



EFEITO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA FUNÇÃO PULMONAR E NA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA EM PACIENTES IDOSOS COM DPOC

EFFECT OF VITAMIN D DEFICIENCY ON PULMONARY FUNCTION AND AUTONOMIC MODULATION IN OLDER COPD PATIENTS

Rodrigo Antônio França Barroso¹, Carlos Alberto Alves Dias-Filho¹, Leonardo Hesley Ferraz Durans¹, Carlos José Moraes Dias¹, Andressa Coelho Ferreira¹, Christian Emmanuel Torres Cabido², Cristiano Teixeira Mostarda^{1,2*}

¹Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício - LACORE, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís (MA), Brasil, ²Departamento de Educação Física, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís (MA), Brasil.

*Autor correspondente:
Cristiano Teixeira Mostarda –
Email:
cristiano.mostarda@gmail.com

Recebido: 20 set. 2024

Aceito: 19 jan. 2025

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.



RESUMO: O objetivo foi avaliar o efeito da deficiência de vitamina D na modulação autonômica e na função respiratória de doentes com DPOC. Trata-se de um estudo transversal que foram selecionados indivíduos com DPOC, e divididos em dois grupos: 1) com níveis normais de vitamina D (NorVD) (n=24), e 2) com insuficiência de vitamina D (InsVD) (n=17), tendo sido avaliadas a modulação autonômica cardíaca e a função respiratória. Os indivíduos InsVD apresentaram pior modulação autonômica em comparação aos indivíduos com níveis normais de vitamina D, respectivamente evidenciada por valores mais baixos na Entropia de Sample (1.53 ± 0.05 vs 1.21 ± 0.1 , $p=0.01$) e Entropia de Shanon (3.61 ± 0.13 vs 3.18 ± 0.13 , $p=0.01$), sugerindo uma maior modulação simpática e menor modulação parassimpática. Na avaliação dos domínios de frequência e análise simbólica houve predomínio da atividade simpática nos indivíduos InsVD em comparação os indivíduos NorVD, apresentados, respectivamente, pelos índices de LF (ms^2) (319 ± 304 vs 158 ± 217 , $p=0.05$), LF nu (58 ± 19 vs 44 ± 18 , $p=0.01$), HF nu (42.19 vs 56 ± 18 , $p=0.01$), LF/HF (1.9 ± 1.18 vs 1.01 ± 0.65 , $p=0.01$), e de 2UV% (13 ± 7 vs 22 ± 11 , $p=0.01$). Não foram observadas alterações nas variáveis hemodinâmicas e nas funções respiratórias. Com isso, é sugestivo que níveis insuficientes de vitamina D podem influenciar negativamente a modulação autonômica em doentes com DPOC.

PALAVRAS-CHAVE: DPOC. Variabilidade da frequência cardíaca. Vitamina D.

ABSTRACT: The aim was to evaluate the effect of vitamin D deficiency on autonomic modulation and respiratory function in COPD patients. This was a cross-sectional study in which individuals with COPD were selected and divided into two groups: 1) with normal vitamin D levels (NorVD) (n=24), and 2) with vitamin D insufficiency (InsVD) (n=17), and cardiac autonomic modulation and respiratory function were assessed. InsVD individuals showed worse autonomic modulation compared to individuals with normal vitamin D levels, respectively evidenced by lower values in Sample's Entropy (1.53 ± 0.05 vs 1.21 ± 0.1 , $p=0.01$) and Shanon's Entropy (3.61 ± 0.13 vs 3.18 ± 0.13 , $p=0.01$), suggesting greater sympathetic modulation and less parasympathetic modulation. In the evaluation of the frequency and symbolic analysis domains, there was a predominance of sympathetic activity in the InsVD subjects compared to the NorVD subjects, shown, respectively, by the LF (ms^2) indices (319 ± 304 vs 158 ± 217 , $p=0.05$), bare LF (58 ± 19 vs 44 ± 18 , $p=0.01$), bare HF (42.19 vs 56 ± 18 , $p=0.01$), LF/HF (1.9 ± 1.18 vs 1.01 ± 0.65 , $p=0.01$), and 2UV% (13 ± 7 vs 22 ± 11 , $p=0.01$). No changes were observed in hemodynamic variables or respiratory function. This suggests that insufficient vitamin D levels may negatively influence autonomic modulation in COPD patients.

