 dias /semana e ≥ 150 min/semana;

Muito Ativo

Cumpra as seguintes recomendações:

- a) vigorosa – ≥ 5 dias /semana e ≥ 30 min / sessão;
- b) vigorosa – ≥ 3 dias / semana e ≥ 20 min /sessão + moderada e ou caminhada ≥ 5 dias / semana e ≥ 30 min /sessão.

6.4.5. Pressão arterial

Para aferir a pressão arterial os pacientes foram orientados a não praticar exercícios físicos há pelo menos 24h antes de medida, não ingerir bebidas alcoólicas, café e nem fumar por pelo menos 30 minutos antes dessa avaliação. As participantes permaneceram sentadas, em posição de 90º - coluna lombar, quadril e membros inferiores, seguidamente convidados a relaxar a musculatura e tensão presencial por um tempo de 5 minutos em um ambiente calmo. Um dispositivo automático digital Omron® IntelliSense® BP785, com o manguito cobrindo pelo menos 80% da parte superior do braço foi utilizado para garantir fidedignidade nas aferições da PA, em repetições de pelo menos três vezes, com intervalos de 1 minuto entre cada medida. Nas diferenças superiores a 4 mm/Hg entre as medidas, estas foram repetidas até que a diferença alcançasse um valor inferior (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA 2010).

6.4.6. Variabilidade da Frequência Cardíaca

Para a avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca foi utilizado um eletrocardiograma de 12 derivações com uma frequência amostral do sinal de 600 Hz (Micromed Biotecnologia® Ltda) para obtenção momento a momento dos intervalos R-R em milissegundos. Os indivíduos permaneceram deitados em repouso por pelo menos 20 minutos e o eletrocardiograma monitorado por 10 minutos. No final do exame a série de intervalos R-R foi extraída em formato *.txt* através do próprio software de análise (Wincardio® 6.1.1), possibilitando a análise da variabilidade do intervalo R-R no domínio do tempo e da frequência.

Após o registro, os dados foram analisados utilizando o software Kubios HRV 2.0 (Biosignal Analysis e Medical Imaging Group, Kuopio, Finlândia), que processou o sinal de ECG para obter, através dos métodos lineares, as variáveis relacionadas à VFC no domínio do tempo e da frequência.

No domínio do tempo, foram selecionadas as variáveis iRR (Intervalo das ondas RR), SDNN (Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms), RMSSD (Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms) e PNN50 (Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms).

No domínio da frequência, foi utilizado a Transformação Rápida de Fourier (FFT) em intervalos de 5 minutos com interpolação de 4 Hertz (Hz) e *overlap* de 50%. Foram avaliados os componentes de baixa frequência (LF: 0,04 a 0,15 Hz) e de alta frequência (HF: 0,15 a 0,4 Hz) relacionados predominantemente a

modulação simpática e parassimpática, respectivamente, além do balanço simpátovagal (LF/HF), que foi calculado com base em LF e HF normalizados. As unidades normalizadas (nu) foram obtidas dividindo a potência de um determinado componente pela potência total (a partir do qual o VLF foi subtraído) e multiplicado por 100.

Para a análise do método não linear foi usado a análise simbólica. A técnica de análise simbólica baseia-se na transformação da série de R-R em números inteiros, os quais são identificados por símbolos. Os símbolos serão identificados na série temporal e agrupados de três em três formando então, os padrões simbólicos. De acordo com tipo de variação que cada padrão se encontra são agrupados em quatro famílias, sendo as seguintes: 1) padrões sem variação [0V], 2) padrões com uma variação [1V], 3) padrões com duas variações similares [2LV], 4) padrões com duas variações diferentes [2UV]. Foram avaliados os índices de ocorrência de todas as famílias: 0V%, 1V%, 2LV% e 2UV%. O padrão 0V representa a modulação simpática, o 1V reflete a simpática e a parassimpática e os padrões 2LV e 2UV correspondem à atividade parassimpática (GUZZETTI et al. 2005; PORTA et al. 2007). O software utilizado para análise foi o Cardioseries versão 2.4 (Daniel Penteado®, São Paulo, Brasil).

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

O teste de caminhada de seis minutos foi conduzido de acordo com as diretrizes estabelecidas na Sociedade Torácica Americana (ENRIGHT et al. 1998, ENRIGHT et al. 2003). Considerando um possível efeito de aprendizagem, o teste foi realizado na seleção e visita de habituação (ENRIGHT et al. 1998, ENRIGHT et

al. 2003). O pico de consumo de oxigênio (VO_2) foi calculado com a seguinte fórmula: VO_2 de pico = $0,03 \times$ distância em metros + 3.98

6.4.8 Teste de força de preensão manual

Para aquisição dos sinais de força foi utilizado um dinamômetro hidráulico da marca JAMAR, com indicador estático, escala de 0 a 90 Kg (0 a 200 Libras), resolução de 2 Kg (5 Libras), ajuste do tamanho da mão/falanges para cinco posições diferentes, alça de proteção, acompanhado de maleta exclusiva para conservação e transporte. Registro na ANVISA/ministério da Saúde: 80443119003

De modo que, o sujeito avaliado permaneceu sentado em uma cadeira sem apoio para membros superiores, com a coluna ereta, membros inferiores em ângulo de 90° graus de flexão do joelho, e membro superior a ser avaliado com o ombro aduzido e em rotação neutra, cotovelo em 90° graus de flexão, antebraço em meia pronação (DIAS, 2010) e punho em posição neutra ou em até 30° graus de extensão (MATHIOWETZ et al. 1985). O dinamômetro foi posicionado na mão do membro superior a ser avaliado, de forma que o antebraço, sem apoio, continue sustentado a 90° graus de flexão do cotovelo. O avaliador sustentou levemente a extremidade inferior do dinamômetro durante a realização do teste (FESS, 1992)

6.4.9. Análise estatística

Os dados foram analisados usando o *software* estatístico GraphPad InStat 3 (Trial). A estatística descritiva foi utilizada por meio das medidas de tendência central (média aritmética) e de dispersão (desvio padrão). A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O tamanho da amostra foi estabelecido a partir de cálculos estatísticos do *power analysis* pelo software G*Power 3.1.9.4 levando em consideração os testes da família *f*, especificamente o *effect size* (variáveis espirométricas, antropométricas e hemodinâmicas) de valor 0.5, onde o intervalo de confiança foi de 95%, com *actual power* de 0,96, e erro probabilístico de 0.05. Os dados paramétricos foram apresentados por média e desvio padrão. Para as variáveis não paramétricas os dados foram distribuídos em frequência e percentual (qualidade do sono, ansiedade e depressão). O teste do qui-quadrado foi utilizado para analisar a distribuição dos medicamentos utilizados pelos participantes. Foi adotado um nível de significância de $p < 0,05$.

7. Resultados

Neste estudo foram selecionados um total de 41 voluntários (sendo 21 homens e 20 mulheres), divididos nos grupos GD+ (sem insuficiência de vitamina D) e GD- (com insuficiência de vitamina D). Na **tabela 1**, estão descritas as características dos voluntários da pesquisa, os parâmetros antropométricos, como idade, altura e peso se apresentaram semelhantes parecendo ser uma população homogênea.

Tabela 01 Variáveis Antropométricas

Variáveis	GD+ (n=24)	GD- (n=17)	p	ES
Composição Corporal				
Idade (anos)	72,43±11,05	72,73±10,43	0,94	-0,09
Peso (Kg)	64,25±16,20	56,33±9,72	0,11	0,59
Altura (m)	158,35±7,58	156,22±6,83	0,46	0,28
IMC (Kg/m ²)	25,44±5,17	23,05±3,41	0,15	0,46

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão e effect size: Idade em anos, Peso em kilogramas, Altura em metros e IMC = Índice de Massa Corpórea P <0,05 comparado basal no mesmo grupo.

Na **tabela 02**, foram observadas diferenças significativas entres os grupos, nos níveis séricos de vitamina D; porém nas variáveis hemodinâmicas, como: frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média apresentaram-se semelhantes e sem diferença estatística.

Tabela 02 Vitamina D e Variáveis Hemodinâmicas.

Variáveis	GD+ (n=24)	GD- (n=17)	p	ES
Vitamina D (ng/ml)	41±7,9	26±2,4	0.0001*	2,56*
Hemodinâmicas				
Frequência Cardíaca	74,56±10,83	79,36±10,21	0,21	0,09
PAS (mmHg)	146,44±23	148,57±16,08	0,59	-0,10
PAD (mmHg)	80,88±12,17	79,64±9,72	0,56	0,09
PAM (mmHg)	101,04±15,81	102,09±10,72	0,81	-0,07

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão. PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; PAM = Pressão Arterial Média; Corpórea P <0,05 comparado basal no mesmo grupo.

Na **tabela 03** foram descritas as variáveis da avaliação da função pulmonar através da espirometria, observamos que os índices CVF, VEF1, VEF1/CVF (%) e FEF25-75% não apresentaram diferença entre os grupos, demonstrando um nível semelhante de capacidade pulmonar de fluxo respiratório.

Tabela 03 Variáveis Espirométricas.

Variáveis	GD+ (n=24)	GD- (n=17)	p	ES
Espirometria				
CVF (L)	2,12 ± 0,69	1,65±0,62	0,10	0,71
VEF1 (L)	1,26±0,53	1,13±0,45	0,55	0,26
VEF1/CVF (%)	61±20	66±24	0,77	-0,22
FEF 25-75%	0,73±0,47	0,58±0,35	0,40	0,36

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão. CVF, capacidade vital forçada; VEF1, volume expiratório forçado em 1 segundo; VEF1/CVF, relação VEF1 para CVF.; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; PAM = Pressão Arterial Média; FC = Frequência Cardíaca; P <0,05 comparado basal no mesmo grupo.

Demonstram-se na **tabela 4**, os dados de modulação autonômica cardíaca, entre os grupos GD+ versus GD-. Não apresentando diferença

estatística nas variáveis do domínio do tempo RR, SDNN, RMSSD. Porém no domínio da frequência os índices de modulação simpática como LF e LF/HF (unidade normalizada) foram maiores para GD- em relação ao GD. Entretanto os índices de modulação vagal como HF% e 2UV foram menores no grupo GD- em relação ao grupo GD+. Não foi encontrada diferença nas variáveis 0V%, 1V% e 2LV% entre os grupos.

Tabela 4. Variáveis Autonômicas avaliadas no domínio do tempo, frequência e simbólica.

Variáveis	GD+ (n=24)	GD- (n=17)	p	ES
Domínio do tempo				
RR (ms)	857±145	835±148	0,64	0,15
pNN50	9,62±17,62	11,35±13,33	0,75	0,17
SDNN (ms)	32±31	44±25	0,18	-0,42
RMSSD (ms)	24±19	29±18	0,43	-0,27
Domínio da frequência				
VAR total (ms ²)	1,996±5,555	2,570±3,284	0,70	-0,12
LF (ms ²)	158±217	319±304	0,05	-0,60
HF (ms ²)	294±471	230±213	0,60	0,17
LF nu	44±18	58±19	0,01	-0,75
HF nu	56±18	42 ±19	0,01	0,75
LF/HF	1,01±0,65	1,90±1,41	0,01	-0,81
Análise simbólica				
0V%	27±17	38±18	0,07	-0,62
1V%	41±7	40±8	0,81	0,13
2LV%	9±7	6±6	0,34	0,46
2UV%	22±11	13±7	0,01	0,97

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão RR normais gravados em um intervalo de tempo, pNN50 Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms; SDNN, desvio padrão de todos os intervalos; RMSSD, raiz quadrada das diferenças sucessivas; LF, componente de baixa frequência; HF componente de alta frequência, 0V% sem variação, 1V% uma variação, 2V% duas variações, apresentados como média ± erro padrão; * p <0,05 GD+ versus GD-

Os valores referentes à atividade física semanal em minutos, são apresentados na **tabela 5**. O tempo de atividade física semanal em minutos, tempo sentado em minutos e equivalente metabólico através do *IPAQ: versão curta*, para os grupos GD+ e GD-, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para nenhum dos componentes específicos. O teste de caminhada de 6 minutos também não apresentou diferenças (figura 02).

Tabela 5 Nível de atividade física, força de pressão manual e teste de caminhada de 6 minutos nos grupos D+ e D-

Variáveis	GD+ (n=24)	GD- (N=17)	p
>150 min/sem	4	2	0,66
<150 min/sem	20	15	0,99
MET/sem	1,418±2,807	1,597±2,631	0,83
Atividade total/sem	79±120	75±99	0,91
Tempo sentado/min	5,46±2,87	6,11±3,72	0,53
TC6 (m)	382±169	358±40	0,57
FPM (kg/f)	23,63±6,43	23,05±3,41	0,27

GD+ = Grupo Vitamina D normal ou acima do esperado. GD- = Grupo Vitamina D abaixo do esperado. Os valores são apresentados como média ± desvio padrão. METs - equivalente metabólico da tarefa, em minutos por semana* P <0,05 comparado basal no mesmo grupo. * p valor da comparação do GD+ e GD- através do Teste T de Student.

Em seguida, a **Figura 02** apresenta os valores referentes ao o teste da caminhada de seis minutos (TC6M), nos referidos grupos GD+ e GD-, porém o número de participantes desse teste foi de 05 (cinco) participantes para cada grupo, visto que a maioria dos voluntários, não conseguiu realizar o teste ou se recusou; sendo que não houve diferença estatística entre eles.

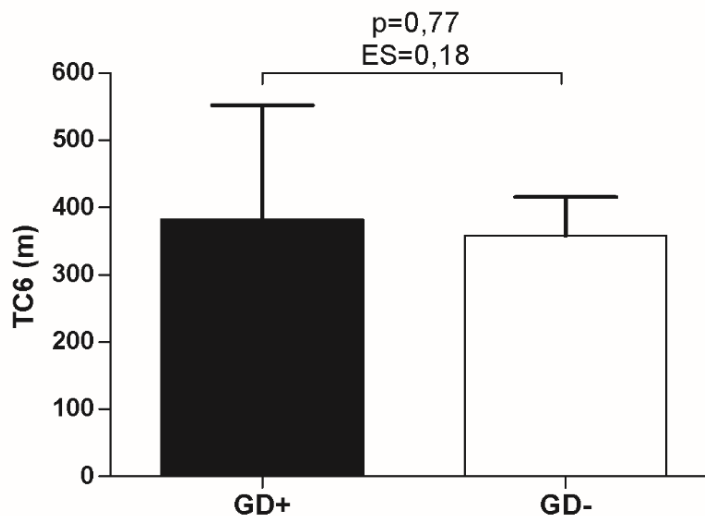


Figura 02 - Teste de caminhada de 6 minutos.

