



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

VIVIANE CASTELLO SIMÕES

**AVALIAÇÃO DA LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA E DOS ÍNDICES
DA POTÊNCIA CIRCULATÓRIA E VENTILATÓRIA DE
PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

Estudo I

Alterações na limitação ao fluxo expiratório em diferentes intensidades do exercício físico em pacientes com doença arterial coronariana com e sem infarto do miocárdio.

Alterations in expiratory flow limitation at different exercise intensities in patients with coronary artery disease with and without myocardial infarction.

Estudo II

Potência circulatória e ventilatória: caracterização em pacientes com doença arterial coronariana.

Circulatory and ventilatory power: characterization in patients with coronary artery disease.

São Carlos - SP

2015

VIVIANE CASTELLO SIMÕES

**AVALIAÇÃO DA LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA E DOS ÍNDICES
DA POTÊNCIA CIRCULATÓRIA E VENTILATÓRIA DE
PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Fisioterapia, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Aparecida Maria Catai

**São Carlos - SP
2015**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

S593aL Simões, Viviane Castello.
Avaliação da limitação ventilatória e dos índices da
potência circulatória e ventilatória de pacientes com doença
arterial coronariana / Viviane Castello Simões. -- São Carlos
: UFSCar, 2015.
130 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos,
2015.

1. Fisioterapia respiratória. 2. Doença arterial coronariana.
3. Teste de exercício cardiopulmonar. 4. Limitação
ventilatória. 5. Potência circulatória. 6. Potência ventilatória.
I. Título.

CDD: 615.836 (20^a)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado da candidata Viviane Castello Simões, realizada em 11/02/2015:

Prof. Dra. Aparecida Maria Catai
UFSCar

Prof. Dr. Mauricio Jamami
UFSCar

Prof. Dra. Luciana Maria Malosá Sampaio Jorge
UNINOVE

Prof. Dra. Marlene Aparecida Moreno
UNIMEP

Prof. Dr. Mario Augusto Paschoal
PUCCAMP

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular/ Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, com apoio financeiro do CNPq (Processo 483945/2007-2) e CAPES (bolsa de doutorado).

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese:

Ao meu marido Rodrigo Polaquini Simões, pela sua dedicação, apoio e companheirismo incondicionais durante esta fase.

Aos meu amados pais Nelson Antonio Castello e Leila Soos Castello pelos ensinamentos e oportunidades que me deram na vida.

Ao meu irmão e amigo Hélder Castello, por me fazer sorrir nos momentos de tristeza e alegria.

Ao maior presente que Deus poderia ter nos dados: nosso bebê!!! Apesar de ainda estar dentro do meu ventre, você é o motivo da alegria sublime que venho sentindo nos últimos dias!!! Te amo muito!!!

Vocês foram essenciais durante esta fase e responsáveis para esta conquista!

A todos que se sentirem beneficiados com os resultados desta pesquisa!

“Para mim, é impossível existir sem sonho. A vida na sua totalidade me ensinou como grande lição que é impossível assumi-la sem risco”

(Paulo Freire)

AGRADECIMENTOS

À Deus por guiar meus caminhos e iluminar meus pensamentos, sempre me mostrando a direção correta. Obrigada pelas oportunidades maravilhosas que o Senhor preparou para mim!

Todos os trabalhos são construídos a partir da união de pessoas, nunca somente com esforço individual, e o empenho de cada uma dessas pessoas, cada um a sua maneira, me permitiram concluir mais essa etapa em minha vida:

Ao Rodrigo Polaquini Simões que foi meu amigo e parceiro de várias pesquisas desde o mestrado e durante esse tempo se tornou meu marido. Olhando para ele, vejo que se um dia nada der certo em relação à vida acadêmica terei a certeza que tudo que vivi nestes últimos anos não foi em vão... pois foi durante essa jornada que o conheci e foi assim que se tornou essencial em minha vida, portanto já valeu muito a pena!!! Obrigada por se dedicar à mim e ser meu companheiro em qualquer ocasião, pelos ensinamentos teóricos e de vida, por me ajudar em cada parágrafo desta tese, você foi imprescindível. Te amo.

Essa etapa da minha vida não poderia ter sido alcançada sem o generoso amor e auxílio de meus queridos e dedicados pais Nelson Antonio Castello e Leila Soos Castello! Obrigada pela educação que tive, pela grande oportunidade que me deram em realizar uma ótima formação acadêmica e pelo grande apoio durante essa fase. Sem vocês eu não teria conseguido e por isso serei eternamente grata. Vocês me ensinaram a viver com caráter, honestidade e sempre ser perseverante, e são essenciais em minha vida. Amo vocês incondicionalmente.

Ao meu irmão Hélder Castello, sempre me mostrando que a simplicidade e a bondade são as maiores virtudes de um ser humano. Dedico esse trabalho para que sirva de incentivo a nunca desistir dos seus sonhos, pois você é capaz. Você é muito especial para mim. Te amo.

Meu especial agradecimento à minha orientadora e amiga Prof.^a Dr.^a Aparecida Maria Catai, por ter me recebido de braços abertos como sua aluna, nunca me esquecerei

disso! Muito obrigada pela confiança depositada em mim, e pelo estímulo intelectual e profissional. Agradeço também pelo respeito, carinho, amizade, paciência e gentileza durante esses agradáveis anos de trabalho.

À Prof.^a Dr.^a Ester Silva. Obrigada pela nossa amizade e ótimos momentos de descontração. Além disso, sua ajuda foi essencial para o desenvolvimento de parte do Estudo I que compõe esta pesquisa.

À Prof.^a Dr.^a Audrey Borghi Silva, por ter me dado as primeiras oportunidades na pós-graduação e por ter contribuído com meu crescimento profissional, sempre me apoiando e incentivando.

Aos Profs. Eli Maria Pazzianotto, Luciana M. Malosá Sampaio Jorge, Mário Augusto Paschoal, Marlene Aparecida Moreno, Maurício Jamami, Michel Silva Reis e Sérgio Luiz Brasileiro Lopes, por gentilmente aceitarem o convite e participarem da minha banca de defesa de tese de doutorado.

Aos parceiros de pesquisa Vinicius Minatel, Rodrigo Polaquini Simões e Marlus Karsten pela ajuda nas coletas, processamento de dados e escrita dos artigos, além da amizade durante essa etapa.

Aos amigos dos Laboratórios de Fisioterapia Cardiovascular e Fisioterapia Cardiopulmonar/Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico da UFSCar, com quem dividi muitas alegrias e angústias: Adriana Mazzuco, Alessandra Fagundes, Anielle C.M. Takahashi, Antonio Roberto Zamunér, Bruno Archiza, Bruno Ribeiro, Camila Pantoni, Carolina Pieroni Andrade, Cristina Oliveira Francisco, Daniela Bassi, Daniela Andaku, Flávia Caruso, Juliana Milan, Katiany Lopes, Laura Neves, Livia Carvalho, Luciana Di Tommazo Luporini, Marcele Buto, Mariana Gois, Marlus Karsten, Meire Forti, Michel Reis, Milena Sperling, Natália Perseguini, Nayara Tamburús, Patricia Rehder, Renata Mendes, Renata Gonçalves, Renata Trimer, Richard Ducatti, Rodrigo Simões, Soraia Jürgensen, Silvia Tonello, Thomas Beltrame, Vandeni Kunz, Victor Neves, Vinicius Minatel e Vivian Arakelian. Obrigada a todos pela amizade, ensinamentos e boa convivência ao longo destes anos.

Aos médicos cardiologistas Dr. Sérgio Luiz Berti e Dr. João Orávio de Freitas Jr e às secretárias Cléia e Grazielle pela presteza com os pacientes da Seção Hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos.

Ao Professor Dr. Ross Arena da Universidade de Illinois, Chicago, EUA, pelo auxílio na etapa de escrita e revisão dos manuscritos que compõem essa tese.

À cardiologista Isabela Arruda Verzola Aniceto, por se disponibilizar em realizar as avaliações clínicas dos voluntários.

Aos meus eternos amigos: Daniela Locatelli, Cibele Sunderman, Marcos Silva, Michely Salvador e Tathiane Cesar. Obrigada por se preocuparem comigo e estarem sempre ao meu lado, nossa amizade foi muito importante nessa fase.

Aos meus sogros Antonio Donizete Correa Simões e Vânia Antonia Polaquini Simões pelo respeito, carinho e por terem me acolhido como filha!!! Ao meu cunhado e amigo Leandro Polaquini Simões, por me fazer entender o significado da palavra superação.

Aos voluntários desta pesquisa, pela compreensão, paciência, esforço e confiança.

Ao Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da UFSCar. Agradeço à todos os funcionários pela atenção e ajuda.

Ao CNPQ e à CAPES pelo suporte financeiro.

A todos esses, serei sempre grata!

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

α	alfa
β	beta
AFVex	alça fluxo-volume corrente durante o exercício
AHA	American Heart Association
ATS	American Thoracic Society
CI	capacidade inspiratória
CVF	capacidade vital forçada
CVL	capacidade vital lenta
DAC	doença arterial coronariana
ECA	enzima conversora de angiotensina
ECG	eletrocardiograma
FC	frequência cardíaca
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GC	grupo controle
GDAC	grupo com doença arterial coronariana
GIMR	grupo com infarto do miocárdio recente
GIMT	grupo com infarto do miocárdio tardio
IMC	índice de massa corpórea
IM	infarto do miocárdio
LA_v	limiar anaeróbio ventilatório
LFE	limitação ao fluxo expiratório

MAFV	máxima alça fluxo-volume
METs	equivalente metabólico
n	número de sujeitos
N.º	número
OUES	eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio
p	significância estatística
PA	pressão arterial
PE_{máx}	pressão expiratória máxima
PI_{máx}	pressão inspiratória máxima
PC	potência circulatória
PV	potência ventilatória
R²	coeficiente de determinação
RER	razão das trocas respiratórias
RM	revascularização do miocárdio
TECP	teste de exercício cardiopulmonar
VC	volume corrente
VE	ventilação minuto
VCO₂	produção de dióxido de carbono
VE/VCO₂ slope	eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono
VEF₁	volume expiratório forçado em 1 segundo
VO₂	consumo de oxigênio
VRE	volume de reserva expiratória
VRI	volume de reserva inspiratória

VVM ventilação voluntária máxima

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ESTUDO I

Figura 1: Ilustração do protocolo do teste de exercício cardiopulmonar em carga constante na moderada e na alta intensidade do exercício.....	42
Figura 2: Ilustração do volume corrente excedendo o limite expiratório da máxima alça-fluxo volume.....	44
Figura 3: Fluxograma mostrando a participação dos sujeitos no estudo.....	47
Figura 4: Número de sujeitos de cada grupo com limitação ao fluxo expiratório na moderada e alta intensidade do exercício.....	58
Figura 5: Grau de limitação ao fluxo expiratório de cada grupo na moderada e alta intensidade do exercício.....	59
Figura 6: Volume de reserva expiratório (A) e volume de reserva inspiratório (B) de cada grupo na moderada e alta intensidade do exercício.....	60

ESTUDO II

Figura 1: Ilustração do teste de exercício cardiopulmonar incremental.....	81
Figura 2: Fluxograma mostrando a participação dos sujeitos no estudo.....	84
Figura 3: Potência circulatória (A) e ventilatória (B) correlacionadas com o consumo de oxigênio de acordo com a classificação funcional aeróbia da <i>American Heart Association</i>	95
Figura 4. Potência circulatória e ventilatória correlacionadas com a eficiência para o consumo de oxigênio (A e B), duplo produto (C e D) e pulso de oxigênio (E e F).....	96

LISTA DE TABELAS

ESTUDO I

Tabela 1: Idade, antropometria, fatores de risco e terapia farmacológica de cada grupo.....	49
Tabela 2: Dados clínicos dos três grupos com doença arterial coronariana.....	51
Tabela 3: Variáveis referentes à função pulmonar, força muscular respiratória (ambas em repouso) e do teste de exercício cardiopulmonar incremental no limiar anaeróbio ventilatório e no pico do exercício de cada grupo.....	53
Tabela 4: Variáveis do teste de exercício cardiopulmonar em carga constante (no pico dos exercícios de moderada e alta intensidade) de cada grupo.....	56

ESTUDO II

Tabela 1: Idade, antropometria, fatores de risco e terapia farmacológica do grupo com doença arterial coronariana e do grupo controle.....	86
Tabela 2: Dados clínicos do grupo com doença arterial coronariana.....	88
Tabela 3: Variáveis pico obtidas durante o teste de exercício máximo/sintoma-limitado para avaliação clínica de cada grupo.....	90
Tabela 4: Variáveis obtidas durante o teste de exercício cardiopulmonar e classificação funcional aeróbia de acordo com a <i>American Heart Association</i> dos grupos estudados	92

RESUMO

Esta tese constou de 2 estudos descritos a seguir. O **Estudo I** teve como objetivo verificar se a limitação ao fluxo expiratório (LFE) presente na moderada intensidade do exercício em sujeitos com infarto do miocárdio (IM) (conforme mostrado em estudo prévio realizado em nosso laboratório) já está presente naqueles com doença arterial coronariana (DAC) estável. Quarenta e um homens com idade entre 40 e 65 anos foram alocados em quatro diferentes grupos: 1) DAC estável (GDAC) (n=9), 2) IM recente (GIMR) (n=8), 3) IM tardio (GIMT) (n=12) e, 4) grupo controle saudável (GC) (n=12). Dois testes de exercício cardiopulmonar (TECP) em carga constante (moderada e alta intensidade) foram aplicados e a LFE foi avaliada por meio da alça fluxo-volume corrente durante o exercício. Nós observamos que durante a moderada intensidade do exercício somente os GIMR e GIMT apresentaram número significativamente maior de sujeitos com LFE comparados ao GC, enquanto nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos na alta intensidade do exercício. Em relação ao grau de LFE, tanto o GIMR como o GIMT apresentaram significativamente maiores valores de LFE na moderada intensidade do exercício comparado ao GC, e na alta intensidade do exercício foi observado maior grau de LFE somente para o GIMT em relação ao GC. Concluimos que a LFE esteve presente somente nos grupos com IM (recente e tardio) durante a moderada intensidade do exercício; já na alta intensidade do exercício todos os grupos apresentaram LFE. Diante do exposto, a LFE observada na moderada intensidade do exercício em ambos os grupos com IM pode estar relacionada às consequências do evento e não à DAC. Na sequência, o **Estudo II** objetivou investigar os índices da potência circulatória (PC) e ventilatória (PV) em pacientes com DAC comparados a indivíduos saudáveis. Para isso foram estudados oitenta e sete homens com idade entre 45 a 65 anos, sendo 42 sujeitos no grupo DAC e 45 no GC. Um TECP foi realizado em esteira e as seguintes variáveis foram obtidas: 1) consumo de oxigênio (VO_2) pico, 2) frequência cardíaca (FC) pico, pressão arterial (PA) pico, duplo produto pico (PA sistólica pico x FC pico), 5) pulso de oxigênio pico (VO_2 pico dividido pela FC pico), 6) eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio (OUES), 7) eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono (VE/VCO_2 slope), 8) PC (VO_2 pico x PA sistólica pico) e 9) PV (PA sistólica pico dividido pelo VE/VCO_2 slope). O grupo DAC apresentou significativamente menores valores no pico do exercício de VO_2 , FC, PA sistólica, duplo produto, pulso de oxigênio, OUES, PC e PV e, significativamente maiores valores de PA diastólica e VE/VCO_2 slope em relação ao GC. Além disso, uma análise de regressão pelo método *stepwise* mostrou que a PC foi influenciada pelo grupo e a PV tanto pelo grupo quanto pelo número de vasos com estenose pós tratamento. Diante dos achados, nós concluimos que os índices da PC e PV foram menores em homens com DAC comparados ao GC. Desta forma, ambos os estudos trouxeram importantes achados relacionados às respostas dos sistemas cardiovascular, pulmonar e musculoesquelético de pacientes com DAC durante o exercício físico, trazendo contribuições para a prática clínica e auxiliando na prescrição do treinamento físico.