KEYWORDS: COPD. Heart rate variability. Vitamin D.

INTRODUÇÃO

A deficiência de vitamina D tem atualmente uma elevada prevalência na população em geral e tem sido associada ao agravamento de doenças auto-imunes, alterações metabólicas, doenças cardiovasculares e perturbações psicológicas¹. Além disso, a deficiência de vitamina D tem sido considerada um fator de risco para os doentes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), estimando-se que 60% dos indivíduos com DPOC grave possam ser deficientes em vitamina D, o que pode estar relacionado com a gravidade da doença². Estudos epidemiológicos indicam que a diminuição dos níveis de vitamina D está associada a um aumento da frequência de infecções respiratórias, não só em doentes com DPOC mas também em pessoas saudáveis^{2,3}. Este fato deve-se provavelmente ao envolvimento da vitamina D na regulação da imunidade inata e adaptativa^{4,5}.

Nos indivíduos com DPOC, a deficiência de vitamina D ocorre frequentemente devido ao envelhecimento da pele induzido pelo tabagismo, à redução da atividade ao ar livre e à qualidade inadequada dos alimentos ingeridos⁶. A hipótese de que a deficiência de vitamina D contribui para o agravamento da DPOC ainda precisa de ser discutida. No entanto, as provas epidemiológicas associam a deficiência de vitamina D a um aumento da incidência de DPOC e a um declínio mais rápido da função pulmonar nestes indivíduos, tendo também sido associada a complicações cardiovasculares⁷.

As doenças cardiovasculares contribuem como fatores independentes de maior morbidade e mortalidade nos doentes com DPOC. Podem ser responsáveis pelo maior número de hospitalizações e por 25% das mortes nestes pacientes⁸. Além disso, a DPOC está associada a muitas outras complicações que podem contribuir para alterações desfavoráveis na modulação autonômica cardíaca e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que é um importante marcador de arritmias cardíacas e morte súbita⁹.

Embora existam evidências de complicações cardiovasculares e de deficiência de vitamina D em doentes com DPOC, poucos estudos exploraram o impacto desta condição clínica na modulação autonômica cardíaca, nas variáveis hemodinâmicas e na função respiratória. Assim, este estudo investiga o efeito dos níveis séricos de vitamina D na função respiratória, na pressão arterial e na modulação autonômica em pacientes com DPOC.

MÉTODOS

PARTICIPANTES COM DPOC

Trata-se de um estudo transversal realizado com pacientes portadores de DPOC, institucionalizados no Programa Ambulatorial de DPOC do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. A amostra foi composta por 41 idosos portadores de DPOC, classificação GOLD 2 (VEF1- 50-79% do previsto) e ex-fumantes. Todos os pacientes estavam em uso de broncodilatadores de longa ação (agonistas b2 adrenérgicos) e corticosteróides inalatórios.

Foram observados os níveis de Vitamina D da população incluída no estudo, e os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo com Insuficiência e deficiência de Vitamina D (<20 ng/mL como deficiente, 20 a 30 ng/mL como insuficiente; InsVD, n=17), e Grupo com valores normais de Vitamina D (≥30 ng/mL) (NorVD, n=24).

Foi adotado um erro amostral de 5% e um intervalo de confiança de 95%.

Foram excluídos os pacientes com idade inferior a 60 anos, com história de hipercalcemia, em uso de medicação para depressão, câncer, com infecção pulmonar, tuberculose, derrame pleural, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar primária, embolia pulmonar, doença renal crônica, neuropatia diabética, doença restritiva das vias aéreas, suplementação de vitamina D, tabagistas ativos, doenças ortopédicas que afetassem o desempenho físico e incapacidade de deambular.