São apresentadas na **tabela 6** as variáveis de domínio pertinentes ao questionário de avaliação do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), sendo que Duração do sono e Qualidade do sono, apresentaram valores estatisticamente maiores para o GD+ em comparação ao GD-. O que mostrou-se relevante pois, a duração e qualidade do sono são fatores que quando diminuídos, podem colaborar com comorbidades de sono causa impacto negativo na função endócrina e metabólica, devido ao estado inflamatório e ativação simpática aumentados, o que pode induzir disfunção endotelial e maior risco cardiovascular; o mesmo não ocorreu com Qualidade subjetiva do sono, Latência do sono, Eficiência do sono, Distúrbios do sono, Uso de medicação para dormir e Sonolência Diurna, que podem contribuir para causa ou diminuição da concentração, déficits cognitivos permanentes, aumento do risco de obesidade;

Tabela 6. Variáveis da Qualidade do Sono.

Variável	Categoria	GD+ (n=24)		GD- (n=17)		χ^2
		N	%	N	%	
Qualidade subjetiva do sono	Muito boa	1	4%	1	6%	0,56
	Boa	17	71%	9	53%	
	Ruim	4	17%	6	35%	
	Muito ruim	2	8%	1	6%	
Latência do sono	< = 15 min	13	54%	5	29%	0,29
	16 a 30 min	1	4%	1	6%	
	31 a 60 min	6	25%	4	24%	
	> 60 min	4	17%	7	41%	
Duração do sono	> 7 horas	12*	50%	1	6%	0,02
	6-7 horas	6	25%	6	35%	
	5-6 horas	4	17%	6	35%	
	< 5 horas	2	8%	4	24%	
Eficiência do sono	> 85%	11	46%	5	29%	0,66
	75 - 84%	8	33%	6	35%	
	65-74%	2	8%	3	18%	
	<65%	3	13%	3	18%	
Distúrbios do sono	Nenhum	1	4%	0	0%	0,56
	menos de 1 X/sem	8	33%	4	24%	
	1 a 2 X/sem	13	54%	8	47%	
	3X sem	2	8%	4	24%	
Uso de medicação para dormir	Nenhum	20	83%	14	82%	0,85
	menos de 1 X/sem	2	8%	0	0%	
	1 a 2 X/sem	0	0%	0	0%	
	3X sem	2	8%	3	18%	
Sonolência Diurna	Nenhuma	8	33%	3	18%	0,31
	Pequena	8	33%	4	24%	
	Moderada	7	29%	7	41%	
	Muita	1	4%	3	18%	
Qualidade do sono	Boa	5*	21%	0	0%	0,04*
	Ruim	16	67%	9	53%	
	Distúrbio do sono	3	13%	8	47%	

GD+ = Grupo Vitamina D normal ou acima do esperado. GD- = Grupo Vitamina D abaixo do esperado. χ^2 = **qui quadrado**. Os valores são apresentados em número total e porcentagem %. Para a comparação entre os grupos foi usado o Teste t não pareado ou exato de Fisher ou qui-quadrado. * P <0,05 comparado entre os grupos

A pontuação para ansiedade e depressão na **tabela 7** são provenientes dos inventários de Beck para cada situação patológica respectiva, eles não apresentaram diferença estatística entre os GD+ e GD- para nenhum dos componentes específicos. Porém, ao analisarmos os valores absolutos, notamos que para ansiedade, o GD- apresenta o dobro de classificação grave em relação

ao GD+; enquanto para depressão o GD- apresenta o quadruplo classificação grave em relação ao GD+.

Tabela 7. Variáveis de Ansiedade e Depressão

Variável	Categoria	GD+ (n=24)		GD- (n=17)		p
		N	%	N	%	
BAI	Mínimo (0-10)	16	67	9	53	0,78
	Leve (11-19)	4	17	3	18	
	Moderada (20-30)	2	8	1	6	
	Grave (31-63)	2	8	4	23	
BDI	Ausência (0-9)	10	42	3	18	0,85
	Leve-moderada (10-18)	8	33	5	29	
	Moderado-Grave (19-29)	4	17	1	6	
	Grave (30-63)	2	8	8	47	

GD+ = Grupo Vitamina D normal ou acima do esperado. GD- = Grupo Vitamina D abaixo do esperado. **BAI** – Inventário de Ansiedade de Beck. **BDI** - Inventário de Depressão de Beck. Para as variáveis não paramétricas os dados foram distribuídos em frequência e percentual. Para a comparação entre os grupos foi usado o Teste t não pareado ou qui-quadrado. * p <0,05 GD+ versus GD-.

8. Discussão

O presente estudo teve como finalidade avaliar a relação entre o nível sérico de vitamina D, a função pulmonar, autonômica, hemodinâmica, qualidade do sono, variáveis de ansiedade e depressão, força muscular e nível de atividade física em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Os achados deste estudo foram que, embora os níveis de vitamina D, não tenham influenciado as variáveis antropométricas, espirométricas e hemodinâmicas, o grupo com deficiência de vitamina D apresentou pior modulação autonômica e pior qualidade do sono em relação ao grupo sem deficiência de vitamina D. Isto foi evidenciado por uma menor modulação simpática vista no grupo GD+ demonstrado pelo menor balanço simpato-vagal e pelo aumento da modulação vagal evidenciado pelo índice 2UV. Este achado foi independente dos níveis de atividade física pois no nosso estudo os pacientes apresentaram nível de atividade física, força de pressão manual e capacidade cardiorrespiratória semelhantes.

Devido à situação das tosses crônicas, fluxo aéreo ruim, ciclo de inspiração e expiração incompleto ou fragmentado, o balanço autonômico, mostrou-se prejudicado, elevando nossa preocupação com as comorbidades e continuidade sequencial de mortalidade por causas cardíacas, sendo conhecido que a disfunção autonômica cardíaca engloba vários transtornos múltiplos e, pode estar associada ao aumento da incidência de doenças cardiovasculares em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (van GESTEL et al.2010). Além disso, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca está associada à mortalidade cardiovascular em várias condições (THAYER et al.2010). Um estudo demonstrou que as doenças cardiovasculares podem ser responsáveis pelo

maior número de hospitalizações, bem como 25% de mortalidade nesses pacientes (CHOUDHURY et al.2014).

Com relação as variáveis espirométricas não foram encontradas diferenças entre os dois grupos, fato que nos chamou atenção, nos aspectos, homogeneidade da amostra, visto que as idades eram próximas, os níveis de vitamina D, também eram próximos da linha limítrofe que separava o nível recomendado do nível deficiente. Corroborando com nosso estudo, KUNISAKI et al. não encontraram associação entre o nível da vitamina D e o risco de exacerbações agudas em uma coorte de 973 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (KUNISAKI et al. 2012). Um estudo de coorte prospectivo de HOLMGAARD et al. relatou que o nível de vitamina D em 462 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica não estava associado à mortalidade (HOLMGAARD et al. 2013). Da mesma forma, um estudo de 182 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica moderada a muito grave mostrou que a suplementação em altas doses não reduziu a incidência de exacerbações, embora possa reduzir exacerbações em participantes com grave deficiência de vitamina D (LEHOUCK et al. 2012).

Um estudo (YUMRUTEPE T et al. 2015) demonstrou que a função pulmonar (CVF, VEF1, VEF1/CVF, DLCO, TLC) foi significativamente menor em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica com deficiência de vitamina D do que em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica sem deficiência de vitamina D e os níveis de 25 (OH) D correlacionaram-se positivamente com CVF, VEF1, PImáx e TLC. Adicionalmente, JANSSENS et al. 2010 verificaram que os níveis séricos circulantes de 25-OHD se correlacionam significativamente com o VEF1 no subgrupo doença pulmonar obstrutiva crônica (Pearson $r=0,28$,

$p < 0,0001$), não havendo correlação com o VEF1 no subgrupo de fumantes saudáveis. Os níveis médios de 25-OHD também diferiram significativamente entre pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e fumantes saudáveis (19.968,2 ng/ml em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica vs 24.668,7 ng/ml em fumantes saudáveis; $p < 0,0001$). No geral, esses dados indicaram claramente que níveis reduzidos de 25-OHD estão correlacionados com a gravidade da doença pulmonar obstrutiva crônica (JANSSENS et al. 2010).

Diferentemente de nosso estudo, um recente estudo de coorte grande mostrou uma associação entre baixos níveis de vitamina D e presença e gravidade da depressão, sugerindo a possibilidade de que a hipovitaminose D indique uma susceptibilidade biológica subjacente à depressão (MILANESCHI et al. 2014). Porém a maioria dos estudos, relacionados foram realizados em países de clima frio, que são notoriamente menos banhados pela luz solar e tem maiores índices de depressão e ansiedade populacional.

Adicionalmente a qualidade do sono geral assim como a duração do sono, foram melhores para o para o GD+ em comparação ao GD-. Uma meta-análise discutiu a relação entre deficiência de vitamina D e distúrbios do sono, incluindo má qualidade do sono, curta duração do sono e sonolência. No geral, os resultados mostraram que os níveis séricos de 25 (OH) D estavam inversamente associados a um risco aumentado de distúrbios do sono (GAO et al. 2018). Ainda outro estudo realizou um pequeno experimento em que suplementaram indivíduos com 1.200 UI/dia ou 50.000 UI/semana de vitamina D e encontraram melhor latência do sono ($P = 0,019$) e maior duração do sono ($P = 0,012$) (HUANG et al 2013).

Outra hipótese explorada no nosso estudo foi o possível papel da vitamina D na força muscular. Nosso estudo não conseguiu mostrar que há diferença entre os grupos com deficiência em vitamina D e os grupo que tem nível normal de vitamina D.

O estudo de FORLI et al. os níveis de vitamina D correlacionaram-se positivamente com o teste de preensão manual e o pico de torque de flexão e extensão do joelho a 90° em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, relataram que a vitamina D influencia a função muscular em pacientes com doença pulmonar avançada (FORLI et al. 2009). Porém a associação observada entre o nível da vitamina D e a doença pulmonar obstrutiva crônica pode ser devida à causa inversa como a pessoa com doença pulmonar obstrutiva crônica é mais propensa à deficiência de vitamina D por várias razões: o comprometimento físico leva à redução da atividade ao ar livre; velhice que está associada com baixo nível vitamínico; tratamento com glicocorticóides induzindo catabolismo da vitamina D; e desnutrição (MOSCHELLA 2003).

9. Conclusão

Este estudo concluiu que o nível de vitamina D, interfere de forma positiva, no balanço autonômico e na qualidade do sono, visto que o papel da mesma, interfere diretamente em fatores pró inflamatórios, que obstruem a passagem de fluxo aéreo, que prejudicado, tem uma redução da sensibilidade barorreflexa, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, redução da arritmia sinusal respiratória e aumento na atividade nervosa simpática muscular. Porém, o nível sérico de vitamina D não foi um fator preponderante nas variáveis pulmonares (provavelmente pela aproximação dos níveis entre os pacientes), força de preensão palmar e não demonstrou interferir nos níveis de ansiedade e depressão.

Porém, mais pesquisas são necessárias para que todas as interações envolvidas no complexo sistema cardiorrespiratório, com a fisiopatologia da doença pulmonar obstrutiva crônica e a vitamina D. Para que de modo mais assertivo, as recomendações clínicas possam advir com maior qualidade individual ao paciente, alavancando seu tratamento do portador de doença pulmonar obstrutiva crônica.

Referências

ABRAMS, R. M. **Sleep deprivation** *obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2015.

Adams J. S. Hewison M., **Extrarenal expression of the 25- hydroxyvitamin D-1-hydroxylase**. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 523, no. 1, pp. 95–102, 2012.

Adams JS, Hewison M **Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity**. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4: 80–90. (2008)

Adeloye D, Chua S, Lee C. **Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis**. *Journal of global health* 2015; 5(2): 020415.

Afzal S, Lange P, Bojesen SE. **Plasma 25-hydroxyvitamin D, lung function and risk of chronic obstructive pulmonary disease**. *Thorax* 2014; 69: 24–31.

Agarwal SK, Heiss G, Barr RG. **Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study**. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:414–22.

Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. **Nighttime symptoms: a forgotten dimension of COPD**. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):183-94.

Agusti A., Calverley P.M., Celli B, **Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort**, *Respir. Res.* 11 (2010) 122.

Akturk F, Biyik I, Kocas C, et al. **The role of electrocardiography in evaluation of severity of chronic obstructive pulmonar disease in daily clinical practice**. *Tuberk Toraks* 2013;61(1):38-42. Doi: 10.5578/tt.4101

Al Ghobain M, Alhamad EH, Alorainy HS, Al Kassimi F, Lababidi H, Al-Hajjaj MS. **The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Riyadh, Saudi Arabia: a BOLD study**. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19(10): 1252-7.

Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, et al. **The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development**. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:662.

Amer M, Qayyum R. **Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in symptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006)**. *Am J Cardiol*. 2012;109(2):226-30.

American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit. **Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality**. 2013. <https://www.lung.org/assets/documents/research/copd-trend-report.pdf> (accessed 14 October 2018).

American Thoracic Society Foundation. **The Global Burden of Lung Disease**. 2014. <http://foundation.thoracic.org/news/global-burden.php> (accessed 14 October 2018).

Annweiler C., Allali G., Allain P. Et al., “**vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review**,” *European Journal of Neurology*, vol. 16, no. 10, pp. 1083–1089, 2009.