Palavras-chave: doença arterial coronariana, teste de exercício cardiopulmonar, limitação ventilatória, potência circulatória, potência ventilatória.

ABSTRACT

This thesis consisted of two studies described below. The **Study 1** aimed to investigate if expiratory flow limitation (EFL) present at moderate intensity exercise in subjects following myocardial infarction (MI) (as shown in a previous study conducted in our laboratory) already manifests in those with stable coronary artery disease (CAD). Forty-one men aged 40-65 years were allocated into four different groups: 1) stable coronary artery disease (SCADG) (n=9), 2) recent myocardial infarction (RMIG) (n=8), 3) late myocardial infarction group (LMIG) (n=12), and 4) health control group (CG) (n=12). Two cardiopulmonary exercise testing (CPX) at constant workload (moderate and high intensity) were applied and EFL was evaluated by exercise flow-volume loops. We observed that during moderate intensity exercise the RMIG and LMIG presented with a significantly higher number of subjects with EFL compared to the CG, while no significant difference was observed among groups at high intensity exercise. Regarding the degree of expiratory flow limitation, the RMIG and LMIG showed significantly higher values at moderate intensity exercise when compared to the CG. At high intensity exercise, significantly higher values for the degree of expiratory flow limitation were observed only in the LMIG compared to the CG. We concluded that an EFL was only present in MI groups (recent and late) during moderate intensity exercise; whereas at high intensity exercise all groups presented EFL. Thus, EFL observed at moderate intensity exercise in both MI groups may be linked to the consequences of event and not to CAD. Following, the **Study II** aimed to investigate the indexes of circulatory (CP) and ventilatory power (VP) in CAD patients. Eighty-seven men were studied aged 40-65 years, being 42 subjects in the CAD group and 45 in the CG. CPX was performed on a treadmill and the following measures were obtained: 1) peak oxygen consumption (VO_2), 2) peak heart rate (HR), 3) peak blood pressure (BP), 4) peak rate-pressure product (peak systolic BP x peak HR), 5) peak oxygen pulse = (peak VO_2 /peak HR), 6) the oxygen uptake efficiency (OUES), 7) the carbon dioxide production efficiency (VE/VCO_2 slope), 8) CP (peak VO_2 x peak systolic BP) and 9) VP (peak systolic BP/ VE/VCO_2 slope). The CAD group had significantly lower values for peak VO_2 , peak HR, peak systolic BP, peak rate-pressure product, peak oxygen pulse, the OUES, CP and VP and significantly higher values for peak diastolic BP and the VE/VCO_2 slope compared to the CG. Furthermore, a stepwise regression analysis showed that CP was influenced by the group and VP was influenced both by group and by number of vessels with stenosis after treatment. Given the findings, we concluded that the indices of CP and VP were lower in men with CAD compared to CG. Thus, both studies brought important findings related to the responses of the cardiovascular, pulmonary and musculoskeletal systems of patients with CAD during physical exercise, bringing many contributions to clinical practice and assisting in the prescription of exercise training.

Keywords: coronary artery disease, cardiopulmonary exercise testing, ventilatory limitation, circulatory power and ventilatory power.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	x
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	xiii
LISTA DE TABELAS	xiv
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvii
1. CONTEXTUAIZAÇÃO	20
1.1. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
2. ESTUDO I: Alterações na limitação ao fluxo expiratório em diferentes intensidades do exercício físico em pacientes com doença arterial coronariana com e sem infarto do miocárdio	31
RESUMO.....	32
2.1. INTRODUÇÃO.....	34
2.2. MÉTODOS.....	35
2.3. RESULTADOS.....	46
2.4. DISCUSSÃO.....	61
2.5. CONCLUSÕES.....	65
2.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
3. ESTUDO II: Potência circulatória e ventilatória: caracterização em pacientes com doença arterial coronariana	73
RESUMO.....	74
3.1. INTRODUÇÃO.....	76
3.2. MÉTODOS.....	77

3.3. RESULTADOS.....	83
3.4. DISCUSSÃO.....	97
3.5. CONCLUSÕES.....	102
3.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	104
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS.....	109
5. APÊNDICES.....	112
APÊNDICE A: Comprovante de submissão do Estudo I.....	113
APÊNDICE B: Comprovante de aprovação do Estudo II.....	118
APÊNDICE C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	122
6. ANEXOS.....	125
ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética (350/2007).....	126
ANEXO B: Parecer do Comitê de Ética (180/2012).....	128

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

As doenças cardiovasculares são consideradas as principais causas de mortalidade e incapacidade em todo o mundo, e em 2008 mais de 17 milhões de pessoas morreram devido à essas doenças, representando 30% do total de mortes a nível mundial [1]. Dentre essas mortes, estima-se que 7,3 milhões foram devido à doença arterial coronariana (DAC) e 6,2 milhões foram devido ao acidente vascular cerebral [2]. No Brasil, dados do Ministério da Saúde de 2011 [3] mostraram que as doenças cardiovasculares são responsáveis por 29,4% de todas as mortes registradas no país em um ano, isso significa que pelo menos 308 mil pessoas morreram principalmente devido à DAC ou ao acidente vascular cerebral, sendo que 60% destas vítimas são do sexo masculino e com média de idade de 56 anos. Estes dados colocam o Brasil entre os 10 países com maior índice de mortes por doenças cardiovasculares.

Os principais fatores de risco responsáveis pelo desenvolvimento das doenças cardiovasculares são divididos em dois grupos: comportamentais e metabólicos [1,4,5]. Dentre os fatores de risco comportamentais estão inclusos a ingestão de dieta inadequada, tabagismo, uso nocivo de álcool e sedentarismo. Já em relação aos fatores de risco metabólicos, que na maioria das vezes surgem devido à presença dos fatores de risco comportamentais, estão inclusos a hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, resistência à insulina e diabetes mellitus, sobrepeso e obesidade [1,4,5]. Além disso, outros fatores de risco também podem propiciar o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, como por exemplo o baixo nível socioeconômico e escolar, envelhecimento, gênero masculino, genética, fatores psicológicos e alto nível de homocisteína no plasma [1,4,5]. Embora uma grande proporção das doenças cardiovasculares possam ser prevenidas por meio de mudança comportamental, elas continuam aumentando principalmente porque as medidas preventivas são insuficientes

[1,2,4,5].

Considerando que a DAC é a principal causa de mortalidade a nível mundial dentre as doenças cardiovasculares, torna-se extremamente importante o seu correto diagnóstico e tratamento. Os dois principais objetivos do tratamento da DAC são: 1) reduzir tanto os sintomas quanto a isquemia miocárdica consequentes do fornecimento insuficiente de oxigênio para uma dada demanda e, 2) prevenir o infarto do miocárdio (IM) e a morte devido à ruptura de placa coronária instável [6]. Esses tratamentos podem ser realizados por meio de revascularização coronariana (angioplastia coronariana e cirurgia de revascularização do miocárdio) e/ou por métodos conservadores (terapia farmacológica), dependendo da localização, gravidade e riscos futuros da lesão aterosclerótica [6]. Conjuntamente ao tratamento clínico, algumas mudanças comportamentais devem ser adotadas para que ocorra redução da progressão da doença [7,8]. Dentre as diversas modificações comportamentais, podemos destacar a prática de exercício físico, especificamente a inclusão destes indivíduos em um programa de reabilitação cardiovascular, tendo com objetivo principal a prevenção secundária na qual pode estabilizar, retardar, ou até mesmo inverter a progressão do processo aterosclerótico coronário subjacente [7], reduzindo assim a morbidade e a mortalidade nesta população [7,9].

Os programas de reabilitação cardiovascular adotam diversas estratégias para que ocorram melhoria do condicionamento físico, da qualidade de vida e redução dos fatores de risco associados à DAC, porém a maioria prioriza a reabilitação cardíaca com ênfase no exercício físico [10,11]. Os inúmeros benefícios trazidos pelo exercício são bem estabelecidos na literatura, dentre eles o aumento da capacidade aeróbia, da resistência e da força muscular esquelética, reduzindo assim os sintomas em pacientes com doença cardiovascular já instalada

[12].

Para que um programa de reabilitação cardiovascular baseado no exercício físico seja seguro e efetivo, os indivíduos cardiopatas devem ser submetidos à avaliação da capacidade cardiorrespiratória que é preferencialmente obtida por meio da realização de um teste de exercício cardiopulmonar (TECP), por ser um método não-invasivo que avalia as respostas fisiológicas durante o exercício físico [13-15]. O TECP é considerado padrão ouro na avaliação de pacientes com doenças cardiovasculares [16], sendo uma ferramenta versátil que nos fornece valiosas informações sobre a captação, transporte e utilização de oxigênio, nos mostrando assim as respostas integradas dos sistemas pulmonar, cardiovascular e musculoesquelético durante o esforço [17].

Por meio do TECP é possível avaliar a fisiologia cardiorrespiratória e metabólica e identificar os mecanismos fisiopatológicos limitativos durante o exercício físico. Além disso, o TECP tem sido amplamente utilizado como meio de estratificação prognóstica de pacientes com doenças cardiovasculares [18,19]. Com o TECP importantes variáveis são estudadas, dentre elas destacamos: a) o consumo de oxigênio (VO_2), uma variável de grande importância na avaliação da capacidade funcional aeróbia e severidade da doença [18,19]; b) o VE/VCO_2 *slope* que nos mostra a relação linear entre a ventilação minuto (VE) representada no eixo y e a produção de dióxido de carbono (VCO_2) representada no eixo x, caracterizando a eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono [20]; e c) o OUES que mostra a relação entre o VO_2 (eixo y) e a transformada logarítmica da VE (eixo x), representando a eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio [21,22].

Adicionalmente aos parâmetros metabólicos, cardiovasculares e ventilatórios obtidos a partir de um TECP, a presença de limitação ao fluxo expiratório (LFE) também pode ser

avaliada [17,18,23], tornando-se extremamente importante para o conhecimento dos fatores limitantes ao exercício nos pacientes com doenças cardiovasculares.

A análise da LFE tem sido amplamente utilizada na população com doenças cardiovasculares e pulmonares, como por exemplo, na insuficiência cardíaca crônica [24,25], pós IM recente [26], doença pulmonar obstrutiva crônica [27,28] e asma brônquica [29]. No entanto, pouco se sabe das limitações ventilatórias durante o exercício em pacientes com DAC estável sem IM. Um estudo prévio realizado em nosso laboratório [26] que avaliou a limitação ventilatória em indivíduos com IM recente na fase de convalescença pós-alta hospitalar, mostrou que esses sujeitos apresentaram LFE durante o exercício de intensidade moderada, comparativamente a um grupo de indivíduos saudáveis. A partir deste estudo surgiu um questionamento que nenhum outro na literatura pesquisada havia respondido: essa LFE é devida ao infarto do miocárdio ou já estaria presente em pacientes com DAC estável sem IM?

Desta maneira, na tentativa de esclarecer este questionamento, despertou-se a motivação para a realização do primeiro estudo desta tese, intitulado: "*Alterações na limitação ao fluxo expiratório em diferentes intensidades do exercício físico em pacientes com doença arterial coronariana com e sem infarto do miocárdio*" o qual está submetido ao periódico *BMC Cardiovascular Disorders*, e cujo comprovante de submissão encontra-se no **Apêndice A**.

Ainda em relação ao TECP, recentes índices introduzidos na literatura nos últimos anos, denominados potência circulatória (PC) e potência ventilatória (PV), têm sido utilizados como marcadores de prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca [30-32] e na avaliação de crianças com cardiopatia congênita [33]. Entretanto não encontramos na literatura nenhum estudo que utilizou esses índices na avaliação de pacientes com DAC sem

insuficiência cardíaca. Neste sentido, com o objetivo de preencher esta lacuna da literatura, realizamos o segundo estudo desta tese com o intuito de caracterizar estes índices em uma população com DAC, o qual foi intitulado: "*Potência circulatória e ventilatória em pacientes com doença arterial coronariana*", o qual foi aprovado no periódico: Arquivos Brasileiros de Cardiologia, cujo comprovante de aprovação encontra-se no **Apêndice B**.

Assim, a partir da realização de ambos estudos, obtivemos uma abordagem das principais variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas, bem como da limitação ventilatória e de novos índices denominados PC e PV, que são avaliados por meio de um TECP, em pacientes com DAC sem insuficiência cardíaca, preenchendo assim lacunas presentes na literatura.

1.1. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, WHO, 2011.
2. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva, WHO, 2010.
3. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>. Data de acesso em 02 de dezembro de 2014.
4. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva, WHO, 2007.
5. World Health Organization. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, WHO, 2009.
6. Cassar A, Holmes DR Jr, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(12):1130-46.
7. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2005; 111(3):369-76.

8. Spring B, Moller AC, Colangelo LA, Siddique J, Roehrig M, Daviglius ML, et al. Healthy lifestyle change and subclinical atherosclerosis in young adults: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Circulation*. 2014; 130(1):10-7.
9. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004; 116(10):682-92.
10. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (1):CD001800.
11. Guideline for cardiopulmonary and metabolic rehabilitation: practical aspects. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86(1):74-82.
12. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003; 107(24):3109-16.
13. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004; 110(5):588-636.
14. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 3.^a Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999, 556p.

15. Neder JA, Nery LE. Fisiologia clínica do exercício: teoria e prática. 1.^a Ed. São Paulo: Artes Médicas; 2003, 404p.
16. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(2):211-77.
17. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Kouidi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the EACPR. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16(3):249-67.
18. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 122(2):191-225.
19. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Scientific Statement Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012; 126(18):2261-74.
20. Sun XG, Hansen EJ, Garatachea N, Storer TW, Wasserman K. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(11):1443-8.
21. Baba R, Nagashima M, Masahiko G, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen uptake efficiency slope: A new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *JAAC.* 1996; 28(6):1567-72.
22. Baba R, Kubo N, Morotome Y, Iwagaki S. Reproducibility of the oxygen uptake efficiency slope in normal healthy subjects. *J Sports Med Phys Fitness.* 1999; 39(3):202-6.

23. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest*. 1999; 116(2):488-503.
24. Agostoni P, Pellegrino R, Conca C, JR Rodarte, Brusasco V. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol*. 2002; 92(4):1409-16.
25. Chiari S, Torregiani C, Boni E, Bassini S, Vizzardì E, Tantucci C. Dynamic pulmonary hyperinflation occurs without expiratory flow limitation in chronic heart failure during exercise. *Resp Physiol Neurobiol*. 2013; 189(1):34-41.
26. Karsten M, Neves LM, Neves VR, Beltrame T, Borghi-Silva A, Agostoni P, et al. Recent myocardial infarction patients present ventilatory limitation during aerobic exercise. *Int J Cardiol*. 2012; 161(3):180-1.
27. Chen R, Chen R, Chen X, Chen L. Effect of endurance training on expiratory flow limitation and dynamic hyperinflation in patients with stable chronic obstructive. *Intern Med J*. 2014; 44(8):791-800.
28. Chiari S, Bassini S, Braghini A, Corda L, Boni E, Tantucci C. Tidal expiratory flow limitation at rest as a functional marker of pulmonary emphysema in moderate-to-severe COPD. *COPD*. 2014; 11(1):33-8.
29. Ohwada A, Takahashi K. Concave pattern of a maximal expiratory flow-volume curve: a sign of airflow limitation in adult bronchial asthma. *Pulm Med*. 2012; 2012:797495.
30. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoïn P, Tokmakova M, Dahan M. A noninvasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002; 23(10):806-14.

31. Jaussaud J, Blanc P, Derval N, Bordachar P, Courregelongue M, Roudaut R, et al. Ventilatory response and peak circulatory power: new functional markers of response after cardiac resynchronization therapy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010; 103(3):184-91.
32. Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, et al. A novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(5):621-6.
33. Madan N, Beachler L, Konstantinopoulos P, Worley S, Sun Z, Latson LA. Peak circulatory power as an indicator of clinical status in children after Fontan procedure. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31(8):1203-8.

