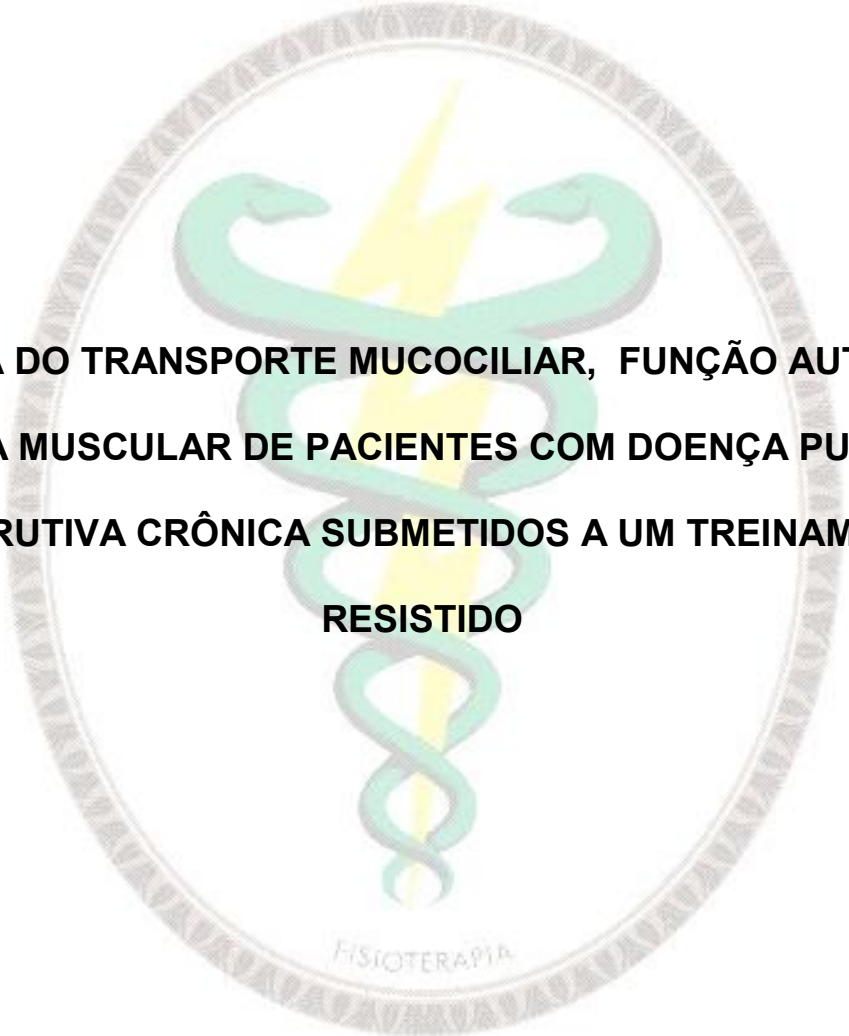


**JULIANA NICOLINO**



**RESPOSTA DO TRANSPORTE MUCOCILIAR, FUNÇÃO AUTONÔMICA  
E FORÇA MUSCULAR DE PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR  
OBSTRUTIVA CRÔNICA SUBMETIDOS A UM TREINAMENTO  
RESISTIDO**

**PRESIDENTE PRUDENTE  
2014**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Presidente Prudente

**JULIANA NICOLINO**

**RESPOSTA DO TRANSPORTE MUCOCILIAR, FUNÇÃO AUTONÔMICA  
E FORÇA MUSCULAR DE PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR  
OBSTRUTIVA CRÔNICA SUBMETIDOS A UM TREINAMENTO  
RESISTIDO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, campus de Presidente Prudente, para obtenção do título de Mestre no programa de Pós-graduação em Fisioterapia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ercy Mara Cipulo Ramos

**PRESIDENTE PRUDENTE  
2014**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Nicolino, Juliana.  
N554r Resposta do transporte mucociliar, função autonômica e força muscular de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica submetidos a um treinamento resistido / Juliana Nicolino. - Presidente Prudente : [s.n.], 2014  
120 f.

Orientador: Ercy Mara Cipulo Ramos  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia  
Inclui bibliografia

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica. 2. Sistema nervoso autônomo. 3. Transporte mucociliar. I. Ramos, Ercy Mara Cipulo. II. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências e Tecnologia. III. Resposta do transporte mucociliar, função autonômica e força muscular de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica submetidos a um treinamento resistido.

**BANCA EXAMINADORA**



PROFA. DRA. ERCY MARA CIPULO RAMOS  
(ORIENTADOR)



PROFA. DRA. DIONEI RAMOS  
(FCT/UNESP)



PROF. DR. CELSO RICARDO FERNANDES DE CARVALHO  
(USP)



JULIANA NICOLINO

PRESIDENTE PRUDENTE (SP), 19 DE FEVEREIRO DE 2014.

RESULTADO: \_\_\_\_\_



---

*Dedicatória*

*Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre estiveram ao meu lado pelos caminhos da vida, me acompanhando, apoiando e principalmente acreditando em mim.*

---

*Agradecimientos*

*Agradeço primeiramente a Deus, pela sua grandeza, pelo cuidado e por me amparar em meus momentos difíceis. Obrigada, Senhor, pelas oportunidades que tens me dado.*

*À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ercy Mara Cipulo Ramos, pela sua orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão desta etapa. Obrigada pela preocupação por estar sempre presente e pela atenção dada em todo o mestrado. Agradeço pelo apoio e inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos científicos, pela compreensão e toda dedicação, o que a torna uma pessoa admirável. Foi um privilégio ter sua convivência nesses anos, o que me proporcionou valiosos aprendizados.*

*À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Dionei Ramos, que sempre esteve presente ao longo desta caminhada, disposta a ajudar no que fosse necessário. Muito obrigada por toda atenção nesses anos de convivência.*

*Ao Professor Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei pela sensibilidade e disposição em contribuir ativamente neste momento tão importante. Obrigada pela sua generosidade, paciência, pelos ensinamentos e valiosas contribuições científicas.*

*Às Professoras Dr<sup>a</sup> Alessandra Choqueta de Toledo e Dr<sup>a</sup> Renata Calciolari Rossi e Silva, muito obrigada pelas discussões de extrema importância, fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.*

*Ao Prof. Dr. Celso Ricardo Fernandes de Carvalho pelo aceite do convite para compor a essa banca examinadora.*

*À agência financiadora FAPESP pelo apoio financeiro que muito contribuiu para a realização deste trabalho.*

*Aos voluntários desta pesquisa que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.*

*Ao pessoal do LEAMS, agradeço pelo companheirismo, amizade e disponibilidade em ajudar. Rafaella Fagundes Xavier, Aline Duarte Ferreira Ceccato, Giovana Navarro, Fernanda Maria Machado Rodrigues, Luiz Carlos Soares de Carvalho Júnior, Juliana Tiyaki Ito, Marcell Rocha Leite, Rafaela Campos Cuissi, Ana Paula Freire, Bruna Spolador da Silva, Renata Marques David, Fabiano Francisco de Lima, Juliana Uzeloto, Iara Trevisan, Paula Roberta Pestana, Giovana Altero, Guilherme Tacao, Gabriel Santa Brígida, Murilo Ito, Danielli Baeta; muito obrigada pelo convívio no laboratório e pelos momentos de descontração que foram tão divertidos. Foi um prazer conviver com vocês!*

*Agradeço aos professores inseridos no Programa de Pós Graduação da FCT/UNESP por partilharem seus conhecimentos e estrutura física disponível com os alunos.*

*Aos colegas de mestrado, pela agradável convivência e pela disposição por compartilharem seus conhecimentos que contribuíram efetivamente*

*para a realização deste trabalho, em especialmente aos recentes mestres Ana Laura Ricci Vitor e Carlos Augusto Kalva Filho.*

*Ao pessoal da Seção de Pós Graduação que sempre nos atende com muita competência, atenção e paciência, em especial ao André Trindade Meira, responsável pela área da Fisioterapia.*

*Aos funcionários do CEA FIR: Ivo, Elaine, Ivone, Nice, Aparecida e Maura que sempre estão dispostos a nos ajudar no que for preciso.*

*Um agradecimento especial à minha família, meus pais Carlos Alberto e Marisa e meus queridos irmãos Fernando Augusto e Carlos Henrique, que me ensinaram o valor da educação e sempre estiveram ao meu lado nesta caminhada. Agradeço por todo amor, dedicação, honestidade e por todos os esforços oferecidos. A finalização de mais esta etapa se deve muito à existência deste ambiente de confiança, segurança e amor criado por vocês.*

*Ao Gustavo Oton Passini, obrigada por toda paciência, compreensão e por tornar os dias desta importante etapa mais belos. Obrigada pelo amor, carinho e companheirismo que a cada dia se tornam mais forte.*

*E por fim, agradeço a todos que contribuíram de forma direta e indireta para a concretização deste trabalho.*

---

*Epigrafe*

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém  
ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”*

*Arthur Schopenhauer*

*Sumário*

---

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>Apresentação</b> .....   | 13 |
| <b>Resumo</b> .....   | 16 |
| <b>Abstract</b> .....   | 19 |
| <b>Introdução</b> .....   | 22 |
| <b>Artigo 1:</b> Análise da modulação autonômica após uma sessão aguda de exercícios resistidos em diferentes intensidades em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica..... | 26 |
| <b>Artigo 2:</b> Influência do treinamento resistido no transporte mucociliar, na função autonômica e na força muscular de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.....    | 52 |
| <b>Conclusões</b> .....   | 85 |
| <b>Referências</b> .....  | 87 |
| <b>Anexos</b>   |    |

---

*Apresentação*

Este modelo alternativo de dissertação contempla o material originado a partir da pesquisa intitulada “**Resposta do transporte mucociliar, função autonômica e força muscular de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica submetidos a um treinamento resistido**”, realizada no Laboratório de Estudos do Aparelho Muco-secretor (LEAMS), da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, campus de Presidente Prudente.

Em consonância com as regras do programa de pós-graduação em Fisioterapia desta unidade, o presente material está dividido nas seguintes sessões:

- *Resumo*;

- *Abstract*;

- *Introdução*: contextualização do tema pesquisado;

- *Artigo 1*: Juliana Nicolino, Dionei Ramos, Marcell Rocha Leite, Fernanda Maria Machado Rodrigues, Bruna Spolador de Alencar Silva, Guilherme Yassuyuki Tacao, Alessandra Choqueta de Toledo, Luiz Carlos Marque Vanderlei, Ercy Mara Cipulo Ramos. Análise da modulação autonômica após uma sessão aguda de exercícios resistidos em diferentes intensidades em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (Analysis of autonomic modulation after an acute session of resistance exercise at different intensities in chronic obstructive pulmonary disease patients). Submetido ao periódico Journal of COPD.

- *Artigo 2*: Juliana Nicolino, Dionei Ramos, Fernanda Maria Machado Rodrigues, Marcell Rocha Leite, Alessandra Choqueta de Toledo, Luiz Carlos Marques Vanderlei, Ercy Mara Cipulo Ramos. Influência do treinamento resistido no transporte mucociliar, na modulação autonômica e na força muscular de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (Influence of the resistance training on

mucociliary clearance, autonomic modulation and muscle strength in the chronic obstructive pulmonary disease patients). A ser submetido ao periódico European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine

- *Conclusões*: obtidas a partir da pesquisa realizada;

- *Referências*: referentes ao texto da introdução.

- *Anexos*: O anexo 1: Normas do Periódico Journal of COPD, de acordo com o qual os artigo 1 foi redigido.

Anexo 2: Normas do Periódico European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, de acordo com o qual o artigo 2 foi redigido.

---

*Resumo*

**Resposta do transporte mucociliar, função autonômica e força muscular de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica submetidos a um treinamento resistido**

**Introdução:** Estudos têm descrito o comportamento da VFC após exercício aeróbio, porém há poucos estudos que mostram a resposta da função autonômica após exercício resistido em pacientes com DPOC. Em adição não há informações referentes ao comportamento do transporte mucociliar após o treinamento resistido nestes pacientes. **Objetivos:** Avaliar a modulação autonômica cardíaca após uma sessão aguda de exercício resistido aplicada em diferentes intensidades em pacientes com DPOC, além de avaliar os efeitos de um treinamento resistido na transportabilidade mucociliar, na modulação autonômica e na força muscular de pacientes com DPOC e de indivíduos saudáveis. **Métodos:** Pacientes com DPOC foram submetidos à sessão aguda de exercício resistido com intensidade de 60% e 90% de 1RM e avaliados quanto à modulação autonômica pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Além disso, foram avaliados quanto ao transporte mucociliar pelo teste de tempo de trânsito da sacarina (TTS), à atividade do sistema nervoso autônomo pela VFC e à força muscular periférica, pelo teste de uma repetição máxima (1RM), antes e após quatro, oito e 12 semanas de um protocolo de treinamento resistido. **Resultados:** Independente da intensidade do exercício as sessões agudas de exercício resistido influenciaram a modulação autonômica quando comparado o período de recuperação com o momento basal. Ocorreu aumento do índice SDNN em todo momento de recuperação após o exercício em comparação ao basal nos protocolos de 60% e 90%. O mesmo aconteceu com os índices LF e HF. Em adição, os valores de TTS de

pacientes com DPOC e de indivíduos saudáveis não sofreram alterações no decorrer das 12 semanas de treinamento de resistido. Entretanto, houve melhora dos índices SDNN, rMSSD, LF e HF nos pacientes com DPOC e dos índices SDNN, rMSSD e LF no grupo controle. Em relação aos valores de 1RM, foi observado aumento significativo nos movimentos de flexão de joelho, abdução de ombro e flexão de cotovelo dos pacientes com DPOC e de todos os movimentos avaliados no grupo controle.

**Conclusões:** As sessões de exercício resistido influenciam na modulação autonômica de pacientes com DPOC promovendo diferenças no período de recuperação em relação ao momento basal, independente da intensidade do exercício realizado. Além disso, o treinamento resistido realizado não promoveu mudanças na transportabilidade mucociliar dos grupos estudados. Entretanto, houve melhoras da modulação autonômica além do aumento da força muscular destes indivíduos.

**Palavras chave:** Doença pulmonar obstrutiva crônica, Sistema nervoso autônomo, Transporte mucociliar.

---

*Abstract*

**Responses of the mucociliary clearance, function autonomic and muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease patients submitted to a resistance training**

**Introduction:** Studies have described the behavior of HRV after aerobic exercise, but there are few studies that show the response of the autonomic function after resistance exercise in COPD patients. In addition there is no information concerning the behavior of the mucociliary transport after resistance training in these patients. **Aim:** To evaluate the cardiac autonomic modulation via HRV after an acute session of resistance exercise applied at different intensities in COPD, and to evaluate and evaluate and compare the effects of resistance training on mucociliary clearance, autonomic modulation and muscle strength in COPD patients and healthy subjects. **Methods:** COPD patients underwent an acute session of resistance exercise with a intensity to 60% and another with 90% of 1RM and then evaluated regarding the autonomic modulation via HRV. In addition, they were evaluated via the mucociliary clearance of saccharin transit time test (STT), the autonomic nervous system activity via HRV and peripheral muscle strength via one repetition maximum test (1RM) before and after four, eight and 12 weeks of a resistance training **Results:** Regardless of exercise intensity, resistance exercise acute sessions influenced the autonomic modulation when the recovery period was compared with the baseline. An increase in SDNN index was observed throughout recovery time after the RE, as compared to baseline in both protocols: 60% and 90% 1RM. The same happened with LF and HF indices. In addition, the values of TTS in COPD patients and healthy subjects didn't change after 12 weeks of resistance training. However, there was improvement of SDNN, rMSSD, LF and HF indices in patients with COPD and

SDNN, and LF rMSSD indices in the control group. Regarding the values of 1RM, significant increase in the movements of knee flexion, shoulder abduction and elbow flexion in patients was observed with COPD and all movements evaluated in the control group. **Conclusions:** Resistance exercise sessions impact on the autonomic modulation of COPD patients by promoting differences in the recovery period compared to baseline, regardless of the intensity of the exercise performed. Furthermore, the resistance training performed didn't promote changes in mucociliary clearance of the groups studied. However, there were improvements in autonomic modulation and increased muscle strength of these individuals.

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease, Autonomic nervous system, Mucociliary clearance



A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por limitação crônica ao fluxo de ar, geralmente progressiva e não totalmente reversível que está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de gases e partículas. As exacerbações e comorbidades contribuem para a gravidade nesses pacientes<sup>1</sup>.

Dentre as várias manifestações clínicas, físicas, funcionais pulmonares e sistêmicas da DPOC, a disfunção muscular esquelética é caracterizada pela redução de força e resistência, prejuízo da capacidade oxidativa e por alteração da distribuição quanto ao tipo de fibra muscular<sup>2,3,4</sup>. Esta disfunção está associada com limitação da tolerância ao exercício, fadiga e dispnéia<sup>5</sup> e é considerada fator de prognóstico negativo na DPOC<sup>6</sup>, o que torna o treinamento resistido um componente importante no processo de reabilitação pulmonar<sup>7</sup>.

A disfunção mucociliar também está presente nestes pacientes, e é responsável por episódios de exacerbações; o que ocasiona quadros de hipersecreção, infecções recorrentes e, conseqüentemente, dispnéia. Este desconforto respiratório de origem local é muitas vezes intensificado por alterações no sistema muscular periférico causando intolerância ao exercício<sup>8,9,10</sup>. O transporte mucociliar é um importante mecanismo de defesa do trato respiratório<sup>11,12</sup>, pois é por meio deste que os agentes nocivos inalados do ambiente são carregados e expelidos antes que causem o desenvolvimento de doenças pulmonares e o prejuízo da função pulmonar<sup>13,14</sup>. Salzano *et al.*, após avaliarem a transportabilidade mucociliar nasal antes e após um exercício aeróbio de atletas concluíram que o clearance não é significativamente afetado pelo treino<sup>15</sup>. Wolf *et al* verificaram que houve melhora do clearance de indivíduos

tabagistas após a realização de 30 minutos de exercício aeróbio quando comparado com a situação de repouso<sup>16</sup>.