ARMSTRONG D.J, MEENAGH GK, BICKLE I, LEE AS, CURRAN ES, FINCH MB: **Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia**. *Clin Rheumatol* 26: 551-554, 2007.

Atlantis E., Fahey P., Cochrane B., et al., **Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis**, *Chest* 144 (3) (2013) 766e777.

Aurora, R.N.; Kim, J.S.; Crainiceanu, C.; O’Hearn, D.; Punjabi, N.M. **Habitual sleep duration and all-cause mortality in a general community sample**. *Sleep* 2016, 39, 1903.

Avidan, A.Y.; Fries, B.E.; James, M.L.; Szafara, K.L.; Wright, G.T.; Chervin, R.D. **Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes**. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005, 53, 955–962.

BAEVSKY, R.; BERSENEVA, A. **Methodical recommendations use Kardivar system for determination of the stress level and estimation of the body adaptability** Standards of measurements. 2008.

Bandelow, B.; MICHAELIS, S.; WEDEKIND, D. **Treatment of anxiety disorders**. *Dialogues in clinical neuroscience*, v. 19, n. 2, p. 93–107, 2017.

Barnes P.J., **Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs**, *plos Med.* 7 (3) (2010) e1000220.

Barnes PJ (2010) **Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effects beyond the Lungs**. *Plos Med* 7(3): e1000220

BARROSO, R. *Et al.* **Effect of exercise training in heart rate variability, anxiety, depression, and sleep quality in kidney recipients: A preliminary study**. *Journal of Health Psychology*, 2016.

BECK, A. T. *Et al.* Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General*

Psychiatry, 4, 561-571. **The Journal of the Royal College of General Practitioners**, 1969.

BECK, A. T.; STEER, R. A.; BROWN, G. K. Manual for the Beck Depression Inventory-II. **San Antonio, TX: Psychological Corporation**, 1996.

Bhaskar, S.; Hemavathy, D.; Prasad, S. **Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities**. *J. Fam. Med. Prim. Care* **2016**, 5, 780–784.

BLACK LJ, JACOBY P, ALLEN KL, TRAPP GS, HART PH, BYRNE SM, MORI TA, BEILIN LJ, ODDY WH: **Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adult males**. *Aust N Z J Psychiatry* 48: 464-471, 2014.

Black PN, Scragg R. **Relationship between serum 25- hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey**. *Chest* 2005; 128(6):3792e8.

BOLD. **Burden of Obstructive Lung Disease Initiative** Webpage, published by Imperial College London. [Http://www.boldstudy.org/](http://www.boldstudy.org/) (accessed 14 October 2018).

Bonakdaran S, Varasteh AR. **Correlation between serum 25 hydroxy vitamin D3 and laboratory risk markers of cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients**. *Saudi Med J*. 2009;30(4):509-14.

Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. **Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice**. *Endocr Rev*. 2008;29(6):726-76.

Buell JS, Dawson-Hughes B. **Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D"ecline?** *Mol. Aspects. Med*29(6), 415-422 (2008).

Buist AS, mcburnie MA, Vollmer WM. **International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study**. *Lancet* 2007; **370**(9589): 741-50.

Bulathsinghala, P.; Syrigos, K.N.; Saif, M.W. **Role of Vitamin D in the Prevention of Pancreatic Cancer**. *J. Nutr. Metab.* 2010, 2010, 721365.

Burtin C, Riet G T, Puhan M A, Waschki B. **Handgrip weakness and mortality risk in COPD: a multicentre analysis**. *Thorax* 2016; 71: 86–87.

Buyse, D.J.; Monk, T.H.; Berman, S.R.; Kupfer, D.J. **The pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research**. *Psychiatry Res*. 1989, 28, 193–213.

BYSTRITSKY, A.; KRONEMYER, D. **Stress and Anxiety: Counterpart Elements of the Stress/Anxiety Complex**. *Psychiatric Clinics of North America*, v. 37, n. 4, p. 489–518, 1 dez. 2014.

Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S *et al.* (2006). **Epidemic influenza and vitamin D.** *Epidemiol Infect* 134, 1129–1140.

Carrasco-Sosa S, Gaitán-González MJ, González-Camarena R, Yáñez-Suárez O. **Baroreflex sensitivity assessment and heart rate variability: relation to maneuver and technique.** *Eur J Appl Physiol.* 2005;95(4):265-75

Cashman K. D., **“A review of vitamin D status and CVD,”**Proceedings of the Nutrition Society, vol. 73, no. 1, pp. 65–72, 2014.

Castaldi PJ, San José Estépar R, Mendoza CS, et al. **Distinct quantitative computed tomography emphysema patterns are associated with physiology and function in smokers.** *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1083.

CASTRO, Luiz Claudio Gonçalves de. **O Sistema Endocrinológico Vitamina D.** *Arq Bras Endocrinol Metab*, Brasília, p.566-573 , 2011.

Chan, C.T.; Levin, N.W.; Chertow, G.M.; Larive, B.; Schulman, G.; Kotanko, P.; **The Frequent Hemodialysis Network Daily Trial Group. Determinants of cardiac autonomic dysfunction in ESRD.** *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 1821–1827.

Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, fitzgerald JM. **Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(8): 631-9.

Choudhury G., Rabinovich R., macnee W., **Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease.** *Clinics in chest medicine* 35(1) (2014) 101-130.

Chowdhury R., Kunutsor S., Vitezova A., **Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies,** *British Medical Journal*, vol. 348, Article idg1903, 2014.

Cohen S., Nathan J. A., and Goldberg A. L., **Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies,** *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 14, no. 1, pp. 58–74, 2014.

Colten, H.R.; Altevogt, B.M. **Sleep disorders and sleep deprivation: An unmet public health problem.** *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2008, 47, 473–474.

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

Cooke CR, Joo MJ, Anderson SM, et al. **The validity of using ICD-9 codes and pharmacy records to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *BMC Health Serv Res* 2011; **11**: 37.

Coolen J, Mathieu C, Decramer M, Lambrechts D: **Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene.** *Thorax* 2010, **65**:215–220.

Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. **Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease.** *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17 Suppl 1:S21-8.

Costa E. M., Blau H. M., and Feldman D., **1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells,** *Endocrinology*, vol. 119, no. 5, pp. 2214–2220, 1986.

Curkendall S.M., Jones J.K., Lanes S., Stang M.R., Goehring E., She D., **Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada: cardiovascular disease in COPD patients,** *Annals of epidemiology* 16(1) (2006) 63-70.

Dahl, R. E. **The regulation of sleep and arousal: Development and psychopathology.** *Dev. Psychopathol.* 1996,

De Novellis, V.; Loffreda, A.; Vitagliano, S. **Effects of dietary vitamin D deficiency on the cardiovascular system.** *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1994, **83**, 125–144

Denguezli M, Daldoul H, Harrabi I. **COPD in Nonsmokers: Reports from the Tunisian Population- Based Burden of Obstructive Lung Disease Study.** *Plos one* 2016; **11**(3): e0151981.

Dimeloe S, Hawrylowicz C **A direct role for vitamin D-binding protein in the pathogenesis of COPD?** *Thorax* 2011;**66**:189-190.

Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B. **Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the epicron Cohort.** *Plos one* 2018; **13**(2): e0193143.

Dobak J, Grzybowski J, Liu FT, Landon B, Dobke M **1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases collagen production in dermal fibroblasts.** *J Dermatol Sci* 8: 18–24. (1994)

Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. **Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study.** *The Lancet Respiratory medicine* 2013; **1**(8): 599- 609.

Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. **An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of**

chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693-718.

Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA. **Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance.** *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(12): 1384-94.

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

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

Estépar RS, Kinney GL, Black-Shinn JL, et al. **Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications.** *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:231.

Eyles DW, Smith S, Kinobe R, **Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain.** *J. Chem. Neuroanatomy* 29(1), 21-30 (2005).

Eyles, D.W.; Liu, P.Y.; Josh, P.; Cui, X. **Intracellular distribution of the vitamin d receptor in the brain: Comparison with classic target tissues and redistribution with development.** *Neuroscience* 2014, 268, 1.

Fess E. E. Grip strength. In: Casanova JS. **Clinical Assessment Recommendations. 2nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists,** 1992:41-45

FIGUEROA-FANKHANEL, F. **Measurement of stresspsychiatric Clinics of North America,** 2014. For the diagnosis, management and prevention of COPD 2019

Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. **Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the copdgene Study.** *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(4): 414-20.

Forli L, Bjortuft O, Boe J. **Vitamin D status in relation to nutritional depletion and muscle function in patients with advanced pulmonary disease.** *Exp Lung Res* 2009;35(6):524e38.

Forli L, Halse J, Haug E, et al. **Vitamin D deficiency, boné mineral density and weight in patients with advanced pulmonar disease.** *J Intern Med* 2004;256(1):56e62.

Fragala M S, Alley D E, Shardell M D, **Comparison of handgrip and leg extension strength in predicting slow gait speed in older adults.** *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 144–150.

Franco CB, Paz-Filho G, Gomes PE, et al. **Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D.** *Osteoporos Int* 2009;20(11):1881e7.

Fried L. P., Tangen C. M., Walston J., **Frailty in older adults: evidence for a phenotype,”** *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 56, no. 3, pp. M146–M156, 2001.

Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. **Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis.** *Thorax.* 2004;59(7):574–580.

Gao, Q.; Kou, T.; Zhuang, B.; Ren, Y.; Dong, X.; Wang, Q. **The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Nutrients* 2018, 10, 1395

Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. **Frequency of Hoover's sign in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Int J Clin Pract* 2006; 60:514.

Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Galera R, et al. **Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in COPD.** *Chest.*2012; 142(2): 338–346. PMID: 22281798

Gay PC. **Chronic obstructive pulmonary disease and sleep.** *Respir Care.* 2004;49(1):39-51; discussion 51-2.

Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, **Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study.** *Lancet* 2011; 378:991.

Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, de BJ, Rabinovich RA, Raste Y, et al. **Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review.** *Thorax.*2014; 69(8): 731–739. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204763 PMID: 24558112

Ginde A. A, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. **Association between sérum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.** *Arch Intern Med* 169: 384–90. (2009)

Global Burden of Disease Study Collaborators. **Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.** *Lancet* 2015; 385(9963): 117-71.

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for **Asthma Management and Prevention, Updated 2019**. (Accessed on July 16, 2019).

Global Initiative for Chronic Lung Disease. **Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (2019) [homepage on the Internet]**. Available at: <http://www.Goldcop.com/Guidelineitem.asp>.

Global Initiative for Chronic Lung Disease. **Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (2018) [homepage on the Internet]**. Available at: <http://www.Goldcop.com/Guidelineitem.asp>.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – **GOLD [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD - Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2014**.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD. Global strategy
Godoy RF. **Ansiedade, depressão e desesperança em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica**. Estudos e Pesquisas em Psicologia. 2013; 13:1089-102

Goldberger, J.J.; Cain, M.E.; Hohnloser, S.H.; Kadish, A.H.; Knight, B.P.; Lauer, M.S.; Maron, B.J.; Page, R.L.; Passman, R.S.; Siscovick, D.; **American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. 2008, 118, 1497–1518**.

GOLDSTEIN, A.; WALKER, M. **The Role of Sleep in Emotional Brain Function SSRN**. Ann of Intern Med. 2014

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

GOLDSTEIN-PIEKARSKI, A. N. **Sex, sleep deprivation, and the anxious brain**. Journal of Cognitive Neuroscience, 2018.

Goodwin R.D., Lavoie K.L., Lemeshow A.R., **Depression, anxiety, and COPD: the unexamined role of nicotine dependence, Nicotine Tob. Res. 14 (2) (2012) 176e183**.

Grandner, M.A.; Jackson, N.; Gerstner, J.R.; Knutson, K.L. **Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample**. Appetite 2013, 64, 71–80.

Grandner, M.A.; Jackson, N.; Gerstner, J.R.; Knutson, K.L. **Sleep symptoms associated with intake of specific dietary nutrients**. J. Sleep Res. 2014, 23, 22.

Grossman P, Wilhelm FH, Spoerle M. **Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control and daily activity.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(2):728-34

Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. **The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA.** *Clinicoeconomics and outcomes research : CEOR* 2013; 5: 235-45.

Gudmundsson G., Gislason T., Janson C., **Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: a multicentre study in the Nordic countries,** *Respir. Med.* 100 (1) (2006) 87e93.

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

Gunduz, S.; Kosger, H.; Aldemir, S.; Akcal, B.; Tevrizci, H.; Hizli, D.; Celik, H.T. **Sleep deprivation in the last trimester of pregnancy and inadequate vitamin D: Is there a relationship?** *J. Chin. Med. Assoc.* 2016, 79,

Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. **Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis.** *Eur Respir J* 2006; 28(3): 523-32.

Han MK, Agusti A, Calverley PM. **Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD.** *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:598.

Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D. **GOLD 2011 disease severity classification in copdgene: a prospective cohort study.** *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(1): 43-50

Harkness LM, Kanabar V, Sharma HS. **Pulmonary vascular changes in asthma and COPD.** *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29:144.

Hegerl U., Mergl R., **Depression and suicidality in COPD: understandable reaction or independent disorders?** *Eur. Respir. J.* 44 (3) (2014) 734e743.

Henoch I, Strang S, Lofdahl C G, Ekberg-Jansson A. **Healthrelated quality of life in a nationwide cohort of patients with COPD related to other characteristics.** *Eur Clin Respir J* 2016; 3: 31459.

Hersh CP, Washko GR, Estépar RS. **Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD.** *Respir Res* 2013; 14:42.

Hill K, Gardiner P, Cavalheri V, Jenkins S, Healy G. **Physical activity and sedentary behaviour: applying lessons to chronic obstructive pulmonary disease.** *Intern Med J.*2015; 45(5): 474–482. Doi: 10.1111/imj.12570 PMID: 25164319

Hirani V., Cumming R. G., Naganathan V., **Associations between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and multiple health conditions, physical performance measures, disability, and all-cause mortality: the concord health and ageing in men project**, *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 62, no. 3, pp. 417–425, 2014.