2. ESTUDO I

(Versão em português com inclusão de ilustrações)

Título: Alterações na limitação ao fluxo expiratório em diferentes intensidades do exercício físico em pacientes com doença arterial coronariana com e sem infarto do miocárdio.

Periódico: Submetido ao **BMC Cardiovascular Disorders**.

RESUMO

Introdução: Limitação ao fluxo expiratório (LFE) durante moderada intensidade do exercício físico está presente em pacientes com infarto do miocárdio (IM) recente, já em sujeitos saudáveis LFE ocorre somente em alta intensidade do exercício. Entretanto, não está claro se essa limitação em pacientes com IM está presente naqueles com doença arterial coronariana (DAC) estável, o qual foi o foco do presente estudo. **Métodos:** Quarenta e um homens com idade entre 40 e 65 anos foram alocados em: 1) grupo com DAC estável (GDAC) (n=9), 2) grupo com IM recente (GIMR) (n=8), 3) grupo IM tardio (GIMT) (n=12) e, 4) grupo controle saudável (GC) (n=12). Todos os sujeitos foram submetidos à dois testes de exercício cardiopulmonar (TECP) em carga constante (moderada e alta intensidade) e a LFE foi avaliada por meio da alça fluxo-volume corrente no final de cada intensidade de exercício. **Resultados:** Durante a moderada intensidade do exercício tanto o GIMR como o GIMT apresentaram significativamente maior número de sujeitos com LFE comparados ao GC, enquanto nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos na alta intensidade do exercício. Em relação ao grau de LFE, tanto o GIMR como o GIMT apresentaram significativamente maiores valores de LFE na moderada intensidade do exercício comparado ao GC. Na alta intensidade do exercício foi observado maior grau de LFE somente para o GIMT em relação ao GC. **Conclusão:** A LFE esteve presente somente nos grupos com IM (recente e tardio) durante a moderada intensidade do exercício; já na alta intensidade do exercício todos os grupos apresentaram LFE. Diante do exposto, a LFE observada na moderada intensidade do exercício em ambos os grupos com IM pode estar relacionada às consequências do evento e não à DAC.

Palavras-chave: teste de exercício cardiopulmonar, exercício físico, ventilação pulmonar, alça fluxo-volume.

2.1. INTRODUÇÃO

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) tem sido amplamente utilizado em muitos contextos clínicos com o objetivo de avaliar a performance física bem como os mecanismos fisiológicos relacionados às limitações durante o exercício, quando presentes [1-3]. Complementarmente aos parâmetros ventilatórios, cardiovasculares e metabólicos comumente avaliados durante o TECP, a presença de limitação ao fluxo expiratório (LFE) também pode ser avaliada. A LFE pode levar ao aumento dos volumes pulmonares que resulta tanto num maior trabalho mecânico como numa maior demanda de oxigênio durante a respiração [4,5].

Nos últimos anos, a LFE tem sido avaliada por meio de diferentes métodos e em diferentes populações, como em crianças pré-puberes [6,7], homens e mulheres saudáveis [8-10], adolescentes com sobrepeso e obesos [11,12], idosos [13], pacientes com insuficiência cardíaca crônica [14,15], pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica [16,17], adultos com asma brônquica [18] e pacientes pós infarto do miocárdio (IM) recente [19]. Um dos métodos para avaliar o grau da LFE é plotando a alça fluxo-volume corrente obtida durante o exercício (AFVex), de acordo com a medida do volume pulmonar expiratório final obtida durante o exercício, dentro da máxima alça fluxo-volume (MAFV) obtida na condição de repouso prévia ao TECP [2,5,20]. Esse método de avaliação da LFE tem sido utilizado em diversas investigações recentes para melhor avaliar e quantificar o grau de restrição ventilatória durante o exercício [6,8,9,18,19].

Um estudo prévio conduzido em nosso laboratório [19] avaliou a LFE por meio da AFVex em homens que sofreram IM recente e apresentavam força muscular respiratória, função pulmonar e fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservadas. Os resultados desse estudo mostraram que esses sujeitos apresentaram LFE tanto durante a moderada quanto

durante a alta intensidade do exercício, enquanto os indivíduos saudáveis apresentaram LFE somente na alta intensidade do exercício físico. No entanto, esse estudo não avaliou indivíduos com doença arterial coronariana (DAC) estável. Desta maneira, nós não sabemos se a LFE presente em sujeitos com IM durante a realização de moderada intensidade do exercício está relacionada à DAC ou é devido às consequências cardiorrespiratórias do IM.

Por esse motivo, a proposta do presente estudo foi avaliar a ocorrência de LFE por meio da AFVex durante diferentes intensidade do exercício (moderada e alta) em quatro diferentes grupos: 1) pacientes com DAC estável, sem IM ou história de angioplastia coronariana prévia, 2) pacientes com DAC que sofreram IM recente, 3) pacientes que sofreram IM tardio e, 4) sujeitos controle aparentemente saudáveis. Nós hipotetizamos que o IM é responsável pelo desenvolvimento da LFE na moderada intensidade do exercício, assim sujeitos com DAC estável (sem IM) bem como sujeitos saudáveis apresentariam LFE somente durante a realização do exercício de alta intensidade.

2.2. MÉTODOS

Desenho e população do estudo

A presente investigação é um estudo observacional, transversal e comparativo que foi conduzido de acordo com os padrões éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinki de 1975 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (350/2007 e 180/2012) (**ANEXO A e B**). Todos os participantes foram informados sobre os procedimentos e, após concordarem com a participação no estudo todos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (**APÊNDICE C**).

Homens entre 40 e 65 anos foram alocados em quatro distintos grupos: 1) diagnóstico clínico de DAC (GDAC) tratados somente com terapia farmacológica (sem IM e/ou história prévia de angioplastia coronariana), 2) diagnóstico clínico de DAC devido um único episódio de IM recente não complicado (30 a 45 dias após o evento) (GIMR) tratados por meio de terapia farmacológica e/ou angioplastia coronariana, 3) diagnóstico clínico de DAC devido um único episódio de IM tardio (180 a 1095 dias após o evento) (GIMT) tratados por meio de terapia farmacológica e/ou angioplastia coronariana e, 4) aparentemente saudáveis, que compuseram o grupo controle (GC). Todos os sujeitos dos grupos com DAC foram recrutados na seção hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos/SP/Brasil, já os sujeitos do GC foram identificados por meio de uma consulta na base de dados do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Universidade Federal de São Carlos/SP/Brasil e posteriormente contatados e convidados para participação no estudo. Todos os sujeitos foram convidados a participar do estudo, que ocorreu entre junho de 2008 e abril de 2013. Os critérios de inclusão para os três grupos com DAC foram: fração de ejeção ventricular esquerda preservada ($> 50\%$) e, 2) não fumantes e ex-fumantes que cessaram o tabagismo há mais de um ano antes da participação no estudo, mas com força muscular respiratória normal, ou seja pressão inspiratória máxima ($PI_{m\acute{a}x}$) $> 60\%$ [21] do predito [22], e função pulmonar preservada [23]; já para o GC foram: 1) sujeitos aparentemente saudáveis baseado no exame clínico, 2) não fazer uso de nenhuma medicação (exceto estatinas) e, 3) não fumantes e ex-fumantes que cessaram o tabagismo há mais de um ano antes da participação no estudo, mas com força muscular respiratória normal, ou seja pressão inspiratória máxima ($PI_{m\acute{a}x}$) $> 60\%$ [21] do predito [22], e função pulmonar preservada [23]. Os critérios de exclusão para todos os grupos foram: 1) índice de massa corpórea (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 2)

etilismo ou uso de drogas, 4) limitações ortopédicas, 5) doenças neurológicas, 6) diabetes e/ou hipertensão arterial sistêmica não controladas, 7) capacidade funcional ≤ 4 METs (equivalente metabólico), 8) arritmia ventricular maligna, 9) fibrilação atrial, 10) batimento ventricular ectópico complexo, 11) taquicardia supraventricular ou sinusal, 12) bloqueio atrioventricular de segundo e/ou terceiro grau, 13) uso de marcapasso, 14) doenças pulmonares, 15) comportamento inapropriado da pressão arterial (PA) frente ao esforço, 16) broncoespasmo induzido pelo exercício e, 17) participação em um programa de exercício físico regular nos últimos 6 meses prévios à inclusão no estudo, sendo essa informação confirmada através da aplicação do questionário desenvolvido por Baecke et al (1982) [24].

Procedimentos experimentais

Previamente ao início do estudo, todos os sujeitos foram encaminhados à sala experimental para a realização da familiarização com os procedimentos e equipamentos a serem utilizados e em seguida foram instruídos a não fazer uso de bebidas cafeinadas e alcoólicas e quaisquer outros estimulantes na noite anterior e no dia da coleta de dados. Os indivíduos também foram instruídos a não realizar atividades que exigissem esforço físico moderado a intenso pelo menos um dia antes da aplicação dos protocolos.

Avaliação clínica

Previamente ao início do estudo, todos os sujeitos foram submetidos à avaliação clínica que teve como objetivo caracterizar a condição clínica de cada participante. Essa avaliação incluiu: 1) eletrocardiograma de repouso (Ecafix TC 500, São Paulo, São Paulo, Brasil), 2) teste de exercício máximo/sintoma-limitado em esteira (DIGISTRESS Vega, Digitronica, Belo

Horizonte, Minas Gerais, Brasil) realizado por um médico cardiologista com suspensão da terapia farmacológica, de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society (ATS)* [1] e utilizando o protocolo de Bruce modificado [25] e, 3) exames sanguíneos (hemograma, glicemia, perfil lipídico, ureia, creatinina e ácido úrico). Após um período mínimo de repouso de 48 horas, todos os sujeitos considerados elegíveis foram submetidos à avaliação fisioterapêutica e TECP incremental.

Avaliação fisioterapêutica e TECP incremental

Após a avaliação clínica, os sujeitos foram submetidos à avaliação fisioterapêutica inicial, composta por anamnese e exame físico. No mesmo dia, a máxima velocidade de caminhada em esteira (Master ATL, Inbramed, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil) foi determinada para cada sujeito, conforme descrito a seguir: velocidade inicial de 3,0 km/h sem inclinação seguida de ajustes na velocidade de 0,5 km/h a cada 30 segundos e, em seguida a velocidade foi ajustada a uma taxa de 0,1 km/h até que o sujeito alcançasse uma cadência confortável de máxima velocidade de caminhada, sem corrida [26].

Além disso, um teste de função pulmonar prévio foi realizado utilizando um sistema espirométrico (CPX-D/Breeze Suite 6.4.1., Medical Graphics, Saint Paul, Minnesota, Estados Unidos) de acordo com o *guidelines* da *ATS* [23] afim de excluir sujeitos com obstrução ao fluxo aéreo; pelo menos três manobras de capacidade vital lenta (CVL), capacidade vital forçada (CVF), e ventilação voluntária máxima (VVM) foram realizadas e a melhor curva foi selecionada para análise. Todos os sujeitos com a relação do volume pulmonar expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) pela CVF $< 0,70$ foram excluídos do estudo [27]. Os valores obtidos foram comparados com aqueles preditos por Pereira et al (2007) [23]. A

força muscular respiratória foi avaliada por meio de um manovacômetro digital (MVD-300, GlobalMed, Porto Alegre, Rio Grande do Sul); pelo menos três medidas foram realizadas com intervalo de 1 minuto entre elas para determinar o valor máximo da P_{Imáx} (obtida a partir do volume residual) e da pressão expiratória máxima (PE_{máx}) (obtida a partir da capacidade pulmonar total), sendo o maior valor obtido de pelo menos três repetições corretamente realizadas em cada manobra (com diferença de 10% ou menos entre os valores) considerado como valor final [28]. Os valores obtidos foram comparados com aqueles preditos por Neder et al (1999) [22].

Respeitando um período mínimo de descanso de 30 minutos após a avaliação fisioterapêutica, o TECP incremental (em presença de terapia farmacológica) foi realizado em esteira utilizando um protocolo em rampa (CPX-D, Medical Graphics, Saint Paul, Minnesota, Estados Unidos) que consistiu de: 1) 1 minuto em repouso na posição ortostática, 2) 3 minutos de fase incremental da velocidade (com velocidade inicial de 0,8 km/h até atingir a máxima velocidade de caminhada), 3) após a máxima velocidade ter sido atingida, ocorria um aumento de 0,5 % na inclinação a cada 15 segundos e, 4) 1 minuto de recuperação ativa a 3,0 km/h seguida de 5 minutos de recuperação passiva [26,29]. Os gases expirados foram coletados respiração-a-respiração e calculados como médias móveis a cada oito ciclos respiratórios por meio de um sistema ergoespirométrico (CPX-D/Breeze Suite 6.4.1, Medical Graphics, Saint Paul, Minnesota, Estados Unidos) [29,30]. Os critérios para interrupção do teste foram baseados nos *guidelines* propostos por Balady et al (2010) e Mezzani et al (2009) [2,31].

Durante todo o TECP incremental, o eletrocardiograma (12 derivações simultâneas) e a frequência cardíaca (FC) foram monitoradas e registradas (WinCardio, Micromed, Brasília, Distrito Federal, Brasil). A PA foi obtida durante o repouso, a cada 2 minutos do teste e

durante a recuperação (BD, São Paulo, São Paulo, Brasil). O limiar anaeróbio ventilatório (LAv) foi identificado por três avaliadores independentes utilizando o método *V-slope* [32] e o valor final considerado foi a média das três análises [2,29,32]. O consumo de oxigênio (VO_2) pico e a razão das trocas respiratórias (RER) [definido como a razão entre a produção de dióxido de carbono (VCO_2) e o VO_2] foram expressos como o maior valor médio observado durante os últimos 30 segundos do exercício [29,30].

TECP em carga constante

Após um período mínimo de repouso de 48 horas após o TECP incremental, dois TECP em carga constante em esteira foram realizados (em presença de terapia farmacológica) afim de avaliar a presença de LFE durante o exercício físico. Um teste de função pulmonar (com manobras de CVL e CVF) foi realizado antes do início de cada teste [23], com o objetivo de obter a MAFV a qual foi utilizada como curva de referência para cada AFVex [5]. Adicionalmente, um teste de função pulmonar foi realizado no final de cada teste para avaliar a presença de broncodilatação devido ao esforço [5]. Cada teste consistiu de: 1) 1 minuto em repouso na posição ortostática, 2) uma fase de aquecimento de 4 minutos (3,0 km/h), 10 minutos em carga constante, que foi calculada de acordo com o VO_2 obtido no LAv do TECP incremental, sendo a moderada intensidade calculada em 75% do LAv e a alta intensidade em 125% do Lav [19,33] e, 4) 1 minuto de recuperação ativa a 3 km/h seguida de 5 minutos de recuperação passiva. Durante os últimos três minutos de cada teste em carga constante uma manobra de capacidade inspiratória (CI) foi realizada a cada minuto (a partir da capacidade residual funcional) para determinar o posicionamento do volume corrente (VC) e obter a

AFVex [19] (**Figura 1**). Os testes foram realizados em ordem crescente de intensidade [19,33] e o período de repouso entre cada teste foi de 30 a 60 minutos.