Sabe-se que o transporte mucociliar pode ser influenciado pelo sistema nervoso autônomo (SNA), pois este modula a atividade do centro respiratório e sua análise permite inferir sob seu estado e função<sup>17</sup>. Deste modo, uma das formas de se avaliar o SNA é por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), método não invasivo que descreve as variações dos intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR)<sup>18</sup>, cujo interesse de sua utilização na prática clínica em doenças tem aumentado consideravelmente<sup>19</sup>. Em pacientes com DPOC estudos utilizando VFC como método de avaliação do SNA demonstraram que nesses pacientes a disfunção autonômica está presente<sup>18,20,21</sup>. Ricci-Vitor *et al.* avaliaram a função autonômica através da VFC em pacientes com DPOC antes e após um protocolo de treinamento resistido e encontraram modificações significativas, com aumento tanto do componente simpático quanto do parassimpático<sup>22</sup>.

Diante disso, vários estudos foram realizados para avaliar os efeitos benéficos do treinamento físico em pacientes com DPOC. Como exemplo, Dourado *et al.*<sup>5</sup> encontraram ganhos na força muscular, na capacidade funcional e na qualidade de vida de pacientes com DPOC submetidos a um treinamento resistido. Entretanto, estudos referentes ao efeito do exercício resistido agudo na VFC nesta população não foram encontrados. Em adição, não há estudos que abordem os efeitos desta modalidade de treinamento sobre o transporte mucociliar em DPOC; além de que a resposta da modulação autonômica frente ao treinamento ainda não está devidamente elucidada.

Diante do exposto, ao se considerar que o transporte mucociliar e a função autonômica estão alterados na DPOC; que o exercício físico é o principal componente do processo de reabilitação desses pacientes, promovendo melhoras em capacidades funcionais, força muscular, dentre outras; espera-se que em um treinamento resistido em pacientes com DPOC promova melhoras no transporte mucociliar e na modulação autonômica, além de promover benefícios ao sistema muscular esquelético.

Portanto, os objetivos dos artigos presentes nesta dissertação foram:

\_ Avaliar a modulação autonômica cardíaca, por meio da variabilidade da frequência cardíaca, após uma sessão aguda de exercício resistido aplicada em diferentes intensidades em pacientes com DPOC.

\_ Avaliar e comparar os efeitos de um treinamento resistido na transportabilidade mucociliar, na modulação autonômica e na força muscular de pacientes com DPOC e de indivíduos saudáveis.



**ANÁLISE DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA APÓS UMA SESSÃO AGUDA DE  
EXERCÍCIOS RESISTIDOS EM DIFERENTES INTENSIDADES EM PACIENTES  
COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

**Authors:** Juliana Nicolino BSc,\* Dionei Ramos PhD,\* Marcell Rocha Leite BSc,\*  
Fernanda Maria Machado Rodrigues MSc,\* Bruna Spolador de Alencar Silva BSc, \*  
Guilherme Yassuyuki Tacao BSc, \* Alessandra Choqueta de Toledo PhD, § Luiz Carlos  
Marques Vanderlei PhD,\* Ercy Mara Cipulo Ramos PhD.\*

\*Departamento de Fisioterapia, UNESP - Univ Estadual Paulista, Presidente Prudente,  
Brasil;

§Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,  
São Paulo, Brasil.

**Autor correspondente:**

Ercy Mara Cipulo Ramos PhD.

Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual Paulista

Rua Roberto Simonsen 305, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil CEP 19060-900.

Tel.: +55 18 32214818 - Fax: 55 18 32218212

E-mail: ercy@fct.unesp.br

**Running head:** DPOC, variabilidade da frequência cardíaca, exercício resistido

**Palavras-chaves:** variabilidade da frequência cardíaca, sistema nervoso autônomo,  
sistema nervoso simpático, sistema nervoso parassimpático, exercício físico.

**Conflitos de interesse:** Os autores não têm conflitos de interesse.

## RESUMO

**Introdução:** Exercícios físicos são utilizados como parte do tratamento de pacientes com DPOC, contudo informações referentes à modulação autonômica cardíaca após uma sessão aguda de exercícios resistidos (ER) são desconhecidas. **Objetivo:** Avaliar a modulação autonômica cardíaca, por meio da variabilidade da frequência cardíaca, após uma sessão aguda de ER aplicada em diferentes intensidades em pacientes com DPOC. **Métodos:** 12 pacientes com diagnóstico de DPOC foram submetidos à sessão aguda de ER com intensidade de 60% e 90% de 1RM. Para análise da modulação autonômica a frequência cardíaca foi registrada batimento a batimento por 20 minutos em repouso e após a realização da sessão de treinamento. Índices de VFC foram obtidos nos domínios do tempo e da frequência para avaliação da modulação autonômica. **Resultados:** Independente da intensidade do exercício as sessões agudas de ER influenciaram a modulação autonômica quando comparado o período de recuperação com o momento basal. Ocorreu aumento do índice SDNN em todo momento de recuperação após o ER em comparação ao basal nos protocolos de 60% e 90%. O índice LF(ms) foi maior em todos os momentos de recuperação quando comparado ao repouso em ambos protocolos. O mesmo foi observado para o índice HF(ms) também para os protocolos de 60% e 90%. **Conclusão:** As sessões de ER influenciam na modulação autonômica de pacientes com DPOC promovendo diferenças no período de recuperação em relação ao momento basal, independente da intensidade do exercício realizado.

**Palavras-chave:** variabilidade da frequência cardíaca, sistema nervoso autônomo, sistema nervoso simpático, sistema nervoso parassimpático, exercício físico.

## INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), é uma doença tratável e prevenível, e caracterizada por limitação do fluxo aéreo que geralmente é progressiva e associada com resposta inflamatória crônica do fluxo aéreo [1]. Essa doença possui alguns efeitos extrapulmonares que podem contribuir para a severidade dos pacientes [2].

Uma das manifestações sistêmicas que afetam esses pacientes está relacionada à modulação autonômica cardíaca. Pacientes com DPOC têm alterações nessa modulação que desempenham um papel importante na morbidade e mortalidade destes pacientes [3]. Essas alterações resultam em redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), um método não invasivo, usado para avaliar a modulação do SNA [4], que descreve as oscilações existentes entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR) [5], cuja aplicação na prática clínica tem aumentado consideravelmente [6].

A atividade nervosa simpática muscular é maior nos pacientes com DPOC quando comparados com indivíduos saudáveis [7,8]. Há evidências de tráfego aumentado do nervo simpático, catecolaminas elevadas, bem como um sistema renina - angiotensina ativado nesses indivíduos [8,9].

A VFC tem sido investigada em diversas condições patológicas como hipertensão arterial [10], infarto agudo do miocárdio [11], doença arterial coronariana [12,13], diabetes [14], acidente vascular encefálico [15] e apnéia obstrutiva do sono [16]. Sabe-se que a diminuição da VFC é considerada um fator de risco independente de mortalidade em pessoas saudáveis, especialmente pós-infarto agudo do miocárdio e está relacionada à hiperatividade adrenérgica e diminuição da atividade parassimpática

cardíaca [4,11,17]. Além disso, a VFC também tem sido utilizada para investigar alterações fisiológicas como, por exemplo, as relacionadas com o exercício [6].

O exercício físico promove importantes modificações no funcionamento do sistema cardiovascular e em seus mecanismos de ajustes autonômicos [18-21]. Em indivíduos saudáveis a realização de exercício tem sido associado com a diminuição da modulação parassimpática e aumento da simpática [22] e, após o exercício, a modulação simpática cardíaca mantém-se aumentada e a parassimpática reduzida [23,24]. Em pacientes com DPOC submetidos a exercício físico a modulação autonômica cardíaca tem sido pouco estudada, principalmente no período pós-esforço. A compreensão dessas respostas pode ter importância clínica significativa nesses pacientes [25].

Em relação à realização de exercícios físicos em pacientes com DPOC, o exercício resistido tem sido considerado um componente importante na reabilitação pulmonar [26] uma vez que esses pacientes apresentam disfunção muscular esquelética que está associada com limitação da tolerância ao exercício, fadiga e dispnéia [27] e é considerada fator de prognóstico negativo na DPOC [28].

Diante do exposto, considerando que a VFC tem se mostrado uma ferramenta de grande utilidade clínica na avaliação da função neurocardíaca, a escassez de informações referentes à modulação autonômica cardíaca no período pós-esforço e que a fisioterapia utiliza programas de exercício físico como parte do tratamento de pacientes com DPOC, o objetivo deste estudo foi avaliar a modulação autonômica cardíaca, por meio da VFC após uma sessão aguda de exercícios resistidos (ER) em diferentes intensidades em pacientes com DPOC.

Hipotetizamos que a execução de uma sessão aguda de ER em pacientes com DPOC altere a modulação autonômica após a sua realização e que essas respostas são dependentes da intensidade do exercício realizado. Espera-se que este estudo contribua com informações relevantes sobre a influência do ER na modulação autonômica de pacientes com DPOC.

## **MÉTODOS**

### **Sujeitos**

Para realização desse estudo foram analisados dados de doze pacientes com diagnóstico de DPOC. Para participar do estudo os pacientes deveriam ter diagnóstico médico e espirométrico da doença, conforme recomendações do Global Initiative for Obstructive Lung Disease<sup>1</sup>, e não apresentar as seguintes características: pacientes tabagistas; sob utilização de oxigênio terapia domiciliar; pacientes que realizaram programa de exercícios de treinamento previamente ao presente estudo; presença relatada de co-morbidades cardíacas que impedissem a execução do protocolo experimental; disfunções osteomusculares e alteração ou inclusão de medicação que alterassem o sistema nervoso autônomo.

Todos os procedimentos deste trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE: 00849812.0.0000.5402) e todos os voluntários assinaram um termo de consentimento informado.

### **Desenho Experimental**

O protocolo experimental foi composto por uma avaliação inicial e pela avaliação da função autonômica frente aos ER a 60% e a 90% de 1RM. A avaliação

inicial consistiu na identificação do voluntário, avaliações antropométricas, realização da prova de função pulmonar por meio da espirometria e do teste de uma repetição máxima (1RM). Em dias subsequentes foram realizadas as avaliações da modulação autonômica frente aos ER a 60% e a 90% de 1RM.

Para todas as visitas, os pacientes foram instruídos a: evitar consumir cafeína 24 horas antes dos procedimentos; realizar refeições leves duas horas antes dos testes; abster-se de bebidas alcoólicas por pelo menos quatro horas; ter um sono de boa noite (7-8 horas); evitar o exercício físico extenuante no dia anterior das avaliações e estarem vestidos com roupas adequadas e confortáveis para o exercício físico.

### **Espirometria**

A prova de função pulmonar foi realizada por meio de um espirômetro (Spirobank-MIR3.6, Itália), de acordo com as normas da American Thoracic Society e European Respiratory Society [29]. Os valores de normalidade foram relativos à população brasileira [30].

### **Teste de carga máxima (1RM)**

O teste de 1RM foi realizado antes das sessões de ER para a determinação da carga de trabalho a ser executada. Antes da realização do teste foi demonstrada aos pacientes a forma correta de execução do exercício, a fim de evitar erros de sua execução durante o teste. Os pacientes realizaram aquecimento específico antes do teste e para sua realização foi estipulada uma carga inicial de 20% do peso corporal para membros inferiores e 5 % do peso corporal para membros

superiores. Para a determinação de 1RM, os indivíduos tiveram de três a cinco tentativas, com intervalos variando entre 3-5 min. O teste foi concluído quando o paciente alcançou a carga que provocou falha mecânica de execução, e ficou estabelecida como sua carga máxima a última carga a qual conseguiu executar o exercício sem falha mecânica. Todos os testes foram acompanhados pelo mesmo avaliador [31].

Os movimentos testados para a determinação da medida de 1RM e, posteriormente exercitados foram: flexão de joelho, extensão de joelho, flexão de ombro, abdução de ombro e flexão de cotovelo.

### **Exercícios Resistidos**

A série de ER foi realizada durante 50 minutos em equipamentos de musculação (sistema de polias Ipiranga, Academia Hard, São Paulo, Brasil) regulados de acordo com a acomodação adequada do paciente para a correta execução dos exercícios. Os movimentos realizados durante os exercícios foram: flexão de joelho, extensão de joelho, flexão de ombro, abdução de ombro e flexão de cotovelo.

Foram realizadas 3 séries de 10 repetições cada exercício nas intensidades de 60% e 90% de 1RM, com intervalos de repouso de um minuto entre cada repetição de exercício. A aplicação dos protocolos de 60% e 90% foi realizada de forma aleatória e foi dado intervalo de 48 horas entre eles. Para controle a pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação parcial de oxigênio e grau de dispneia foram verificadas antes e após o exercício.

### **Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)**

Para análise da VFC a frequência cardíaca (FC) dos pacientes foi captada batimento a batimento por meio de um cardiofrequencímetro Polar S810i (Polar Electro, Kempele, Finlândia), equipamento previamente validado para a captação da FC batimento a batimento e a sua utilização para a análise da VFC [32,33].

Após a explicação dos procedimentos necessários para a coleta de dados, foi posicionada no tórax do voluntário, na altura do processo xifóide, uma cinta elástica de captação e, no seu pulso, o receptor de frequência cardíaca (Polar Electro, Kempele, Finlândia). Inicialmente, cada paciente foi submetido a um registro da FC na posição sentada durante 20 minutos e após o exercício resistido. A avaliação da VFC foi realizada em dois dias distintos, sendo um dia com 60% e outro com 90% de 1RM de intensidade para cada exercício.

Para análise dos índices de VFC foram utilizados 256 intervalos RR consecutivos, selecionados a partir do trecho de cinco minutos mais estáveis dos traçados, os quais foram submetidos a uma filtragem digital pelo software Polar Precision Performance SW (versão 4.01.029) complementada por manual, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos, e somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo [21,22,34].

Para cálculo dos índices de VFC foi utilizado o software Kubios versão 2.0 [35] e foram calculados índices nos domínios do tempo e da frequência. No domínio do tempo foram calculados os seguintes índices: SDNN (ms) [desvio padrão dos intervalos normais a RR normais] e RMSSD (ms) [raiz quadrada média das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo] [22,36]. Para análise da VFC no domínio da frequência, foram utilizados os componentes espectrais de baixas

frequências (LF: 0,04 - 0,15 Hz) e alta (HF: 0,15 - 0,4 Hz), em unidades normalizadas (nu) e milissegundos (ms), além da razão LF/HF [4,22,36].

Os índices de VFC foram analisados nos seguintes momentos: basal/repouso, imediatamente após, cinco, 10 e 15 minutos após o treino.

### **Análise Estatística**

Para análise dos dados do perfil da população foi utilizado o método estatístico descritivo e os resultados foram apresentados com valores de médias, desvios padrão e valores mínimos e máximos. Considerando que os desvios padrão apresentados pelos dados são extremamente altos em relação à média para análise dos dados foram utilizados testes não paramétricos.

Para análise intragrupos, teste de Friedman seguido pela aplicação do teste de Wilcoxon para comparação do momento basal com os valores obtidos imediatamente, 5, 10 e 15 após o exercício foi utilizado. A análise dos momentos entre os grupos foi feita por meio do teste de Mann-Whitney. O nível de significância utilizado foi de 5% ( $p < 0.05$ ). Os cálculos foram realizados utilizando o *software* SPSS – versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## **RESULTADOS**

As características antropométricas dos pacientes, seus valores espirométricos e seus valores de pressão arterial basal estão descritos na Tabela 1.

**# Inserir Tabela 1 #**

Todos os pacientes que realizaram o estudo faziam uso de medicação broncodilatadora. Além disso, 64% utilizavam antagonistas de receptores da angiotensina, 9% diuréticos, 27% hipolipemiantes, 9% antialérgicos e 9% agentes antiinflamatórios.

A tabela 2 mostra o comportamento da frequência cardíaca e dos índices da VFC no domínio do tempo em todos os momentos avaliados. Não foram observadas diferenças significantes para FC e os índices RMSSD e SDNN entre os protocolos em todos os momentos analisados ( $p > 0,05$ ).

Nenhuma diferença foi encontrada na FC e no índice RMSSD ao comparar todos os momentos após a sessão de exercício em relação ao momento basal tanto com 60% quanto com 90% de 1RM. Foi notado que o índice SDNN(ms) foi significativamente maior em todos os momentos após a sessão de ER quando comparado ao momento basal tanto com 60% e 90% de 1RM.

### **# Inserir Tabela 2 #**

O comportamento dos índices da VFC no domínio da frequência pode ser visualizado na tabela 3. Não foram observadas diferenças significantes para os índices entre os protocolos em todos os momentos analisados ( $p > 0,05$ ).

Em relação à comparação entre os momentos, foi observado que o índice LF(ms) foi maior em todos os momentos de recuperação quando comparado ao repouso tanto no protocolo de 60% e 90% de 1RM . O mesmo foi observado para o índice HF(ms) em ambos os protocolos.

**# Inserir Tabela 3 #****DISCUSSÃO**

Os resultados obtidos no presente estudo demonstraram que as sessões agudas do ER influenciaram os índices da VFC em relação ao momento analisado, sendo observadas diferenças no período de recuperação em relação ao momento basal. Além disso, não houve diferença entre os protocolos e na interação momento e protocolo mostrando que independente da intensidade do exercício realizado a recuperação da modulação autonômica desses pacientes é semelhante.