Hirshkowitz, M.; Whiton, K.; Albert, S.M.; Alessi, C.; Bruni, O.; DonCarlos, L.; Hazen, N.; Herman, J.; Katz, E.S.; Kheirandish-Gozal, L. **National sleep foundation's sleep time duration recommendations: Methodology and results summary**. *Sleep Health* 2015, 1, 40–43.

Holick M. F., **“Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease,”** *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 80, no. 6, supplement, pp. 1678S–1688S, 2004.

Holick, M.F.; Chen, T.C. Vitamin d deficiency: **A worldwide problem with health consequences**. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87, 1080S.

Holmgaard DB, Mygind LH, Titlestad IL, Madsen H, Fruekilde PBN, **Serum Vitamin D in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease Does Not Correlate with Mortality – Results from a 10-Year Prospective Cohort Study**. *PLOS ONE* 8(1): (2013)

Hoyert DL, Xu JQ. **Deaths: preliminary** data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2011; 61(6): 1-65.

Hublin, C.; Kaprio, J.; Partinen, M.; Koskenvuo, M. **The epidemiology of narcolepsy in Finland**. *Duodecim Lääketieteellinen Aikakauskirja* 2007, 30, 1141–1147. (In Finnish)

Hughes DA, Norton R. **Vitamin D and respiratory health**. *Clin Exp Immunol* 2009;158(1):20e5.

Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. **Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease**. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(5): 369- 74.

Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. **Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene**. *Thorax* 2010;65(3):215e20.

Janssens W, Lehouck A, Carremans C, Bouillon R, Mathieu C, Decramer M. **Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease**. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:630-6.

Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. **Potential misclassification of causes of death from COPD**. *Eur Respir J* 2006; 28(4): 781-5.

Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving HH, Rossing P. **Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes.** *Diabetes Care.* 2011;34(5):1081-5.

Jones, B.E. **Neurobiology of waking and sleeping.** *Handb. Clin. Neurol.* 2011, 98, 131–149.

Kalueff AV, Tuohimaa P. **Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition.** *Curr. Opin. Clin Nutr. Metab.Care* 10(1), 12-19 (2007).

Kerkhof, G.A. **Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands.** *Sleep Med.* 2017, 30, 229–239.

Kesimer M, Ford AA, Ceppe A. **Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis.** *N Engl J Med* 2017; 377:911.

Kessler R, Partridge MR, Miravittles M. **Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study.** *Eur Respir J* 2011; 37:264.

Kim H. C, Mofarrahi M, Hussain SNA. **Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008; 3:637-58.

Kim V., Crapo J, Zhao H, et al. **Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in copd gene.** *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12(3): 332-9.

Kneip, C.F.; Mallet, R.T.; Williams, A.G.; Hamdan, M.H.; Smith, M.L. **Vagal modulation of heart rate variability during atrial fibrillation in pigs.** *Exp. Bil. Med. (Maywood)* 2010, 235, 1007–1014.

Kuempel ED, Wheeler MW, Smith RJ, et al. **Contributions of dust exposure and cigarette smoking to emphysema severity in coal miners in the United States.** *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:257.

Kunadian V., Ford G. A., Bawamia B., Qiu W., jmanson. E, **Vitamin D deficiency and coronary artery disease: A review of the evidence,** *American Heart Journal*, vol. 167, no. 3, pp. 283–291, 2014.

Kunisaki K. M., Dennis E., Niewoehner, Connett J. E., **Vitamin D Levels and Risk of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Prospective Cohort Study**, Vol. 185, No. 3 | Feb 01, 2012

Kunisaki K.M., Niewoehner D.E., Singh R.J. **Connett Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study**, *European Respiratory Journal* Feb 2011, 37 (2) 238-243;

La Rovere, M.T.; Pinna, G.D.; Maestri, R.; Mortara, A.; Capomolla, S.; Febo, O.; Ferrari, R.; Franchini, M.; Gnemmi, M.; Opasich, C.; **Short-term heart rate**

variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. 2003, *107*, 565.

Laberge, L.; Gagnon, C.; Dauvilliers, Y. **Daytime sleepiness and myotonic dystrophy.** *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013, 13, 340.

Lacasse Y., Rousseau L., Maltais F., **Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease,** *J. Cardiopulm. Rehabil.* 21 (2) (2001) 80e86.

Lamprecht B, mcburnie MA, Vollmer WM. **COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study.** *Chest* 2011; 139:752.

Lange P, Celli B, Agusti A. **Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *N Engl J Med* 2015; **373**(2): 111-22.

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

Lauer, M.S. **Autonomic function and prognosis.** *Cleve Clin. J. Med.* 2009, *76*, S18–S22

Lee J. H., Gadi R., Spertus J. A., Tang F., O’Keefe J. H., **Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction,** *The American Journal of Cardiology*, vol. 107, no. 11, pp. 1636–1638, 2011.

Lee J.H., O’Keefe J.H. Bell ,D., Hensrud D. D.,.Holick M. F **Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor?** *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 52, no. 24, pp. 1949–1956, 2008.

Lee W J, Peng L N, Chiou S T, Chen L K. **Relative handgrip strength is a simple indicator of cardiometabolic risk among middle-aged and older people: a nationwide population-based study in Taiwan.** *PLOS ONE* 2016; 11: e0160876.

Lemyze M, Bart F. **Hoover sign.** *CMAJ* 2011; 183:E133.

Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. **Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep.** *Thorax.* 2009;64(2):133-8.

Li J, Agarwal SK, Alonso A. **Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.** *Circulation* 2014; 129:971–80.

Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. **Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure.** *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):387-92.

Liu JX, Xiang J, Bu RF, Wu WJ, Shen H, Wang XJ. **Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is negatively related to carotid artery intima-media thickness in type 2 diabetic patients.** *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2012;40(2):115-9.

Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ (2006) **Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data.** *Lancet* 367: 1747–57.

Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. **Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections.** *Eur Respir J* 2006; 27(2): 397-412.

Lozano R, Naghavi M, Foreman K. **Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.** *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.

Marino DM, Marrara KT, Di Lorenzo VAP, Jamami M. **Teste de caminhada de seis minutos na doença pulmonar obstrutiva crônica com diferentes graus de obstrução.** *Rev Bras Med Esporte.* 2007;13(2):103-6.

Marrone O, Salvaggio A, Insalaco G. **Respiratory disorders during sleep in chronic obstructive pulmonary disease.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(4):363-72

Marx S. J., Liberman U. A., and Eil C., “**Calciferols: actions and deficiencies in action,**” *Vitamins & Hormones*, vol. 40, pp. 235–308, 1983.

Massa, J.; Stone, K.L.; Wei, E.K.; Harrison, S.L.; Barrett-Connor, E.; Lane, N.E.; Paudel, M.; Redline, S.; Ancoli-Israel, S.; Orwoll, E. **Vitamin D and actigraphic sleep outcomes in older community-dwelling men: The mros sleep study.** *Sleep* 2015, 38, 251–257.

Mathers CD, Loncar D. **Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030.** *Plos Med* 2006; 3(11): e442.

Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira C. **Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil.** *Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde.* 2001; Volume 6 n.2 p.5-12.

Maurer J, Rebbapragada V, Borson S. **Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs.** *Chest* 2008; 134(4 Suppl): 43S-56S.

Maurer J., Rebbapragada V., Borson S., **Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs**, *Chest* 134 (4 Suppl) (2008) 43se56s.

Mazzucco A., Medeiros W.M., Sperling M.P.R., Souza A.S. de, Alencar M.C.N., Arbex F.F., Neder J.A., Arena R., Borghi-Silva A., **Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients**, *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 10 (2015) 1651.

Mccarty, D.E.; Chesson, A.L., Jr.; Jain, S.K.; Marino, A.A. **The link between vitamin d metabolism and sleep medicine**. *Sleep Med. Rev.* 2014, 18, 311–319.

Mccarty, D.E.; Reddy, A.; Keigley, Q.; Kim, P.Y.; Marino, A.A. **Vitamin D, race, and excessive daytime sleepiness**. *J. Clin. Sleep Med.* 2012, 8, 693–697.

Mcdonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. **Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease**. *N Engl J Med* 2011; **365**(17): 1567-75.

Mejza F, Gnatiuc L, Buist AS,. **Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study**. *Eur Respir J* 2017; 50.

Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. **25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population**. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1629–1637. Doi:10.1001/archinte.168.15.1629

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

Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR. **Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study**. *Lancet* 2005; 366(9500): 1875-81.

Mheid I. Al, Patel R. S., Tangpricha V., Quyyumi A. A., **Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid?** *European Heart Journal*, vol. 34, no. 48, pp. 3691–3698, 2013.

Milaneschi, Y., Hoogendijk, W., Lips, P. *Et al.* **The association between low vitamin D and depressive disorders**. *Mol Psychiatry* 19, 444–451 (2014) doi:10.1038/mp.2013.36

Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P.v., Van Der Grinten C., Gustafsson P., **Standardisation of spirometry**, *European respiratory journal* 26(2) (2005) 319-338.

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

Miravittles M, Soriano J B, Garcia-Rio F, **Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities.** *Thorax* 2009; 64: 863–868.

Moschella, Carla. **"National Kidney Foundation develops practice guidelines for chronic kidney disease."** *JAAPA-Journal of the American Academy of Physicians Assistants*, Mar. 2003, p. 17

Moy ML, Teylan M, Danilack VA, Gagnon DR, Garshick E. **An index of daily step count and systemic inflammation predicts clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease.** *Ann Am Thorac Soc.*2014; 11(2): 149–157.

Moy ML, Teylan M, Weston NA, Gagnon DR, Garshick E. **Daily step count predicts acute exacerbations in a US cohort with COPD.** *Plos One.*2013; 8(4): e60400.

Mozos, I.; Marginean, O. **Links between vitamin d deficiency and cardiovascular diseases.** *Biomed Res. Int.* 2015, 2015, 109275.

Murray C.J., Lopez A.D., **Measuring the global burden of disease**, *N. Engl. J. Med.* 369 (5) (2013) 448e457.

Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K. **The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors.** *JAMA* 2013; 310(6): 591-608.

Murray CJ, Lopez AD. **Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study.** *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-504.

Ng L, Whye C, Mackney J, Jenkins S, Hill K. **Does exercise training change physical activity in people with COPD? A systematic review and meta-analysis.** *Chron Respir Dis.*2012; 9(1): 17–26. Doi: 10.1177/1479972311430335 PMID: 22194629

Norman P.E., Powell J. T., **"Vitamin D and cardiovascular disease,"** *Circulation Research*, vol. 114, no. 2, pp. 379–393, 2014.

Norman, A.W. **From vitamin D to hormone d: Fundamentals of the vitamin d endocrine system essential for good health.** *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 88, 491S.

Norwood R., **Prevalence and impact of depression in chronic obstructive pulmonary disease patients,** *Curr. Opin. Pulm. Med.* 12 (2) (2006) 113e117.

Norwood R.J., **A review of etiologies of depression in COPD,** *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon Dis.* 2 (4) (2007) 485e491.

Nunes DM, Mota RM, de Pontes Neto OL, Pereira ED, de Bruin VM, de Bruin PF. **Impaired sleep reduces quality of life in chronic obstructive pulmonary disease.** *Lung* 2009;187(3):159-163

Obaseki DO, Erhabor GE, Gnatiuc L, Adewole OO, Buist SA, Burney PG. **Chronic Airflow Obstruction in a Black African Population: Results of BOLD Study, Ile-Ife, Nigeria.** *Copd* 2016; **13**(1): 42-9.

Oh.YM., Bhome AB, Boonsawat W, et al. **Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease patients in the pulmonology clinics of seven Asian cities.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8:31.

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

Owens RL, Malhotra A. **Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome.** *Respir Care.* 2010;55(10):1333-44; discussion 1344-6.

PAI, J. K. **Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women.** *N Engl J Med*, v. 351, p. 2599-610, 2004.

Patel R. Rizvi A. A., **Vitamin D deficiency in patients with congestive heart failure: mechanisms, manifestations, and management,** *Southern Medical Journal*, vol. 104, no. 5, pp. 325–330, 2011.

Persson LJ, Annerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, et al. **Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D.** *Plos One* 7: e38934. (2012)

Petersen H, Sood A, Meek PM. **Rapid lung function decline in smokers is a risk factor for COPD and is attenuated by angiotensin-converting enzyme inhibitor use.** *Chest* 2014;145(4):695-703. Doi: 10.1378/chest.13-0799

Pfeffer PE, Hawrylowicz CM **Vitamin D and lung disease.** *Thorax* 67: 1018–20 (2012).

Pilz S. Kienreich K., Tomaschitz A., Verheyen N., Pieber T., Gaksch M., Martin R. Gröbler. **Vitamin D and Cardiovascular Disease.** *Nutrients* 2013

POGGIOGALLE, E.; JAMSHED, H.; PETERSON, C. M. **Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans.** *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2018.

Pumar M.I., Gray C.R., Walsh J.R., **Anxiety and depression-Important psychological comorbidities of COPD,** *J. Thorac. Dis.* 6 (11) (2014) 1615e1631.

Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N. **Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013.** *Respir Med* 2015; **109**(12): 1553-61.

Rabahi MF. **Epidemiologia da DPOC: enfrentando desafios.** *Pulmão RJ* 2013;22(2):4-8.

Rabinovich R A, Vilaro J. **Structural and functional changes of peripheral muscles in chronic obstructive pulmonary disease patients.** *Curr Opin Pulm Med* 2010; **16**: 123–133.

Rabinovich RA, Louvaris Z, Raste Y, Langer D, Remoortel HV, Giavedoni S, et al. **Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD.** *Eur.Respir.J.*2013; **42**(5): 1205–1215. Doi: 10.1183/09031936.00134312 PMID: 23397303

Ranpuria, R.; Hall, M.; Chan, C.; Unruh, M. **Heart rate variability (HRV) in kidney failure: Measurement and consequences of HRV.** *Neph. Dial. Transplant.* **2007**, *23*, 444–449.

Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D. **Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry.** *JAMA Intern Med* 2015; **175**(9): 1539-49.

Reilly Jr JJ, Silverman EK, Shapiro SD. N In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Editors. **Harrison's Principles of Internal Medicine.** 18th ed. New York: mcgraw-Hill; 2012. P. 2151-60.