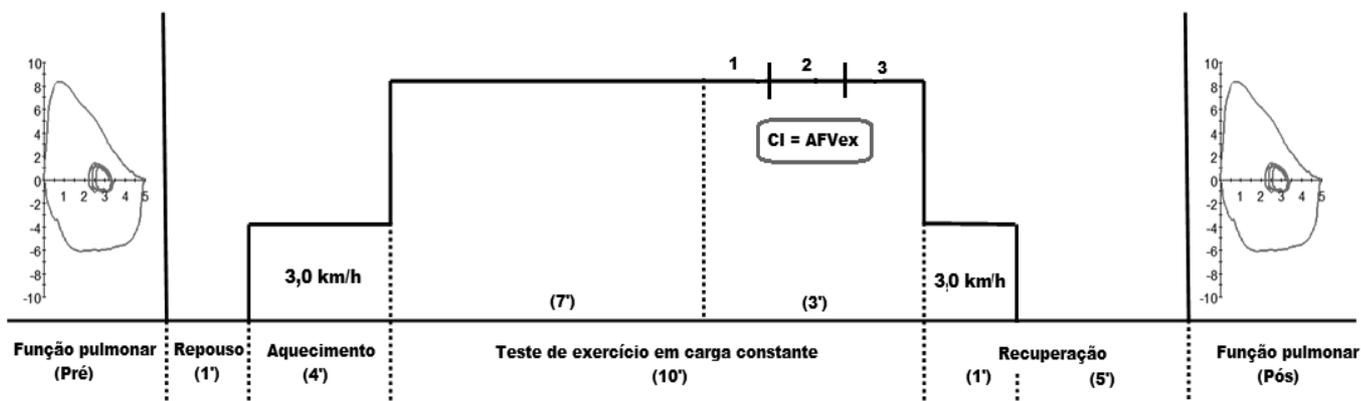


Figura 1. Ilustração do protocolo do teste de exercício cardiopulmonar em carga constante na moderada e na alta intensidade do exercício.

Avaliação da LFE

As manobras de CI realizadas foram utilizadas para posicionar corretamente a AFVex dentro da MAFV (obtida em repouso previamente ao teste) [5]. Três AFVex representando cada intensidade do exercício foram selecionadas por meio do método visual e a melhor curva das três foi utilizada para análise final dos dados. O grau de LFE foi definido como o percentual do VC (obtido a partir da AFVex) que ultrapassou o limite expiratório da MAFV [5] (**Figura 2**). Um mínimo de 5% de ultrapassagem do VC foi necessário para que o sujeito fosse considerado como tendo uma LFE [8,9,34]. Durante esse teste o volume de reserva expiratório (VRE) foi obtido e o volume de reserva inspiratório (VRI) foi calculado pela equação: $VRI = \text{capacidade vital} - (VRE + VC)$ [23].

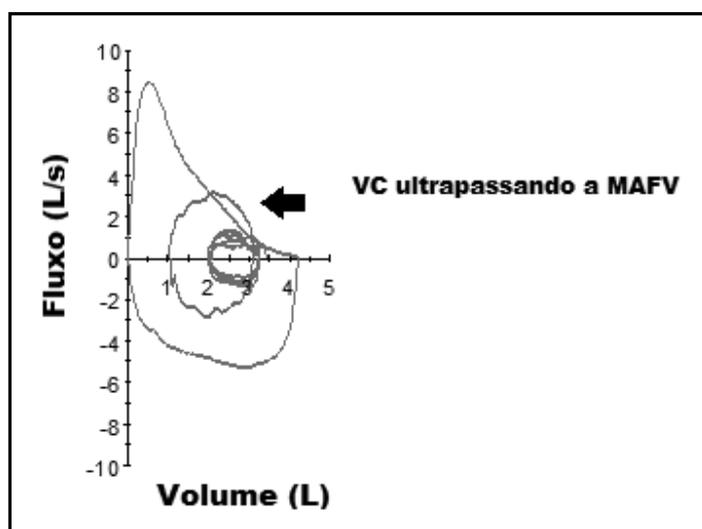


Figura 2. Ilustração do volume corrente excedendo o limite expiratório da máxima alça-fluxo volume. Legenda: VC = volume corrente, MAFV = máxima alça fluxo-volume.

Análise estatística

Baseado em um estudo piloto, usando o grau de LFE (quatro sujeitos em cada grupo), o tamanho amostral necessário para se obter um poder estatístico suficiente ($\beta=0,8$) e detectar uma diferença significativa ($\alpha=0,05$) foi estimado em 8 sujeitos em cada grupo (GPower software package, version 3.1.6, Kiel, Schleswig-Holstein, Alemanha). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para investigar a distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram expressas em valor absoluto e porcentagem, já as variáveis quantitativas contínuas foram expressas em média e desvio padrão. O Teste de Qui-quadrado foi utilizado para comparar os dados clínicos, fatores de risco, terapia farmacológica e número de sujeitos com LFE entre os grupos, já o Teste exato de Fischer foi utilizado para comparar os dados clínicos pré e pós tratamento e números de sujeitos com LFE entre as diferentes intensidades do exercício para o mesmo grupo. Anova *One-way* (*post-hoc* de Tukey) foi utilizada para comparar idade, antropometria, variáveis da função pulmonar, força muscular respiratória e variáveis do TECP incremental entre os grupos. Anova *Two-way* (*post-hoc* de Tukey) foi aplicada para comparar as variáveis do TECP em carga constante, bem como os valores de VRE e VRI entre os grupos e entre as diferentes intensidades do exercício para o mesmo grupo. O teste de Kruskal-Wallis (*post-hoc* de Dunn) foi utilizado para comparar o grau de LFE entre os grupos e o teste de Wilcoxon para comparar o grau de LFE entre as diferentes intensidades do exercício para os mesmos grupos. Uma análise de regressão pelo método *stepwise* foi realizada para determinar a possível influência do grupo, terapia farmacológica (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos, hipoglicemiantes, estatinas e antiplaquetários/anticoagulantes) e fatores de risco (hipertensão, dislipidemia e diabetes) nas principais variáveis estudadas (FC, PA, VO_2 , número de sujeitos com LFE, grau de LFE, VRE

e VRI). O nível de significância estabelecido foi $p < 0,05$ para todos os testes. As análises foram realizadas utilizando o *software* Statistica 5.1 para Windows (StatSoft, Inc, Tulsa, Oklahoma, Estados Unidos).

2.3. RESULTADOS

Foram recrutados 93 sujeitos no total: 78 diagnosticados com CAD (14 do GDAC, 47 do GIMR e 17 do GIMT) e 15 controles saudáveis. No entanto, somente 41 sujeitos foram incluídos na amostra final (12 do GC, 9 do GADC, 8 do GIMR e 12 do GIMT) (**Figura 3**).

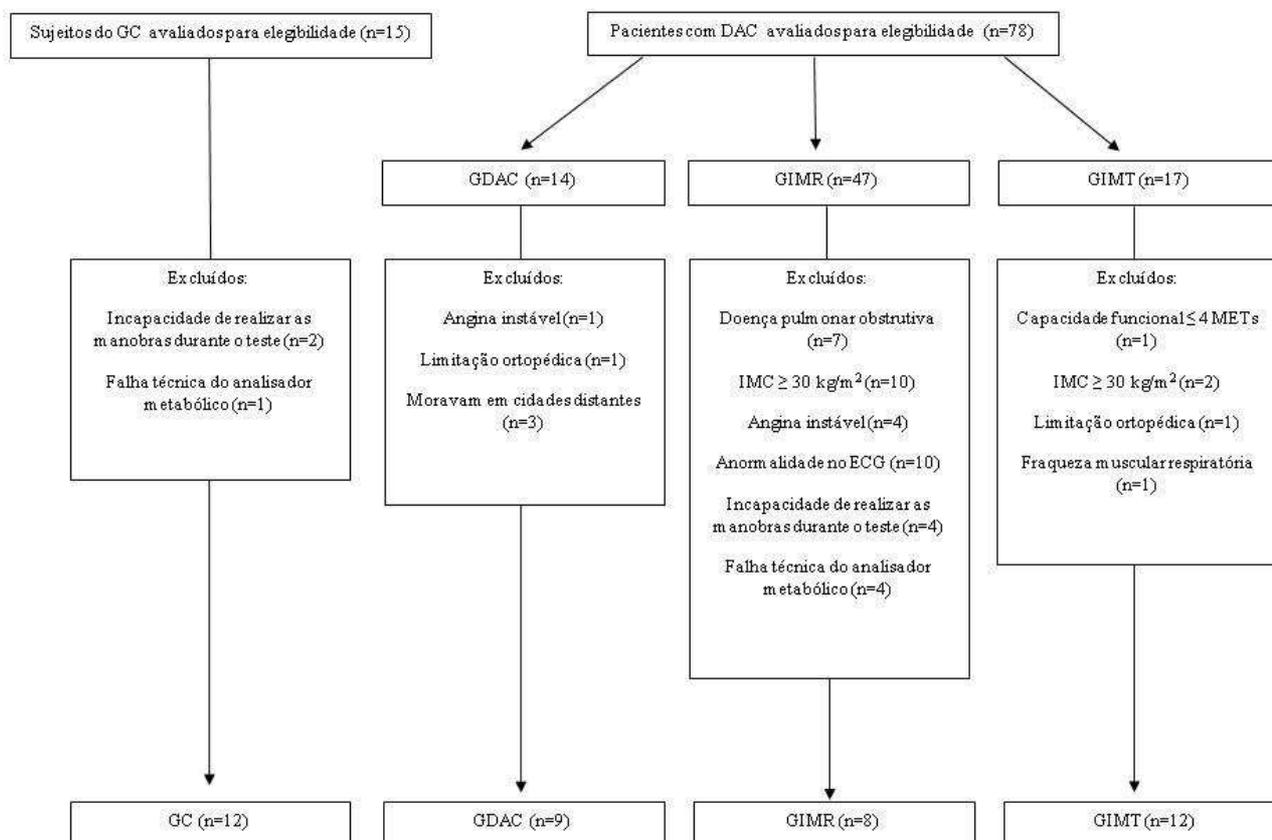


Figura 3. Fluxograma mostrando a participação dos sujeitos no estudo. Legenda: GC = grupo controle, GDAC = grupo com doença arterial coronariana, GIMR = grupo com infarto do miocárdio recente, GIMT = grupo com infarto do miocárdio tardio, n = número de sujeitos, IMC = índice de massa corpórea, ECG = eletrocardiograma, METs = equivalente metabólico.

A **Tabela 1** apresenta a idade, antropometria, fatores de risco e terapia farmacológica de todos os grupos estudados. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos em relação à idade e antropometria ($p>0,05$). A maioria dos sujeitos com DAC tinha algum fator de risco associado; o GIMT apresentou um significativo maior percentual de sujeitos com passado de tabagismo comparado ao GC e ao GIMR ($p<0,05$), já o GDAC, GIMR e GIMT apresentaram significativamente maior percentual de sujeitos com hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia em relação ao GC e, somente o GIMR e o GIMT apresentaram significativamente maior percentual de sujeitos com diabetes em relação ao GC ($p<0,05$). A história familiar de DAC foi similar entre os grupos ($p>0,05$). O GC não fazia uso de medicamentos (exceto 3 que usavam estatinas); o GIMR e GIMT apresentaram significativamente maior número de sujeitos em uso de betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos, hipoglicemiantes, estatinas e antiplaquetários/anticoagulantes quando comparado ao GC ($p<0,05$), já o GDAC apresentou um significativo maior número de sujeitos em uso de estatinas e antiplaquetários/anticoagulantes em relação ao GC ($p<0,01$) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Idade, antropometria, fatores de risco e terapia farmacológica de cada grupo.

	GC (n = 12)	GDAC (n = 9)	GIMR (n = 8)	GIMT (n = 12)
Idade (anos)	51,8±7,9	58,0±4,4	50,9±5,5	54,7±6,7
Antropometria				
Estatura (m)	1,72±0,05	1,69±0,06	1,68±0,06	1,70±0,08
Massa (kg)	76,5±7,0	78,8±10,0	78,6±10,2	83,4±15,0
IMC (kg/m ²)	26,0±2,5	27,5±2,3	28,0±4,3	28,7±4,5
Fatores de risco (n) (%)				
Passado de tabagismo	1 (8)	4 (44)	1 (12.5)	8 (67) ^{*#}
Hipertensão arterial sistêmica	0	4 (44) [*]	3 (37.5) [*]	8 (67) [*]
Dislipidemia	3 (25)	8 (89) [*]	7 (87.5) [*]	10 (83) [*]
Diabetes	0	2 (22)	3 (37.5) [*]	5 (42) [*]
História familiar de DAC	10 (83)	9 (100)	8 (100)	9 (75)
Terapia farmacológica (n) (%)				
Betabloqueadores	0	3 (33)	6 (75) [*]	9 (75) [*]
Inibidores da ECA	0	2 (22)	3 (37.5) [*]	8 (67) [*]
Diuréticos	0	0	3 (37.5) [*]	5 (42) [*]
Hipoglicemiantes	0	2 (22)	3 (37.5) [*]	5 (42) [*]
Estatinas	3 (25)	8 (89) [*]	7 (87.5) [*]	10 (83) [*]
Antiplaquetários/anticoagulantes	0	6 (67) [*]	8 (100) [*]	12 (100) [*]

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou valor absoluto (%). GC = grupo controle, GDAC = grupo com doença arterial coronariana, GIMR = grupo com infarto do miocárdio recente, GIMT = grupo com infarto do miocárdio tardio, n = número de sujeitos, IMC = índice de massa corpórea, DAC = doença arterial coronariana, ECA = enzima conversora de angiotensina. ^{*}diferença significativa em relação ao GC (Teste de Qui-quadrado), [#]diferença significativa em relação ao GIMR (Teste de Qui-quadrado) (p<0,05).

A **Tabela 2** mostra os dados clínicos dos três grupos com DAC (GDAC, GIMR e GIMT). Com respeito ao tempo pós IM, o número de dias em relação ao evento foi significativamente maior no GIMT comparado ao GIMR, como já esperado ($p < 0,05$). Em relação ao tipo de tratamento adotado, no GDAC todos os sujeitos foram tratados somente por meio de terapia farmacológica, já no GIMR e no GIMT a maioria dos sujeitos foi tratada por meio de reperfusão mecânica após o IM (75 e 84%, respectivamente).

Em relação ao número de vasos com estenose do GDAC, a maioria dos sujeitos apresentavam um vaso com estenose (78%) sendo a artéria descendente anterior a mais afetada (89%). Na situação pré tratamento do GIMR e do GIMT, a maioria dos sujeitos apresentou dois vasos ou mais com estenose (87,5 e 58%, respectivamente); considerando somente os sujeitos com estenose do GIMR e GIMT ($n=7$ e $n=12$, respectivamente) o vaso mais afetado foi a artéria descendente anterior no GIMR (100%) e a artéria circunflexa no GIMT (67%). Na situação pós tratamento, a maioria dos sujeitos do GIMR e do GIMT apresentavam vasos sem estenose (62,5 e 42%, respectivamente); dos 3 sujeitos do GIMR com estenose remanescente (37,5%), os vasos mais afetados foram a artéria descendente anterior e a artéria circunflexa (67% cada); já no GIMT dos 7 sujeitos que permaneceram com estenose (58%), o vaso mais afetado foi a artéria circunflexa (86%) (**Tabela 2**).

Tabela 2. Dados clínicos dos três grupos com doença arterial coronariana.

	GDAC (n = 9)	GIMR (n = 8)		GIMT (n= 12)	
Tempo de IM (dias)	-	36±14		512±320 [#]	
Tipo de tratamento (n) (%)					
Reperusão química	0	1 (12,5)		1 (8)	
Reperusão mecânica	0	6 (75)*		10 (84)*	
Somente terapia farmacológica	9 (100)	1 (12,5)*		1 (8)*	
Número de vasos com estenose (n)		Pré (n=8)	Pós (n=8)	Pré (n=12)	Pós (n=12)
Sem estenose	0	1 (12.5)	5 (62.5)	0	5 (42)
Um vaso	7 (78)	0	2 (25)	5 (42)	3 (25)
Dois vasos ou mais	2 (22)	7 (87,5)	1 (12,5)	7 (58)	4 (33)
Localização da estenose (n) (%)		Pré (n=7)	Pós (n=3)	Pré (n=12)	Pós (n=7)
Artéria coronária direita	2 (22)	4 (57)	0	5 (42)	3 (43)
Artéria descendente anterior	8 (89)	7 (100)	2 (67)	7 (58)	0 ⁺
Artéria cicunflexa	1 (11)	4 (57)	2 (67)	8 (67)*	6 (86)*
Artérias diagonais	0	1 (14)	1 (33)	3 (25)	3 (43)
Artérias marginais	0	1 (14)	0	2 (17)	1 (12,5)

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou valor absoluto (%). GDAC = grupo com doença arterial coronariana, GIMR = grupo com infarto do miocárdio recente, GIMT = grupo com infarto do miocárdio tardio, n = número de sujeitos, IM = infarto do miocárdio, Pré = situação pré tratamento, Pós = situação pós tratamento. * diferença significativa em relação ao GDAC (Teste de Qui-quadrado), [#]diferença significativa em relação ao GIMR (Teste de Qui-quadrado), ⁺diferença significativa em relação à situação pré tratamento (Teste exato de Fischer) (p<0,05).