NÍVEL SÉRICO DE VITAMINA D

O nível sérico de vitamina D foi extraído de uma pequena amostra de sangue e avaliado através da medição da 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) pelo método de quimioluminescência, de acordo com as instruções do fabricante. Os níveis séricos de 25-OH-D na quantidade de <20 ng/mL como deficientes, 20 a 30 ng/mL como níveis insuficientes (InsVD), e ≥ 30 ng/mL como valores normais (NorVD). O exame foi realizado no laboratório do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

O peso foi aferido por meio de uma balança digital na escala de quilogramas (Balmak, BK - 50FAN, São Paulo). Para a altura, foi utilizado o estadiômetro EST 23 Trena Compact na escala de milímetros. Além disso, foi calculado o índice de massa corporal (IMC) identificado na fórmula peso (Kg)/altura (m²).

MEDIÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL

Os procedimentos de medição da pressão arterial (PA) foram realizados de acordo com as diretrizes do Sétimo Relatório do Comitê Nacional Conjunto para a Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Pressão Arterial Elevada (JNC7)¹⁰. Os pacientes permaneceram sentados numa cadeira confortável durante 20 minutos e, com um monitor de PA automático e não invasivo (BP710, Omron, Tóquio, Japão), foram efetuadas três medições da PA no braço direito, com um intervalo de pelo menos 2 minutos entre cada uma.

FUNÇÃO PULMONAR

Foi reservada uma manhã para a coleta de dados dos exames espirométricos (MicroLoop Spirometer, CareFusion, Yorba Linda, CA, EUA) por um técnico qualificado.

Os indivíduos realizaram o teste espirométrico na posição sentada, utilizando um clipe nasal, para obtenção dos parâmetros de Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado em 1 segundo (VEF1) e a relação entre VEF1 e CVF (VEF1/CVF, expressa em porcentagem), de acordo com a American Thoracic Society (ATS)¹¹.

Além da avaliação automática realizada pelo software, a qualidade dos testes espirométricos foi avaliada de acordo com os critérios da ATS, incluindo o número de manobras aceitáveis de 0 a 3, o mais alto mantido pelo software de espirometria, e a reprodutibilidade (VEF1 e CVF foram considerados reprodutíveis de acordo com os critérios da ATS quando os dois melhores valores diferiam em no máximo 200 mL).

MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA

O intervalo RR foi registado continuamente durante 20 minutos na posição supina, utilizando um eletrocardiograma portátil Wincardio (600 Hz) (Micromed, Brasil) para recolha espectral da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC).

A variabilidade do intervalo R-R foi avaliada no domínio do tempo (variabilidade total [ms²], SDNN [ms] e RMSSD [ms]), e no domínio da frequência (LF [ms² e %], HF [ms² e %] e LF/ HF). A potência espectral para as bandas de baixa frequência (LF: 0.03–0.15 Hz) e alta (HF: 0.15–0.4 Hz) foi calculada através da integração da densidade do espectro de potência dentro de cada intervalo de frequência, através da transformação rápida de Fourier, utilizando o software de análise Kubios¹².

A variabilidade não linear da frequência cardíaca foi avaliada por Shanon, entropia amostral e análise simbólica. Para este método, foram utilizados os mesmos 5 minutos do intervalo RR selecionado. Uma abordagem grosseira baseada num procedimento de quantização uniforme foi utilizada para transformar a série iRR numa sequência de símbolos. O comprimento (L) foi mantido fixo em todas as análises.

A gama completa de sequências foi distribuída uniformemente por seis níveis (de 0 a 5), e foram construídos padrões de comprimento L = 3. Por conseguinte, cada sujeito e cada condição experimental tinha a sua gama de intervalos iRR. A entropia de amostragem e a entropia de Shannon foram calculadas para quantificar a complexidade da distribuição. O método sequencial foi distribuído em seis níveis, e todos os padrões possíveis foram divididos em quatro grupos, que consistiam em padrões com 1 - sem variações (0V, três símbolos idênticos, associados à modulação simpática); 2 - uma variação (1V, dois símbolos idênticos e um diferente, associados à modulação simpática e parassimpática); 3 - duas variações (2LV = com duas variações semelhantes e 2UV= com duas variações diferentes, associadas à modulação parassimpática).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão. A normalidade dos dados foi testada utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Foi utilizado um teste t não pareado para comparar dados paramétricos. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar grupos quando os dados foram distribuídos em frequência. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

Além disso, valores de tamanho de efeito superiores a 0,8 foram considerados muito fortes; valores entre 0,6 e 0,8 foram considerados fortes; valores entre 0,4 e 0,6 foram considerados moderados, e valores inferiores a 0,4 foram considerados insignificantes.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra que o IMC, a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD) e a pressão arterial média (PAM) foram semelhantes entre os grupos. Além disso, não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação ao uso de medicamentos e ao tabagismo.