Reis JP, von Mühlen D, Michos ED, Miller III ER 3rd, Appel LJ, Araneta MR. **Serum Vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis.** *Atherosclerosis.* 2009;207(2):585-90.

Rennard S, Decramer M, Calverley PM. **Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey.** *Eur Respir J* 2002; **20**:799.

Rennard S.I., Nahata A., Sayles H., Couper D., Liu X., Woodruff P.G., **Depression And Anxiety In COPD. B27. PATIENT-REPORTED OUTCOMES: SYMPTOMS AND QUALITY OF LIFE:** *Am Thoracic Soc*; 2013:A2514-A2514.

Rennard SI, Vestbo J. **COPD: the dangerous underestimate of 15%.** *Lancet* 2006; **367** (9518): 1216-9.

Rennard SI. **COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development.** *Chest* 1998; **113**:235S.

Rhazi El Nejjari K, benjelloun C, Biaze MC, E.I M., Attassi M, Garcia-Larsen V. **Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Fez, Morocco: results from the BOLD study.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; **20**(1): 136-41.

Rodrigues F., Araujo A.A., Mostarda C.T., Ferreira J., Barros Silva M.C., Nascimento A.M, Lira F.S., De Angelis K., Irigoyen M.C., Rodrigues v, **Autonomic changes in young smokers: acute effects of inspiratory exercise**, *Clinical Autonomic Research* 23(4) (2013) 201-207

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

ROLLS, E. T. **Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic systemcortex**, 2015.

Romme EA, Rutten EP, Smeenk FW, Spruit MA, Menheere PP, Wouters EF. **Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease**. *Ann Med* 2013;45(1):91e6.

Ross AC, Judd S, Kumari M, Hileman C, Storer N, Labbato D. **Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals**. *Antivir Ther.* 2011;16(4):555-63.

Russell JA. **Osteomalacic myopathy**. *Muscle Nerve.* 1994; 17:578-80.
Salvi SS, Barnes PJ. **Chronic obstructive pulmonary disease** in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691): 733-43.

SANCHES, A. **Relationship among stress, depression, cardiovascular and metabolic changes and physical exercise**. *Fisioterapia em Movimento*, 2016.

Sato-Mito, N.; Shibata, S.; Sasaki, S.; Sato, K. **Dietary intake is associated with human chronotype as assessed by both morningness-eveningness score and preferred midpoint of sleep in young Japanese women**. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2011, 62, 525–532.

SAUVET, F. **Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects**. *Journal of Applied Physiology*, v. 108, n. 1, p. 68–75, jan. 2010.

Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM. **COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study**. *Chest* 2007; 131(1): 29-36.

Schneider A, Gantner L, Maag I, Borst MM, Wensing M, Szecsenyi J. **Are ICD-10 codes appropriate for performance assessment in asthma and COPD in general practice? Results of a cross sectional observational study**. *BMC Health Serv Res* 2005; 5(1): 11.

Schneider C., Jick S.S., Bothner U., **COPD and the risk of depression**, *Chest* 137 (2) (2010) 341e347.

SCHUCH, F. B. *Et al.* **Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: A systematic reviewneuroscience and Biobehavioral Reviews**, 2016.

Silva K, Marrara K, Marino D, Jamami M. **Fraqueza muscular esquelética e intolerância ao exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.** Brazilian Journal of Physical Therapy. 2008;12(3):169- 75.

Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. **The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**(5): 704-7.

Smyth, C. **The epworth sleepiness scale (ESS).** Medsurg. Nurs. **2009**, 18, 134.

Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95(1 supl.1): 1-51

Sokolovsky, M. *Et al.* Deep learning for automated feature discovery and classification of sleep stages. **IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics**, p. 1–1, 2019.

Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. **Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** Thorax.2005; 60 (11): 925–931. PMID: 16055622

Somjen D., Weisman Y., Kohen F., **25-Hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds,** Circulation, vol. 111, no. 13, pp. 1666–1671, 2005.

Song C, Wang H. **Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression.** Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry35(3), 760-768 (2011).

Stein BD, Bautista A, Schumock GT, et al. **The validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification diagnosis codes for identifying patients hospitalized for COPD exacerbations.** *Chest* 2012; **141**(1): 87-93.

Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. **Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study.** *Lancet* 2007; **370**(9589): 758- 64.

Strandkvist V J, Backman H, Roding J, Stridsman C, Lindberg A. **Hand grip strength is associated with forced expiratory volume in 1 second among subjects with COPD: report from a population-based cohort study.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 2527–2534

Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS: The costs of treating

Stumpf, W.E.; O'Brien, L.P. **1,25(OH) 2 vitamin D 3 sites of action in the brain.** *Histochemistry* 1987, 87, 393–406.

Syal SK, Kapoor A, Bhatia E, Sinha A, Kumar S, Tewari S,. **Vitamin D deficiency, coronary artery disease, and endothelial dysfunction: observations from a coronary angiographic study in Indian patients.** *J Invasive Cardiol.* 2012;24(8):385-9.

Tajar A., Lee D. M., Pye S. R., **The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin d and parathyroid hormone levels in older european men,"** *Age and Ageing*, vol. 42, no. 3, pp. 352–359, 2013.

Tan W. C., Sin D. D., Bourbeau J., et al. **Characteristics of COPD in never-smokers and ever smokers in the general population: results from the cancold study.** *Thorax* 2015; 70:822.

Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M,. **Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):4023-30.

Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenaril L, Scala L, Cigolini M,. **Serum 25-hydroxvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients.** *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(5):593-7.

TARVAINEN, M. P. *Et al.* **Kubios HRV.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.kubios.com>. Acesso em: 28 mar. 2019.

Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER. **The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation.** The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**(2 Pt 1): 301-10.

Texeira C, Cabral CR, Hass JS, et al. **Exacerbação aguda da DPOC: mortalidade e estado funcional dois anos após a alta da UTI.** *J Bras Pneumol* 2011;37(3):334-340.

Thayer J.F., Yamamoto S.S., Brosschot J.F., **The relationship of autonomic , Vitamin D deficiency. An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? Imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors,** *International journal of cardiology* 141(2) (2010) 122-131.

Tsuji, H.; Venditti, F.J.; Manders, E.S.; Evans, J.C.; Feldman, C.L.; Levy, D. **Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: The framingham heart study.** 1996, 94, 2850–2855.

Ullah M. I., Uwaifo G. I, Nicholas W.C, Koch C.A. **Does vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms.** *Int J Endocrinol.* 2010; 2010:579640.

Valtueña J. Santamaria, Gracia-Marco L., Huybrechts I., **Cardiorespiratory fitness in males, and upper limbs muscular strength in females, are positively related with 25-hydroxyvitamin D plasma concentrations in European adolescents: the HELENA Study,** *QJM*, vol. 106, no. 9, pp. 809–821, 2013.

Van den Bemt L., Schermer T., Bor H., **The risk for depression comorbidity in patients with COPD,** *Chest* 135 (1) (2009) 108e114.

Van Gestel A.J., Steier J., **Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD),** *Journal of thoracic disease* 2(4) (2010) 215.

Van Remoortel H, Yogini R, Louvaris Z, Giavedone S, Burtin C, Langer D. **Validity of six activity monitors in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison with indirect calorimetry.** *Plos ONE.*2012; 7(6): e39198. Doi:10.1371/journal.pone.0039198 PMID: 22745715

Van Schayck CP, Levy ML, Chen JC, et al. **Coordinated diagnostic approach for adult obstructive lung disease in primary care.** *Prim Care Respir J.* 2004; 13:218-21.

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

Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. **Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 728–735.

Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary.** *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(4):347–365. Doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP

Vitaterna, M.H.; Takahashi, J.S.; Turek, F.W. **Overview of circadian rhythms. Alcohol.** *Res. Health* 2001, 25,

Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, Charlson F, Davis A, Degenhardt L, Dicker D.; **Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries**

in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386:743–800.

Vos T, Flaxman AD, Naghavi M. **Years lived with disability (ylds) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.** *Lancet* 2012; 380(9859): 2163-96.

Walter RE, Wilk JB, Larson MG. **Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study.** *Chest.* 2008;133:19-25.

Wang L., Ma J., Manson J. E., Buring J. E., Gaziano J. M., Sesso H. D., “**A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men,**” *European Journal of Nutrition*, vol. 52, no. 7, pp. 1771–1779, 2013.

Wang T. J., Pencina M. J., Booth S. L., **Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease.** *Circulation*, vol. 117, no. 4, pp. 503–511, 2008.

Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. **Cutting edge: 1,25- dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression.** *J Immunol* 2004;173(5):2909e12.

Wannamethee S.G., Shaper A G, Papacosta O, Lennon L., Welsh O, Whincup P. H.. **Lung function and airway obstruction: associations with circulating markers of cardiac function and incident heart failure in older men—the British Regional Heart Study.** *Thorax* 2016;71:526–534.

Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Mueller KC, Schaper M, Sack AL, et al. **Disease Progression and Changes in Physical Activity in Patients with COPD.** *Am J Respir Crit Care Med.*2015.

Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, zuwallack R, Troosters T, et al. **An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD.** *Eur Respir J.*2014; 44(6): 1521–1537

Widiger T.A., Clark L.A., **Toward DSM-V and the classification of psychopathology,** *Psychol. Bull.* 126 (6) (2000) 946e963.

Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. **Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function.** *N Engl J Med* 2016; 374(19): 1811-21.

World Health Organization. **Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030.** [Http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/)

World Health Organization. **World Health Organization (WHO) Website.** 2016. [Http://www.who.int](http://www.who.int) (accessed 14 October 2018).

Yadav AK, Banerjee D, Lal A, Jha V. **Vitamin D deficiency, CD4+CD28 null cells and accelerated atherosclerosis in chronic kidney disease.** *Nephrology* (Carlton). 2012;17(6):575-81.

YANG, L. *Et al.* **The Effects of Psychological Stress on Depression.** *Current Neuropharmacology*, 2015.

Yates T, Zaccardi F, Dhalwani N N, **Association of walking pace and handgrip strength with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a UK Biobank observational study.** *Eur Heart J* 2017; 38: 3232–3240.

YILDIRIM, O.; BALOGLU, U. B.; ACHARYA, U. R. **A Deep Learning Model for Automated Sleep Stages Classification Using PSG Signals.** *International journal of environmental research and public health*, 2019.

YUMRUTEPE, Tuncay et al . **Relationship between vitamin D and lung function, physical performance and balance on patients with stage I-III chronic obstructive pulmonary disease.** *Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo*, v. 61, n. 2, p. 132-138, Apr. 2015.

Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D: **The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III.** *Ethn Dis* 2005, 15:S5–S97. -101.

Zang L, Fu P, Huang YQ, Wu M, Li L, Zang J, **Vitamin D deficiency and carotid artery intima-media thickness and coronary calcification in patients with diabetic nephropathy.** *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012; 43(3):420-4.

Zerwekh, J.E. **Blood biomarkers of vitamin D status.** *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87, 1087S–1091S.

Zhang M.W., Ho R.C., Cheung M.W. **Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression,** *General Hosp. Psychiatry* 33 (3) (2011) 217e223.

Zhao G, Ford ES, Li C, Croft JB. **Serum 25-hydroxyvitamin D levels and all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: the NHANES linked mortality study.** *J Hypertens* 2012; 30:284.

Zhong N, Wang C, Yao W, **Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, populationbased survey.** *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 753–760.

Zhou C., Lu F., Cao K., Xu dgoltzman., D. Miao D., **“Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice,”** *Kidney International*, vol. 74, no. 2, pp. 170–179, 2008.

Zittermann A, Dembinski J, Stehle P. **Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10.** *Pediatr. Allergy. Immunol* 15(3), 242-246 (2004).

Zittermann A, Koerfer R. **Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease.** *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(6):752-7.

Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. **Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective.** *Br J Nutr.* 2005;94(4):483-32

Zittermann A, Prokop S., **The role of vitamin D for cardiovascular disease and overall mortality,** *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 810, pp. 106–119, 2014.

APÊNDICE A – Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM EDUCAÇÃO FÍSICA
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a participar da pesquisa: “**Relação entre o nível sérico de vitamina D e a função pulmonar, autonômica, hemodinâmica e desempenho físico em pacientes com DPOC**”, que está sob a orientação do Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda da Universidade Federal do Maranhão, cujo o objetivo é de investigar como o nível sérico de vitamina D pode influenciar na função pulmonar, autonômica, hemodinâmica e desempenho físico dos paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Caso você concorde com a participação, favor assinar ao final deste documento. Sua participação não é obrigatória e você tem a liberdade de retirar o seu consentimento da participação na pesquisa, em qualquer momento, bastando para isso, comunicar aos responsáveis pela investigação, sem prejuízo algum para o seu atendimento.

Você receberá uma cópia deste termo, no qual tem o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão, podendo tirar quaisquer dúvidas quanto ao projeto a ser realizado e, também, sobre sua participação, antes e durante a pesquisa.

E sempre que você desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. Os pesquisadores e as instituições envolvidas acordam em assumir a responsabilidade de oferecer assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos nas diferentes fases da pesquisa, proporcionando assistência imediata e possível indenização diante a eventuais danos diretos decorrentes da sua participação na pesquisa. Se houver a necessidade de indenização os custos serão repassados pelos pesquisadores para você através do custeio de desconfortos decorrentes da pesquisa.

Todas as informações obtidas terão caráter sigiloso e a identidade dos participantes será preservada. Os nomes dos participantes não aparecerão em qualquer momento da pesquisa, pois serão identificados por números.