No que diz respeito às variáveis da função pulmonar, a **Tabela 3** mostra algumas diferenças significativas observadas entre os grupos: os dois grupos com IM apresentaram menores valores da CVF (valor absoluto) em relação ao GC, somente o GIMT apresentou menor valor do VEF₁ (valor absoluto) em relação ao GC e, os três grupos com DAC apresentaram menores valores da VVM (valor absoluto) em relação ao GC. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos em relação à CVF (% do predito), VEF₁ (% do predito), VEF₁/CVF (valor absoluto), VVM (% do predito), PImáx (valor absoluto e % do predito) e PEmáx (valor absoluto e % do predito) ($p > 0,05$) obtidas durante a avaliação fisioterapêutica, conforme apresentado na **Tabela 3**. As variáveis do TECP incremental no LAV e no pico do exercício estão apresentadas na **Tabela 3**. O RER não mostrou diferença significativa entre os grupos em ambas condições ($p > 0,05$); em contrapartida, no LAV menores valores de velocidade, VO₂ e FC foram observados no GIMR em relação ao GC e GDAC e, menor valor foi observado na velocidade do GIMT somente comparado ao GC ($p < 0,05$); já no pico do exercício os resultados da velocidade foram similares aos do LAV: menor valor no GIMR em relação ao GC e GADC e, menor valor no GIMT somente comparado ao GC ($p < 0,05$); além disso, menores valores do VO₂ e FC também foram observados no GIMR em relação ao GC ($p < 0,05$) e, no que diz respeito ao GIMT somente o VO₂ apresentou menor valor comparado ao GC ($p < 0,05$).

Tabela 3. Variáveis referentes à função pulmonar, força muscular respiratória (ambas em repouso) e do teste de exercício cardiopulmonar incremental no limiar anaeróbio ventilatório e no pico do exercício de cada grupo.

	GC (n=12)	GDAC (n=9)	GIMR (n=8)	GIMT (n=12)
Função pulmonar				
CVF (L)	4,9±0,8	4,2±0,7	3,9±0,5*	4,1±0,5*
CVF (% do predito)	104,3±6,8	98,1±10,1	94,1±9,6	98,8±12,5
VEF ₁ (L)	3,8±0,5	3,3±0,4	3,3±0,4	3,2±0,3*
VEF ₁ (% do predito)	101,1±6,1	102,1±6,1	97,5±13,4	97,2±11,5
VEF ₁ /CVF	0,78±0,03	0,79±0,05	0,84±0,05	0,78±0,06
VVM (L/min)	177,5±30,4	142,4±17,7*	145,5±27,6*	145,8±25,1*
VVM (% do predito)	111,8±11,5	106,2±11,3	103,6±22,8	102,2±15,1
Força muscular respiratória				
PI _{máx} (cmH ₂ O)	95,5±21,6	97,1±10,3	96,0±27,2	98,1±14,1
PI _{máx} (% do predito)	82,1±14,1	83,3±16,6	83,5±22,8	87,7±9,6
PE _{máx} (cmH ₂ O)	139,7±30,9	136,4±19,6	119,1±31,7	131,4±18,1
PE _{máx} (% do predito)	108,7±22,2	107,4±13,5	96,11±26,1	108,4±11,8
TECP - Lav				
Velocidade (km/h)	6,7±0,3	6,4±0,3	5,9±0,4*#	6,2±0,5*
Inclinação (%)	5,2±4,1	3,9±4,3	2,2±1,7	5,0±3,6
VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	18,6±3,9	18,9±4,2	13,5±2,6*#	15,6±4,9
RER	0,90±0,04	0,87±0,09	0,87±0,05	0,90±0,04
FC (bpm)	116±12	120±14	95±7*#	106±18
TECP - Pico				
Velocidade (km/h)	6,7±0,3	6,4±0,3	5,9±0,4*#	6,2±0,5*
Inclinação (%)	17,2±3,6	12,3±4,8	12,7±4,7	14±5,2
VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	30,7±6,0	25,4±4,9	23,2±6,2*	23,7±5,6*
RER	1,10±0,05	1,10±0,11	1,18±0,07	1,09±0,09
FC (bpm)	165±25	143±17	127±20*	143±32

Dados apresentados em média ± desvio padrão. GC = grupo controle, GDAC = grupo com doença arterial coronariana, GIMR = grupo com infarto do miocárdio recente, GIMT = grupo com infarto do miocárdio tardio, n = número de sujeitos, CVF = capacidade vital forçada, VEF₁/CVF = razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada, VVM = ventilação

voluntária máxima, PImáx = pressão inspiratória máxima, PEmáx = pressão expiratória máxima, TECP = teste de exercício cardiopulmonar, VO₂ = consumo de oxigênio, RER = razão das trocas respiratórias, FC = frequência cardíaca. * diferença significativa em relação ao GC (ANOVA *One-way*), # diferença significativa em relação ao GDAC (ANOVA *One-way*) (p<0,05).

A **Tabela 4** mostra as variáveis do TECP em carga constante (moderada e alta intensidade do exercício) no pico do esforço de todos os grupos. Na moderada intensidade do exercício a velocidade foi significativamente menor no GIMR em relação ao GC e GDAC ($p < 0,05$), mas nenhuma diferença foi observada entre os grupos em relação à inclinação ($p > 0,05$); adicionalmente observamos que o VO_2 foi menor no GIMR comparado ao GDAC e menor no GIMT comparado tanto ao GC quanto ao GDAC ($p < 0,05$); Em relação à FC, somente o GIMR apresentou menor valor em relação ao GC ($p < 0,05$). Já na alta intensidade do exercício, a velocidade foi menor no GIMR em relação ao GC e GDAC e menor no GIMT comparado ao GC ($p < 0,05$), e mais uma vez não houve diferença entre os grupos em relação à inclinação ($p > 0,05$); somente o GIMR apresentou menor valor de FC em relação ao GC e GDAC ($p < 0,05$). Quando as diferentes intensidades foram comparadas encontramos os seguintes resultados para alta intensidade: maiores valores de velocidade, inclinação, VO_2 e FC tanto no GC quanto no GIMR e maiores valores de inclinação, VO_2 e FC no GDAC e no GIMT ($p < 0,05$).

Tabela 4. Variáveis do teste de exercício cardiopulmonar em carga constante (no pico dos exercícios de moderada e alta intensidade) de cada grupo.

	GC (n =12)		GDAC (n = 9)		GIMR (n = 8)		GIMT (n= 12)	
	Moderada	Alta	Moderada	Alta	Moderada	Alta	Moderada	Alta
Velocidade (km/h)	6,4±0,4	6,7±0,3 ⁺	6,2±0,4	6,4±0,3	5,2±0,8 ^{*#}	5,9±0,4 ^{*##}	6,0±0,6	6,2±0,5 [*]
Inclinação (%)	0,8±1,7	11,1±3,7 ⁺	0,9±2,1	8,8±5,2 ⁺	0,1±0,2	7,6±2,7 ⁺	0,5±0,9	10,1±3,6 ⁺
VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	17,3±3,1	28,6±4,6 ⁺	18,3±4,5	24,4±5,6 ⁺	13,4±2 [#]	20,2±3,3 ⁺	14±3 ^{*#}	22,3±5 ⁺
FC (bpm)	106±14	139±13 ⁺	115±21	147±18 ⁺	90±9 [*]	112±13 ^{*##}	101±16	127±19 ⁺

Dados apresentados em média ± desvio padrão. GC = grupo controle, GDAC = grupo com doença arterial coronariana, GIMR = grupo com infarto do miocárdio recente, GIMT = grupo com infarto do miocárdio tardio, n = número de sujeitos, VO₂ = consumo de oxigênio, FC = frequência cardíaca. ^{*} diferença significativa em relação ao GC na mesma situação (ANOVA *Two-way*), [#] diferença significativa em relação ao GDAC na mesma situação (ANOVA *Two-way*), ⁺ diferença significativa em relação à moderada intensidade do exercício (ANOVA *Two-way*) (p<0,05).

Durante o TECP em carga constante de moderada intensidade, LFE não esteve presente em nenhum sujeito do GC. Entretanto, LFE ocorreu em 3 dos 9 sujeitos do GDAC, 4 dos 8 sujeitos do GIMR e 7 dos 12 sujeitos do GIMT, mas somente o GIMR e o GIMT apresentaram diferença significativa em relação ao GC ($p < 0,05$). No exercício de alta intensidade todos os grupos estudados apresentaram LFE e nenhuma diferença significativa foi observada entre eles ($p > 0,05$): 7 dos 12 sujeitos do GC, 8 dos 9 sujeitos do GDAC, 7 dos 8 sujeitos do GIMR e 11 dos 12 sujeitos do GIMT. Quando as intensidades foram comparadas entre si, o GC e o GDAC apresentaram maior número significativo de indivíduos com LFE na alta intensidade em relação à moderada intensidade do exercício ($p < 0,05$) (**Figura 4**). Em relação ao grau de LFE na moderada intensidade do exercício, somente o GIMR e o GIMT apresentaram valores significativamente maiores em relação ao GC ($p < 0,05$). Similarmente, durante a alta intensidade do exercício, esses maiores valores do grau de LFE também foram observados, porém somente no GIMT comparado ao GC ($p < 0,05$). Quando ambas as intensidades foram comparadas, todos os grupos estudados apresentaram um aumento significativo do grau de LFE na alta intensidade em relação à moderada intensidade do exercício ($p < 0,05$) (**Figura 5**).

A **Figura 6** ilustra o VRE e o VRI dos grupos estudados na moderada e alta intensidade do exercício em carga constante. A **Figura 6A** mostra que nenhuma diferença foi observada entre as diferentes intensidades em relação ao VRE ($p > 0,05$), mas tanto o GIMR quanto o GIMT apresentaram menores valores do VRE na moderada intensidade do exercício comparado ao GC ($p < 0,05$). A **Figura 6B** mostra que os valores de VRI foram significativamente menores no GC, GIMR e GIMT na alta intensidade comparada à moderada intensidade do exercício ($p < 0,05$), mas nenhuma diferença para essa variável foi observada entre os grupos em ambas as intensidades ($p > 0,05$).

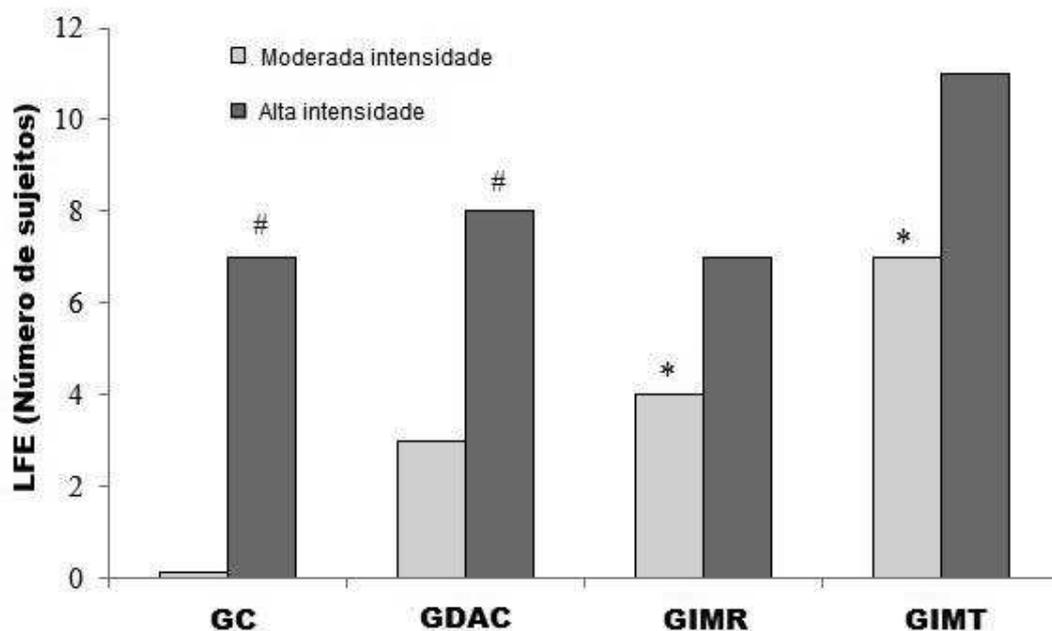


Figura 4. Número de sujeitos de cada grupo com limitação ao fluxo expiratório na moderada e alta intensidade do exercício. Dados apresentados em valores absolutos. Legenda: LFE = limitação ao fluxo expiratório, GC = grupo controle, GDAC = grupo com doença arterial coronariana, GIMR = grupo com infarto do miocárdio recente, GIMT = grupo com infarto do miocárdio tardio. * diferença significativa em relação ao GC na mesma situação (Teste de Qui-quadrado), # diferença significativa em relação à moderada intensidade do exercício (Teste exato de Fischer) ($p < 0,05$).

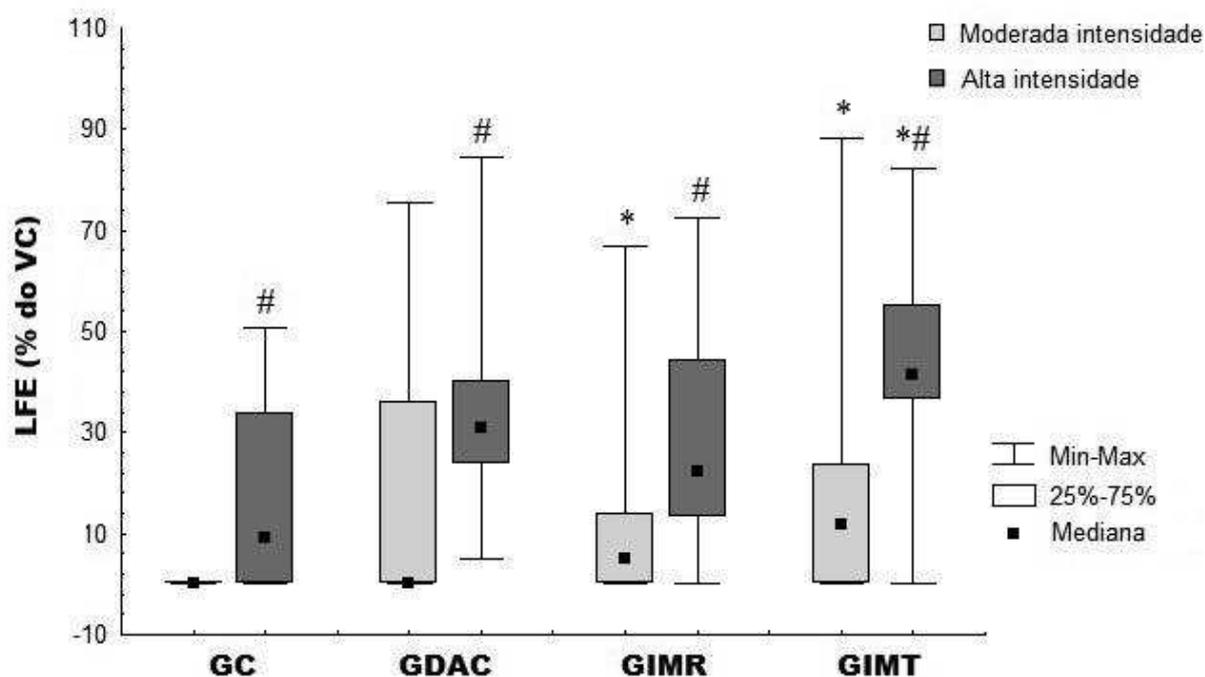


Figura 5. Grau de limitação ao fluxo expiratório de cada grupo na moderada e alta intensidade do exercício. Dados apresentados em mediana [mínimo-máximo]. Legenda: LFE = limitação ao fluxo expiratório, VC = volume corrente, GC = grupo controle, GDAC = grupo com doença arterial coronariana, GIMR = grupo com infarto do miocárdio recente, GIMT = grupo com infarto do miocárdio tardio. * diferença significativa em relação ao GC na mesma situação (Teste de Kruskal-Wallis com *post-hoc* de Dunn), # diferença significativa em relação à moderada intensidade do exercício (Teste de Wilcoxon pareado) ($p < 0,05$).