Diversos estudos têm descrito o comportamento da VFC após exercício aeróbico [37-40], porém poucos mostram a resposta da função autonômica após o ER. Nos estudos que avaliaram a VFC após ER, os autores encontraram um aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática no período de recuperação do exercício [23,24,41]. Em adição, não há estudos que avaliem a modulação autonômica no período de recuperação em pacientes com DPOC submetidos ao exercício resistido e a influência da intensidade do exercício nessa resposta.

O índice SDNN, que reflete a variabilidade global, teve um aumento significativo nos momentos de recuperação em comparação ao repouso. Durante o período de recuperação do exercício o retorno inicial da frequência cardíaca para o basal acontece principalmente devido à reativação parassimpática [42,43]. Com a cessação do exercício, há perda do comando central, e a ativação barorreflexa e outros mecanismos contribuem para o aumento da atividade parassimpática [43,44], Esta

reativação parassimpática promove o aumento da variação dos intervalos RR, o que pode estar relacionado com o aumento do índice SDNN.

Maior ativação simpática após exercício de resistência foi descrito na literatura [45]. Em estudo realizado por Lima *et al.* que avaliaram os efeitos agudos do exercício de força sobre a VFC em jovens mostrou que quando os mesmos realizaram a sessão com 70% de 1RM houve um aumento do índice LF no período de recuperação em comparação ao período de pré-intervenção [24]. Esses achados corroboram com os do presente estudo, sendo que o índice LF (ms) manteve-se aumentado após o exercício resistido tanto na intensidade de 60% quanto de 90% de 1RM.

Em relação ao componente parassimpático no período de recuperação do exercício resistido, Heffernan *et al.* mostraram que 25 minutos após o final do exercício, o índice HF permaneceu reduzido em indivíduos saudáveis [23]. O mesmo aconteceu no estudo de Oliveira *et al.* no qual foi avaliado a VFC imediatamente após o final do exercício em homens saudáveis que já tinham experiência prévia de 12 meses de exercício resistido [45].

Os dados do presente estudo não confirmam esses achados já que o índice HF (ms), manteve-se aumentado durante todo o período de recuperação do exercício tanto com 60% quanto com 90% de 1RM nos pacientes com DPOC. Em estudo realizado por Javorka *et al.* [43], que avaliaram a VFC em homens saudáveis após o teste do degrau, o qual avalia a capacidade funcional, mostrou uma redução acentuada do índice HF durante o exercício e um aumento durante a recuperação, indicando reativação parassimpática após o exercício. Os autores também encontraram um aumento gradual do índice LF durante a recuperação e sugerem que durante a

recuperação o índice LF é influenciado por mudanças da atividade parassimpática de forma direta, por meio de alterações da atividade vagal que causam flutuações na banda LF, ou de forma indireta, pelas mudanças da sensibilidade barorreflexa.

Usando a VFC, Gonzalez-Camarena *et al.* [46] demonstraram que ao contrário da retirada do parassimpático visto durante o exercício dinâmico, pode haver um aumento da modulação vagal durante o exercício estático (resistido) sem qualquer alteração na relação LF/HF. Assim, é possível que a modulação neuronal no nó sinoatrial depois de um exercício resistência pode também ser diferente [23].

A relação LF/HF tem se mostrado aumentada de 20 a 30 minutos após exercício e pode permanecer elevada durante até 60 minutos pós-exercício [23,43,47], sugerindo um estado de predomínio simpático [48,49]. No presente estudo, apesar de não haver uma diferença estatística entre os momentos avaliados na razão LF/HF, observou-se um aumento no índice tanto com 60% quanto com 90% de 1RM após o exercício resistido em relação ao momento basal.

Os resultados mostraram também que independente da intensidade do exercício realizado a recuperação da modulação autonômica é semelhante, indicando que a resposta autonômica após um exercício resistido com 60% de 1RM é a mesma com 90% de 1RM nesses pacientes. Utilizando pressão arterial diastólica (PAD) Gurjão *et al.*[50] mostraram que em mulheres normotensas diferentes intensidades de exercício resistido também não influenciaram esse parâmetro. Entretanto, Bibeau *et al* [51] que avaliaram em estudantes os efeitos de diferentes intensidades de exercício resistido na ansiedade observaram que diferentes intensidades de exercício causam um efeito a curto prazo no estado fisiológico.

Pacientes com DPOC apresentam disfunção autonômica que promovem redução da VFC quando comparado com indivíduos saudáveis [7,52,53]. Essa disfunção autonômica pode, pelo menos em parte, explicar a ausência de diferenças na recuperação da modulação autonômica após exercício resistido realizado com intensidade equivalente a 60% e 90% de 1RM.

Esse estudo possui algumas limitações que devem ser consideradas. A ausência de um grupo controle saudável, o qual poderia auxiliar a determinar se as respostas obtidas pelos pacientes com DPOC sofrem alguma influência da disfunção autonômica apresentada por esse paciente deve ser mencionada. Outra limitação do estudo está relacionada à impossibilidade de análise da VFC durante a série de ER realizada, o que poderia fornecer informações adicionais importantes para compreender as alterações da modulação autonômica durante o período de recuperação. Durante a realização da série de ER, intervalos de repouso de um minuto entre cada repetição foram realizados o que gerou oscilações na FC impedindo a análise adequada da VFC. Além disso, durante a captação da FC a frequência respiratória dos pacientes não foi controlada, o que pode ter influenciado o índice HF.

Visto a importância do tema apresentando, outros estudos estão sendo conduzidos para avaliar as respostas agudas ao exercício resistido e aeróbico após programa de treinamento físico. Além disso, a influência de diferentes protocolos de treinamento físico sobre a modulação autonômica e variáveis clínicas, bioquímicas e funcionais nesses indivíduos está sendo conduzidos. Estudos dessa natureza poderão enriquecer os conhecimentos na área de fisiologia do exercício em pacientes com DPOC.

Considerando a importância de conhecer o comportamento autonômico após exercício resistido em pacientes com DPOC, os quais possuem disfunções autonômicas, este estudo torna-se uma ferramenta de utilidade clínica para os profissionais da área uma vez que os resultados indicam que os índices da VFC, um método não invasivo e de baixo custo, podem ser úteis tanto para avaliar as manifestações clínicas da doença quanto para monitorar procedimentos terapêuticos realizados com esses pacientes.

## **CONCLUSÃO**

Com os resultados obtidos no presente estudo, conclui-se que sessões agudas de ER influenciam na modulação autonômica de pacientes com DPOC promovendo diferenças no período de recuperação em relação ao momento basal, porém sem distinção em relação a intensidade do exercício realizado.

## **AGRADECIMENTOS**

Este trabalho foi apoiado pela seguinte agência científica brasileira: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

## **DECLARAÇÃO DE INTERESSE**

Os autores relataram nenhum conflito de interesse. Os autores são os únicos responsáveis pelo conteúdo e redação do artigo.

## REFERÊNCIAS

1. GOLD Scientific Committee: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD Scientific Committee [<http://www.goldcopd.org/>], Updated 2013.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P et al. Global strategy 14 for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176 (6):532-55.
3. Arnouldus JR, Gestel V, Kohler M, Steier J, Techler S, Russi EW, et al. Cardiac autonomic dysfunction and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011, 16: 939,946.
4. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. 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: A Scientific Statement Form the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2008; 118: 1497-518.
5. Carvalho TD, Pastre CM, Godoy MF, Pitta FO, Abreu LC, Ramos EMC, et al. Fractal correlation property of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD.*2011; 6: 23-28.

6. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy, MF. Noções básicas na variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovascular*. 2009; 24 (2): 205-217.
7. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994;106:1432-7.
8. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*. 2005; 128: 3618-24.
9. Raupach T, Bahr F, Herrmann P, Luethje L, Heusser K, Hasenfub G, et al. Slow breathing reduces sympathoexcitation in COPD. *Eur Resp J*. 2008; 32: 387-92.
10. Karas M, Larochele P, LeBlanc RA, Dubé B, Nadeau R, Champlain J. Attenuation of autonomic nervous system functions in hypertensive patients at rest and during orthostatic stimulation. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(2):97-104.
11. Pecyna MB. The level of intelligence and heart rate variability in men after myocardial infarction. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(suppl 4):283-7.
12. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Miller GE, Steinmeyer B, Rich MW, et al. Heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in depressed patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res*. 2007;62(4):463-7.
13. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Heiss G. Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a health population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. *Am Heart J*. 2002;143(5):808-13.

14. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Javorkova J, Javorka K, Baumert M. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(5):1071-81.
15. Lakusic N, Mahovic D, Babic T. Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke. *Acta Neurol Belg.* 2005;105(1):39-42.
16. Song MK, Ha JH, Ryu SH, Yu J, Park DH. The effect of aging and severity of sleep apnea on heart rate variability indices in obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Investig.* 2012; 9: 65-72.
17. Reis AF, Bastos BG, Mesquita ET, Romeu Filho LJM, Nóbrega ACL. Disfunção parassimpática, variabilidade da frequência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol.* 1998;70(3):193-7.
18. Gallo Jr L, Maciel BC, Marin Neto JA, Martins LEB. Sympathetic and parasympathetic changes in heart rate control during dynamic exercise induced by endurance training in man. *Brazilian J Med Biol Res* 1989; 22: 631-43.
19. Mitchell JH - Neural control of the circulation during exercise. *Med Sci Sports Exer* 1990; 22: 141-54.
20. Rowell LB - Human circulation: regulation during physical stress. New York: Oxford University Press, 1986: 213-17.
21. McArdle WD, Katch FI, Katch VL - Exercise Physiology. Energy, nutrition and human performance. 3rd ed. Philadelphia: Lea &Febiger, 1991: 313.
22. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043–1065

23. Heffernan KS, Kelly EE, Collier SR, Fernhall B. Cardiac autonomic modulation during recovery from acute endurance versus resistance exercise. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 1:80-6.
24. Lima AHRA, Forjaz CLM, Silva GQM, Meneses AL, Silva AJMR, Dias RMR. Efeito agudo da intensidade do exercício de força na modulação autonômica cardíaca pós exercício. *Arq. Bras Cardiologia* 2011; 96 (6): 498-503.
25. GOLD Scientific Committee: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD Scientific Committee [<http://www.goldcopd.org/>], Retrieved on 12/09/2009.
26. Puhan MA, Schünemann HJ, Frey M, Scharplatz M, Bachmann LM. How should COPD patients exercise during respiratory rehabilitation? Comparison of exercise modalities and intensities to treat skeletal muscle dysfunction. *Thorax*. 2005;60:367–75.
27. Dourado VZ, Tanni SE, Antunes LCO, Paiva SAR, Campana AO, Renno ACM, et al. Effect of three exercise programs on patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res*. 2009, 42:263, 271.
28. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J*. 1997;10:417–23.
29. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26(2): 319-38.
30. Neder JA, Andreoni S, Castelo-filho A, Nery IE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32 (6): 703-17.

31. Anunciação PG, Poton R, Szytko A, Polito MD. Comportamento cardiovascular após exercício resistido realizado em diferentes formas e volumes de trabalho. *Rev Bras Med Esporte*, 2012; 18 (2): 117-121.
32. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(5):887-93.
33. Kingsley M, Lewis MJ, Marson RE. Comparison of polar 810s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. *Int J Sports Med*. 2005;26(1):39-44.
34. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR: Relevância da análise do comportamento dinâmico não linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúdes* 2005, 12 (4): 167-171.
35. Tarvainen MP, Niskanen JA, Lipponen PO, Ranta-aho & Karjalainen PA: Kubios HRV – A software for advanced heart rate variability analysis. Berlin: Springer: In: 4th European Conference on the International Federation for Medical and Biological Engineering, Sloten JV, Verdonck P, Nyssen M, Haueisen J, editors; 2008:1022–1025
36. Moreno IL, Pastre CM, Ferreira C, Abreu LC, Valenti VE, Vanderlei LC. Effects of an isotonic beverage on autonomic regulation during and after exercise. *Journal of International Society of Sports Nutrition*. 2013, 10 (2).
37. Chen J, Lee YL, Tsai W, Lee C, Chen P, Li Y, Tsai L, Chen J, Lin L. Cardiac autonomic functions derived from short term heart rate variability recordings associated with heart rate recovery after treadmill exercise test in young individuals. *Heart Vessels* 2011 26:282-288.

38. Nunan D, Jakovljevic DG, Donovan G, Singleton LD, Sandercock GRH, Brodie DA. Resting autonomic modulations and the heart rate response to exercise. *Clin Auton Res* 2010 20: 213-221.
39. Kaikkonen P, Hyninen E, Mann T, Rusko H, Nummela A. Heart rate variability is related to training load variables in interval running exercises. *Eur J Appl Physiol* 2012 112: 829-838.
40. Casonatto J, Tinucci T, Dourado AC, Polito M. Cardiovascular and autonomic responses after exercise sessions with different intensities and durations. *Clinics* 2011; 66 (3): 453-458.
41. Kingsley JD, Panton LB, McMillan V, Figueroa A. Cardiovascular autonomic modulation after acute resistance exercise in woman with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009: 1628-1634.
42. Esco MR, Olson MS, Williford HN, Blessing DL, Shannon D, Grandjean P. The relationship between resting heart rate variability and heart rate recovery. *Clin Auton Res* 2010 20:33-38.
43. Javorka M, Zila I, Balhárek T, Javorka K. Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity. *Braz J Med Biol Res* 2002, 35 (8): 991-1000.
44. O'Leary D (1993). Autonomic mechanisms of muscle metaboreflex control of heart rate. *Journal of Applied Physiology*, 1993 74: 1748-1754.
45. Oliveira RS, Vitor da Costa M, Pedro RE, Polito MS, Avelar A, Cyrino ES, Nakamura FY. Acute cardiac autonomic responses after a bout of resistance exercise. *Science & Sports.* 2012, 27: 357-364.

46. Gonzalez-Camarena R, Carrasco-Sosa S, Roman-Ramos R, Gaitan-Gonzalez MJ, Medina-Banuelos V, Azpiroz-Leehan J. Effect of static and dynamic exercise on heart rate and blood pressure variabilities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:1719–1728.
47. Hayashi N, Nakamura Y, Muraoka I. Cardiac autonomic regulation after moderate and exhaustive exercises. *Ann Physiol Anthropol* 1992; 11:333–338.
48. Mourot L, Bouhaddi M, Tordi N, Rouillon JD, Regnard J. Short- and long-term effects of a single bout of exercise on heart rate variability: comparison between constant and interval training exercises. *Eur J Appl Physiol* 2004; 92:508–517.
49. Oida E, Moritani T, Yamori Y. Tone-entropy analysis on cardiac recovery after dynamic exercise. *J Appl Physiol* 1997; 82:1794–1801.
50. Gurjão ALD, Salvador EP, Cyrino ES, Gerage AM, Schiavoni D, Gobbi S. Respostas pressóricas pós-exercícios com pesos executadas em diferentes sobrecargas por mulheres normotensas. *Rev Bras Med Esporte* 2009; 15 (1): 14-18.
51. Bibeau WS, Moore JB, Mitchell NG, Vargas-Tonsing T, Bartholomew JB. Effects of acute resistance training of different intensities and rest periods on anxiety and affect. *J Strength Cond Res* 24(8): 2184–2191, 2010.
52. Van Gestel AJ, Kohler M, Steier J, Sommerwerck U, Teschler S, Russi EW, et al. Cardiac autonomic function and cardiovascular response to exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2012; 9 (2): 160-5.
53. Carvalho TD, Pastre CM, Rossi RC, Abreu LC, Valenti VE, Vanderlei LCM. Índices geométricos da variabilidade da frequência cardíaca na doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Port Pneumol*. 2011; 17 (6): 260-265.

**Tabela 1.** Caracterização dos pacientes.

|                               | <b>Média ± DP</b> | <b>Mínimo/Máximo</b> |
|-------------------------------|-------------------|----------------------|
| <b>Dados Antropométricos</b>  |                   |                      |
| Idade (anos)                  | 66 ± 10           | [45 – 75]            |
| Peso (Kg)                     | 60 ± 11           | [51 – 85]            |
| Estatura (m)                  | 161 ± 10          | [1,4 – 1,7]          |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )      | 23 ± 3            | [19,7 – 31,2]        |
| <b>Valores Espirométricos</b> |                   |                      |
| VEF <sub>1</sub> (%)          | 42 ± 18           | [29 – 74]            |
| VEF <sub>1</sub> /CVF         | 42 ± 13           | [23 – 66]            |
| <b>Pressão Arterial</b>       |                   |                      |
| PAS (mmHg)                    | 122 ± 10          | [110 – 140]          |
| PAD (mmHg)                    | 79 ± 5            | [70 – 90]            |

**Legenda:** Kg = quilogramas; m = metros; IMC = índice de massa corporal; VEF<sub>1</sub> = volume expirado forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

**Tabela 2.** Valores da FC e dos índices da VFC no domínio do tempo nos momentos avaliados expressos em média e desvio padrão.

|              |            | <b>Basal</b>       | <b>I</b>            | <b>5</b>           | <b>10</b>          | <b>15</b>           |
|--------------|------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
|              | <b>60%</b> | 77,0 ± 4,7 (76,0)  | 86,2 ± 9,0 (88,0)   | 76,3 ± 7,9 (76,0)  | 73,3 ± 6,1 (75,0)  | 72,3 ± 6,8 (74,0)   |
| <b>FC</b>    | <b>90%</b> | 77,0 ± 10,6 (77,0) | 88,8 ± 12,4 (89,0)  | 77,8 ± 10,8 (80,0) | 75,0 ± 5,8 (76,0)  | 74,8 ± 9,6 (72,0)   |
|              | <b>60%</b> | 19,7 ± 7,7 (17,8)  | 49,7 ± 24,3 (45,1)* | 27,4 ± 9,1 (25,8)* | 25,4 ± 8,4 (22,8)* | 27,6 ± 11,9 (23,9)* |
| <b>SDNN</b>  | <b>90%</b> | 20,0 ± 8,9 (17,0)  | 47,9 ± 24,7 (52,0)* | 25,5 ± 9,5 (27,1)* | 26,3 ± 8,4 (26,1)* | 25,5 ± 9,4 (23,1)*  |
|              | <b>60%</b> | 13,3 ± 7,1 (12,0)  | 17,5 ± 8,7 (15,8)   | 15,7 ± 9,2 (13,8)  | 15,3 ± 7,4 (13,9)  | 15,2 ± 9,3 (12,9)   |
| <b>RMSSD</b> | <b>90%</b> | 15,3 ± 8,0 (14,3)  | 17,5 ± 9,6 (16,8)   | 17,0 ± 6,1 (18,6)  | 15,8 ± 6,0 (15,3)  | 15,8 ± 8,0 (14,7)   |

Média ± DP (Mediana); \* Diferença estatística em relação ao momento basal ( $p < 0.05$ ); Legenda: I = imediatamente após o treino; 5 = cinco minutos após o treino; 10 = dez minutos após o treino; 15 = quinze minutos após o treino; FC = frequência cardíaca; SDNN = desvio padrão dos intervalos normais a RR normais; RMSSD = raiz quadrada média das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo.