QUALIFICAÇÃO DO DECLARANTE

Eu, _____,

RG _____, li e/ou ouvi e entendi as informações acima e estou ciente para que serve a pesquisa. Tendo lido e recebido explicações e entendido o que está escrito acima, aceito participar voluntariamente da pesquisa.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

Endereço: Universidade Federal do Maranhão, Avenida dos Portugueses, 1966,
Departamento de Educação Física, São Luís – MA. CEP: 65080-805

Telefone: (98) 98143-5532 / 3272-8170 / 3272-8178

Email: cristiano.mostarda@gmail.com

APÊNDICE B – Modelo da ficha de coleta de dados



Universidade Federal do Maranhão

Programa De Pós-Graduação em

Educação Física Responsáveis:

Cristiano Teixeira Mostarda e

RODRIGO ANTÔNIO FRANÇA BARROSO

ANAMNESE

DADOS PESSOAIS

NOME: _____ DATA NASC. ____/____/____
 _____/_____

ENDEREÇO: _____

_____ TELEFONE: _____

_____ CELULAR: _____

_____ IDADE: __ PROFISSÃO:

EM CASO DE EMERGÊNCIA: _____ CONTATO:

DOENÇA PREGRESSA:

FUNÇÃO RESPIRATÓRIA _____ FORÇA DE

PREENSÃO MANUAL D _____ E _____

FC _____ PA ____/____ VFC _____ TC6M _____ IPAQ 1 ____ 2 ____

3 ____ 4.1 ____ 4.2 ____

ANEXO A – Questionário de Qualidade do Sono

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE *PITTSBURGH* (PSQI)

Nome: _____

Data do preenchimento:_____/_____/____Data de nascimento:_____/_____/_____

Instruções: As questões a seguir são referentes aos hábitos de sono apenas durante o mês passado. Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado. Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, à que horas você foi se deitar à noite na maioria das vezes? HORÁRIO DE DEITAR: _____

2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minuto) você demorou para pegar no sono, na maioria das vezes? QUANTOS MINUTOS DEMOROU PARA PEGAR NO SONO: _____

3) Durante o mês passado, a que horas você acordou de manhã, na maioria das vezes? HORÁRIO DE ACORDAR: _____

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).

HORAS DE SONO POR NOITE: _____

Para cada uma das questões seguinte escolha uma única resposta, que você ache mais correta. Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir por causa de:

a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono

() nenhuma vez

() menos de uma vez por semana (

) uma ou duas vezes por semana

() três vezes por semana ou mais

b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana ()
 () uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

c) Levantar-se para ir ao banheiro

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
 () uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

d) Ter dificuldade para respirar

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana ()
 () uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

e) Tossir ou roncar muito alto

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana ()
 () uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

f) Sentir muito frio

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana ()
 () uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

g) Sentir muito calor

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana ()
 () uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana ()
 () uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

i) Sentir dores

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana ()
 () uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

j) Outra razão, por favor, descreva: _____ . Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão durante o mês passado?

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana ()
 () uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

6) Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?

- () Boa () Muito boa
 () Ruim () Muito ruim

7) Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo

médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?

() nenhuma vez () menos de uma vez por semana () uma ou

duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

Qual(is)? _____

1) Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?

() nenhuma vez () menos de uma vez por semana () uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

2) Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?

() Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo () indisposição e falta de entusiasmo pequenas

() Indisposição e falta de entusiasmo moderadas () muita indisposição e falta de entusiasmo

Comentários do entrevistado (se houver): _____

3) Você cochila?

() Não () Sim

Comentário do entrevistado (se houver): _____

Caso Sim – Você cochila intencionalmente, ou seja, porque quer? ()

Não () Sim

Comentários do entrevistado (se houver): _____

Para você, cochilar é (

() Um prazer

() Uma necessidade

() Outro – qual? _____

Comentários do entrevistado (se houver): _____

ANEXO B – Modelo do Inventário de Ansiedade

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK (BAI)

Nome: _____

Idade: _____ Data: ____ / ____ / ____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um “x” no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
Dormência ou formigamento				
Sensação de calor				
Tremores nas pernas				
Incapaz de relaxar				
Medo que aconteça o pior				
Atordoado ou tonto				
Palpitação ou aceleração do coração				
Sem equilíbrio				
Aterrorizado				
Nervoso				
Sensação de sufocação				
Tremores nas mãos				
Trêmulo				
Medo de perder o controle				
Dificuldade de respirar				
Medo de morrer				
Assustado				
Indigestão ou desconforto no abdômen				
Sensação de desmaio				
Rosto afogueado				
Suor (não devido ao calor)				

ANEXO C – Modelo do Inventário de Depressão

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

Nome: _____

Idade: _____ Data: _____ / _____ / _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	12	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	13	0 Tomo decisões tão bem quanto antes 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	14	0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo 3 Acredito que pareço feio
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	15	0 Posso trabalhar tão bem quanto antes 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	16	0 Consigo dormir tão bem como o habitual 1 Não durmo tão bem como costumava 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir

6	<ul style="list-style-type: none"> 0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 	17	<ul style="list-style-type: none"> 0 Não fico mais cansado do que o habitual 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava
----------	---	-----------	--

	<ul style="list-style-type: none"> 3 Acho que estou sendo punido 		<ul style="list-style-type: none"> 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa
7	<ul style="list-style-type: none"> 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio 	18	<ul style="list-style-type: none"> 0 O meu apetite não está pior do que o habitual 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser 2 Meu apetite é muito pior agora 3 Absolutamente não tenho mais apetite
8	<ul style="list-style-type: none"> 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece 	19	<ul style="list-style-type: none"> 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio 2 Perdi mais do que 5 quilos 3 Perdi mais do que 7 quilos <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>
9	<ul style="list-style-type: none"> 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade 	20	<ul style="list-style-type: none"> 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa
10	<ul style="list-style-type: none"> 0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria 	21	<ul style="list-style-type: none"> 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava 2 Estou muito menos interessado por sexo agora 3 Perdi completamente o interesse por sexo
11	<ul style="list-style-type: none"> 0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar 		

Effect of vitamin D deficiency on autonomic modulation, hemodynamic function and muscle strength, sleep quality, and psychometric variables in COPD patients.

Rodrigo Barroso, Antonio Carlos, Carlos Alberto Dias, Andressa Coelho, Alcimar Pinheiro, Christian Emanuel Torres Cabido, Cristiano Mostarda.

ABSTRACT

Introduction: Relationships have been demonstrated between low serum 25-hydroxyvitamin D levels and decreased pulmonary function in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Although it is already known that reduced pulmonary function and physical performance is associated with vitamin D deficiency in COPD patients, it is not yet known whether in this population vitamin D deficiency or insufficiency may be associated with other conditions, such as expressed cardiac dysfunction by autonomic imbalance and loss of baroreflex sensitivity. Objective: To evaluate the relationship between serum vitamin D level, pulmonary, autonomic and hemodynamic function and physical performance in COPD patients. Methods: This is a cross-sectional study with COPD patients treated at the Outpatient Clinic of the Asthmatic Patient Assistance Program (APAP) of the Maranhão Federal University Hospital. The sample will be estimated at 152 patients, considering a population of 250 COPD patients followed by the Asthmatic Patient Assistance Program (APAP) of the Maranhão Federal University Hospital. Will be adopted a sampling error of 5% and 95% confidence interval. The sample will be divided into two groups: the group with vitamin D deficiency or insufficiency (GDD) and the group without vitamin D deficiency (GWD). Results:

Keywords: cardiopulmonar capacity; oxidative imbalance; COPD

1. INTRODUCTION

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to harmful particles or gases. Chronic airflow restriction that is characteristic of COPD is caused by a mixture of airway pathologies and parenchymal destruction, as well as chronic inflammation that causes structural changes, narrowing of the small airways, and destruction of the pulmonary parenchyma, leading to loss of alveolar connections in the small airways and decreasing pulmonary compliance

In its turn, these changes decrease the capacity of the airways to remain open during expiration. Decreased flow in the small airways may also contribute to airflow limitation and mucociliary dysfunction is a feature of the disease. Airflow limitation is usually measured by spirometry because it is the most widely available and reproducible test of pulmonary function.

The prevalence of COPD is increasing and this has a strong influence on health care costs (Strassels et al 2001), mainly due to frequent disease exacerbations and hospital admissions. Disease control is far from being achieved and dietary factors are recognized as one of several contributing factors to COPD (GOLD 2018).

Estimated that in 2020, it will be the third leading cause of death in the world. Moreover, it is directly related to the development of cardiovascular complications.

Cardiovascular diseases contribute as independent factors of higher morbidity and mortality in COPD patients and may be responsible for the higher number of hospitalizations, as well as for 25% of mortality in these patients (Choudhury et al., 2014).

COPD patients have lower quality of life and worse sleep quality. Additionally, they complain of dyspnea on exertion and reduced exercise capacity. Pulmonary and extrapulmonary factors play a role in reducing exercise capacity. Additionally, COPD patients are less active compared to age-matched

controls and this inactivity worsens with increasing disease severity (Watz et al 2014).

The relationship between inspiratory muscle weakness and cardiovascular disease in COPD patients can be explained in part through the Autonomic Nervous System (ANS) imbalance that no longer properly regulates heart rate and blood pressure, but also constriction, which is mediated by vagal airway reflex, secretion from submucosal glands, capillary permeability, blood flow in the bronchus, circulation, cardiovascular responses to exercise and release of mediators from mast cells and other inflammatory cells.

Another relevant factor in this population is Vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency was highly prevalent in a general US population in the third National Health and Examination Survey (Zadshir et al 2005). According to a study (Janssens et al 2010), vitamin D deficiency occurs in more than 60% of patients with severe COPD and is quantitatively related to disease severity. Epidemiological studies indicate that decreased Vitamin D is associated with increased frequency of respiratory infections, not only in COPD patients but also in healthy people (Janssens et al 2010 and Ginde et al 2009). Probably due to the involvement of Vitamin D in the regulation of innate and adaptive immunity (Cannel et al 2006 and Liu et al 2006).

In COPD, Vitamin D deficiency often occurs due to smoke-induced skin aging, reduced outdoor activity, and poor quality food intake. The hypothesis that this deficiency may also causally contribute to the pathogenesis of COPD is widely discussed, but recent prospective epidemiological evidence associates Vitamin D deficiency with an increased incidence of COPD and a faster decline in lung function in these individuals (Afzal et al. al 2014).

Vitamin D deficiency has been associated with increased susceptibility to psychological stress. In fact, Vitamin D may play a key role in the pathophysiology of depression and several studies have shown the presence of Vitamin D, its receptors (VDR) and associated enzymes in various brain regions, pointing to a role of vitamin D as a neuroactive hormone/neurosteroid involved in key functions such as neuroprotection, neuroimmunomodulation, brain development, and

regular brain function (Eyles et al 2005 and Kalueff et al 2007). In addition, there is emerging evidence of possible neuroprotective roles that Vitamin D may play for its effects on inflammation (Buell 2008, Song 2011 and Zittermann et al 2004). Vitamin D deficiency has also been associated with cardiovascular complications.

Some epidemiological studies have shown that 25OHD deficiency is a sign of risk of hypertension, change in autonomic modulation and cardiovascular disease (Pilz et al 2013). However, the mechanisms are not yet well understood.

Although there are evidences regarding about the impairment of cardiovascular complications and lack of Vitamin D in COPD patients, there are few studies that explore the impact of Vitamin D deficiency on cardiac autonomic modulation.

Since COPD patients feature a high risk of developing cardiovascular disease, particularly those closely associated with changes in cardiac autonomic control and Vitamin D levels may be associated with both worsening COPD, cardiovascular disease and psychological factors. Studies exploring the effect of Vitamin D deficiency on the purpose of this study are to investigate whether serum Vitamin D levels contribute to beneficial effects on cardiac autonomic modulation, sleep quality, psychological variables, muscle strength, and physical activity level in patients with COPD.

The purpose of this study is to investigate the effect of serum Vitamin D level on the autonomic modulation, hemodynamics, sleep quality, psychological variables, muscle strength and physical activity level in COPD patients.

2. METHOD

2.1 Study

This was a cross-sectional study of COPD patients seen at the Outpatient Clinic of the Asthmatic Patient Assistance Program (APAP) of the Maranhão Federal University Hospital. One sample consisted of 39 COPD patients followed by the Asthmatic Patient Assistance Program (APAP) of the Maranhão Federal

University Hospital. A sample error of 5% and a confidence interval of 95% were adopted. The patients were divided into two groups:

- **Group I** - Group with Vitamin D Deficiency or Insufficiency (GDD).
- **Grupo II** – Group Without Vitamin D Deficiency (GWD).

2.2. Criteria

2.2.1. Inclusion Criteria

Patients diagnosed with COPD.

2.2.2. Exclusion Criteria

Patients with a history of hypercalcemia, cancer, presence of pulmonary infection, tuberculosis, pleural effusion, congestive heart failure, primary pulmonary hypertension, pulmonary embolism, restrictive airway disease on Vitamin D supplementation, orthopedic disorders affecting physical performance and inability to walk.

2.2.3 Experimental procedures

2.2.3.1 Blood pressure measurements

The procedures for the measurement of Blood Pressure (BP) were made according to the guidelines of The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7) (16). In summary, patients remained in the sitting position in a comfortable chair for 20 min. With an automatic and noninvasive BP monitor (BP710, Omron, Tokyo, Japan), three measurements of BP were performed on the right arm, with at least a 2-min interval between each one.

2.2.3.2 Respiratory function

One morning was reserved for data collection of spirometry tests (MicroLoop Spirometer, CareFusion, Yorba Linda, CA, USA) by a qualified technician. Subjects underwent the spirometry test in the sitting position, wearing a nose clip. Each underwent a forced spirometry to obtain the following parameters: Forced Vital Capacity (FVC); Forced Expiratory Volume in 1 Second

(FEV1); as well as the ratio of FEV1 to FVC (FEV1/FVC, expressed as a percentage), and all his predicted values according to the American Thoracic Society (ATS) (17).

In addition to the automatic evaluation performed by the software device, the quality of spirometric tests was assessed according some criteria, including the number of acceptable maneuvers according to (ATS), ranging from 0 to 3, the highest kept by the spirometry software; the reproducibility (FEV1 and FVC were considered reproducible according to ATS criteria when the best two trials differed by not more than 200 mL).

A blinded investigator performed the measurements of maximal respiratory pressures. A pressure transducer (MVD-300, Globalmed, Porto Alegre, Brazil) connected to a system with two unidirectional valves (DHD Inspiratory Muscle Trainer, Chicago, IL, USA) was used. IP_{max} and EP_{max} were determined in deep inspiration and expiration from residual volume against an occluded airway with a minor air leak (2 mm), following a previously described procedure (18). The highest pressure of six measurements was defined as IP_{max} and EP_{max} .