Tabela 1. Carga tabágica, pressão arterial, teste espirométrico e variáveis de composição corporal em DPOC NorVD e InsVD.

	NorVD (n=24)	InsVD (n=17)	p	ES
Composição Corporal				
Idade (anos)	72.43 ±11.05	72.73±10.43	0.94	0.09
Peso (Kg)	64.25 ±1 6.20	56.33 ± 9.72	0.11	0.59
Altura (m)	158.35 ± 7.58	156.22 ± 6.83	0.46	0.28
IMC (Kg/m ²)	25.44 ± 5.17	23.05 ± 3.41	0.15	0.46
Pressão Arterial				
PAS (mmHg)	146.44 ± 23	148.57 ± 16.08	0.59	0.10
PAD (mmHg)	80.88 ±1 2.17	79.64 ± 9.72	0.56	0.09
PAM (mmHg)	101.04 ± 15.81	102.09 ± 10.72	0.81	0.07
Medicamentos				
ARAI	8	7		
Metformina	3	2	0.10	
Sinvastatina	2	1		
Carga tabágica (maços por ano)	21 ± 6	22 ± 5	0.55	0.18
Tempo de doença (Anos)	14 ± 3	13 ± 7	0.54	0.18
Vitamina D (ng/ml)	41 ± 7.9	26 ± 2.4	0.0001*	2.56
Espirometria				
CVF (L)	2.02 ± 0.69	1.75 ± 0.62	0.31	0.41
VEF1 (L)	1.26 ± 0.53	1.16 ± 0.40	0.51	0.21
VEF1/CVF (%)	58 ± 20	49 ± 24	0.19	0.40
FEF 25-75%	0.73 ± 0.47	0.58 ± 0.35	0.27	0.36

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão; Teste t não pareado; Valores de tamanho de efeito superiores a 0,8 foram considerados muito fortes; valores entre 0,6-0,8 foram considerados fortes; valores entre 0,4-0,6 foram considerados moderados, e inferiores a 0,4 foram considerados negligenciáveis. *Diferença estatística $p \leq 0,05$ vs NorVD.

Na avaliação da função pulmonar, o grupo InsVD apresentou valores semelhantes ao grupo NorVD nas variáveis CVF (Capacidade Vital Forçada - Litros) e VEF1 (Volume Expiratório Forçado - Litros). Além disso, não houve diferença significativa nos valores de VEF1/CVF e FEF 25-75%.

A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos nas avaliações da modulação autonômica nos pacientes com DPOC. Houve maior modulação vagal (banda HF) (44±18 vs 58±19) e menor modulação simpática (banda LF) (56±18 vs 42±19) no grupo NorVD quando comparado ao grupo InsVD, respectivamente. Além disso, o grupo InsVD apresentou um equilíbrio simpatovagal mais elevado (LF/HF) em comparação com o grupo NorVD. No entanto, na análise do domínio do tempo, não foram encontradas diferenças entre os grupos.

Tabela 2. Análise simbólica e variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência em pacientes com DPOC NorVD e InsVD.

	NorVD (n=24)	InsVD (n=24)	P	ES
Domínio da Frequência				
VAR-RR (ms ²)	981±1000	1184±643	0.70	0.24
LF (ms ²)	158±217	319±304	0.05	0.60
HF (ms ²)	294±471	230±213	0.60	0.17
LF nu	44±18	58±19	0.01	0.75
HF nu	56±18	42 ±19	0.01	0.75
LF/HF	1.01±0.65	1.9±1.18	0.01	0.93
Domínio do Tempo				
RR (ms)	857±145	835±148	0.64	0.15
SDNN (ms)	32±31	44±25	0.18	0.42
RMSSD (ms)	24±19	29±18	0.43	0.27
Análise Simbólica				
0V%	27±17	38±18	0.07	0.63
1V%	41±7	40±8	0.81	0.13
2LV%	9±7	6±6	0.34	0.46
2UV%	22±11	13±7	0.01	0.97
Domínio Não Linear				
Entropia amostral	1.53±0.05	1.21±0.1	0.01	4.04
Entropia de Shannon	3.61±0.13	3.18±0.13	0.01	3.30