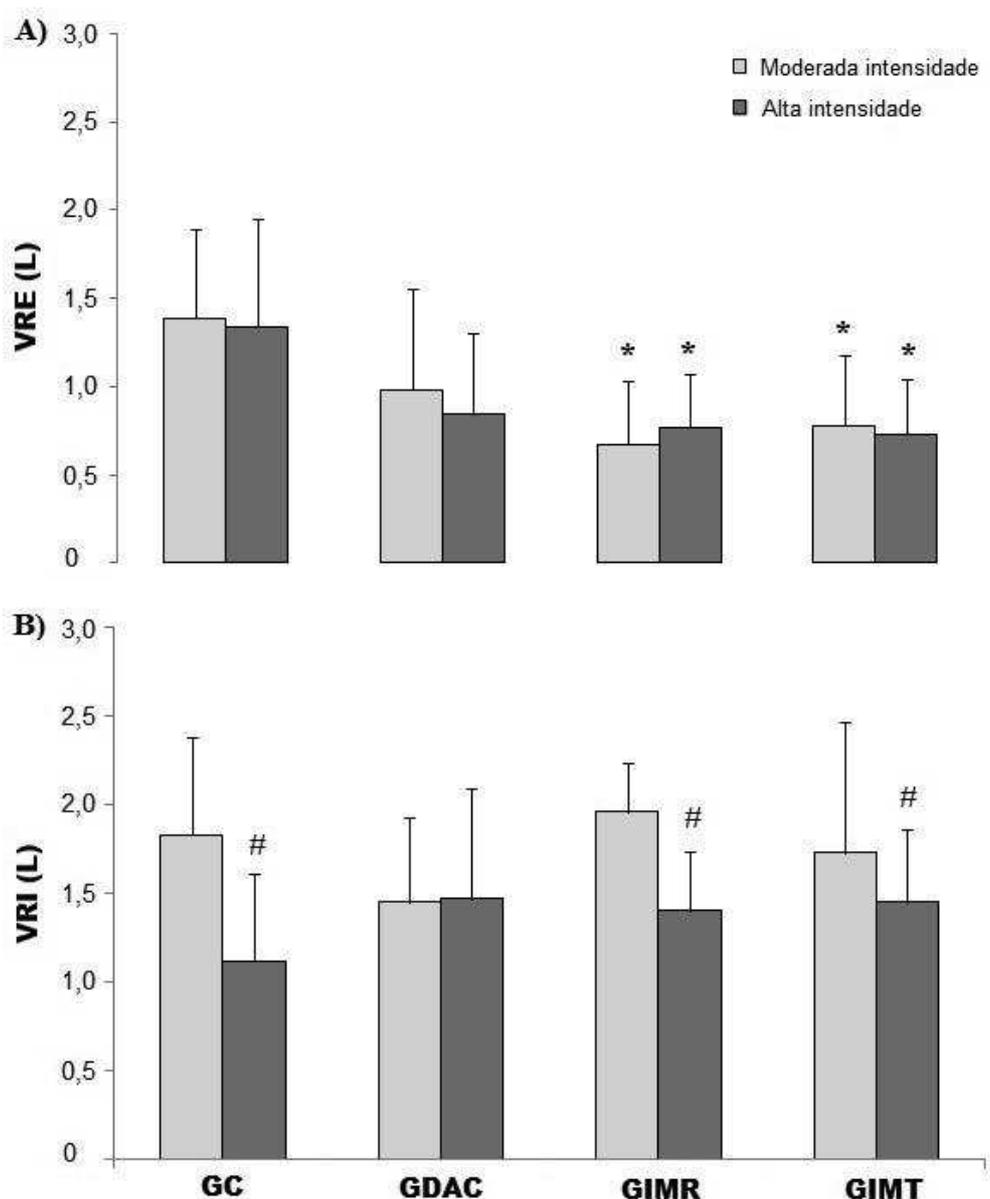


Figura 6. Volume de reserva expiratório (A) e volume de reserva inspiratório (B) de cada grupo na moderada e alta intensidade do exercício. Dados apresentados em média \pm desvio padrão. Legenda: VRE = volume de reserva expiratório, VRI = volume de reserva inspiratório, GC = grupo controle, GDAC = grupo com doença arterial coronariana, GIMR = grupo com infarto do miocárdio recente, GIMT = grupo com infarto do miocárdio tardio. *diferença significativa em relação ao GC na mesma situação (ANOVA *Two-way*), #diferença significativa em relação à moderada intensidade do exercício (ANOVA *Two-way*) ($p < 0,05$).

Uma análise de regressão pelo método *stepwise* foi realizada para determinar a possível influência do grupo, terapia farmacológica (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, hipoglicemiantes, estatinas e antiplaquetários/ anticoagulantes) e fatores de risco (hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes) nas principais variáveis estudadas (FC, PA, VO₂, número de sujeitos com LFE, grau da LFE, VRE e VRI). Nós observamos que nenhuma das variáveis foi afetada pela terapia farmacológica e fatores de risco, no entanto as seguintes influências foram observadas: 1) número de sujeitos com LFE e VRE na moderada intensidade do exercício foram influenciadas pelo grupo ($R^2=0,48$ $\beta=0,48$ $p<0,001$ e $R^2=0,48$ $\beta=-0,48$ $p=0,002$, respectivamente), e 2) grau da LFE, VRE, VO₂ e FC na alta intensidade do exercício foram influenciadas pelo grupo ($R^2=0,41$ $\beta=0,41$ $p=0,007$, $R^2=0,46$ $\beta=-0,46$ $p=0,003$, $R^2=0,44$ $\beta=-0,44$, $p=0,004$, $R^2=0,35$ $\beta=-0,35$, $p=0,027$, respectivamente).

2.4. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que sujeitos com DAC estável tratados somente por meio de terapia farmacológica e sem história prévia de IM apresentaram LFE somente na alta intensidade do exercício, na qual foi similar ao grupo aparentemente saudável. Já os sujeitos com IM recente e tardio apresentaram LFE tanto na moderada quanto na alta intensidade do exercício. Esses achados sugerem que a LFE presente na menor carga de trabalho nesses grupos pode ser uma consequência do IM e não da DAC. Além disso, a LFE presente na moderada intensidade do exercício e o maior grau de LFE presente na alta intensidade do exercício em pacientes com IM tardio comparado ao GC sugere que um tempo de recuperação prolongado após o IM não foi capaz de reduzir a limitação ventilatória presente nessa população, sendo os resultados similares aos do GIMR. Esse

resultado aponta a necessidade da inclusão desses sujeitos em um programa de reabilitação cardíaca imediatamente após a alta hospitalar.

A LFE avaliada através da AFVex tem sido descrita em diversos estudos com diferentes populações [6,8-10,18,19], mas para nosso conhecimento este é o primeiro estudo que avaliou a ocorrência da LFV por meio desse método em pacientes com DAC estável sem IM e/ou angioplastia coronariana prévia, durante diferentes intensidades do exercício (moderada e alta) e comparou com as respostas daqueles que sofreram IM (recente e tardio) e sujeitos saudáveis. Esses resultados podem contribuir para um melhor entendimento das respostas ventilatórias durante esse tipo específico de exercício nessa população, levando à uma prescrição mais efetiva do treinamento físico afim de reduzir essa limitação ventilatória. Em um estudo recente realizado por Mendelson et al [11] com adolescentes obesos, os autores aplicaram um programa de treinamento físico aeróbio (variando de 60 a 80% do VO_2 pico previamente determinado pelo TECP incremental) três vezes por semana durante 12 semanas e, demonstraram que houve uma redução da LFE e dispneia durante o esforço bem como melhora dos volumes pulmonares, padrão respiratório, força muscular inspiratória e aptidão cardiovascular em consequência do treinamento aplicado.

Estudos prévios realizados em pacientes com insuficiência cardíaca [14,35] demonstraram que a LFE encontrada foi relacionada às mudanças nos mecanismos pulmonares, padrão ventilatório e força muscular respiratória diminuída. Entretanto, no presente estudo nenhum sujeito com DAC apresentou fração de ejeção do ventrículo esquerdo diminuída ou fraqueza dos músculos respiratórios em repouso e, além disso, todos apresentavam função pulmonar de repouso preservada. Por outro lado, nossos resultados mostraram que durante o TECP em carga constante na moderada intensidade do exercício somente o GIMR e o GIMT apresentaram menores valores de VRE quando

comparados ao GC e esse resultado também foi observado na alta intensidade do exercício. Dessa forma, nós acreditamos que a presença de limitação ventilatória encontrada em sujeitos que sofreram IM está possivelmente relacionada à estratégia respiratória e à redução do componente volumétrico expiratório durante o exercício. Ao mesmo tempo, outros mecanismos como acúmulo de fluido pulmonar, inflamação, dano na membrana alveolo-capilar, estreitamento das vias aéreas e má distribuição da ventilação pulmonar e fluxo sanguíneo podem ter influenciado a função ventilatória após o IM [19,36,37].

Considerando os resultados do GC, nós observamos que a LFE ocorreu somente na alta intensidade do exercício, da mesma forma que demonstrado no estudo prévio de Karsten et al [19]. Essa resposta pode estar relacionada à demanda ventilatória excessiva do exercício na qual leva à hipersinsuflação, redução da CI e fadiga dos músculos respiratórios e esqueléticos comprometendo assim o transporte de oxigênio. Entretanto, essa resposta era esperada, uma vez que sujeitos saudáveis tem uma capacidade superior durante o exercício e requer maiores respostas ventilatórias, sendo que a LFE é consequência da alta intensidade do exercício [38,39]. Além disso, nós observamos que os mesmos resultados foram encontrados para o GDAC, demonstrando que esses sujeitos adotaram uma estratégia ventilatória similar ao GC durante ambas intensidades do exercício.

Nossos resultados demonstraram que houve uma similaridade entre os três grupos com DAC em relação à terapia farmacológica utilizada (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, hipoglicemiantes, estatinas e antiplaquetários/ anticoagulantes) e fatores de risco presentes (hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes) não havendo influência desses elementos nas principais variáveis estudadas (avaliada por meio da análise de regressão pelo método *stepwise*). É importante enfatizar que essas medicações são consideradas terapia mandatória para esses pacientes [40,41] e

contribuiu para a melhora do prognóstico [42]. Dessa forma, em nosso estudo, os três grupos com DAC estavam sob terapia farmacológica semelhante e dos três, somente GDAC não apresentou LFE na moderada intensidade do exercício. Neste sentido, a influência dessas foram eliminadas, mostrando novamente que a limitação ventilatória presente em ambos os grupos com IM (recente e tardio) na moderada intensidade do exercício pode não estar relacionada à DAC, mas sim relacionada às consequências trazidas pelo IM.

Outro relevante achado do presente estudo em relação às cargas aplicadas durante os testes de exercício em carga constante merece ser discutido; embora a velocidade e a inclinação tenham sido calculadas de acordo com VO_2 correspondente ao LAV do teste de exercício incremental (um teste executado em 75% do LAV e outro em 125% do LAV), nós não pudemos deixar de observar que os valores do VO_2 obtidos durante o final dos dois testes em carga constante estavam acima dos valores esperados em todos os grupos em relação ao VO_2 calculado (na moderada intensidade do exercício: GC = 93%, GDAC = 97%, GIMR = 99% e GIMT = 90% e, na alta intensidade do exercício: GC = 154%, GDAC = 129%, GIMR = 149% e GIMT = 143%). Esses resultados estão de acordo com os de Pithon et al (2006) [33], que avaliaram indivíduos jovens saudáveis durante testes descontínuos em degraus (70%, 100% e 130% do LAV) e sugeriram a necessidade de redução em 30% da potência de trabalho nesse teste em relação ao teste incremental.

Se considerarmos que durante o teste incremental ocorre uma dissociação temporal entre o que está sendo mensurado durante a expiração com o que está acontecendo à nível muscular, possivelmente justificaria os maiores valores de VO_2 observado tanto na moderada quanto na alta intensidade do exercício em carga constante em relação ao VO_2 esperado (por meio do cálculo baseado no LAV) [43]. Adicionalmente, não podemos deixar de considerar que durante o exercício de alta intensidade em carga constante há o

aparecimento do componente lento da cinética do VO_2 , fazendo com que essa variável seja dependente não só da carga imposta como também do tempo, explicando assim os maiores valores de VO_2 nessa intensidade do exercício [44,45].

Limitações do estudo

A principal limitação do estudo foi a impossibilidade de avaliar as variáveis do volume pulmonar inspiratório e expiratório final obtidas pela pletismografia corporal; nós somente avaliamos o VRE (obtido pela espirometria) e o VRI (determinado por meio de equação). Além disso, não incluímos mulheres nesse estudo, pois a faixa etária selecionada poderia incluir tanto mulheres com ciclo menstrual regular (com e sem uso de anticoncepcionais) como mulheres na fase pós-menopausa (com e sem uso de terapia de reposição hormonal) e essas diferenças poderiam influenciar nossos achados [46,47]. Estudos futuros similares ao nosso, mas incluindo mulheres com DAC poderiam ser interessantes uma vez que não temos conhecimento de estudos avaliando a ocorrência de LFE nessa população.

2.5. CONCLUSÕES

Em conclusão, os resultados do presente estudo mostraram que sujeitos com DAC estável sem IM e/ou angioplastia coronariana apresentaram LFE somente durante a alta intensidade do exercício, assim como os sujeitos saudáveis. Em adição, sujeitos com IM recente e tardio apresentaram LFE tanto na moderada quanto na alta intensidade do exercício, indicando progressão avançada da doença ao ponto que a ocorrência desse evento influenciou na presença limitação ventilatória durante o exercício de menor intensidade nessa população. Esses achados indicam que programas de reabilitação

deveriam tanto avaliar quanto intervir em pacientes com DAC que sofreram IM e apresentam limitação ventilatória durante o exercício.

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, bolsa demanda social), Brasília/DF/Brasil e Conselho nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasília/DF/Brasil (Processo: 483945/2007-2).

Agradecimentos: Os autores agradecem aos pacientes pelo esforço, entusiasmo e cooperação durante o período de coleta e aos médicos Sérgio Luiz Berti e João Orávio de Freitas Jr. pelo suporte com os pacientes da sessão hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos/SP/Brasil. Adicionalmente, agradecemos à médica Isabela Arruda Verzola Aniceto pela realização das avaliações clínicas cardiológicas dos voluntários.

2.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(2):211-77.
2. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 122(2):191-225.
3. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012; 126(18):2261-74.
4. Olafsson S, Hyatt RE. Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in normal subjects. *J Clin Invest.* 1969; 48(3):564-73.
5. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest.* 1999; 116(2):488-503.
6. Swain KE, Rosenkranz SK, Beckman B, Harms CA. Expiratory flow limitation during exercise in prepubescent boys and girls: prevalence and implications. *J Appl Physiol.* 2010; 108(5):1267-74.
7. Robben KE, Poole DC, Harms CA. Maximal oxygen uptake validation in children with expiratory flow limitation. *Pediatr Exerc Sci.* 2013; 25(1):84-100.
8. Dominelli PB, Guenette JA, Wilkie SS, Foster GE, Sheel AW. Determinants of expiratory flow limitation in healthy women during exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43(9):1666-74.