2.2.3.3 Anthropometric evaluation

Weight measurement was performed using a digital scale on the kilogram scale (Balmak, BK – 50FAN, São Paulo). For stature, the EST 23 Trena Compact Stadiometer was used in the millimeter scale. Also, the body mass index (BMI) identified in the weight (Kg)/height (m^2) formula.

2.2.3.4 Physical Activity Level Assessment

To analyze the level of physical activity was performed by the application of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Matsudo et al., 2001). The IPAQ was created by a multinational working group, to serve as a tool in epidemiological studies, analyzing the activity the previous week, using the classification of participants as high or low (Booth et al., 2003; Rachele, et al., 2016). This questionnaire was validated to assess the level of habitual physical activity of adolescents (Guedes, Lopes, & Guedes, 2005; Mannocci, Masala, Mei, Tribuzio, & Villari, 2018). The adolescent was classified as Low if he did no activity for at least ten continuous minutes throughout the week or less than 600 MET-min/week. Was classified as Active if it had a Vigorous-intensity activity on

at least three days and accumulating at least 1500 MET-minutes/week OR 7 or more days of any combination of walking, moderate-intensity or vigorous

Intensity activities are achieving a minimum of at least 3000 MET-minutes/week. The data converted into METS (Metabolic Equivalent of Task) for better visualization.

2.2.3.5 Cardiac autonomic modulation

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

The RR interval variability was evaluated in the time (Total variability [ms²], SDNN [ms] and RMSSD [ms]), frequency (LF [ms² and %], HF [ms² and %], and LF/HF), and nonlinear (SD1 and SD2) domains. Spectral power for low (LF: 0.03–0.15 Hz) and high (HF: 0.15–0.4 Hz) frequency bands was calculated employing power spectrum density integration within each frequency bandwidth through the Fast Fourier Transformation, using the Kubios analysis software (19).

A symbolic analysis was carried out according to the approach previously described and validated by (Guzzetti et al., 2005). For this method, the same 5min of iRR selected was used. Then, a coarse graining approach based on a uniform quantization procedure was used to transform the iRR series into a sequence of symbols. The Length (L) was kept fixed in all analyses. The full range of sequences was uniformly spread over six levels (from 0 to 5), and patterns of length $L = 3$ were constructed. Therefore, each subject and each experimental condition had its range of iRR intervals. The Shannon entropy of the distribution of the patterns was calculated to provide a quantification of the complexity of the pattern distribution. The sequences were spread on six levels, and all possible patterns divided into four groups, consisting of patterns with: 1 - no variations (0V, three equal symbols, associated with sympathetic modulation); 2 - one variation (1V, two equal symbols and one different, associated with sympathetic and

parasympathetic modulation; 3 - two variations (2V associated with parasympathetic modulation).

2.2.3.6 Serum vitamin D level

Serum Vitamin D level was extracted from a small blood sample and evaluated by measuring 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) using the chemiluminescence method according to the manufacturer's instructions. Serum 25-OHD levels in the amount of <20 ng / mL as insufficient levels, from 20 to 30 ng / mL and ≥ 30 ng / mL as appropriate values. The exam was performed in the laboratory of the Maranhão Federal University Hospital.

2.2.3.7 Sleep quality, anxiety, and depression assessment

The quality of sleep and the presence of sleep disturbances were evaluated using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) as initially described by Buysse ¹⁵. To evaluate the quality of sleep of the subjects, the PSQI was used. The PSQI used seven components: 1 - quality subjective sleep; 2 - sleep latency; 3 - duration of sleep; 4 - habitual sleep efficiency; 5 - sleep disorders; 6 - use of medication to sleep; and 7 - daytime sleepiness and disorders during the day.

The score of each component was added to give an overall score ranging from 0 to 21 points. Each element was individually determined. The higher the value obtained, the worse the quality of sleep (global score is between 6 and 21). For good sleep quality, the sum of the scores is only 5.

The Beck Anxiety Inventory (BAI) and the Beck Depression Inventory (BDI) were used to evaluate anxiety and depression levels as originally described by Beck ¹⁶. BAI is a 21-item checklist developed with large clinical samples to measure anxiety symptoms associated with APA's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)¹⁷ anxiety disorders. Administration and scoring are rapid; the patient rates symptom intensity during the last seven days on a 0 to 3 scale. The BAI adequately covers the major cognitive, affective, and physiological symptoms of anxiety.

To verify the presence of self-reported depression, patients answered a questionnaire with minimal, mild, moderate and severe specifiers for major depressive episodes, according to the APA ¹⁸, BDI was administered. The BDI is scored by summing the highest ratings for each of the 21 items. Each item is

rated on a 4-point scale ranging from 0 to 3, and the total scores can range from 0 to 63. According to Beck et al. (1996) ¹⁶, BDI total scores ranging from 0 to 13 represent "Minimal" depression; total scores from 14 to 19 are "Mild;" total scores from 20 to 28 are "Moderate;" and total scores from 29 to 63 are "Severe."

2.2.3.8 Statistical analysis

Data were reported as mean \pm standard deviation. Normality of data was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Unpaired t test was used to compared parametric data. The Chi Square were used to compare the groups when data were distribute in frequency. Pearson Correlation were used in parametric data. Differences were considered significant when $p < 0.05$. We used the GraphPad Prism 5 for statistical analysis and figures.

Effect size values higher than 0.8 were considered very strong; values ranging 0.6-0.8 were considered strong; values ranging from 0.4-0.6 were considered moderate, and lower than 0.4 were considered negligible (22).

7. Results

As observed in table 1, no significant differences were observed between the groups in the variables height, weight and Body Mass Index (BMI). Additionally, we did not find statistical difference in hemodynamic variables: Systolic Blood Pressure (SBP); Diastolic Blood Pressure (DBP); and Mean Blood Pressure (MBP). Manual Pressure Force (MPF) also used.

However, when assessing spirometry ventilatory function or the D + group, the best results in FVC (Forced Vital Capacity - Liters) and FEV (Forced Expiratory Volume - Liters) compared to group D-. However, there was no significant difference in FEV1/FVC and FEF 25-75 %.

Table 2 presents the results obtained in the evaluation of autonomic modulation among COPD patients with Normal Vitamin D (D+) and Hypovitaminosis D (D-), where we found in the frequency domain indexes a higher vagal modulation in HF and higher sympathetic balance-vagal LF/HF. Additionally, the D+ group had lower LF values. In the symbolic analysis, a higher

parasympathetic modulation was found, evidenced by a higher value of 2UV%. However, in the time domain analysis no difference was found between D+ and D-.

In the table below the level of physical activity has been shown in weekly minutes, weekly MET, total weekly activity and time spent sitting in minutes. There were no statistical differences between groups D+ and D- regarding the level of physical activity.

In the table below we present the anxiety and depression scores assessed by the Beck inventory. The anxiety and depression indices did not present statistical difference between D+ and D-, and both groups presented minimum levels of anxiety and depression.

In the table below, the evaluation of sleep quality by PSQI shows that D+ individuals had higher duration and quality of sleep compared to D-.

DISCUSSION

This study aimed to evaluate the relationship between serum vitamin D level; pulmonary, autonomic and hemodynamic function; sleep quality; psychological variables; muscle strength and physical activity level in COPD patients.

The main results found in this study, although vitamin D levels did not influence anthropometric, spirometric and hemodynamic variables, the group with vitamin D deficiency showed worse autonomic modulation and the poorest sleep quality, compared to the group without vitamin D deficiency.

This was evidenced by lower sympathetic modulation and sympathovagal balance and increased vagal modulation evidenced by the 2UV index in the D+ group.

This finding was demonstrated regardless of the levels of physical activity because in our study, patients had similar levels of physical activity, manual pressure strength and cardiorespiratory capacity.

Clinically these data are relevant because de cardiac autonomic dysfunction include several multiple disorders and may be associated with

increased incidence of cardiovascular disease in COPD patients (van Gestel et al 2010).

Several studies have shown relevant clinical data on the role of the autonomic function as an important physiological marker for prognosis and stratification in COPD patients (van Gestel et al 2010 and Gunduz et al 2009). In addition, decreased HRV is associated with cardiovascular mortality in various conditions (Thayer et al 2010).

In addition, cardiovascular diseases contribute as independent factors of higher morbidity and mortality in COPD patients (Curkendall et al 2006). Studies have shown that cardiovascular disease may be responsible for the largest number of hospitalizations, as well as 25% of deaths in these patients (Choudhury et al 2014).

Additionally overall sleep quality as well as sleep duration were better in the D+ group compared to D- group. A meta-analysis discussed the relationship between vitamin D deficiency and sleep disorders, including poor sleep quality, short sleep duration, and drowsiness. Overall, the results showed that serum 25 (OH) D levels were inversely associated with an increased risk of sleep disturbance (GAO et al 2018). Another study performed a small experiment in which individuals supplemented with 1,200 IU/day or 50,000 IU/week of vitamin D and finding better sleep latency ($P = 0.019$) and longer sleep duration ($P = 0.012$) (Huang et al 2013).

In contrast to our study, a recent large cohort study showed an association between low vitamin D levels and a presence of severity depression, suggesting the possibility that hypovitaminosis D indicates an underlying biological susceptibility to depression (Milaneschi et al 2014).

Other variables evaluated were spirometric measurements. However we did not find differences between the two groups. Corroborating our study, Kunisaki et al did not find association between vitamin D status and the risk of acute exacerbations in a cohort of 973 COPD patients (Kunisaki et al 2012).

Other prospective cohort study executed by Holmgaard et al reported that vitamin D status in 462 COPD patients was not associated with mortality (Holmgaard et al 2013). Similarly, an ECR of 182 patients with moderate to severe COPD showed that high-dose supplementation did not reduce the

incidence of exacerbations, although it may reduce exacerbations in participants with severe vitamin D deficiency (Lehouck et al 2012).

However, some studies have shown that pulmonary function (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, OCLD, CLT) was significantly lower in COPD patients with vitamin D deficiency than in COPD patients without vitamin D deficiency and the levels of 25 (OH) D correlated positively with FVC, FEV₁, P_{Imáx} and CLT. (Yumrutepe T et al. 2015).

In contrast to our study, Janssens et al. did find that circulating serum 25-OHD levels correlated significantly with FEV₁ in the COPD subgroup (Pearson $r=0.28$, $p < 0.0001$), and there was no correlation with FEV₁ in the healthy smokers subgroup.

The average levels of 25-DHO also differed between COPD patients and healthy smokers (19,968.2 ng/ml in COPD patients vs 24,668.7 ng/ml in healthy smokers; $p < 0.0001$). Overall, these data clearly indicate that reduced 25-OHD levels are correlated with COPD severity (Janssens et al. 2010).

Another hypothesis explored in our study was the possible role of vitamin D in muscle strength. Our study failed to show that there is difference between vitamin D deficiency groups and those with normal vitamin D levels.

In contrast to our study, Forli et al. the Vitamin D levels correlated positively with the handgrip test and peak knee flexion and extension torque at 90 ° in COPD patients reported that vitamin D influences muscle function in patients with advanced lung disease (Forli et al., 2009).

However, the observed association between vitamin D status and COPD may be due to the opposite cause (that is, COPD patients develop a low vitamin D status as a consequence of the disease, and not the vitamin D status affects the development and disease progression), as the person with COPD is more prone to vitamin D deficiency for several reasons: physical impairment leads to reduced outdoor activity; old age that is associated with low vitamin status; glucocorticoid treatment inducing catabolism of vitamin D; and malnutrition (NKF 2003).

Despite all the adjustments and concerns with the delimitation of the study processes, the analyzes have some important limitations. Possible limitations of the study were presented as the limited number of individuals due to the restricted

access to these patients (many did not live in the municipality where the research was conducted) and due to the high level of mortality.

Conclusion

We conclude that Vitamin D level positively influences in the cardiac variability and sleep quality, both factors leading the quality of life with COPD patients. However, serum Vitamin D level was not a major factor in pulmonary variables, hand grip strength and has not been shown to interfere with anxiety and depression levels.

So, more researches is needed so that all interactions involved in the complex cardiorespiratory system, with the pathophysiology of COPD and vitamin D. In order to be more assertive, clinical recommendations can come with greater individual quality to the patient, leveraging their quality of life.

Table 1. Arterial Blood Pressure (ABP), Spirometry test and Body composition in D+ e D- COPD.

Variable	D+ (n=24)	D- (n=17)	P	ES
Vitamin D (ng/ml)	41±7.9	26±2.4	0.0001	2.56
ABP				
SBP(mmHg)	146.44±23	148.57±16.08	0.59	-0.10
DBP(mmHg)	80.88±12.17	79.64±9.72	0.56	0.09
MBP(mmHg)	101.04±15.81	102.09±10.72	0.81	-0.07
Spirometry test				
FVC (L)	2.12 ± 0.69	1.65±0.62	0.10	0.71
FEV1 (L)	1.26±0.53	1.13±0.45	0.55	0.26
FEV1/FVC(%)	61±20	66±24	0.77	-0.22
FEF 25-75%	0.73±0.47	0.58±0.35	0.40	0.36
Body Composition				
Age (years)	72.43±11.05	72.73±10.43	0.94	-0.09
Weight (Kg)	64.25±16.20	56.33±9.72	0.11	0.59
Height (m)	158.35±7.58	156.22±6.83	0.46	0.28
BMI(Kg/m ²)	25.44±5.17	23.05±3.41	0.15	0.46

Values are presented as mean ± standard deviation; Unpaired t test; Effect size values higher than 0.8 were considered very strong; values ranging 0.6-0.8 were considered strong; values ranging from 0.4-0.6 were considered moderate, and lower than 0.4 were considered negligible.

Table2. Symbolic analysis and Time and Frequency Domain Heart Rate Variability in D+ and D- COPD patients.