**Tabela 3.** Valores dos índices da VFC no domínio da frequência nos momentos avaliados expressos em média e desvio padrão.

|              |            | <b>Basal</b>       | <b>I</b>               | <b>5</b>               | <b>10</b>              | <b>15</b>              |
|--------------|------------|--------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|              | <b>60%</b> | 65,0 ± 79,2 (16,5) | 198,0 ± 200,7 (124,5)* | 266,3 ± 228,2 (198,0)* | 205,8 ± 172,1 (141,0)* | 236,8 ± 235 (130,0)*   |
| <b>LF ms</b> | <b>90%</b> | 44,9 ± 71,5 (12,0) | 293,1 ± 383,6 (170,0)* | 303,7 ± 346,4 (189,0)* | 183,4 ± 123,9 (146,0)* | 272,3 ± 247,9 (287,0)* |
|              | <b>60%</b> | 69,8 ± 15,7 (73,3) | 67,4 ± 18,0 (66,2)     | 78,6 ± 12,7 (77,1)     | 70,5 ± 15,5 (70,0)     | 73,8 ± 12,6 (74,5)     |
| <b>LF nu</b> | <b>90%</b> | 64,2 ± 24,3 (70,2) | 66,8 ± 22,5 (68,7)     | 69,9 ± 22,9 (74,8)     | 68,3 ± 18,9 (71,0)     | 71,5 ± 22,0 (78,0)     |
|              | <b>60%</b> | 19,1 ± 18,1 (13,0) | 82,6 ± 48,2 (64,5)*    | 86,6 ± 116,1 (49,5)*   | 75,3 ± 61,5 (57,0)*    | 106,8 ± 138,1 (54,5)*  |
| <b>HF ms</b> | <b>90%</b> | 21,5 ± 29,11 (6,0) | 113,3 ± 128,9 (62,0)*  | 99,9 ± 68,1 (102,5)*   | 84,6 ± 51,6 (77,5)*    | 90,0 ± 103,7 (55,5)*   |
|              | <b>60%</b> | 30,1 ± 15,7 (26,7) | 32,5 ± 18,0 (33,7)     | 21,3 ± 12,7 (22,9)     | 29,4 ± 15,5 (29,9)     | 26,1 ± 12,6 (25,4)     |
| <b>HF nu</b> | <b>90%</b> | 35,7 ± 24,3 (29,7) | 33,1 ± 22,5 (31,3)     | 30,0 ± 22,9 (25,2)     | 31,5 ± 18,9 (28,9)     | 28,4 ± 22,0 (21,9)     |
|              | <b>60%</b> | 3,2 ± 2,3 (2,8)    | 3,1 ± 2,4 (1,9)        | 7,1 ± 6,8 (4,0)        | 4,9 ± 7,4 (2,3)        | 4,0 ± 4,1 (2,4)        |
| <b>LF/HF</b> | <b>90%</b> | 3,3 ± 2,9 (2,5)    | 5,1 ± 6,5 (2,2)        | 53,7 ± 168,6 (3,5)     | 3,2 ± 2,8 (2,4)        | 4,5 ± 2,9 (3,7)        |

Média ± DP (Mediana); \*Diferença estatística em relação ao momento basal ( $p < 0.05$ ); **Legenda:** I = imediatamente após o treino; 5 = cinco minutos após o treino; 10 = dez minutos após o treino; 15 = quinze minutos após o treino; ms = milissegundos; un = unidades normalizadas; LF = componente espectral de baixa frequência; HF = componente espectral de alta frequência.



**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO RESISTIDO NO TRANSPORTE MUCOCILIAR,  
FUNÇÃO AUTÔNOMICA E FORÇA MUSCULAR DE PACIENTES COM DOENÇA  
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.**

**Autores:** Juliana Nicolino \*, Dionei Ramos \*, Fernanda Maria Machado Rodrigues \*, Marcell Rocha Leite \*, Alessandra Choqueta de Toledo §, Luiz Carlos Marques Vanderlei \*, Ercy Mara Cipulo Ramos\*.

\*Departamento de Fisioterapia, UNESP - Univ Estadual Paulista, Presidente Prudente, Brasil;

§Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

**Autor correspondente:**

Juliana Nicolino

Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual Paulista

Rua Roberto Simonsen 305, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil CEP 19060-900.

Tel.: +55 18 3229 5821

E-mail: junicolino@hotmail.com

**Conflitos de interesse:** Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

**Agradecimentos:** Este trabalho foi apoiado pela seguinte agência científica brasileira: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

**Palavras-chave:** Transporte mucociliar, doença pulmonar obstrutiva crônica, exercício físico, sistema nervoso autônomo.

## RESUMO

**Introdução:** Sabe-se que o exercício físico é a conduta mais efetiva em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença que apresenta manifestações locais, como a disfunção mucociliar responsável por hipersecreção e dispneia, e sistêmicas com a disfunção autonômica que pode ser avaliada por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). **Objetivos:** Avaliar os efeitos de um treinamento resistido na transportabilidade mucociliar, modulação autonômica e força muscular de pacientes com DPOC e indivíduos saudáveis. **Desenho:** Ensaio clínico. **Definição:** Ambulatorial. **População:** O estudo envolveu 13 pacientes com DPOC e sete indivíduos controles. **Métodos:** Todos os voluntários foram avaliados quanto ao transporte mucociliar pelo tempo de transito de sacarina (TTS), à modulação autonômica pela VFC e à força muscular pelo teste de uma repetição máxima (1RM) antes e após quatro, oito e 12 semanas de um protocolo de treinamento resistido. **Resultados:** Os valores de TTS de ambos os grupos não sofreram alterações no decorrer das 12 semanas de treinamento de resistido. Entretanto, houve melhora dos índices SDNN, rMSSD, LF e HF nos pacientes com DPOC e dos índices SDNN, rMSSD e LF no grupo controle. Em relação aos valores de 1RM, foi observado aumento significativo nos movimentos de flexão de joelho, abdução de ombro e flexão de cotovelo dos pacientes com DPOC e de todos os momentos avaliados no grupo controle. **Conclusão:** O treinamento resistido realizado não promoveu mudanças na transportabilidade mucociliar dos grupos estudados, mas promoveu melhoras da modulação autonômica e aumento da força muscular destes voluntários. **Impacto da Reabilitação Clínica:** Este estudo poderá contribuir para pesquisadores e profissionais

que atuam com DPOC por demonstrar que o treinamento resistido promove efeitos benéficos sobre a modulação autonômica, visto que há poucos estudos dessa natureza com esta modalidade de treinamento. Além disso, este estudo mostrou os efeitos do treinamento sobre o transporte mucociliar em pacientes com DPOC, que é uma informação que ainda não está descrita na literatura.

**Palavras-chave:** Transporte mucociliar, doença pulmonar obstrutiva crônica, exercício físico, sistema nervoso autônomo.

## INTRODUÇÃO

A DPOC é uma doença caracterizada por limitação crônica ao fluxo de ar, geralmente progressiva e não totalmente reversível, que está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de gases e partículas nocivas<sup>1</sup>. Essa doença além de apresentar alterações locais<sup>2</sup>, produz também manifestações sistêmicas<sup>1</sup>.

A disfunção mucociliar está presente nesses indivíduos e é responsável por episódios de exacerbações, o que ocasiona quadros de hipersecreção, infecções recorrentes e, conseqüentemente, dispneia<sup>3</sup>. O sistema mucociliar é um importante meio de defesa do trato respiratório e corresponde a uma perfeita interação entre o epitélio ciliado e as propriedades do muco<sup>4</sup>. Este mecanismo de defesa pode ser influenciado pelo sistema nervoso autônomo (SNA), o qual modula a atividade do centro respiratório, e a análise desta modulação autonômica permite inferir sob seu estado e função<sup>5</sup>.

O SNA pode ser avaliado pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC); um método não invasivo que descreve as variações dos intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR)<sup>6</sup>, cujo interesse na prática clínica tem aumentado consideravelmente<sup>7</sup>. Estudos demonstraram que a disfunção autonômica está presente em pacientes com DPOC<sup>6,8</sup> e se relaciona a morbidade e mortalidade nestes pacientes<sup>8</sup>.

Além das disfunções mucociliar e do SNA, outra manifestação sistêmica da DPOC está relacionada à disfunção muscular esquelética, que é caracterizada pela redução de força e resistência, prejuízo da capacidade oxidativa e por alteração da

distribuição dos diferentes tipos de fibra muscular<sup>9</sup>. Esta disfunção está associada com limitação da tolerância ao exercício, fadiga e dispnéia e é considerada fator de prognóstico negativo na DPOC<sup>10</sup>.

Diante dessas alterações os programas de reabilitação pulmonar assumem papel fundamental no tratamento desses pacientes<sup>11</sup> e o exercício físico é a conduta mais efetiva desses programas<sup>12</sup>. Dentre as modalidades de exercício o treinamento resistido produz resultados efetivos relacionados ao aumento da força muscular periférica, à melhora da qualidade de vida e à capacidade funcional de exercício<sup>11,12</sup>. Em relação a modulação autonômica Ricci-Vitor et al.<sup>13</sup> avaliaram pacientes com DPOC submetidos a oito semanas de treinamento resistido e observaram melhoras tanto do componente simpático quanto parassimpático do SNA. Entretanto, não há informações referentes à resposta da VFC após 12 semanas de treinamento resistido nestes pacientes.

Diante do exposto, ao considerar que o exercício físico, mais especificamente o treinamento resistido, é uma conduta fundamental para a melhora funcional de pacientes com DPOC com evidências no ganho de força muscular, que há escassez de informações referentes aos efeitos desta modalidade de treinamento sobre a modulação autonômica cardíaca e transporte mucociliar que são disfunções presentes nesses pacientes o presente estudo tem por objetivo avaliar os efeitos de um treinamento resistido na transportabilidade mucociliar, modulação autonômica e força muscular de pacientes com DPOC e de indivíduos saudáveis. Hipotetizamos que a transportabilidade mucociliar, função autonômica e força muscular de pacientes com DPOC podem ser melhoradas após o treinamento resistido de 12 semanas.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Sujeitos**

Foram avaliados 13 pacientes com DPOC de grau moderado a severo conforme GOLD<sup>14</sup>, além de sete voluntários com espirometria normal. Vinte e sete pacientes com DPOC participaram da avaliação inicial. Destes, seis foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão; dois por abandonarem o protocolo de exercício por razões pessoais; três pacientes exacerbaram durante o protocolo e outros três pacientes não apresentaram 95% dos batimentos sinusais na série temporal dos intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos usados para a análise da VFC. Além disso, 16 indivíduos saudáveis realizaram a avaliação inicial, entretanto três deles foram excluídos por também não se enquadrarem nos critérios de inclusão, quatro abandonaram o protocolo de treinamento e dois não apresentaram os 95% dos batimentos sinusais dos intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos (Figura 1).

### **# Inserir Figura I #**

Como critérios de inclusão para este estudo, os pacientes deveriam ter entre 45 e 75 anos, além de apresentar o diagnóstico de DPOC, de grau moderado a grave, que foi estabelecido pelos critérios determinados pelo GOLD14 para o grupo DPOC e ausência de pneumopatias associadas. Além disso, foram considerados também critérios de inclusão: indivíduos sem síndrome dos cílios imóveis, sem histórico de

cirurgia ou trauma nasal e processo inflamatório das vias aéreas superiores definidos durante a avaliação inicial, ausência relatada de co-morbidades cardíacas que impedissem a execução do protocolo experimental, ausência de disfunções osteomusculares e de medicação que alterassem o sistema nervoso autônomo e indivíduos que não possuíam marca-passo cardíaco. Os pacientes também deveriam estar estáveis por pelo menos três meses.

Os voluntários foram previamente comunicados sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa e, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido participaram de modo voluntário e efetivo do estudo. Todos os procedimentos utilizados no estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CAAE: 00849812.0.0000.5402).

### **Desenho do estudo**

Inicialmente todos os voluntários inclusos no estudo passaram por uma avaliação para a identificação dos critérios de inclusão e caracterização dos voluntários e realizaram o teste de função pulmonar por meio da espirometria e o teste de uma repetição máxima (1RM). Em outro dia os voluntários realizaram avaliações da função autonômica por meio da VFC durante 20 minutos em ambiente silencioso e climatizado na posição sentado e, em seguida foi avaliada a transportabilidade mucociliar por meio do teste de trânsito da sacarina (TTS).

Após as avaliações iniciais os voluntários realizaram um protocolo de treinamento resistido com frequência de três vezes semanais e duração total de 12 semanas. Os movimentos treinados foram: flexão e extensão de joelho, flexão de

ombro, abdução de ombro e flexão de cotovelo. Os exercícios foram realizados em três séries de dez repetições, para cada um dos grupos musculares.

Quando completado quatro, oito e 12 semanas do treinamento resistido as avaliações da VFC e do TTS foram repetidas, bem como o teste de uma repetição máxima (1RM).

### **Avaliação Inicial**

A avaliação inicial consistiu na identificação do voluntário, obtenção de informações referentes aos critérios de inclusão e análise antropométrica para aqueles que continuaram no estudo. Para a análise antropométrica, o peso corporal e a estatura foram mensurados e o índice de massa corporal (IMC) foi obtido usando a seguinte fórmula: peso (kg)/ altura<sup>2</sup> (m). A massa corporal foi mensurada em uma balança digital (Welmy R/I 200 – Brasil) com os voluntários na posição ortostática com os braços estendidos ao longo do corpo, usando roupas leves e sem calçados. A estatura foi mensurada usando um estadiômetro (Sanny, Brasil) com os voluntários também descalços. As medidas antropométricas foram obtidas de acordo com as recomendações descritas por Lohman *et al*<sup>15</sup>.

### **Espirometria**

A prova de função pulmonar foi realizada por meio de um espirômetro (Spirobank-MIR3.6, Itália), de acordo com as normas da American Thoracic Society e European Respiratory Society<sup>16</sup>. Os valores de normalidade foram relativos à população brasileira<sup>17</sup>. Para realização da prova os voluntários foram posicionados sentados com

a cabeça fixa em posição neutra, e foi exigido que eles inspirassem profundamente, com a finalidade de atingir a capacidade inspiratória máxima e depois expirassem vigorosamente por no mínimo 6 segundos. Para os pacientes com DPOC, o teste foi realizado com prova pós-broncodilatadora.

Os voluntários foram orientados a não ingerir substâncias à base de cafeína pelo menos seis horas antes da avaliação, se abster de bebidas alcoólicas por pelo menos quatro horas e não fazer refeições volumosas na hora antecedente ao teste espirométrico.

### **Teste de uma repetição máxima (1RM)**

O teste de 1RM foi realizado antes do exercício resistido para a determinação da carga de trabalho a ser executada e foi repetido na quarta, oitava e ao final do protocolo de treinamento para demonstrar a efetividade do treinamento. Antes da realização do teste foi demonstrada aos voluntários a forma correta de execução do exercício, a fim de evitar erros de sua execução durante o teste. Os voluntários realizaram aquecimento específico antes do teste e para sua realização foi estipulada uma carga inicial de 20% do peso corporal para membros inferiores e 5 % do peso corporal para membros superiores. Para a determinação de 1RM, os voluntários tiveram de três a cinco tentativas, com intervalos variando entre 3-5 min. O teste foi concluído quando o voluntário alcançou a carga que provocou falha mecânica de execução, e ficou estabelecida como sua carga máxima a última carga a qual conseguiu executar o exercício sem falha mecânica. Todos os testes foram acompanhados pelo mesmo avaliador<sup>18</sup>.

Os movimentos testados para a determinação da medida de 1RM e, posteriormente exercitados foram: flexão de joelho, extensão de joelho, flexão de ombro, abdução de ombro e flexão de cotovelo.

### **Variabilidade da Frequência Cardíaca**

Para análise da VFC a frequência cardíaca (FC) dos voluntários foi captada batimento a batimento por meio de um cardiofrequencímetro Polar S810i (Polar Electro, Kempele, Finlândia), equipamento previamente validado para a captação da FC batimento a batimento e a sua utilização para a análise da VFC<sup>19</sup>. Para essa análise foi posicionada no tórax do voluntário, na altura do processo xifóide, uma cinta elástica de captação e, no seu pulso, o receptor de frequência cardíaca (Polar Electro, Kempele, Finlândia).

Para análise dos índices de VFC foram utilizados 256 intervalos RR consecutivos, selecionados a partir do trecho de cinco minutos mais estáveis dos traçados, os quais foram submetidos a uma filtragem digital pelo software Polar Precision Performance SW (versão 4.01.029) complementada por manual, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos, e somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo<sup>20</sup>.