Valores em média ± DP; RR= intervalo RR; RMSSD = raiz quadrada da média das diferenças quadráticas sucessivas entre R-Rs adjacentes;; VAR-RR = variância total dos índices R-R; LF = componente espectral de baixa frequência; HF = componente espectral de alta frequência; NU = unidades padrão; LF/HF = Relação entre os componentes LF e HF; 0V= três símbolos iguais, associado a uma modulação simpática; 1V = com uma variação; 2LV = com duas variações iguais e 2UV= com duas variações diferentes; Teste t não pareado; *p<0. 05 vs. NorVD. Valores de tamanho de efeito superiores a 0,8 foram considerados muito fortes; valores entre 0,6-0,8 foram considerados fortes; valores entre 0,4-0,6 foram considerados moderados, e valores inferiores a 0,4 foram considerados negligenciáveis¹⁸.

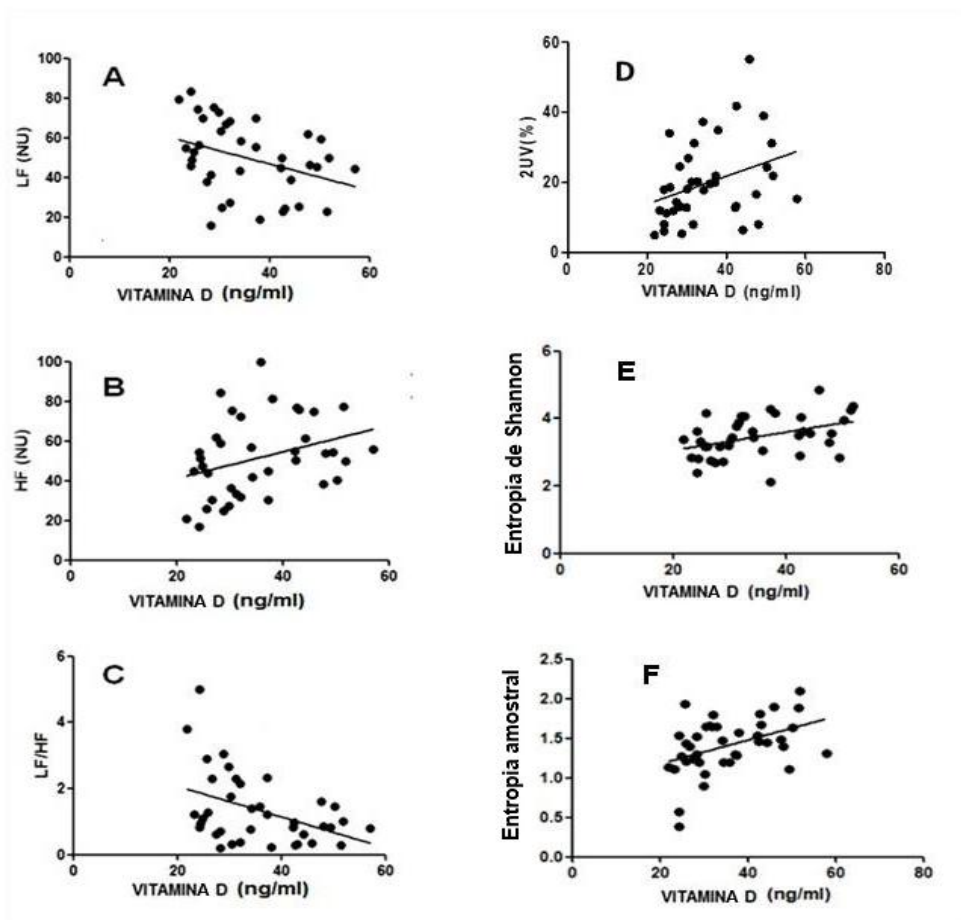
A análise simbólica da modulação autonômica também mostrou uma maior modulação parassimpática, evidenciada por um valor mais elevado de 2UV% no grupo NorVD em comparação com o grupo InsVD (22 ± 11 vs 13 ± 7, respectivamente). Além disso, a VFC apresentou valores mais baixos de Shannon e entropia amostral no grupo InsVD em comparação com o grupo NorVD.