	D+ (n=24)	D- (n=17)	P	ES
Time Domain				
RR(ms)	857±145	835±148	0.64	0.15
SDNN(ms)	32±31	44±25	0.18	-0.42
RMSSD(ms)	24±19	29±18	0.43	-0.27
Frequency Domain				
VAR-RR (ms ²)	981±1000	1184±643	0.70	-0.24
LF (ms ²)	158±217	319±304	0.05	-0.60
HF (ms ²)	294±471	230±213	0.60	0.17
LF nu	44±18	58±19*	0.01	-0.75
HF nu	56±18	42 ±19*	0.01	0.75
LF/HF	1.01±0.65	1.90±1.18*	0.01	-0.93
Symbolic Analysis				
0V%	27±17	38±18	0.07	0.63
1V%	41±7	40±8	0.81	0.13
2LV%	9±7	6±6	0.34	0.46
2UV%	22±11	13±7	0.01	0.97

Values are mean ± SD; RR= RR interval; RMSSD = Square root of the mean of successive squared differences between adjacent R-Rs;; VAR-RR = total variance of indices; LF = Low frequency spectral component; HF = High frequency spectral component; NU = standard units; LF/HF = Relationship between LF and HF components; 0V= three symbols equal, associated with a

sympathetic modulation ; 1V = with one variation ; 2LV = with two like variations and 2UV= with two unlike variations ; Unpaired t test; * $p < 0.05$ vs.D+. Effect size values higher than 0.8 were considered very strong; values ranging 0.6-0.8 were considered strong; values ranging from 0.4-0.6 were considered moderate, and lower than 0.4 were considered negligible (22).

Table 3. Level of physical activity, TC6 and Hand grip strength in the groups using the IPAC questionnaire in D+ and D-

	D+ (n=24)	D- (n=17)	p	ES
>150 min/week	4	2	0.66	-
<150 min/week	20	15	0.99	-
MET-min/week	1.418±2.807	1.597±2.631	0.83	-0.06
Total activity/week	79±120	75±99	0.91	0.03
Sitting time/week	5.46±2.87	6.11±3.72	0.53	-0.19
TC6 (m)	382±169	358±40	0.57	0.19
HGS (kgf)	23.63±6.43	26.54±6.60	0.27	-0.38

Values are mean ± SD; Unpaired t test; *p<0.05 vs.D+; HGS=Hand grip strength; Effect size values higher than 0.8 were considered very strong; values ranging 0.6-0.8 were considered strong; values ranging from 0.4-0.6 were considered moderate, and lower than 0.4 were considered negligible.

Table 4. Sleep quality in D+ e D- groups evaluated by PSQI.

	Category	D+ (n= 24)		D- (n=17)		p
		N	%	N	%	
Subjective Sleep Quality	Very Good	1	4%	1	6%	0.56
	Good	17	71%	9	53%	
	Bad	4	17%	6	35%	
	Very Bad	2	8%	1	6%	
Sleep Latency (Min)	< = 15	13	54%	5	29%	0.29
	16 A 30	1	4%	1	6%	
	31 A 60	6	25%	4	24%	
	> 60	4	17%	7	41%	
Duration Of Sleep (Hours)	> 7	12	50%	1	6%	0.02
	6-7	6	25%	6	35%	
	5-6	4	17%	6	35%	
	< 5	2	8%	4	24%	
Sleep Efficiency (%)	> 85	11	46%	5	29%	0.66
	75 - 84	8	33%	6	35%	
	65-74	2	8%	3	18%	
	<65	3	13%	3	18%	
Sleep Disorders (Events/Weeks)	None	1	4%	0	0%	0.56
	< 1	8	33%	4	24%	
	1-2	13	54%	8	47%	
	3	2	8%	4	24%	
Use Of Sleeping Medication (Events/Weeks)	None	20	83%	14	82%	0.85
	<1	2	8%	0	0%	
	1-2	0	0%	0	0%	
	3	2	8%	3	18%	
Daytime Sleepness	None	8	33%	3	18%	0.31
	Small	8	33%	4	24%	
	Moderate	7	29%	7	41%	
	High	1	4%	3	18%	
Sleep Quality	Good (0-4)	5	21%	0	0%	0.04
	Bad (5-10)	16	67%	9	53%	
	Disturb (>10)	3	13%	8	47%	

Results presented by distribution frequency and relative percentage; Chi-square test.

Table 5. Anxiety and depression results in D+ and D-

		D+ (n= 24)		D- (N=17)		p
Category		N	%	N	%	
BAI	Minimum (0-10)	16	66.67	9	52.94	0.78
	Mild (11-19)	4	16.67	3	17.65	
	Moderate (20-30)	2	8.33	1	5.88	
	Severe (31-63)	2	8.33	4	23.53	
BDI	Minimal (0-9)	10	41.67	3	17.65	0.85
	Mild (10-18)	8	33.33	5	29.41	
	Moderate (19-29)	4	16.67	1	5.88	
	Severe (30-63)	2	8.33	8	47.06	

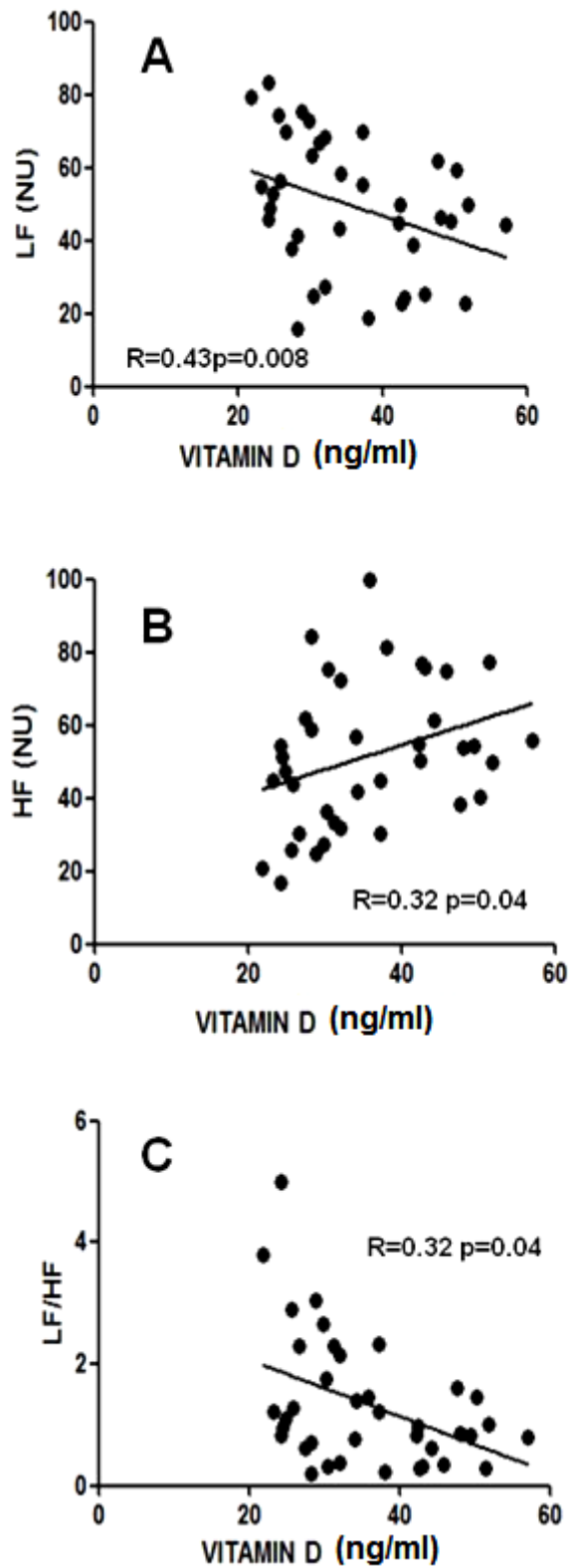
Results presented by distribution frequency and relative percentage; Chi-square test.

Table 6. Correlation between vitamin D status with autonomic modulation and sleep quality

	R-value	P-value	95% Confidence Interval
HRV			
LF (nu)	-0.35	0.03	-0.6106 to -0.0374
HF (nu)	0.35	0.03	0.0099 to 0.5868
LF(ms ²)	-0.15	0.36	-0.2292 to 0.4129
HF (ms ²)	-0.21	0.21	-0.4970 to 0.1169
LF/HF	-0.42	0.008	-0.6547 to -0.1201
0V (%)	-0.15	0.35	-0.3909 to 0.2361
2UV (%)	0.33	0.04	0.0145 to 0.5897
Sleep Quality			
PSQI	-0.23	0.14	-0.5189 to 0.0877

*Correlation is significant at the 0.05 level

Figure 1. Association between Vitamin D and frequency domain autonomic modulation index.



References

- Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS: **The costs of treating Stumpf, W.E.; O'Brien, L.P. 1,25(OH) 2 vitamin D 3 sites of action in the brain. Histochemistry 1987, 87, 393–406**
- Global Initiative for Chronic Lung Disease. **Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (2018)**
- Choudhury G., Rabinovich R., MacNee W., **Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Clinics in chest medicine 35(1) (2014) 101-130.**
- Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, ZuWallack R, Troosters T, et al. **An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. Eur Respir J.2014; 44(6): 1521–1537**
- Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D: **The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. Ethn Dis 2005, 15:S5–S97. -101.**
- Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. **Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. Thorax 2010;65(3):215e20.**
- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. **Association between sérum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 169: 384–90. (2009)**
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S *et al.* (2006). **Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect 134, 1129–1140.**
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL: **Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science 2006, 311:1770–1773.**
- Afzal S, Lange P, Bojesen SE. **Plasma 25-hydroxyvitamin D, lung function and risk of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2014; 69: 24–31**
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, **Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. J. Chem. Neuroanatomy 29(1), 21-30 (2005).**
- Kalueff AV, Tuohimaa P. **Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. Curr. Opin. Clin Nutr. Metab.Care 10(1), 12-19 (2007).**

Buell JS, Dawson-Hughes B. **Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D"ecline?** *Mol. Aspects. Med*29(6), 415-422 (2008).

Song C, Wang H. **Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression.** *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*35(3), 760-768 (2011).

Zittermann A, Dembinski J, Stehle P. **Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10.** *Pediatr. Allergy. Immunol* 15(3), 242-246 (2004).

Pilz S. Kienreich K., Tomaschitz A., Verheyen N., Pieber T., Gaksch M., Martin R. Grüber. **Vitamin D and Cardiovascular Disease.** *Nutrients* 2013

BOOTH ML, CRAIG CL, MARSHALL AL, SJOSTROM M, BAUMAN AE, AINSWORTH BE, et al. **International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity.** *Journal of Medicine Science in Sports and Exercise* 2003; volume 35 n.8 p.1381-1395.

Rachele, J., Cuddihy, T., Washington, T., et al. (2016). **Adolescent's perceptions of parental influences on physical activity.** *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 29(3), pp. -. Retrieved 20 Nov. 2019, from doi:10.1515/ijamh-2015-0093

Guedes D. P.; Lopes C. C.; Guedes J. E. R. P., **Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física em adolescentes.** *Rev Bras Med Esporte* _ Vol. 11, Nº 2 – Mar/Abr, 2005

Mannocci A., Masala D., Mei D., Tribuzio A.M., Villari P., LA Torre G. **International Physical Activity Questionnaire for Adolescents (IPAQ A): reliability of an Italian version.** *Minerva Pediatr.* 2018 Jan 29

Buysse, D.J.; Monk, T.H.; Berman, S.R.; Kupfer, D.J. **The pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research.** *Psychiatry Res.* 1989, 28, 193–213.

BECK, A. T.; STEER, R. A.; BROWN, G. K. *Manual for the Beck Depression Inventory-II.* **San Antonio, TX: Psychological Corporation,** 1996.

A.J. van Gestel, J. Steier, **Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD),** *Journal of thoracic disease* 2(4) (2010) 215.

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

J.F. Thayer , S.S. Yamamoto, J.F. Brosschot, **The relationship of autonomic ,“Vitamin D deficiency. An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor?” imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors**, *International journal of cardiology* 141(2) (2010) 122-131.

Curkendall S.M., Jones J.K., Lanes S., Stang M.R., Goehring E., She D., **Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada: cardiovascular disease in COPD patients**, *Annals of epidemiology* 16(1) (2006) 63-70.

Gao, Q.; Kou, T.; Zhuang, B.; Ren, Y.; Dong, X.; Wang, Q. **The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis**. *Nutrients* 2018, 10, 1395

Zang L, Fu P, Huang YQ, Wu M, Li L, Zang J, **Vitamin D deficiency and carotid artery intima-media thickness and coronary calcification in patients with diabetic nephropathy**. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012;43(3):420-4.

Milaneschi, Y., Hoogendijk, W., Lips, P. *et al.* **The association between low vitamin D and depressive disorders**. *Mol Psychiatry* 19, 444–451 (2014) doi:10.1038/mp.2013.36

Kunisaki K. M., Dennis E., Niewoehner, Connett J. E., **Vitamin D Levels and Risk of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Prospective Cohort Study**, Vol. 185, No. 3 | Feb 01, 2012

Holmgaard DB, Mygind LH, Titlestad IL, Madsen H, Fruekilde PBN, *et al.* (2013) **Serum Vitamin D in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease Does Not Correlate with Mortality – Results from a 10-Year Prospective Cohort Study**. *PLOS ONE* 8(1): e53670.

Janssens W, Lehouck A, Carremans C, Bouillon R, Mathieu C, Decramer M. **Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease**. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:630-6.

YUMRUTEPE, Tuncay *et al.* **Relationship between vitamin D and lung function, physical performance and balance on patients with stage I-III chronic obstructive pulmonary disease**. *Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo*, v. 61, n. 2, p. 132-138, Apr. 2015.

Forli L, Bjortuft O, Boe J. **Vitamin D status in relation to nutritional depletion and muscle function in patients with advanced pulmonary disease**. *Exp Lung Res* 2009;35(6):524e38.

Moschella, Carla. "**National Kidney Foundation develops practice guidelines for chronic kidney disease.**" JAAPA-Journal of the American Academy of Physicians Assistants, Mar. 2003, p. 17