Para cálculo dos índices de VFC foi utilizado o software Kubios versão 2.0<sup>21</sup> e foram calculados índices nos domínios do tempo e da frequência. No domínio do tempo foram calculados os seguintes índices: SDNN (ms) [desvio padrão dos intervalos normais a RR normais] e RMSSD (ms) [raiz quadrada média das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo]<sup>20,22</sup>. Para análise da VFC

no domínio da frequência, foram utilizados os componentes espectrais de baixas frequências (LF: 0,04 - 0,15 Hz) e alta (HF: 0,15 - 0,4 Hz), em milissegundos (ms)<sup>20,22</sup>.

### **Tempo de Trânsito da sacarina (TTS)**

A avaliação do transporte mucociliar foi realizada por meio do teste do tempo de trânsito da sacarina (TTS). Para a realização deste teste, os voluntários foram posicionados sentados e com a cabeça levemente estendida, (em torno de 10 graus) e uma quantidade de aproximadamente 250 µg de sacarina sódica granulada foi introduzida por meio de um canudo plástico, sob controle visual, a aproximadamente 2 cm para dentro da narina direita. A partir deste momento, o cronômetro foi acionado e não foi permitido aos indivíduos andar, falar, tossir, espirrar, coçar ou assoar o nariz. Os voluntários foram também instruídos a engolir poucas vezes por minuto e quando sentisse um gosto em sua boca eles deveriam avisar imediatamente o examinador para registro do tempo. Se não ocorresse a percepção do sabor adocicado dentro de 60 minutos o teste foi interrompido e foi avaliada a capacidade do indivíduo em perceber o gosto da sacarina, colocando-a em sua língua, e em outro dia o teste foi repetido<sup>23</sup>.

O voluntário não pôde fazer uso de medicamentos tais como anestésicos, analgésicos barbitúricos, calmantes e antidepressivos; de bebidas alcoólicas, substâncias a base de cafeína no mínimo 12 horas antes da mensuração do TTS.

Os testes foram realizados no período da manhã, por um mesmo avaliador, em ambiente com temperatura mantida entre 22°C e 24°C e umidade relativa do ar entre 50% e 60%.

### **Treinamento Resistido**

O treinamento resistido foi iniciado com carga de 60% do valor do teste de 1RM realizado antes do início do protocolo de treinamento. Esta carga foi progressivamente incrementada em 5% de 1RM a cada cinco sessões até atingir 90% da carga obtida no teste inicial. Foram realizadas três séries de dez repetições, para cada um dos grupos musculares treinados, com intervalo de dois a três minutos entre as séries<sup>24,25</sup>. Além disso, o treinamento foi realizado no período da manhã, no decorrer de 12 semanas consecutivas e frequência de três vezes semanais.

Para o treinamento resistido de membros inferiores (flexão e extensão de joelho) foram utilizadas cadeira flexora sentada e cadeira extensora. Para o treinamento de membros superiores (flexão de ombro, abdução de ombro e flexão de cotovelo) foi utilizado o equipamento de polia simples (Ipiranga, Academia Hard, Brasil). Os aparelhos foram regulados de acordo com a acomodação adequada do voluntário para a correta execução dos exercícios.

Em todas as sessões de treinamento foram verificados: pressão arterial, frequência cardíaca, saturação parcial de oxigênio, frequência respiratória, e grau de dispneia com o objetivo de avaliar o estado clínico e a estabilidade dos voluntários.

### **Análise Estatística**

Para análise dos dados foi utilizado o programa estatístico Graphpad Prism®. A normalidade na distribuição dos dados foi avaliada por meio do teste shapiro-wilk. O estudo das variáveis TTS, VFC e força segundo o treinamento resistido nos momentos de avaliação foi realizado por meio da técnica de análise de variância para o modelo de medidas repetidas em grupos independentes, complementada pelo teste de

comparações múltiplas de Bonferroni ou Dunn, conforme a aderência dos dados a distribuição Gaussiana (normalidade dos dados). Para a análise entre os grupos foi utilizado o teste t não pareado quando a distribuição normal foi aceita e o teste de Mann-Whitney quando não aceita. O nível de significância utilizado foi de  $p < 0.05$ .

## **RESULTADOS**

Foram avaliados 13 pacientes com DPOC, de acordo com critérios determinados pelo GOLD, e sete indivíduos controles. As características antropométricas dos grupos e seus valores espirométricos estão descritos na Tabela 1.

### **# Inserir tabela I #**

Não houve diferenças nos dados antropométricos entre os grupos e o grupo controle apresentou maiores valores de  $VEF_1(\%)$  e  $VEF_1/CVF$  quando comparado com o grupo DPOC ( $p < 0,0001$ ).

Na Figura 2 são demonstrados os valores de TTS dos pacientes com DPOC (A) e grupo controle (B) nos momentos basal, 4, 8 e 12 semanas de treinamento de força. Não foram observadas diferenças significativas no TTS entre os momentos avaliados em ambos os grupos ( $p > 0,05$ ). Além disso, ao comparar os valores de TTS entre os grupos, não foram encontradas diferenças entre eles em todos os momentos estudados.

### **# Inserir Figura II #**

As Tabelas 2 e 3 mostram os valores dos índices da VFC no domínio do tempo e da frequência entre os momentos basal, 4, 8 e 12 semanas de treinamento dos voluntários com DPOC e controle respectivamente.

**# Inserir Tabela II #**

**# Inserir Tabela III #**

Todos os índices da VFC avaliados tiveram um aumento após o treinamento de 12 semanas em relação ao momento basal em ambos os grupos com diferença estatística nos índices SDNN, rMSSD, LF e HF para os pacientes com DPOC e SDNN, rMSSD e LF para o grupo controle. Ao comparar a VFC entre os dois grupos, foi encontrada uma diferença apenas no índice HF ( $p=0,0049$ ) no momento basal, entretanto após as 12 semanas de treinamento os grupos foram similares em todos os índices da VFC.

As Tabelas 4 e 5 mostram os valores de 1RM nos momentos basal, 4, 8 e 12 semanas de treinamento dos pacientes com DPOC e do grupo controle respectivamente.

**# Inserir Tabela IV #**

**# Inserir Tabela V #**

Nos pacientes com DPOC houve ganho de força nos movimentos de flexão de joelho, abdução de ombro e flexão de cotovelo, já os voluntários do grupo controle apresentaram ganho de força em todos os momentos avaliados.

## **DISCUSSÃO**

Os resultados obtidos no presente estudo demonstraram que o transporte mucociliar de pacientes com DPOC e de indivíduos saudáveis não sofreu alterações no decorrer de 12 semanas de treinamento de resistido. Entretanto, houve melhora dos índices da VFC nos dois grupos estudados e os pacientes com DPOC tiveram aumento da força muscular nos movimentos de flexão de joelho, abdução de ombro e flexão de cotovelo, enquanto que, os voluntários do grupo controle apresentaram ganho de força em todos os momentos avaliados.

### **Transporte Mucociliar**

O transporte mucociliar é o principal mecanismo de defesa do trato respiratório<sup>26</sup> e a sua eficácia depende do adequado funcionamento de seus componentes como as propriedades reológicas do muco, o número de cílios e frequência do batimento ciliar<sup>27</sup>. A frequência do batimento ciliar, e, portanto, a eficiência do transporte pode variar em diversas condições, dentre elas em resposta a exposição de partículas nocivas e durante o exercício físico<sup>28</sup>.

Estudos vêm mostrando que em indivíduos normais e não tabagistas, a atividade física melhora a capacidade de resposta do sistema imune<sup>29,30</sup>. Entretanto, não está

claro e justificado como o transporte mucociliar se comporta ao exercício praticado regularmente. No presente estudo, não houve alterações do transporte mucociliar antes e após um protocolo de treinamento resistido de 12 semanas em pacientes com DPOC.

Em adição, Valia *et al.* realizaram um estudo que objetivou determinar valores de referência para o transporte mucociliar nasal e mostrou que a média do valor de TTS foi de  $17,17 \pm 8,4$  minutos com mediana e intervalo interquartilico de 16 e 12 a 20 minutos, respectivamente<sup>31</sup>. No presente estudo, os pacientes com DPOC tiveram valor médio de TTS basal de aproximadamente 12 minutos. Isso pode pelo menos em parte explicar o porquê do treinamento resistido não promover melhora do transporte mucociliar destes indivíduos, visto que seus valores de TTS estavam dentro dos valores de normalidade como descritos na literatura. Deve ser considerado também que a cessação do tabagismo nos pacientes com DPOC pôde levar a uma melhora do transporte mucociliar, assim como descrito previamente em um estudo em que fumantes apresentaram melhora após 15 dias de abstinência ao fumo<sup>32</sup>. No presente estudo, os pacientes com DPOC apresentam cessação média de 12 anos. O tempo de cessação pode ter sido o responsável pelo tempo basal do transporte mucociliar dos pacientes com DPOC estar dentro dos valores de normalidade. Pode-se hipotetizar que mesmo com a presença da doença, a cessação tabagística pôde restaurar ou impedir alterações no mecanismo de transporte mucociliar.

### **Modulação Autonômica**

Estudos têm descrito o comportamento da VFC após exercício aeróbico<sup>33,34</sup>, porém há poucos estudos que mostram a resposta da função autonômica após o exercício resistido em pacientes com DPOC<sup>35,13</sup>. A análise dos índices da VFC

demonstrou que o treinamento resistido executado por doze semanas promoveu melhora da modulação autonômica.

Os índices rMSSD e HF que representam componente parassimpático apresentaram um aumento quando comparado antes e após o treinamento, sendo que nos pacientes com DPOC ambos os índices foram significantes, e no grupo controle, o índice rMMSD apresentou significância enquanto que o índice HF mostrou uma tendência a significância. Em um estudo realizado por Camilo *et al.*, que realizaram um protocolo de exercício aeróbio combinado com exercício resistido de alta intensidade foi observado um aumento do índice rMSSD<sup>35</sup>. Em outro estudo, foi observado aumento do índice HF em pacientes com DPOC após oito semanas de treinamento resistido<sup>13</sup>. Esse dado corrobora com o do presente estudo, visto que o índice HF nesses pacientes obteve melhora desde a oitava semana de treinamento. Além disso, Oliveira *et al.* encontraram aumento do índice HF após o final do exercício em homens saudáveis que já tinham experiência prévia de 12 meses de exercício resistido<sup>36</sup>.

Os índices SDNN que reflete a variabilidade global e LF que reflete a ação de ambos componentes, mas com predominância simpática, tiveram aumento significativo após o treinamento resistido em ambos os grupos. Esses mesmos achados foram encontrados no estudo de Ricci-Vitor *et al.*, no qual avaliaram a modulação autonômica de pacientes com DPOC após um protocolo de treinamento resistido de oito semanas<sup>13</sup>. Além disso, o estudo de Lopes *et al.* mostrou aumento mas não significativo do índice SDNN em indivíduos de meia-idade submetidos a um treinamento de força de duração de três meses<sup>37</sup>.

Os efeitos da VFC sobre o treinamento resistido têm sido avaliados em outras populações como no estudo de Selig *et al.* no qual encontraram uma melhora do índice HF após 3 meses de treinamento em indivíduos com falência cardíaca crônica<sup>38</sup>. Em mulheres com fibromialgia submetidas a 16 semanas de treinamento foi observado um aumento dos índices rMSSD e HF<sup>39</sup>.

Considerando a importância de estudar a modulação autonômica nos pacientes com DPOC, o treinamento resistido promoveu um aumento dos índices da VFC trazendo benefícios para os voluntários.

### **Força muscular**

O presente estudo mostrou um ganho da força muscular para todos os movimentos avaliados, mas com significância estatística para flexão de joelho, abdução de ombro e flexão de cotovelo para os pacientes com DPOC; além de aumento significativo em todos os movimentos no grupo controle.

A perda de massa e a disfunção muscular são características conhecidas da DPOC que contribuem para a piora do estado de saúde<sup>40</sup>, a intolerância ao exercício, inatividade física<sup>41</sup> e piora do prognóstico<sup>42</sup>.

O treinamento físico, particularmente o treinamento resistido, tem se mostrado efetivo em combater os efeitos deletérios da inatividade física induzida pela atrofia muscular esquelética<sup>43</sup>, pois é capaz de aumentar a força e a resistência muscular esquelética de pacientes com DPOC<sup>44</sup>. Desta forma, o aumento de força encontrado neste trabalho era esperado; entretanto, diferentemente do grupo controle, os pacientes com DPOC não apresentaram significância para todos os movimentos. Esta diferença

no ganho de força muscular entre os grupos pode ser explicada pelos conhecidos déficits musculares inerentes à doença; tais como redução e atrofia das fibras musculares tipo I, atrofia das fibras tipo II, redução da capilarização e alteração nos níveis de enzimas metabólicas<sup>45</sup>.

Roig *et al*<sup>46</sup> verificaram que, comparados com indivíduos saudáveis, pessoas com DPOC apresentaram maiores níveis de gordura intra muscular nos músculos extensores (~89%) e flexores (~113%) do joelho e que o torque concêntrico dos extensores do joelho foi 29% menor nos pacientes com DPOC. Tais achados corroboram com os resultados deste estudo e, apesar dos mecanismos de acúmulo de gordura intra muscular ser complexo e não totalmente compreendido, é possível ser devido à redução da capacidade oxidativa e da predominância do metabolismo glicolítico observado na musculatura do paciente com DPOC, que pode comprometer a habilidade de utilização dos triglicerídeos intra musculares, gerando o acúmulo de gordura intra muscular<sup>47</sup>.

Em contrapartida, um estudo de Constantin *et al.*<sup>48</sup> verificou que um treino resistido isocinético voluntário máximo de oito semanas foi capaz de aumentar a massa magra e força muscular do quadríceps de forma equivalente entre indivíduos saudáveis e com DPOC, sugerindo que não existe uma barreira específica da doença para o aumento da massa magra e função muscular com o treinamento resistido. Entretanto, o uso de equipamento isocinético na grande maioria da prática clínica se faz inviável devido ao seu alto custo. Assim, novos estudos devem ser conduzidos a fim de otimizar a avaliação e a prescrição do treinamento resistido para pacientes com DPOC.

## CONCLUSÕES

Conclui-se que o treinamento resistido realizado não promoveu mudanças na transportabilidade mucociliar dos grupos estudados. Entretanto, houve melhora da modulação autonômica além do aumento da força muscular destes indivíduos.

## REFERÊNCIAS

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Atualizado em 2013. Disponível em: <http://www.goldcopd.org>; 2013.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PF, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 176 (6): 532-55
3. Tarantino AB. Doenças pulmonares. 5nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002; 517-520.
4. Trindade SHK, Júnior JFM, Mion OG, Lonrenzi-Filbo G, Macchione M, Guimarães ET, et al. Métodos de estudo do transporte mucociliar. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73: 704-12.
5. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. *European Heart Journal* 1996; 17: 354-381.
6. Carvalho TD, Pastre CM, Godoy MF, Pitta FO, Abreu LC, Ramos EMC, et al. Fractal correlation property of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2011; 6: 23-28.
7. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy, MF. Noções básicas da variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovascular* 2009; 24: 205-217.
8. Arnouldus JR, Gestel V, Kohler M, Steier J, Techler S, Russi EW, et al. Cardiac autonomic dysfunction and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011, 16: 939,946.

9. Remels AH, Gosker HR, Velden JVD, Langen RC, Schols AM. Systemic Inflammation and Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: State of the Art and Novel Insights in Regulation of Muscle Plasticity. *Clin Chest Med* 2007;28:537–52.
10. Dourado VZ, Tanni SE, Antunes LCO, Paiva SAR, Campana AO, Renno ACM, et al. Effect of three exercise programs on patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2009; 42:263-271.
11. Gayan RG, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Press Med* 2009; 38:452-61.
12. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eura Medicophys* 2007; 43:475-85.
13. Ricci-Vitor AL, Bonfim R, Fosco LC, Bertolini GN, Ramos EMC, Pastre CM. Influence of the resistance training on heart rate variability, functional capacity and muscle strength in the chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Rehabil Med* 2013; 49:1-9.
14. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-55.
15. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Books. 1988.
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
17. Neder JA, Andreoni S, Castelo-filho A, Nery IE. reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 703-17.
18. Anunciação PG, Poton R, Szytko A, Polito MD. Cardiovascular behavior after resistance exercise performed in different ways and workloads. *Braz J of Sports Med* 2012; 18: 117-121.
19. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38:887-93.

20. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043–1065
21. Tarvainen MP, Niskanen JA, Lipponen PO, Ranta-aho & Karjalainen PA: Kubios HRV – A software for advanced heart rate variability analysis. Berlin: Springer: In: 4th European Conference on the International Federation for Medical and Biological Engineering, Sloten JV, Verdonck P, Nyssen M, Haueisen J, editors 2008:1022–1025
22. Moreno IL, Pastre CM, Ferreira C, Abreu LC, Valenti VE, Vanderlei LC. Effects of an isotonic beverage on autonomic regulation during and after exercise. *Journal of International Society of Sports Nutrition* 2013, 10:2-10.
23. Leopold PL, O'Mahony MJ, Lian HJ, Tilley AE, Harvey BG, Cristal RG. Smoking is associated with shortened airway cilia. *PLoS One* 2009; 4: 8157.
24. Silva EG, Dourado VZ. Treinamento de Força para Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *Rev Bras Med Esporte* 2008; 14: 231-238.
25. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 992-1008.
26. Nakagawa NK, Franchini ML, Driusso P, Oliveira LR, Saldiva PHRN, Lorenzi GF. Mucociliary clearance is impaired in acutely ill patients. *Chest* 2005;128:2772-77.
27. Cohen NA, Zhang S, Sharp DB, Tamashiro E, Chen B, Sorscher EJ, et al. Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency. *Laryngoscope* 2009; 119:2269-74.62
28. Elliott MK, Sisson JH, Wyatt TA. Effects of cigarette smoke and alcohol on ciliated tracheal epithelium and inflammatory cell recruitment. *Am J Respir. Cell Mol Biol* 2007;36:452-9.
29. Rosa LFPBC, Vaisberg MW. Influências do exercício na resposta imune. *Rev Bras Med Esporte* 2002; 8:167-72.
30. Leandro C, Nascimento E, Manhães-de-Castro R, Duarte JA, de-Castro CMMB. Exercício físico e sistema imunológico: mecanismos e integrações. *Rev Port Cien Desp* 2002; 2: 80-90.