O índice de modulação simpática (LF%) e o balanço simpato-vagal (LF/HF) foram negativamente associados aos níveis de vitamina D (Figura 1). Por outro lado, os índices parassimpáticos (HF%) e 2UV% mostraram uma associação positiva com os níveis de vitamina D (Tabela 3).

Tabela 3. Correlação de Pearson entre a modulação autonômica, a função pulmonar e os níveis de vitamina D.

	R-valor	P-valor	95% Intervalo de Confiança
Vitamina D vs. Variáveis autonômicas			
LF (nu)	-0.35	0.03*	-0.6106 to -0.0374
HF (nu)	0.35	0.03*	0.0099 to 0.5868
LF (ms ²)	-0.15	0.36	-0.2292 to 0.4129
HF (ms ²)	-0.21	0.21	-0.4970 to 0.1169
LF/HF	-0.42	0.008*	-0.6547 to -0.1201
OV (%)	-0.15	0.35	-0.3909 to 0.2361
2UV (%)	0.33	0.04*	0.0145 to 0.5897
Entropia amostral	0.42	0.006*	0.1293 to 0.6496
Entropia de Shannon	0.42	0.008*	0.1155 to 0.6467

*Correlação significativa ao nível de 0,05.

Figura 1. Correlação entre a vitamina D e o índice de modulação autonômica no domínio da frequência e a função pulmonar.

A- associação negativa entre modulação simpática e vitamina D; B- associação positiva entre modulação parassimpática e vitamina D; C- associação negativa entre equilíbrio autonômico e vitamina D; D- associação positiva entre índice de modulação vagal 2UV e vitamina D; E- associação positiva entre entropia de Shannon e vitamina D; F- associação positiva modulação de entropia amostral e vitamina D.

Além disso, a avaliação não-linear (amostral e entropia de Shannon) foi positivamente associada aos níveis de vitamina D (Figura 1). As variáveis autonômicas não apresentaram valores significativos quando associadas à função pulmonar.

DISCUSSÃO

Os principais resultados deste estudo indicam que os indivíduos com DPOC que apresentam deficiência ou insuficiência de vitamina D têm pior modulação autonômica, com menor modulação vagal, quando comparados com indivíduos com níveis normais de vitamina D.

A literatura refere a importância clínica de como a disfunção autonômica cardíaca pode estar associada a um aumento da incidência de doenças cardiovasculares em pacientes com DPOC¹³, especificamente quando as alterações da modulação autonômica e da função respiratória estão associadas a baixos níveis de vitamina D nesta população.

Devido à situação de tosse crônica, fluxo de ar deficiente, ciclos de inspiração e expiração incompletos ou fragmentados, o equilíbrio autonômico tem se mostrado comprometido, suscitando preocupações quanto às comorbidades e à continuidade sequencial da mortalidade por causas cardíacas, uma vez que se sabe que a disfunção autonômica cardíaca engloba várias e múltiplas perturbações, e pode estar associada a um aumento da incidência de doenças cardiovasculares em indivíduos com DPOC¹⁴.

Estudos têm destacado o papel da função autonômica como um importante marcador fisiológico para o prognóstico e estratificação em pessoas com DPOC^{13,15}, demonstrando que a diminuição da VCF está associada à mortalidade cardiovascular em várias condições¹⁶, incluindo doenças cardiovasculares que são fatores independentes de aumento da morbidade e mortalidade em indivíduos com DPOC¹⁷, aumentando conseqüentemente o número de hospitalizações⁸. Além disso, a deficiência de vitamina D tem sido associada a disfunção autonômica¹⁸, e a modulação autonômica pode ser melhorada após o tratamento com vitamina D nestes indivíduos^{19,20,21}.