9. Wilkie SS, Guenette JA, Dominelli PB, Sheel AW. Effects of an aging pulmonary system on expiratory flow limitation and dyspnoea during exercise in healthy women. *Eur J Appl Physiol.* 2012; 112(6):2195-204.
10. Guenette JA, Witt JD, McKenzie DC, Road JD, Sheel AW. Respiratory mechanics during exercise in endurance trained men and women. *J Physiol.* 2007; 581(Pt 3):1309-22.
11. Mendelson M, Michallet AS, Perrin C, Levy P, Wuyam, B, et al. Exercise_training improves breathing strategy and performance during the six-minute walk test in obese adolescents. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014; 200:18-24.
12. Gibson N, Johnston K, Bear N, Stick S, Logie K, et al. Expiratory flow limitation and breathing strategies in overweight adolescents during submaximal exercise. *Int J Obes.* 2014; 38(1):22-6.
13. Frappé E, Gautier-Guillot M, Barthélémy JC, Maudou D, Roche F, et al. Chronic cough in the elderly is associated with expiratory flow limitation. *Rev Mal Respir.* 2013; 30(3):179-86.
14. Agostoni P, Pellegrino R, Conca C, JR Rodarte, Brusasco V. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol.* 2002; 92(4):1409-16.
15. Chiari S, Torregiani C, Boni E, Bassini S, Vizzardì E, et al. Dynamic pulmonary hyperinflation occurs without expiratory flow limitation in chronic heart failure during exercise. *Resp Physiol Neurobiol.* 2013; 189(1):34-41.
16. Chen R, Chen R, Chen X, Chen L. Effect of endurance training on expiratory flow limitation and dynamic hyperinflation in patients with stable chronic obstructive. *Intern Med J.* 2014; 44(8):791-800.

17. Chiari S, Bassini S, Braghini A, Corda L, Boni E, et al. Tidal expiratory flow limitation at rest as a functional marker of pulmonary emphysema in moderate-to-severe COPD. *COPD*. 2014; 11(1):33-8.
18. Ohwada A, Takahashi K. Concave pattern of a maximal expiratory flow-volume curve: a sign of airflow limitation in adult bronchial asthma. *Pulm Med*. 2012; 2012:797495.
19. Karsten M, Neves LM, Neves VR, Beltrame T, Borghi-Silva A, et al. Recent myocardial infarction patients present ventilatory limitation during aerobic exercise. *Int J Cardiol*. 2012; 161(3):180-1.
20. Bussotti M, Agostoni P, Durigato A, Santoriello C, Farina S, et al. Do maximum flow-volume loops collected during maximum exercise test alter the main cardiopulmonary parameters?. *Chest*. 2009; 135(2):425-33.
21. Hautmann H, Hefele S, Schotten K, Huber RM. Maximal inspiratory mouth pressures (PIMAX) in healthy subjects-what is the lower limit of normal?. *Resp Med*. 2000; 94(7):689-93.
22. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32(6):719-27
23. Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol*. 2002; 28(Suppl 3): S1-S82.
24. Baecke JAH, Burema J, Frijters JER. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr*. 1982; 36(5) :936-42.
25. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1973; 85(4):546-562.
26. Neves LMT, Karsten M, Neves VR, Beltrame T, Borghi-Silva A, et al. Relationship between inspiratory muscle capacity and peak exercise. *Heart Lung*. 2012; 41(2):137-45.

27. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(4):347-65.
28. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(4):518-624.
29. Neves LMT, Karsten M, Neves VR, Beltrame T, Borghi-Silva A, et al. Respiratory muscle endurance is limited by lower ventilatory efficiency in post-myocardial infarction patients. *Braz J Phys Ther.* 2014; 18(1):1-8.
30. Higa NM, Silva E, Neves VF, Catai AM, Gallo Jr L, et al. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40(4):501-8.
31. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16(3):249-67.
32. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol.* 1986; 60(6):2020-7.
33. Pithon KR, Martins LEB, Gallo Jr L, Catai AM, Silva E. Comparison of cardiorespiratory responses between constant and incremental load exercises below, above and at the ventilatory anaerobic threshold. *Rev Bras Fisioter.* 2006; 10(2):163-9.
34. Derchak PA, Stager JM, Tanner DA, Chapman RF. Expiratory flow limitation confounds ventilatory response during exercise in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32(11):1873-9.

35. Schroeder CA, Balfe DL, Khan SS, Mohsenifar Z. Airflow limitation and breathing strategy in congestive heart failure patients during exercise. *Respiration*. 2003; 70(2):137-42.
36. Pain MC, Stannard M, Sloman G. Disturbances of pulmonary function after acute myocardial infarction. *Br Med J*. 1967; 2(5552):591-4.
37. Guazzi M, Arena R, Guazzi MD. Evolving changes in lung interstitial fluid content after acute myocardial infarction: mechanisms and pathophysiological correlates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294(3):H1357-64.
38. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006; 151(2-3):242-50.
39. Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, Eldridge MW. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest*. 2008; 134(3):613-22.
40. Tabet JY, Meurin P, Ben Driss AB, Thabut G, Weber H, et al. Determination of exercise training heart rate in patients on B-blockers after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006; 13(4):538-43.
41. Giallauria F, Galizia G, Lucci R, D'Agostino M, Vitelli A, et al. Favourable effects of exercise-based cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction on left atrial remodeling. *Int J Cardiol*. 2010; 136(3):300-6.
42. Fallahi B, Beiki D, Akbarpour S, Gholamrezanezhad A, Fard-Esfahani A, et al. Withholding or continuing beta-blocker treatment before dipyridamole myocardial perfusion imaging for the diagnosis of coronary artery disease? A randomized clinical trial. *Daru*. 2013; 21(1): 8.

43. Davis JA, Whipp BJ, Lamarra N, Huntsman DJ, Frank MH, Wasserman K. Effect of ramp slope on determination of aerobic parameters from the ramp exercise test. *Med Sci Sports Exerc.* 1982; 14(5):339-43.
44. Jones AM, Grassi B, Christensen PM, Krstrup P, Bangsbo J, Poole DC. Slow component of VO_2 kinetics: mechanistic bases and practical applications. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43(11):2046-62.
45. Whipp BJ. The slow component of O_2 uptake kinetics during heavy exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1994; 26(11):1319-26.
46. Neves VF, Silva de Sá MF, Gallo L Jr, Catai AM, Martins LE, Crescêncio JC, et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40(4):491-9.
47. Perseguini NM, de Medeiros Takahashi AC, Milan JC, dos Santos PR, Neves VF, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiac autonomic modulation. *Clin Aut Res.* 2014; 24(2):63-70.

3. ESTUDO II

(Versão em português com inclusão de ilustrações)

Título: Potência circulatória e ventilatória: caracterização em pacientes com doença arterial coronariana.

Periódico: Aprovado no **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**.

RESUMO

Introdução: Os índices da potência circulatória (PC) e ventilatória (PV) têm sido utilizados para avaliação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca, mas nenhum estudo da literatura pesquisada avaliou esses índices em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). **Objetivo:** Caracterizar ambos os índices em pacientes com DAC comparados à indivíduos saudáveis. **Métodos:** Oitenta e sete homens [grupo DAC = 42 sujeitos e, grupo controle (GC) = 45 sujeitos] com idade entre 45 a 65 anos foram incluídos. Um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) foi realizado em esteira e as seguintes variáveis foram obtidas: 1) consumo de oxigênio (VO_2) pico, 2) frequência cardíaca (FC) pico, pressão arterial (PA) pico, duplo produto pico (PA sistólica pico x FC pico), 3) pulso de oxigênio pico (VO_2 pico dividido pela FC pico), 4) eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio (OUES), 5) eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono (VE/VCO_2 slope), 6) PC (VO_2 pico x PA sistólica pico) e 7) PV (PA sistólica pico dividido pelo VE/VCO_2 slope). **Resultados:** O grupo DAC apresentou valores significativamente menores das seguintes variáveis no pico do exercício: VO_2 ($p < 0,001$), FC ($p < 0,001$), PA sistólica ($p < 0,001$), duplo produto ($p < 0,001$), pulso de oxigênio ($p = 0,008$), OUES ($p < 0,001$), PC ($p < 0,001$) e PV ($p < 0,001$) e, valores significativamente maiores de PA diastólica ($p = 0,004$) e VE/VCO_2 slope ($p < 0,001$) em relação ao GC. Uma análise de regressão pelo método *stepwise* mostrou que a PC foi influenciada pelo grupo ($R^2 = 0,44$, $p < 0,001$) e a PV tanto pelo grupo quanto pelo número de vasos com estenose pós tratamento (efeito de interação: $R^2 = 0,46$, $p < 0,001$). **Conclusão:** Os índices da PC e PV foram menores em homens com DAC comparados ao GC, podendo desta forma serem utilizados na caracterização dessa população.

Palavras-chave: exercício, consumo de oxigênio, exercício cardiopulmonar, doença cardiovascular.

3.1. INTRODUÇÃO

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é considerado padrão ouro na avaliação das respostas cardiopulmonares e metabólicas frente ao esforço aeróbio em pacientes com doenças cardiovasculares a fim de determinar os mecanismos fisiopatológicos da intolerância ao exercício [1]. Alguns índices, como por exemplo o consumo de oxigênio (VO_2) pico, a relação linear entre a ventilação minuto/produção de dióxido de carbono (VE/VCO_2 *slope*) [2], que representa a eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono, e a relação entre o VO_2 e a transformada logarítmica da VE, que representa a eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio (OUES) [3,4], têm sido utilizados para avaliar sujeitos saudáveis [2,4], pacientes com insuficiência cardíaca [5-8] e outros tipos de doenças cardíacas [9], como por exemplo a doença arterial coronariana (DAC) [10,11].

A potência circulatória (PC), uma recente variável derivada do TECP, apesar de ser avaliada com menos frequência em relação aos outros índices tradicionais, tem se mostrado com grande potencial para a avaliação clínica de diversas populações [12-15], sendo considerada preditora independente de mortalidade [12,13]; essa variável é resultante do produto do VO_2 pico e da pressão arterial (PA) sistólica pico [12,14,15], sendo que baixos valores da PC prevê um pior prognóstico da doença [12]. Mais recentemente, Forman et al (2012) [16] introduziram e avaliaram o uso de um novo índice obtido por meio da divisão da PA sistólica pico pelo índice VE/VCO_2 *slope*, sendo denominada como potência ventilatória (PV). De acordo com os autores, um melhor prognóstico é refletido quando a PV apresenta maior valor, ou seja, maior PA e/ou menor VE/VCO_2 *slope*.

Enquanto essas variáveis têm sido avaliadas em pacientes com insuficiência cardíaca, nós não temos conhecimento de nenhum estudo prévio na literatura pesquisada

que avaliou ambos os índices da PC e PV em pacientes com DAC sem insuficiência cardíaca, tratados por meio de terapia farmacológica, angioplastia coronariana ou cirurgia de revascularização do miocárdio. Diante disso, a proposta do presente estudo foi testar a hipótese de que os índices da PC e PV estão significativamente reduzidos na população com DAC quando comparados aos valores de sujeitos saudáveis, mostrando assim outras medidas potencialmente valiosas da avaliação cardiopulmonar nesta população.

3.2. MÉTODOS

Este é um estudo observacional, transversal e comparativo.

Participantes

Homens entre 45 e 65 anos foram alocados em dois grupos: 1) pacientes com DAC (GDAC) confirmado por cateterismo cardíaco e sem insuficiência cardíaca e, 2) grupo controle (GC) composto de sujeitos aparentemente saudáveis. Os sujeitos do GDAC foram recrutados na seção hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos/SP/Brasil, já os sujeitos do GC foram identificados através de uma base de dados do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Universidade Federal de São Carlos/SP/Brasil e posteriormente contatados e convidados a participarem do estudo. O período do estudo compreendeu entre junho de 2008 e abril de 2013. Os critérios de inclusão do GDAC foram: 1) pacientes com DAC com ou sem infarto do miocárdio (45 dias a 3 anos após o evento) tratados através de terapia farmacológica ou através de: a) reperfusão mecânica ou química e/ou b) cirurgia de revascularização do miocárdio (6 meses a 3 anos após a cirurgia) e, 2) função ventricular esquerda preservada com fração de ejeção $> 50\%$. Os critérios de inclusão do GC foram: 1) sujeitos aparentemente saudáveis baseado no exame clínico e, 2) não fazer uso de nenhuma

medicação prescrita. Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram: 1) índice de massa corpórea (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 2) uso de tabaco, 3) etilismo, 4) limitações ortopédicas, 5) doenças neurológicas, 6) diabetes, 7) hipertensão arterial sistêmica não controlada, 8) capacidade funcional ≤ 4 METs (equivalente metabólico), 9) doenças pulmonares, 10) comportamento inapropriado da PA frente ao esforço, 11) arritmia ventricular maligna, 12) fibrilação atrial, 13) batimento ventricular ectópico complexo, 14) taquicardia supraventricular ou sinusal, 15) bloqueio atrioventricular de segundo e/ou terceiro grau, 16) uso de marcapasso e, 17) participação em um programa de exercício físico regular nos últimos 6 meses prévios à inclusão no estudo, sendo essa informação confirmada por meio da aplicação do questionário desenvolvido por Baecke et al (1982) [17]. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (350/2007 e 180/2012) (**ANEXO A e B**) e um termo consentimento livre e esclarecido foi obtido de cada indivíduo antes do início do estudo (**APÊNDICE C**), o qual foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975.

Procedimentos experimentais

Exame clínico

Previamente ao início do estudo, todos os sujeitos foram submetidos a uma avaliação clínica para caracterização do estado de saúde. Os sujeitos foram submetidos a: 1) exame clínico cardíaco, 2) eletrocardiograma de repouso (Ecafix TC 500, São Paulo, São Paulo, Brasil), 3) teste de exercício máximo/sintoma-limitado em esteira (DIGISTRESS Vega, Digitronica, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) realizado por um médico cardiologista e com suspensão da terapia farmacológica, de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* [1] utilizando o protocolo de Bruce [18] (sintoma de dispneia e fadiga de membros inferiores foram avaliados através da Escala de

Borg modificada [19] e todos os sujeitos foram questionados sobre a ocorrência de angina durante cada estágio do protocolo de exercício) e, 4) exames sanguíneos: hemograma, glicemia, hemoglobina glicada, perfil lipídico, ureia, creatinina e ácido úrico. Após um período mínimo de repouso de 48 horas, todos os sujeitos considerados elegíveis realizaram um TECP, na presença de terapia farmacológica.

Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

No mesmo dia do TECP, a máxima velocidade de caminhada em esteira (Master ATL, Inbramed, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil) foi identificada previamente para cada sujeito, conforme descrito a seguir: velocidade inicial de 3,0 km/h sem inclinação seguida de ajustes na velocidade de 0,5 km/h a cada 30 segundos e, em seguida a velocidade foi ajustada a uma taxa de 0,1 km/h até que o sujeito alcançasse uma cadência confortável de máxima velocidade de caminhada, sem corrida [20]. Após a determinação da máxima velocidade de caminhada, um TECP sintoma-limitado foi realizado utilizando-se de um protocolo em rampa com análise dos gases expirados (CPX-D, Medical Graphics, Saint Paul, Minnesota, Estados Unidos), conforme descrito a seguir: 1) 1 minuto em repouso na posição ortostática, 2) uma fase incremental, sendo a velocidade inicial de 0,8 km/h até o sujeito atingir a máxima velocidade de caminhada predeterminada, 3) 0,5% de aumento na inclinação a cada 15 segundos, 4) 1 minuto de recuperação ativa a 3,0 km/h e, 5) 5 minutos de recuperação passiva [20,21]. Os gases expirados foram coletados respiração-a-respiração e calculados como médias móveis a cada oito ciclos respiratórios (Breeze Suite 6.4.1, Medical Graphics, Saint Paul, Minnesota, Estados Unidos) [20,21]. Os critérios para interrupção do teste foram baseados nos *guidelines* propostos por Mezzani et al (2009) e Balady et al (2010) [22,23].