31. Valía PP, Valero FC, Pardo JM, Rentero DB, Monte CG. Saccharin test for the study of mucociliary clearance: reference values for a Spanish population. *Arch Bronconeumol* 2008, 44: 540-5.
32. Ramos EMC, Toledo AC, Xavier RF, Fosco LC, Vieira RP, Ramos D et al. Reversibility of impaired nasal mucociliary clearance in smokers following a smoking cessation programme. *Respirology* 2011;16:849-855.
33. Chen J, Lee YL, Tsai W, Lee C, Chen P, Li Y, et al. Cardiac autonomic functions derived from short term heart rate variability recordings associated with heart rate recovery after treadmill exercise test in young individuals. *Heart Vessels* 2011 26:282-288.
34. Kaikkonen P, Hyninen E, Mann T, Rusko H, Nummela A. Heart rate variability is related to training load variables in interval running exercises. *Eur J Appl Physiol* 2012 112: 829-838.
35. Camillo CA, Laburu CM, Gonçalves NS, Cavalheri V, Tomasi FP, Hernandez NA, et al. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. *Resp Med* 2011; 105: 1052-62.
36. Oliveira RS, Vitor da Costa M, Pedro RE, Polito MS, Avelar A, Cyrino ES, et al. Acute cardiac autonomic responses after a bout of resistance exercise. *Science & Sports* 2012, 27: 357-364.
37. Lopes LF, Pereira FM, Reboredo MM, Castro TM, Vianna JM, Novo Jr JM, et al. Redução da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos de meia idade e o efeito do treinamento de força. *Rev Bras Fisioter* 2007; 11: 113-9.
38. Selig SE, Carey MF, Menzies DG, Patterson J, Geerling RH, Williams AD, et al. Moderate intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. *J Card Fail* 2004; 10: 31-30.
39. Figueroa A, Kingsley JD, McMillan V, Panton LB. Resistance exercise training improves heart rate variability in woman with fibromyalgia. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28:49-54.
40. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Peripheral muscle strength training in COPD: a systemic review *Chest* 2004;126:903-14

41. Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:262-72
42. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 115–120.
43. Bamman MM, Clarke MSF, Feedback DL, Talmadge RJ, Stevens BR, Lieberman SA, et al. Impact of resistance exercise during bed rest on skeletal muscle sarcopenia and myosin isoform distribution. *J Appl Physiol* 1998;84:157–163.
44. Panton LB, Golden J, Broeder CE, Browder KD, Cestaro-Seifer DJ, Seifer FD. The effects of resistance training on functional outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Appl Physiol* 2004;91:443-9.
45. Shrikrishna D, Hopkinson N. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine: COPD update*. 2009; 5: 7-13
46. Roig M, Eng JJ, MacIntyre DL, Road JD, Reid WD. Deficits in muscle strength, mass, quality, and mobility in people with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011;31:120-4.
47. Goodpaster BH, Chomentowski P, Ward BK, Rossi A, Glynn NW, Delmonico MJ, et al. Effects of physical activity on strength and skeletal muscle fat infiltration in older adults: A randomized controlled trial. *J Appl Physiol* 2008; 105:1498–503.
48. Constantin D, Menon MK, Houchen-Wolloff L, Morgan MD, Singh SJ, Greenhaff P, et al. Skeletal muscle molecular responses to resistance training and dietary supplementation in COPD. *Thorax* 2013;68:625-33.

## TÍTULOS DE TABELAS E FIGURAS

**Figura I.** Diagrama representando os participantes do estudo.

**Tabela I.** Caracterização dos pacientes com DPOC e grupo controle expressos em média e desvio padrão.

**Figura II.** Valores de TTS expressos em média e desvio padrão dos pacientes com DPOC (A) e o grupo controle (B) em todos os momentos avaliados.

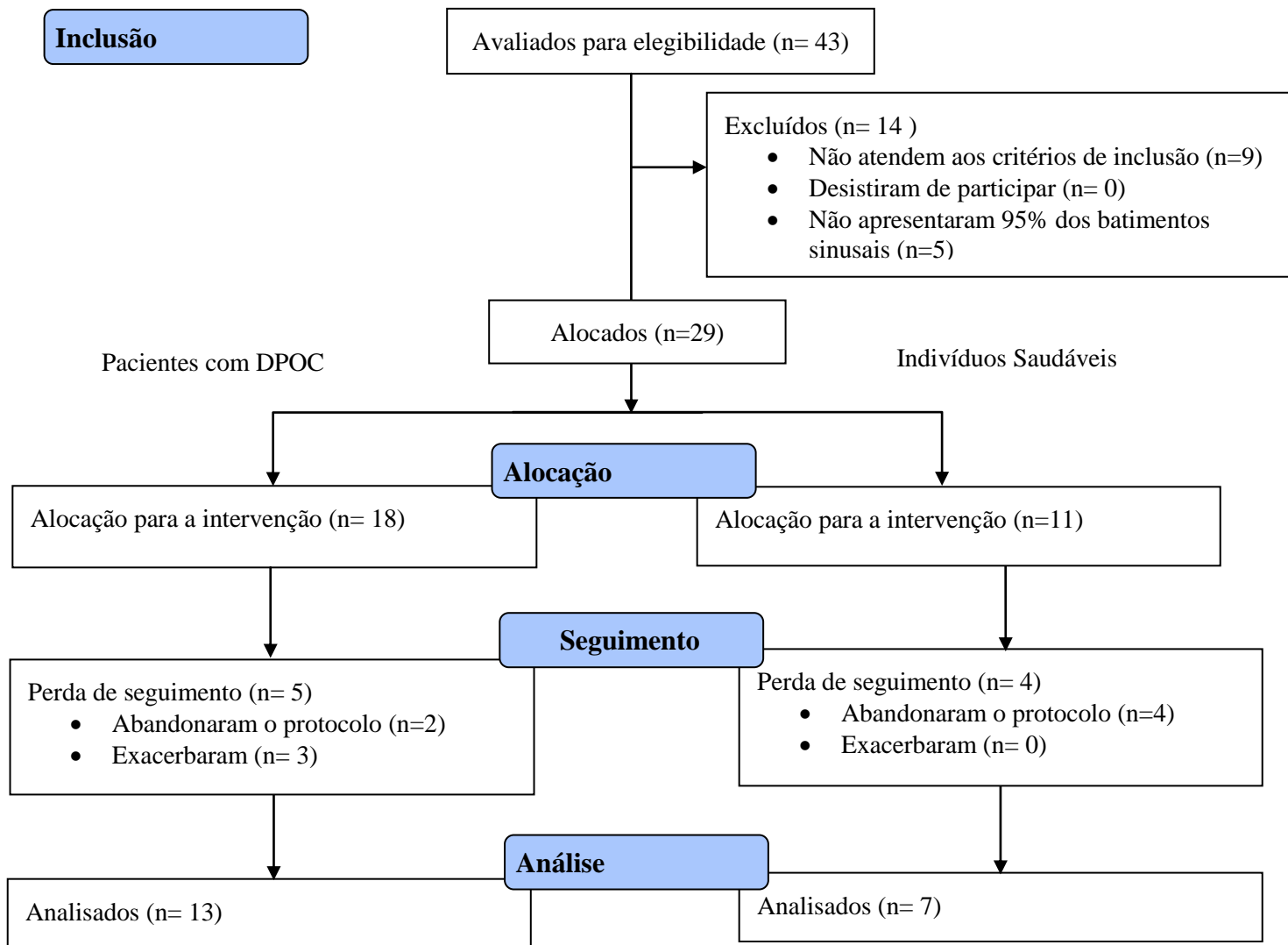
**Tabela II.** Valores dos índices da VFC nos momentos basal, 4, 8 e 12 semanas de treinamento de força dos pacientes com DPOC. Valores apresentados em mediana e intervalo interquartilico (25-75).

**Tabela III.** Valores dos índices da VFC nos momentos basal, 4, 8 e 12 semanas de treinamento de força do grupo controle. Valores apresentados em mediana e intervalo interquartilico (25-75).

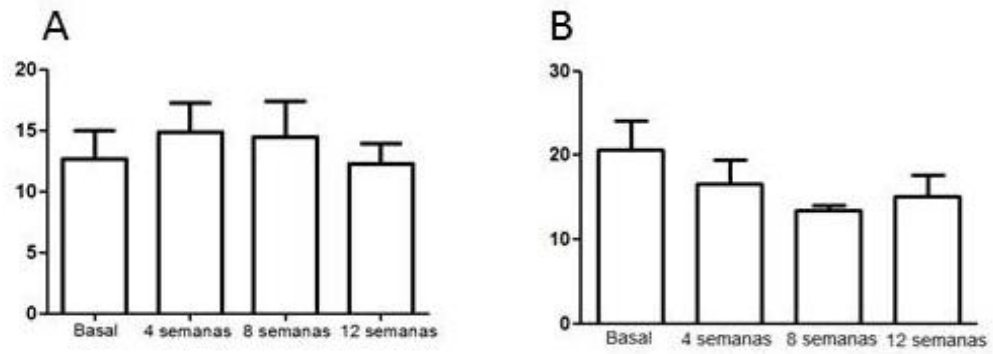
**Tabela IV.** Valores de 1RM nos momentos basal, 4, 8 e 12 semanas de treinamento de força dos pacientes com DPOC. Valores apresentados em mediana e intervalo interquartilico (25-75).

**Tabela V.** Valores de 1RM nos momentos basal, 4, 8 e 12 semanas de treinamento de força do grupo controle. Valores apresentados em mediana e intervalo interquartilico (25-75).

## FIGURAS



**Figura I.** Fluxuograma Consort representando os participantes do estudo.



**Figura II.** Valores de TTS expressos em média e desvio padrão dos pacientes com DPOC (A) e controle (B) em todos os momentos avaliados.

## TABELAS

**Tabela I.** Caracterização dos pacientes com DPOC e grupo controle expressos em média e desvio padrão.

|  | DPOC     | Controle | p       |
|--|----------|----------|---------|
| <b>Dados Antropométricos</b>                     |          |          |         |
| Idade (anos)                                     | 66 ± 9   | 59 ± 5   | 0,1128  |
| Peso (Kg)  | 65 ± 12  | 65 ± 10  | 0,9478  |
| Estatura (cm)                                    | 160 ± 10 | 157 ± 5  | 0,5109  |
| Índice de massa corporal<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 25 ± 3   | 25 ± 3   | 0,9671  |
| <b>Valores Espirométricos</b>                    |          |          |         |
| VEF <sub>1</sub> (%)                             | 44 ± 15  | 102 ± 14 | <0,0001 |
| VEF <sub>1</sub> /CVF                            | 49 ± 12  | 100 ± 5  | <0,0001 |

**Legenda:** Kg= quilogramas; cm= centímetros; m=metros; VEF<sub>1</sub>= volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF= capacidade vital forçada.

**Tabela II.** Valores dos índices da VFC nos momentos basal, 4, 8 e 12 semanas de treinamento de força dos pacientes com DPOC. Valores apresentados em mediana e intervalo interquartilico (25-75).

|                            | <b>Basal</b>     | <b>4 semanas</b>  | <b>8 semanas</b>   | <b>12 semanas</b>   | <b>P</b> |
|----------------------------|------------------|-------------------|--------------------|---------------------|----------|
| <b>SDNN</b>                | 17,8 [15,6-25,3] | 21,9 [17,9-28,7]  | 24,1 [18,6-33,8]   | 28,4 [21,0-34,7]*   | 0,0332   |
| <b>rMSSD</b>               | 8,7 [7,8-13,6]   | 12,4 [7,4-16,9]   | 13,0 [10,4-18,4]   | 17,7 [10,9-20,2]* † | 0,0003   |
| <b>LF (ms<sup>2</sup>)</b> | 61,0 [9,5-105,5] | 87,0 [61,0-192,5] | 134,0 [69,5-334,5] | 165,0 [96,0-313,5]* | 0,0072   |
| <b>HF (ms<sup>2</sup>)</b> | 20 [5,6-41,0]    | 48,0 [10,5-81,5]  | 49,0 [27,0-103,5]* | 98,0 [27,5-120,0]*  | 0,0047   |

† em relação ao momento de 4 semanas; \* em relação ao momento basal. **Legenda:** SDNN = desvio padrão dos intervalos normais a RR normais; RMSSD = raiz quadrada média das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo; LF = componente espectral de baixa frequência; HF = componente espectral de alta frequência; ms<sup>2</sup> = milissegundos.

**Tabela III.** Valores dos índices da VFC nos momentos basal, 4, 8 e 12 semanas de treinamento de força do grupo controle. Valores apresentados em mediana e intervalo interquartilico (25-75).

|                            | <b>Basal</b>      | <b>4 semanas</b>  | <b>8 semanas</b>   | <b>12 semanas</b>  | <b>P</b> |
|----------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|----------|
| <b>SDNN</b>                | 21,9 [17,8-26,0]  | 27,2 [23,7-33,5]  | 27,9 [19,4-35,3]   | 32,9 [24,4-38,2]*  | 0,0474   |
| <b>rMSSD</b>               | 15,3 [10,4-21,2]  | 18,6 [13,8-19,8]  | 19,2 [12,4-22,1]   | 20,3 [18,8-25,6]*† | 0,0061   |
| <b>LF (ms<sup>2</sup>)</b> | 89,0 [39,0-170,0] | 122,0[83,0-240,0] | 111,0 [78,0-295,0] | 362 [135,0-466,0]* | 0,0448   |
| <b>HF (ms<sup>2</sup>)</b> | 84,0 [25,0-178,0] | 128 [73,0-135,0]  | 109,0 [69,0-117,0] | 141,0[96,0-248,0]  | 0,0698   |

† em relação ao momento de 4 semanas; \* em relação ao momento basal. **Legenda:** SDNN = desvio padrão dos intervalos normais a RR normais; RMSSD = raiz quadrada média das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo; LF = componente espectral de baixa frequência; HF = componente espectral de alta frequência; ms<sup>2</sup> = milissegundos.

**Tabela IV.** Valores de 1RM nos momentos basal, 4, 8 e 12 semanas de treinamento de força dos pacientes com DPOC. Valores apresentados em mediana e intervalo interquartilico (25-75).

|                           | <b>Basal</b>   | <b>4 semanas</b> | <b>8 semanas</b>            | <b>12 semanas</b>         | <b>p</b> |
|---------------------------|----------------|------------------|-----------------------------|---------------------------|----------|
| <b>Extensão de Joelho</b> | 25 [20 - 34]   | 24 [20 - 32]     | 28 [24,3 - 42]              | 32 [28 - 42]              | 0,0527   |
| <b>Flexão de Joelho</b>   | 14 [10 - 19,5] | 12 [10 - 15]     | 24 [14 - 28,2] <sup>†</sup> | 21 [14 - 28] <sup>†</sup> | 0,0013   |
| <b>Flexão de Ombro</b>    | 6 [3,5 - 8]    | 6 [5 - 8]        | 7 [5 - 8]                   | 6 [5 - 8]                 | 0,7236   |
| <b>Abdução de Ombro</b>   | 4 [3,5 - 7]    | 6 [5 - 8]        | 7 [5 - 8]*                  | 6 [5 - 8]                 | 0,0374   |
| <b>Flexão de Cotovelo</b> | 9 [6 - 14]     | 9 [7 - 16]       | 12 [10,5 - 16]*             | 12 [10,5 - 16]*           | 0,0003   |

† em relação ao momento de 4 semanas; \* em relação ao momento basal

**Tabela V.** Valores de 1RM nos momentos basal, 4, 8 e 12 semanas de treinamento de força do grupo controle. Valores apresentados em mediana e intervalo interquartilico (25-75).

|                           | <b>Basal</b>   | <b>4 semanas</b> | <b>8 semanas</b> | <b>12 semanas</b>   | <b>p</b> |
|---------------------------|----------------|------------------|------------------|---------------------|----------|
| <b>Extensão de Joelho</b> | 28 [25 - 33]   | 32 [25 - 37]     | 35 [25,5 - 45,5] | 40,5 [38 - 45,5]*   | 0,0007   |
| <b>Flexão de Joelho</b>   | 13,5 [10 - 18] | 13 [10 - 18]     | 13,5 [10,5 - 18] | 23,5 [14,5 - 28]*   | 0,0103   |
| <b>Flexão de Ombro</b>    | 6 [3 - 8]      | 8 [5 - 12]       | 8,5 [5 - 12]     | 9 [7,5 - 12]*       | 0,0002   |
| <b>Abdução de Ombro</b>   | 6 [3 - 8]      | 7,5 [5 - 10,5]   | 7,5 [5 - 10,5]   | 9 [7,5 - 12]*       | 0,0007   |
| <b>Flexão de Cotovelo</b> | 13 [10- 14]    | 14 [10 - 14,5]   | 16,5 [12 - 17,5] | 19,5 [14,5 - 22]* † | <0,0001  |

† em relação ao momento de 4 semanas; \* em relação ao momento basal

*Conclusões*

---

Os artigos compilados nessa dissertação demonstraram o efeito agudo da VFC de pacientes com DPOC submetidos ao exercício resistido, além da resposta de um protocolo de treinamento resistido na transportabilidade mucociliar e na modulação autonômica de sujeitos com DPOC e indivíduos controles.