Este estudo não mostrou associação entre capacidade respiratória e baixos níveis de vitamina D, corroborando relatos da literatura, em que os autores não encontraram associação entre os níveis de vitamina D e o risco de exacerbações respiratórias agudas em uma coorte de 973 pacientes com DPOC²².

No entanto, ainda não existe consenso sobre a relação entre os défices de vitamina D e a capacidade pulmonar. Os doentes com DPOC desenvolvem níveis baixos de vitamina D em consequência da doença, o que pode ser causado pela incapacidade física provocada pela redução das atividades diárias e pela diminuição da aptidão cardiorrespiratória, bem como pela idade avançada, pela indução do catabolismo da vitamina D pelo tratamento com glucocorticóides e pela desnutrição²³.

Corroborando o nosso estudo, não foi encontrada qualquer relação entre o nível de vitamina D em um estudo de coorte prospectivo, relatando que o nível de vitamina D em 462 doentes com DPOC não estava associado à mortalidade^{24,25}. Do mesmo modo, um estudo de 182 doentes com DPOC moderada a muito grave mostrou que a suplementação com doses elevadas não reduziu a incidência de exacerbações, embora possa reduzir as exacerbações em participantes com deficiência grave de vitamina D²⁶.

Além disso, a literatura reforça o fato de a função pulmonar (CVF, VEF1, VEF1/CVF, DLCO, CPT) ser significativamente inferior nos doentes com DPOC com deficiência de vitamina D em comparação com os doentes com DPOC sem deficiência de vitamina D²⁷.

Embora este estudo não tenha demonstrado correlação com nenhuma outra variável para além da associação entre os níveis de vitamina D e a modulação autonômica, os mecanismos pelos quais a deficiência de vitamina D pode comprometer a função autonômica não parecem ser claros, pelo que se coloca a hipótese de alguns fatores, como o aumento de mediadores inflamatórios e do sistema renina-angiotensina, serem influenciados pela deficiência de vitamina D. Estes fatores afetariam a função autonômica e aumentariam a prevalência de doenças cardiovasculares^{7,28,29}.

Apesar de algumas limitações, como o pequeno tamanho da amostra, acreditamos que estes resultados iniciais encorajam outros investigadores a estudar a relação entre a capacidade pulmonar da vitamina D e a modulação autonômica em indivíduos com DPOC. Embora fatores como o uso de medicação e o tabagismo possam ter interferido na modulação autonômica, não encontramos diferenças na carga tabágica ou entre as classes de medicação utilizadas. Além disso, neste estudo, embora todos os pacientes tivessem história de tabagismo, apenas os pacientes com DPOC que pararam de fumar foram incluídos.

IMPLICAÇÕES PRÁTICAS

A piora da modulação autonômica cardíaca tem sido observada em pacientes idosos com baixos níveis de vitamina D, o que pode piorar o controle cardiovascular e causar exacerbações da doença.

Portanto, através dos resultados deste estudo, esperamos demonstrar a importância da investigação dos níveis de vitamina D nesta população, e enfatizar a supervisão do autonomismo cardíaco na tomada de decisões estratégicas de intervenção nesta população.

São necessárias mais pesquisas para entender todas as interações envolvidas no sistema cardiorrespiratório entre a fisiopatologia da DPOC e a vitamina D, para que as recomendações clínicas possam ser mais assertivas e mais individualizadas, melhorando o tratamento desses pacientes.

CONCLUSÃO

É sugestivo que pacientes com DPOC com níveis baixos de vitamina D tenham uma modulação autonômica cardíaca prejudicada, com predomínio da atividade simpática e retração vagal, devido à interferência direta de fatores pró-inflamatórios que obstruem a passagem do fluxo aéreo, o que tem como consequência uma diminuição da sensibilidade barorreflexa, diminuição da VFC, redução da arritmia sinusal respiratória e aumento da atividade nervosa simpática muscular.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão - FAPEMA, e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

REFERÊNCIAS

1. Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4673. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4673>.
2. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buysschaert I, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2010;65(3):215-220. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.120659>.
3. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination

- Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):384-390.
<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560>.
4. Cannell J, Vieth R, Umhau J, Holick M, Grant W, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129-1140.
<https://doi.org/10.1017/S0950268806007175>.
 5. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(10):1099-107. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.017>.
 6. Halbert R, Natoli J, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino D. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28(3):523-532.
<https://doi.org/10.1183/09031936.06.00124605>.
 7. Afzal S, Lange P, Bojesen SE, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Authors' response to Young and Hopkins: vitamin D and lung function. *Thorax.* 2014;69(8):770-771.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205133>.
 8. Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014;35(1):101-130.
<https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.10.007>.
 9. Handa R, Poanta L, Rusu D, Albu A. The role of heart rate variability in assessing the evolution of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rom J Intern Med.* 2012;50(1):83-88.
 10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-1252.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>.
 11. Miller M. ATS/ERS task force: standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319-338.
<https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
 12. Rodrigues F, Araujo AA, Mostarda CT, Ferreira J, Silva MCB, Nascimento AM, et al. Autonomic changes in young smokers: acute effects of inspiratory exercise. *Clin Auton Res.* 2013;23(4):201-207. <https://doi.org/10.1007/s10286-013-0202-1>.
 13. van Gestel AJ, Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis.* 2010;2(4):215. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2010.02.04.5>.
 14. Gao Q, Kou T, Zhuang B, Ren Y, Dong X, Wang Q. The association between vitamin D deficiency and sleep disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018;10(10):1395.
<https://doi.org/10.3390/nu10101395>.
 15. Gunduz H, Talay F, Arinc H, Ozyildirim S, Akdemir R, Yolcu M, et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiol J.* 2009;16(6):553-559.
 16. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):122-131.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>.
 18. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada: cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol.* 2006;16(1):63-70.
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.04.008>.
 19. Dogdus M, Burhan S, Bozgun Z, Cinier G, koyuncu I, Karabay CY, et al. Cardiac autonomic dysfunctions are recovered with vitamin D replacement in apparently healthy individuals with vitamin D deficiency. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019;24(6):e12677.
<https://doi.org/10.1111/anec.12677>.
 20. Janssens W, Lehouck A, Carremans C, Bouillon R, Mathieu C, Decramer M. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(8):630-636. <https://doi.org/10.1164/rccm.200810-1576PP>.

21. Yumrutepe T, Aytemur ZA, Baysal O, Taskapan H, Taskapan CM, Hacievliyagil SS. Relationship between vitamin D and lung function, physical performance and balance on patients with stage I-III chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2015;61(2):132-138. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.02.132>.
22. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE. Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):286-290. <https://doi.org/10.1164/rccm.201109-1644OC>.
23. Kim SH, Shin MJ, Shin YB, Kim KU. Sarcopenia associated with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bone Metab.* 2019;26(2):65-74. <https://doi.org/10.11005/jbm.2019.26.2.65>.
24. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE. Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3), 286–290. <https://doi.org/10.1164/rccm.201109-1644OC>.
25. Holmgaard DB, Mygind LH, Titlestad IL, Madsen H, Fruekilde PB, Pedersen SS, et al. Serum vitamin D in patients with chronic obstructive lung disease does not correlate with mortality--results from a 10-year prospective cohort study. *PloS one.* 2013;8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053670>.
26. Janssens W, Lehouck A, Carremans C, Bouillon R, Mathieu C, Decramer M. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(8), 630–636. <https://doi.org/10.1164/rccm.200810-1576PP>.
27. Yumrutepe T, Aytemur ZA, Baysal O, Taskapan CM, Hacievliyagil SS. Relationship between vitamin D and lung function, physical performance and balance on patients with stage I-III chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2015;61(2), 132–138. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.02.132>.
28. Oliveira JFP, Cansi A, Rocha BA, Bersani-Amado CA, Caparroz-Assef SM. Vitamin D Supplementation Attenuates Acute Inflammatory Response. *Saúde e Pesquisa.* 2020;13(2):377-87. <https://doi.org/10.17765/2176-9206.2020v13n2p377-387>.
29. Toledo KFT, Bertolini SMMG, Junior GMR. Telerehabilitation as a strategy to promote the health of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a narrative review. *Saúde e Pesquisa.* 2024;7(2). <https://doi.org/10.17765/2176-9206.2024v17n1.e12549>.