Conclui-se que as sessões de exercício resistido influenciam na modulação autonômica de pacientes com DPOC promovendo diferenças no período de recuperação em relação ao momento basal, independente da intensidade do exercício realizado; e que treinamento resistido realizado não promoveu mudanças na transportabilidade mucociliar dos grupos estudados; entretanto, houve melhoras da modulação autonômica além do aumento da força muscular destes indivíduos.

---

*Referências*

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Atualizado em 2013. Disponível em: <http://www.goldcopd.org>; 2013.
2. Remels AH, Gosker HR, Velden JVD, Langen RC, Schols AM. Systemic Inflammation and Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: State of the Art and Novel Insights in Regulation of Muscle Plasticity. *Clin Chest Med.* 2007;28:537–52.
3. Sin DD, Man SFP. Skeletal muscle weakness, reduced exercise tolerance, and COPD: is systemic inflammation the missing link? *Thorax.* 2006;61:1–3.
4. Allaire J, Maltais F, Doyon JF, Noel M, LeBlanc P, Carrier G, et al. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax* 2004;59:673–78.
5. Dourado VZ, Tanni SE, Antunes LCO, Paiva SAR, Campana AO, Renno ACM, et al. Effect of three exercise programs on patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res.* 2009, 42:263-271.
6. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J.* 1997;10:417–23.
7. Puhan MA, Schünemann HJ, Frey M, Scharplatz M, Bachmann LM. How should COPD patients exercise during respiratory rehabilitation? Comparison of exercise modalities and intensities to treat skeletal muscle dysfunction. *Thorax.* 2005;60:367–75.

8. Carvalho JT. O tabagismo - Visto sob vários aspectos. Rio de Janeiro: Medsi. 2000; 375.
9. Rosemberg J. Pandemia do tabagismo: enfoques históricos e atuais. São Paulo: Secretaria da Saúde. 2002; 184.
10. Tarantino AB. Doenças pulmonares. 5nd ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan. 2002; 517-520.
11. Stannard W, O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance. J Aerosol Med. 2006; 19(1): 110-5.
12. Ferri RG, Zonato A, Guilherme A, Gregório LC. Análise do clearance mucociliar nasal e dos efeitos adversos do uso de CPAP nasal em pacientes com SAHOS. Rev Bras Otorrinolaringol. 2004; 70(2): 150-5.
13. Scheuch G, Kohlhäufel M, Möller W, Brand P, Meyer T, Häussinger K, et al. Particle clearance from the airways of subjects with bronchial hyperresponsiveness and with chronic obstructive pulmonary disease. Exp Lung Res. 2008; 34(9): 531-49.
14. Fahy JV, Dickey BF. Airway Mucus Function and Dysfunction. N Engl J Med. 2010; 363(23): 2233-47.
15. Salzano FA, Manola M, Tricarico D, Precone D, Motta G. Mucociliary clearance after aerobic exertion in athletes. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2000; 20 (3): 171-6.
16. Wolff RK, Dolovick MB, Obminsk G, Newhouse MT. Effects of exercise and eucapnic hyperventilation on bronchial clearance in man. J Appl Physiol. 1977; 43(1):46-50.

17. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. *European Heart Journal*. 1996; 17: 354-381.
18. Carvalho TD, Pastre CM, Godoy MF, Pitta FO, Abreu LC, Ramos EMC, et al. Fractal correlation property of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2011; 6 23-28.
19. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy, MF. Noções básicas da variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Ver Bras Cir Cardiovascular*. 2009; 24 (2): 205-217.
20. Arnouldus JR, Gestel V, Kohler M, Steier J, Techler S, Russi EW, et al. Cardiac autonomic dysfunction and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011, 16: 939,946.
21. Pantoni CBF, Reis MF, Martins LEB, Catai AM, Costa D, Borghi e Silva A. Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev. Bras. Fisioter*. 2007, 11 (1): 35-41
22. Ricci-Vitor AL, Bonfim R, Fosco LC, Bertolini GN, Ramos EMC, Pastre CM. Influence of the resistance training on heart rate variability, functional capacity and muscle strength in the chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Rehabil Med* 2013; 49:1-9.



## **Anexo 1. Normas do Periódico Journal of COPD para submissão de artigo científico.**

### ***COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disorder***

#### **Instructions for Authors**

For guidelines on manuscript preparation and submission, please click on the below links:

Manuscript Submission Manuscript Preparation Notes on Style

Editorial Policies and Peer Review

Production and Proofs Reprints and Open Access Contacts

#### **Manuscript Submission:**

All submissions should be made online at the *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disorder* ScholarOne site here. New users should first create an account.

Once a user is logged onto the site, submissions should be made via the Author Center. If you experience any problems with your submission or with the site, please contact ScholarOne support through the Get Help Now link.

*COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disorder* considers all manuscripts on the strict condition that they have been submitted only to *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disorder*, that they have not been published already, nor are they under consideration for publication or in press elsewhere.

#### **FastTrack Publication Service**

Publication is driven entirely by editorial considerations and independent authoritative peer review. As part of the journal's responsive approach, we would like to offer a prioritised mode of rapid publication alongside our standard mode.

With the FastTrack publication service, we will provide a submission to online publication timeline of 5–7 weeks (subject to 1–2 week author revision following initial peer-review and prompt turnaround of proofs). **There is a publication support fee for this, based on a charge of \$850/€625/£550 per published page.** This charge supports the ultra-swift processing of material and 20 downloads of the article via e- access tokens.

If you would like to pay for the FastTrack service, please answer —~~Yes~~” to FastTrack Publication Service question on the —~~Details and Comments~~” page of the submission process on the ScholarONE Manuscripts site. If you have any questions about this service, please e-mail Managing Editor Patrice Galimore (Patrice.Galimore@informausa.com).

### **Manuscript Preparation:**

The following article types are considered for publication in *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disorder*:

- Original articles
- Review articles
- Letters to the editor
- Commentaries
- Book reviews

**Note: *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* will not**

**consider for publication manuscripts on research funded by tobacco companies**

Manuscripts are preferred in double-spaced Microsoft Word format (.doc files). Tables and figures should not appear in the main text – specific instructions for their submission

are given below. References should follow the NLM style (see References section for examples). Only English-language manuscripts are considered.

Manuscripts should be compiled in the following order: Title page containing running head and keywords; Main text; Acknowledgments (if applicable); Declaration of Interest statement (mandatory); References; Appendices (if applicable); Tables with captions; Figures; and Figure captions.

### **Title Page**

Provide a title page with your submission, including in it the manuscript title and names and affiliations of all authors. Clearly designate the corresponding author and his/her full contact information, including phone number and email address. Please include the running head of no more than 50 characters. At least four to six keywords that are not in the title or the journal name should also be included on the title page. These keywords will assist indexers in cross-indexing the article.

### **Main Text**

Abstract: All articles should start with an unstructured abstract of no more than 250 words.

### ***Original Articles***

The body of original articles should include the following distinct sections:

- *Introduction*: This section should state the background to and purpose of the study.
- *Methods*: Please identify the methods, mechanisms, and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results, and describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disorder* requires

that studies involving animals/humans be approved by an institutional review board, in accordance with approved published guidelines, prior to actually performing the research and publishing the data. This approval should be explicitly stated in the Methods section.

- *Results:* Please present your results concisely and accurately. For studies reporting clinical trials, include the sample size of each data point, with p-values and confidence intervals quoted for both significant and non-significant findings.
- *Discussion:* This should include implications of the findings and their limitations, with reference to other relevant studies and the possibilities these suggest for future research.
- *Conclusions:* Ensure that extrapolations are reasonable and that conclusions are justified by the data presented.

### ***Review Articles***

The body of a review article should be a comprehensive, scholarly evidence-based review of the literature, accompanied by critical analysis and leading to reasonable conclusions. Wherever appropriate, details of the literature search methodology should be provided, i.e. the databases searched, the search terms and inclusive dates, and any selectivity criteria imposed. Wherever possible, use primary resources, avoiding —Data on File”, “Poster” or other unpublished references.

### ***Letters to the Editor***

Letters to the Editor will be considered for publication subject to editor approval and provided that the content relates to articles published in the journal. Letters should be

received less than six months after publication of the original work in question. Pending editor approval, letters will be submitted to the author of the original paper in order that a reply can be published simultaneously.

### ***Commentaries***

All commentary topics must be checked with the editor prior to submission. Commentaries should be knowledge-based or consensus-type articles (e.g. working group statement) expressing objective opinions, experiences or perspectives on an important area related to *COPD : Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*.

### ***Book Reviews***

*COPD : Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* considers a limited number of book reviews. Book review ideas must be checked with the editor prior to submission.

### **Acknowledgments section (optional)**

Please see here under Ethics and Consent for information about this section. In short, the Acknowledgments section details special thanks, personal assistance, and dedications. Acknowledgments should be included in a separate headed section at the end of the manuscript preceding any appendices, and before the Declaration of Interest Section.

### **Declaration of Interest section (mandatory)**

Please see here under Ethics and Consent for expectations regarding this section. The Declaration of Interest section should disclose any financial, consulting, and personal relationships with other people or organizations that could influence (bias) the author's work. Within this section also belongs disclosure of scientific writing assistance (use of

an agency or freelance writer), grant support and numbers (including NIH/Wellcome-funded papers), and statements of employment.

All declarations of interest must be outlined under the heading —Declaration of Interest” in a section before the references (and, if there is an Acknowledgments section, following that).

## **References**

References should be given in the NLM style. For access to these style guidelines, click [here](#). Citation in the text is in accordance with Vancouver style (i.e., [31], [32]). The list of references should appear numerically in the Reference list. Please see below for a list of examples:

### ***Journal Article***

Mastrorarde JG, Weise RA, Shade DM, et al. Sleep quality in asthma: results of a large prospective clinical trial. *J Asthma*. 2008 Jun;45(3):173-81.

### ***Book***

Newton HB, Malkin MG. Neurological complications of systemic cancer and antineoplastic therapy. 3rd ed. New York: Informa Healthcare; c2010. 590 p.

Goldstein RE. Esthetics in dentistry. 2nd ed. Vol. 1, Principles, communications, treatment methods. Hamilton (ON): B.C. Decker; c1998. Chapter 13, Composite resin bonding; p. 277-338.

### ***e-Book***

Subbarao M. Tough cases in carotid stenting [DVD]. Woodbury (CT): Cine-Med, Inc.; 2003. 1 DVD: sound, color, 4 3/4 in.

### ***Website***

Poole KE, Compston JE. Osteoporosis and its management. BMJ [Internet]. 2006 Dec 16 [cited 2007 Jan 4];333(7581):1251-6. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/reprint/333/7581/1251?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&andorexactfulltext=>

## **Appendices**

Please query the editor regarding the possibility of including supplementary material with the article. All supplementary material should be submitted with the article through Scholar One's Manuscript Central portal, and clearly labelled —Supplementary Material". Ensure that there is reference to the material in the submitted article's text.

## **Tables**

Lines of data should not be numbered. When referring to tables in the text, please use Arabic numbers (rather than Roman numerals). Tables should be grouped at the end of the manuscript on separate pages. If the tables are in Microsoft Word format, they can be submitted at the end of the text in the same file as the text. However, if they are in formats other than Microsoft Word, such as in Excel, the tables should be submitted separately.

Footnotes to tables should be typed directly below the table and be indicated per American Medical Association (AMA) guidelines by lowercase alphabetic superscripts.

## **Figures and Illustrations**

Illustrations (line drawings, halftones, photos, photomicrographs, etc.) should be submitted as digital files for highest quality reproduction and should follow these guidelines:

- 300 dpi or higher

- Sized to fit on journal page
- EPS, JPG, TIFF, PowerPoint, or PSD format only
- All illustrations should be submitted as separate files, not embedded in the text
- Legends or captions for figures should be listed on a separate page, double spaced

For information on submitting animations, movie files, and sound files, or for any additional information including indexes and calendars, please click [here](#).

For information on color figure charges, please see [Production and Proofs](#).

### **Statistical Notes**

All articles reporting on clinical trials should conform to the CONSORT statement. These studies should contain details of the study population and setting; subject selection (inclusion/exclusion criteria); methods of randomization and blinding; and efficacy and safety measures. The study design and statistical methodology should be described, along with justification for the choice of analysis and sample size given. Statistical methods used to compare groups for primary outcomes should specify what type of confidence interval was employed, and any additional methods for analyses (subgroup, adjusted) should be reflected as well. The sample size of each data point should be shown, with p-values and confidence intervals quoted for both significant and non-significant findings.

### **Genomics Data**

Ensure that all data collected and analyzed in conducted experiments adhere to the Minimal Information About a Microarray Experiment (MIAME) guidelines. The MIAME checklist is available [here](#). We ask that authors submit all primary microarray data to an appropriate public repositories (ArrayExpress, GEO, or CIBEX)

in a format that complies with the MIAME guidelines by the time of publication.

Nucleic acid or protein sequences should be deposited in EMBL or Genbank databases and accession numbers submitted prior to publication of manuscripts.

### **Notes on Style:**

*COPD : Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* conforms to the AMA style guidelines, using the NLM style for references. For general abbreviations and nomenclature, authors should consult the latest edition of the *AMA Manual of Style: A Guide for Authors and Editors*. Authors should write in clear, concise English. Language and grammar should be consistent with Fowler's English Usage; spelling and meaning of words should conform to Webster's Dictionary. If English is not your native language, please ensure the manuscript has been reviewed by a native speaker. **Please note: extensive rewriting of the text will not be undertaken by the editorial staff.** For editing resources available to authors, please click [here](#).

Please note the following general style guidelines:

- Do not use the term “significant” unless p-values are provided. Show p-values as <0.001 or to 2 or 3 decimal places.
- When a trademarked pharmaceutical or other product is named in the research, it must be accompanied by the generic name as well. According to journal style, after first mention, only the generic name should be used. Do not use proprietary names in article titles or in the abstract.
- Latin terminology, including microbiological and species nomenclature, should be italicized.

- Use standard convention for human and animal genes and proteins: italics for genes and regular font for proteins, and upper case for human products and lower case for animal products.
- Units and Measurement: the *Système International* (SI) system should be used for all scientific units. Authors can refer to the SI Conversion Calculator on the AMA Manual of Style website to convert conventional units into SI units.
- Upper case characters in headings and references should be used sparingly, e.g. only the first word of paper titles, subheadings and any proper nouns begin upper case; similarly for the titles of papers from journals in the references and elsewhere.
- All acronyms for national agencies, examinations, etc., should be spelled out the first time they are introduced in text or references. Thereafter the acronym can be used if appropriate, e.g. —The work of the Assessment of Performance Unit (APU) in the early 1980s ...” and subsequently, —The APU studies of achievement ...”, in a reference —Department of Education and Science [DES] 1989a)”.  
~~—~~
- Please do not label people according to their disability or disease. Instead, use person-first language (patients diagnosed with COPD, children with asthma, etc).
- Please do not use commas in numbers with more than three digits. In 4-digit numbers, the digits are set closed up. For numbers of 10 000 or greater, a half-space or thin space is used to separate every digit from the right-most

integer or decimal point. For decimals, use the form 0.05 (not .05, × 05 or 0×05).

## **Editorial Policies and Peer Review**

### ***Authorship***

According to the International Committee on Medical Journal Ethics (ICMJE), an author is defined as one who has made substantial contributions to the conception and development of a manuscript. Informa Healthcare adheres to the ICMJE guidelines which state that —authorship credit should be based on all of the following: 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or advising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published”<sup>1</sup>. All other contributors should be listed as acknowledgments.

All submissions are expected to comply with the above definition. Changes to the authorship list after submission will result in a query from the publisher requesting written explanation.

According to the AMA Manual, relative to investigational groups, members of the group who do not qualify for authorship would not be listed in the byline, but should instead be listed in the Acknowledgment at the end of the article. In this case, a sample byline would be:

—James E. Rossouw and Garnet L. Anderson for the Women’s Health Initiative”

### ***Submission***

Informa Healthcare adheres to the Code of Conduct and Best Practice Guidelines set forth by the Committee on Publication Ethics (COPE). As per these guidelines, failure to

adhere to the conditions outlined within will result in the editor and Informa publishing an appropriate correction, a statement of retraction, or enacting a withdrawal of the article. In extreme cases, offending authors may be banned from submitting to Informa Healthcare journals in the future, or reported to their institution's ethics committee.

### ***Peer Review***

All manuscripts will be subjected to confidential peer review by experts in the field and, on the basis of reviewers' feedback, accepted unconditionally, accepted subject to revision, or rejected.

### ***Trial Registration***

The ICMJE requires that ~~any~~ research project that prospectively assigns human subjects to intervention and comparison groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome" must be registered before the start of patient enrollment. Trials in which the primary goal is to determine pharmacokinetics are exempt. To be acceptable, a registry must be owned by a non-for-profit entity, be publicly accessible, and contain the twenty fields proposed by the World Health Organization. View a list of acceptable registries on the ICMJE website. For more information on whether your trial needs to be registered, see this ICMJE Editorial. It is important to note that the ICMJE requires registration of trial methodology but does not require registration of trial results.

In recognition of these ICMJE requirements, COPD : Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease requests, as a consideration of publication, that clinical trials are registered in a public repository at their inception and prior to patient enrollment.

Trial registration numbers should be included at the end of the abstract and in the article's Methods section.

### ***Ethics and Consent***

Do not use patients' names, initials, or hospital numbers, especially in illustrative material. Identifying information should not be published in written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that the patient be shown the manuscript to be published.

Papers including animal experiments or clinical trials must be conducted with approval by the local animal care or human subject committees, respectively. As outlined by both COPE and ICMJE, all clinical trials should be conducted according to the Declaration of Helsinki. All manuscripts, except reviews, must include a statement in the abstract and the Methods section that the study was approved by an Investigational Review Board (and/or Animal Care and Use Committee).

### ***Copyright***

Authors are required to sign an agreement for the transfer of copyright to the publisher. All accepted manuscripts, artwork, and photographs become the property of the publisher. A copyright agreement form can be downloaded by corresponding authors of accepted manuscripts with proofs. This should be signed and returned to Informa Healthcare.

Authors are themselves responsible for obtaining permission to reproduce copyright material from other sources. Information on requesting permissions from

Informa Healthcare can be found here.

### ***Acknowledgments and Declaration of Interest Sections***

Acknowledgments and Declaration of Interest sections are different, and each has a specific purpose. The Acknowledgments section is optional, but the Declaration of Interest is mandatory.

#### **• Acknowledgments**

The Acknowledgments section is optional. It details special thanks, personal assistance, and dedications. Contributions from individuals who do not qualify for authorship should also be acknowledged here. Acknowledgments should be included in a separate headed section at the end of the manuscript before the Declaration of Interest Section.

#### **• Declaration of Interest**

It is the policy of all Informa Healthcare journals to adhere in principle to the Conflict of Interest policy recommended by the ICMJE. All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could influence (bias) their work. It is the sole responsibility of authors to disclose any affiliation with any organization with a financial interest, direct or indirect, in the subject matter or materials discussed in the manuscript (such as consultancies, employment, paid expert testimony, honoraria, speakers bureaus, retainers, stock options or ownership, patents or patent applications or travel grants) that may affect the conduct or reporting of the work submitted. All sources of funding for reviews are to be explicitly stated. If uncertain as to what might be considered a potential conflict of interest, authors should err on the side of full disclosure.

A Declarations of Interest section should exist in the manuscript preceding submission, and should be stated at the point of submission (within the appropriate field on the journal's ScholarOne site). Manuscript submission cannot be completed unless a declaration of interest statement is included. Declaration of Interest statements will be made available to reviewers and will appear in the published article. If any potential conflicts of interest are found to have been withheld following publication, the journal will proceed according to COPE guidance.

The intent of this policy is not to prevent authors with any particular relationship or interest from publishing their work, but rather to adopt transparency such that reviewers, editors, the publisher, and most importantly, readers, can make objective judgements about the conclusions.

### ***Disclaimer***

Informa Healthcare makes every effort to ensure the accuracy of all the information (the "Content") contained in its publications. However, Informa Healthcare and its agents and licensors make no representations or warranties whatsoever as to the accuracy, completeness, or suitability for any purpose of the Content and disclaim all such representations and warranties whether express or implied to the maximum extent permitted by law. Any views expressed in this publication are the views of the authors and are not the views of Informa Healthcare.

### **Production and Proofs:**

#### **Proofs**

To avoid delays in publication, corrections to proofs must be returned within 48 hours, by email or fax. Authors will be charged for excessive correction at this stage of production.

If authors do not return page proofs promptly, the publisher reserves the choice to either delay publication to a subsequent issue or upon advice of the editor to proceed to press without author corrections.

### **Color figure charges**

Any figure submitted as a color original will appear in color in the journal's online edition free of charge. Print copy color reproduction can be requested, providing that authors bear the associated costs. The charge for the first page of color is \$1000, and the next three subsequent pages are \$500. After that, each page of color is \$100. There are no charges for non-color pages.

### **Author PDFs**

Each corresponding author will be provided with access to a downloadable PDF file of the final version of their article. Reprints of individual articles are available for order at the time authors review page proofs. A discount on reprints is available to authors who order before print publication. Copies of the journal can be purchased at the author's preferential rate of \$25/£15 per copy [here](#).

### **Reprints and Free Access**

#### **Reprints**

Reprints (any quantity less than 100) of an individual article may be ordered through our partner Rightslink. A discount on reprint orders is available to authors who order before the stated publication date. Authors of accepted papers will have the opportunity to purchase offprints (reprint orders placed before the publication date) at proofs stage. For reprint orders of a quantity greater than 100, please visit [here](#) to contact your local sales representative.

## **Free Access**

### ***iOpenAccess***

Articles in *COPD : Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* are eligible for non-commercial purchase via iOpenAccess. Electing this option allows the article to be made freely available online under a Creative Commons License. The iOpenAccess service requires registration with Rightslink, and payment of a one-time fee of \$3250. Authors of accepted papers will have the opportunity to purchase iOpen Access at proofs stage. For further information about iOpenAccess, please contact the publisher. Please note: This option is separate from Informa Healthcare's NIH/Wellcome Fund policy.

### ***Sponsored Access***

Pharmaceutical/ industry clients have the option to sponsor free access for Informa Healthcare articles. Please contact the sales team for more information.

### **Contacts:**

Please click [here](#) to contact the editor-in-chief.

Please click [here](#) to contact the managing editor.

Please click [here](#) to contact the production editor.

**Anexo 2. Normas do Periódico European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine para submissão de artigo científico.**

**EUROPEAN JOURNAL OF PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE  
(EUROPAN MEDICOPHYSICAL)**

**INSTRUCTIONS TO AUTHORS**

The European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine publishes scientific papers on physical medicine and rehabilitation after pathological events. Manuscripts may be submitted in the form of editorials, original articles, review articles, case reports, therapeutical notes, special articles and letters to the Editor. Manuscripts are expected to comply with the instructions to authors which conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Editors by the International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Articles not conforming to international standards will not be considered for acceptance. Papers should be submitted directly to the online Editorial Office at the Edizioni Minerva Medica; website: [www.minervamedica.it](http://www.minervamedica.it)

Submission of the manuscript means that the paper is original and has not yet been totally or partially published and, if accepted, will not be published elsewhere either wholly or in part. All illustrations should be original. Illustrations taken from other publications must be accompanied by the publisher's permission. The Authors agree to transfer the ownership of copyright to the European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine in the event the manuscript is published. The journal adheres to

the principles set forth in the Helsinki Declaration and states that all reported research concerning human beings should be conducted in accordance with such principles. The journal also adheres to the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals recommended by the WHO and requires that all research on animals be conducted in accordance with these principles. The Authors, if necessary, must indicate that the study has been approved by the ethics committee and that patients have given their informed consent. Authors must also indicate whether they have any financial agreement with any organization that were involved in the research by filling the relevant form. Papers must be accompanied by the following authors' statement relative to copyright, ethics and conflicts of interest, signed by all authors: "The undersigned authors transfer the ownership of copyright to the European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine should their work be published in this journal. They state that the article is original, has not been submitted for publication in other journals and has not yet been published either wholly or in part. They state that they are responsible for the research that they have designed and carried out; that they have participated in drafting and revising the manuscript submitted, whose contents they approve. In the case of studies carried out on human beings, the authors confirm that the study was approved by the ethics committee and that the patients gave their informed consent. They also state that the research reported in the paper was undertaken in compliance with the Helsinki Declaration and the International Principles governing research on animals. They agree to inform Edizioni Minerva Medica of any conflict of interest that might arise, particularly any financial agreements they may have with pharmaceutical or biomedical firms whose products are pertinent to the subject

matter dealt with in the manuscript.” The authors implicitly agree to their paper being peer-reviewed. All manuscripts will be reviewed by Editorial Board members who reserve the right to reject the manuscript without entering the review process in the case that the topic, the format or ethical aspects are inappropriate. Once accepted, all manuscripts are subjected to copy editing. If modifications to the manuscript are requested, the corrected version should be sent to the online Editorial Office with the modified parts underlined and highlighted. The revised version should be accompanied by a letter with point-by-point responses to the reviewers’ comments. Correction of proofs should be limited to typographical errors. Substantial changes in content (changes of title and authorship, new results and corrected values) are subject to editorial review. Changes that do not conform to the journal’s style are not accepted. Corrected proofs must be sent back within 3 working days to the online Editorial Office of the European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine. In case of delay, the editorial staff of the journal may correct the proofs on the basis of the original manuscript. Forms for ordering reprints are sent together with the proofs. Publication fees are €500,00 per article (€300,00 if the first author is a member of the Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine – SIMFER). Editorial Board members are entitled to have one article published free per year provided they are the first author of the article. Colour figures, linguistic revision, and excessive alterations to proofs will be charges to the authors.

For further information about publication terms please contact the Editorial Office of the European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, Edizioni Minerva

Medica, Corso Bramante 83-85, 10126 Torino, Italy – Phone +39-011-678282 – Fax: +39-011-674502 – E-mail: [ejorm@minervamedica.it](mailto:ejorm@minervamedica.it).

## Article types

Instructions for the most frequent types of articles submitted to the journal. Editorials. Commissioned by the Editor in Chief or the Managing Editor, editorials deal with a subject of topical interest about which the author expresses his/her personal opinion. No more than 1000 words (3 typed, double-spaced pages) and up to 15 references will be accepted.

Original articles. These should be original contributions to the subject. The text should be 3000-5500 words (8 to 16 typed, double-spaced pages) not including references, tables, figures. No more than 50 references will be accepted. The article must be subdivided into the following sections: introduction, materials and methods, results, discussion, conclusions. The Journal supports the efforts to increase quality of writing in scientific papers. We require authors to:

- choose, according to the design of their paper, one of the following checklist;
- conform the structure of their paper to the checklist requirements;
- specify in the covering letter which checklist was chosen.

Checklists (for more information, see [www.equator-network.org](http://www.equator-network.org)):

- randomized controlled trials (CONSORT - [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org));
- non-randomized controlled trials (TREND - [www.cdc.gov/trendstatement](http://www.cdc.gov/trendstatement));
- observational studies (STROBE - [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org));
- quality improvement in health care (SQUIRE - [www.squire-statement.org](http://www.squire-statement.org)).

Systematic reviews and meta-analyses. Systematic reviews and meta-analyses are

welcome. The text should be 6000-12000 words (17 to 34 typed, double-spaced pages) not including references, tables, figures. No more than 100 references will be accepted. The article must be subdivided into the following sections: introduction, materials and methods, results, discussion, conclusions. In the case, we require authors to:

- choose, according to the design of their paper, one of the following checklists;
- conform the structure of their paper to the checklist requirements;
- specify in the covering letter which checklist was chosen.

Checklists (for more information, see [www.equator-network.org](http://www.equator-network.org)): systematic reviews (PRISMA - [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org))

- meta-analyses of observational

Case reports. These give a description of particularly interesting cases. The text should be 2000-3000 words (6 to 8 typed, double-spaced pages) not including references, tables, figures. No more than 30 references will be accepted. The article must be subdivided into the following sections: introduction, case report or clinical series, discussion, conclusions. In this case, we require authors to conform the structure of their paper to the requirements of the following checklist:

- CARE for case reports ([www.care-statements.org](http://www.care-statements.org)).

Therapeutical notes. These are intended for the presentation and assessment of new medical and surgical treatments. The text should be 3000-5500 words (8 to 16 typed, double-spaced pages) not including references, tables, figures. No more than 30 references will be accepted. The article must be subdivided into the following sections: introduction, materials and methods, results, discussion, conclusions.

Letters to the Editor. These may refer to articles already published in the journal or to a

subject of topical interest that the authors wish to present to readers in a concise form. The text should be 500-1000 words (1 to 3 typed, double-spaced pages) not including references, tables, figures. No more than 5 references will be accepted. Guidelines. These are documents drawn up by special committees or authoritative sources.

The number of figures and tables should be appropriate for the type and length of the paper.

#### Preparation of manuscripts

##### Text file

Manuscripts must be drafted according to the template for each type of paper (editorial, original article, review, case report, therapeutical note, special article, letter to the Editor).

The paper should be type written double spaced with margins of at least 2.5 cm on 212·297 mm format sheets (ISOA4). The formats accepted are Word and RTF. The text file must contain title, authors' details, notes, abstract, key words, text, references and titles of tables and figures. Tables and figures should be submitted as separate files.

- Short title with no abbreviations.
- First name and surname of the authors.
- Affiliation (section, department and institution) of each author.

##### Notes

- Dates of any congress where the paper has already been presented.
- Mention of any funding or research contracts or conflict of interest.

- Acknowledgements.

- Name, address, e mail of the corresponding author.

#### Abstract and key words

For original articles, the abstract should be structured as follows: Background (what is already known and what is not), Aim (what was studied), Design (type of study: systematic review, meta-analysis, RCT, observational, longitudinal, controlled, blinded, other), setting (location/facility: inpatient, outpatient, community, other), Population (who was evaluated), Methods (what was done), Results (what was found), Conclusion (what this paper adds to the literature), Clinical Rehabilitation Impact (how the study results could improve everyday practice in rehabilitation clinics). The abstract must not exceed 350 words. For systematic reviews and metanalysis, the abstract should be structured as follows: Background (what is already known and what is not), Aim (what was studied), Design (type of study: systematic review or meta-analysis), setting (specify the setting of the studies included: inpatient, outpatient, community, other, all settings), Population (specify the inclusion criteria for population of the studies considered), Methods (what was done), Results (what was found), Conclusion (what this paper adds to the literature), Clinical Rehabilitation Impact (how the study results could improve everyday practice in rehabilitation clinics). The abstract must not exceed 350 words. For case reports and single-case study the abstract should be structured as follows: Background (what is already known and what is not), Case report (short description), Clinical Rehabilitation Impact (what is new to the actual clinical Rehabilitation knowledge). The abstract must not exceed 150 words. No abstracts are required for editorials or letters to the Editor.

Key words should refer to the terms from Medical Subject Headings (MeSH) of MEDLINE/PubMed.

#### Text

Identify methodologies, equipment (give name and address of manufacturer in brackets) and procedures in sufficient detail to allow other researchers to reproduce results. Specify well-known methods including statistical procedures; mention and provide a brief description of published methods which are not yet well known; describe new or modified methods at length; justify their use and evaluate their limits. For each drug generic name, dosage and administration routes should be given. Brand names for drugs should be given in brackets. Units of measurement, symbols and abbreviations must conform to international standards. Measurements of length, height, weight and volume should be given in metric units (meter, kilogram, liter) or their decimal multiples. Temperatures must be expressed in degrees Celsius. Blood pressure must be expressed in millimeters of mercury. All clinical chemistry measurements should be expressed in metric units using the International System of Units (SI). The use of unusual symbols or abbreviations is strongly discouraged. The first time an abbreviation appears in the text, it should be preceded by the words for which it stands.

#### References

It is expected that all cited references will have been read by the authors. The references must contain only the authors cited in the text, be numbered in Arabic numerals and consecutively as they are cited. Bibliographical entries in the text should be quoted using superscripted Arabic numerals. References must be set out in the standard format approved by the International Committee of Medical Journal Editors

([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

## JOURNALS

Each entry must specify the author's surname and initials (list all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list only the first six and then "et al."), the article's original title, the name of the Journal (according to the abbreviations used by MEDLINE/PubMed), the year of publication, the volume number and the number of the first and last pages. When citing references, please follow the rules for international standard punctuation carefully.

Examples:

- Standard article

Sutherland DE, Simmons RL, Howard RJ. Intracapsular technique of transplant nephrectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:951-2.

- Organization as author

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Int Med* 1988;108:258-65.

- Issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1Suppl 2): 89-87.

## BOOKS AND MONOGRAPHS

For occasional publications, the names of authors, title, edition, place, publisher and year of publication must be given.

Examples:

- Books by one or more authors

Rossi G. Manual of Otorhinolaryngology. Turin: Edizioni Minerva Medica; 1987.

- Chapter from book

De Meester TR. Gastroesophageal reflux disease. In: Moody FG, Carey LC, Scott Jones R, Ketly KA, Nahrwold DL, Skinner DB, editors. Surgical treatment of digestive diseases. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1986. p. 132-58.

- Congress proceedings

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

#### ELETRONIC MATERIAL

- Standard journal article on the Internet

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4];145(1):62-9. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

- Standard citation to a book on CD-ROM or DVD

Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Version 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; ©2000. 1 CD-ROM: sound, color, 4 3/4 in.

- Standard citation to a homepage

AMA: helping doctors help patients [Internet]. Chicago: American Medical Association; ©1995-2007 [cited 2007 Feb 22]. Available from: <http://www.ama-assn.org/>.

Footnotes and endnotes of Word must not be used in the preparation of references.

References first cited in a table or figure legend should be numbered so that they will be in sequence with references cited in the text taking into consideration the point where the table or figure is first mentioned. Therefore, those references should not be listed at the end of the reference section but consecutively as they are cited.

#### Titles of tables and figures

Titles of tables and figures should be included both in the text file and in the file of tables and figures.

#### File of tables

Each table should be submitted as a separate file. Formats accepted are Word and RTF. Each table must be typed correctly and prepared graphically in keeping with the page layout of the journal, numbered in Roman numerals and accompanied by the relevant title. Notes should be inserted at the foot of the table and not in the title. Tables should be referenced in the text sequentially.

#### File of figures

Each figure should be submitted as a separate file. Formats accepted: JPEG set at 300 dpi resolution preferred; other formats accepted are TIFF, PNG, PDF (high quality) and Word (for graphs). Figures should be numbered in Arabic numerals and accompanied by the relevant title. Figures should be referenced in the text sequentially. Reproductions should be limited to the part that is essential to the paper. Histological photographs should always be accompanied by the magnification ratio and the staining method. If figures are in color, it should always be specified whether color or black and white reproduction is required. The cost of color figures will be charged to the

Authors.

Optimal dimensions for publication of figures in the journal are:

- 8.6 cm (base) • 4.8 cm (height)
- 8.6 cm (base) • 9 cm (height)
- 17.6 cm (base) • 9 cm (height)
- 17.6 cm (base) • 18.5 cm (height): 1 page