Durante todo o TECP, o eletrocardiograma (12 derivações simultâneas) e a

frequência cardíaca (FC) foram monitorados e registrados (WinCardio, Micromed, Brasília, Distrito Federal, Brasil). O delta da FC foi expresso como a FC pico menos a FC de repouso e, a FC máxima predita foi calculada por meio da fórmula: $220 - \text{idade em anos}$. A PA foi mensurada em repouso, a cada 2 minutos do teste e durante todo o período de recuperação, por meio do método auscultatório (BD, São Paulo, São Paulo, Brasil). O esforço percebido (sintoma de dispneia e fadiga de membros inferiores) foi mensurado pela Escala de Borg modificada [19] e todos os sujeitos foram questionados sobre a ocorrência de angina durante cada estágio do protocolo de exercício na qual foi realizado de acordo com o *guidelines* proposto [22,23] (**Figura 1**).

VO_2 pico e a razão das trocas respiratórias (RER) (razão entre VCO_2 e VO_2) foram definidos como o maior valor médio observado nos últimos 30 segundos do exercício [20,24]. O VE/VCO_2 *slope* e o OUES foram calculados do início até o pico do exercício [16,23]; o VE/VCO_2 *slope* foi obtido através de uma regressão linear, com o VE no eixo y e o VCO_2 no eixo x [2]. O OUES foi obtido por meio de uma relação entre o VO_2 (no eixo y) e a transformação logarítmica do VE (no eixo x) [3,4]. Outras variáveis foram calculadas: 1) duplo produto pico = PA sistólica pico x FC pico, 2) pulso de oxigênio pico = VO_2 pico dividido pela FC pico, 3) PC = VO_2 pico x PA sistólica pico [12,14,15] e, 4) PV = PA sistólica pico dividido pela VE/VCO_2 *slope* [16].

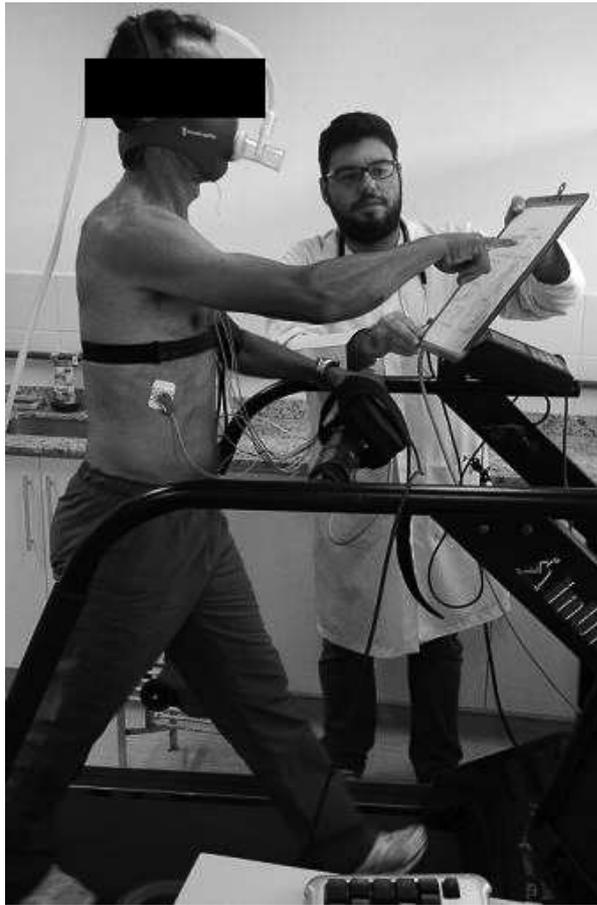


Figura 1. Ilustração do teste de exercício cardiopulmonar.

Análise estatística

Baseado em um estudo piloto, usando os índices da PC e PV (GDAC = 5 indivíduos e GC = 5 indivíduos), o tamanho amostral necessário para se obter um poder estatístico suficiente ($\beta=0,8$) e detectar uma diferença significativa ($\alpha=0,05$) foi estimado em 21 e 12 sujeitos (PC e PV, respectivamente) em cada grupo (GPower software package, version 3.1.6, Kiel, Schleswig-Holstein, Alemanha). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para analisar a distribuição dos dados. As variáveis quantitativas contínuas foram expressas em média e desvio padrão e as variáveis categóricas expressas em valor absoluto e porcentagem. A dispneia e a fadiga de membros inferiores relatadas pelos sujeitos foram expressas em mediana [mínimo - máximo]. O teste-*t* de Student não pareado foi utilizado para comparar as variáveis quantitativas contínuas entre o GDAC e o GC e, o Teste exato de Fischer foi utilizado para comparar as variáveis quantitativas discretas entre os grupos e para comparar os dados das situações pré e pós tratamento do GDAC. Uma análise de regressão pelo método *stepwise* foi realizada para determinar a possível influência do grupo, terapia farmacológica (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos, estatinas e antiplaquetários/ anticoagulantes), fatores de risco (hipertensão e dislipidemia) e número de vasos com estenose pós tratamento nas principais variáveis estudadas (FC, PA, VO_2 , VE/ VCO_2 slope, PC e PV). Anova *one-way* (*post-hoc* de Tukey) foi realizada subdividindo os grupos de acordo com o tipo de evento e tratamento a fim de avaliar possíveis diferenças entre os subgrupos. Análise de correlação de Pearson foi aplicada para avaliar a relação entre a PC e PV com o VO_2 pico, OUES, duplo produto pico e pulso de oxigênio pico. A probabilidade de ocorrência do erro Tipo 1 foi estabelecida em 5% para todos os testes ($p<0,05$). O *software* SPSS (versão 17.0, Chicago, Illinois, Estados Unidos) foi utilizado para realizar as análises estatísticas.

3.3. RESULTADOS

De um total de 97 sujeitos aparentemente saudáveis presente em nossa base de dados, nós excluimos 52 sujeitos com idade inferior a 45 anos ou superior a 65 anos, desta forma 45 sujeitos foram contatados para compor o GC. Em relação ao GDAC, 54 sujeitos foram recrutados, porém, 12 sujeitos foram excluídos após o exame clínico devido a $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (n=2), uso de tabaco (n=2), doença pulmonar obstrutiva crônica (n=2), presença de arritmias cardíacas (n=2), hipertensão arterial sistêmica não controlada (n=1), reestenose após reperfusão mecânica (n=2) e, incapacidade de realizar o teste de exercício máximo/sintoma-limitado (n=1) (**Figura 2**).

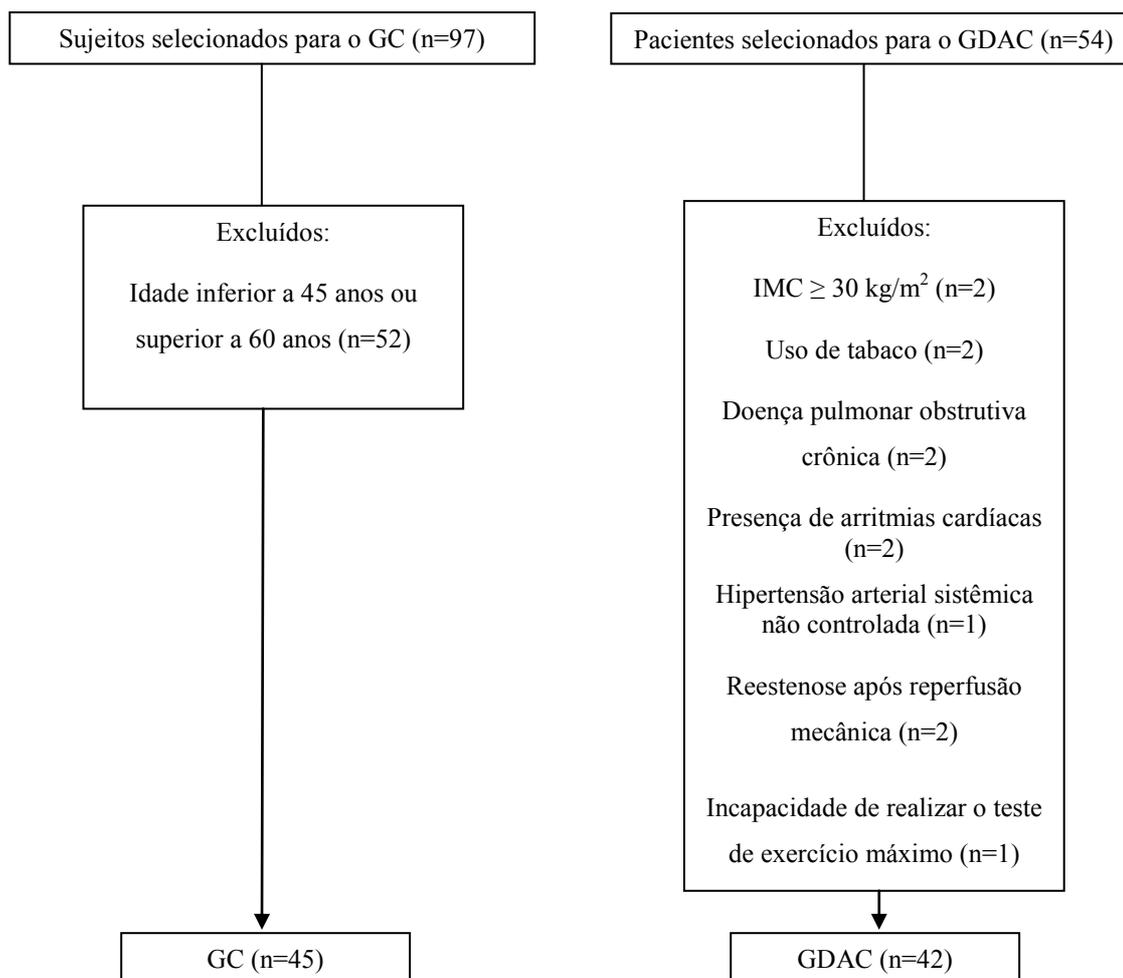


Figura 2. Fluxograma mostrando a participação dos sujeitos no estudo. Legenda: GC = grupo controle, GDAC = grupo com doença arterial coronariana, n= número de sujeitos, IMC = índice de massa corpórea.

É importante enfatizar que uma análise prévia (ANOVA *one-way*) foi realizada subdividindo o GDAC de acordo com o tipo de evento e tratamento; os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre os subgrupos para todas as variáveis estudadas e, portanto nós agrupamos os dados de todos os sujeitos em um só grupo (GDAC).

A idade, antropometria, fatores de risco e terapia farmacológica do GDAC e do GC estão presentes na **Tabela 1**. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos em relação à idade ($p=0,087$), estatura ($p=0,318$), massa corpórea ($p=0,165$) e IMC ($p=0,222$). O GDAC consistiu de 15 sujeitos com passado de tabagismo e nenhum apresentava diabetes mellitus. Trinta e oitos sujeitos do GDAC foram diagnosticados com hipertensão arterial sistêmica (controlada) e 39 com dislipidemia, ambas tratadas por meio de terapia farmacológica, conforme consta na **Tabela 1**. No GC, 3 sujeitos tinham passado de tabagismo e nenhum sujeito tinha diagnóstico de diabetes, hipertensão arterial sistêmica ou dislipidemia, portanto não faziam uso de nenhuma medicação.

Tabela 1. Idade, antropometria, fatores de risco e terapia farmacológica de cada grupo.

	GDAC (n = 42)	GC (n = 45)	Valor de p
Idade (anos)	54,3 ± 6,6	53,9 ± 6,4	0,087
Antropometria			
Estatura (m)	1,70 ± 0,07	1,73 ± 0,13	0,318
Massa (kg)	79,0 ± 12,3	76,9 ± 9,9	0,165
IMC (kg/m ²)	27 ± 3,9	26 ± 5,9	0,222
Fatores de risco (n) (%)			
Passado de tabagismo	15 (36)	3 (7)	<0.001
Diabetes	0	0	-
Hipertensão arterial sistêmica	38 (90)	0	<0.001
Dislipidemia	39 (93)	0	<0.001
Terapia farmacológica (n) (%)			
Betabloqueadores	37 (88)	-	-
Inibidores da ECA	24 (57)	-	-
Diuréticos	12 (29)	-	-
Estatinas	39 (93)	-	-
Antiplaquetários/anticoagulantes	42 (100)	-	-

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou valor absoluto (%). GDAC = grupo com doença arterial coronariana, GC = grupo controle, n = número de sujeitos, IMC = índice de massa corpórea, (-) = não aplicável, ECA = enzima conversora de angiotensina. Teste-*t* de Student não pareado e Teste exato de Fischer. (p<0,05).

A **Tabela 2** mostra os dados clínicos do GDAC. A maioria dos sujeitos do GDAC (76%) tinham sofrido infarto do miocárdio e foram tratados da seguinte forma: 1) 2% somente com terapia farmacológica, 2) 60% submetidos à angioplastia coronariana e, 3) 14% submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. O restante dos sujeitos do GDAC que não sofreram infarto do miocárdio (24%) foram tratados da seguinte forma: 1) 5% foram tratados somente com terapia farmacológica, 2) 7% submetidos à angioplastia coronariana e, 3) 12% submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Em relação ao número de vasos com estenose pré tratamento, a maioria dos pacientes apresentavam dois vasos com estenose (33%) e, considerando somente os 41 sujeitos com estenose o vaso mais afetado foi a artéria descendente anterior (78%). Na situação pós tratamento, a maioria dos pacientes permaneceram com um vaso estenosado (48%) e, considerando somente os 29 sujeitos com estenose o vaso mais afetado foi a artéria circunflexa (45%).

Tabela 2. Dados clínicos do grupo com doença arterial coronariana.

GDAC (n = 42)			
FEVE (%)	63,9 ± 7,1		
Características da DAC (n) (%)			
Com infarto do miocárdio			
Tratados com medicação	1 (2)		
Tratados com angioplastia	25 (60)		
Tratados com cirurgia de RM	6 (14)		
Sem infarto do miocárdio			
Tratados com medicação	2 (5)		
Tratados com angioplastia	3 (7)		
Tratados com cirurgia de RM	5 (12)		
N.º de vasos com estenose (n) (%)	Pré tratamento (n=42)	Pós tratamento (n=42)	Valor de p
Sem estenose	1 (2)	13 (31)	<0,001
Um vaso com estenose	10 (24)	20 (48)	0,039
Dois vasos com estenose	14 (33)	6 (14)	0,071
Três vasos com estenose	8 (19)	3 (7)	0,194
Multiarterial (> 3 vasos)	9 (22)	0	0,002
Localização da estenose (n) (%)	Pré tratamento (n=41)	Pós tratamento (n=29)	
Artéria coronária direita	24 (58)	10 (34)	0,056
Artéria descendente anterior	32 (78)	8 (28)	<0,001
Artéria circunflexa	26 (63)	13 (45)	0,147
Artérias diagonais	8 (19)	6 (21)	1,000
Artérias marginais	4 (10)	1 (3)	0,394

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou valor absoluto (%). GDAC = grupo com doença arterial coronariana, n = número de sujeitos, FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo, DAC = doença arterial coronariana, RM = revascularização do miocárdio, N.º = número. Teste exato de Fischer. (p<0,05).

Uma análise de regressão pelo método *stepwise* foi realizada para determinar a possível influência do grupo, terapia farmacológica (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos, estatinas e antiplaquetários/ anticoagulantes), fatores de risco (hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia) e número de vasos com estenose pós tratamento nas variáveis de interesse do TECP. Desta forma, as seguintes influências foram observadas: 1) VO₂ pico foi influenciado pelo grupo e pela terapia farmacológica (efeito de interação: R²=0,46, β do grupo=0,95 e β da terapia farmacológica=-0,35, p<0,001), 2) PA sistólica pico foi influenciada somente pela terapia farmacológica (R²=0,11, β=0,34, p<0,001), 3) VE/VCO₂ *slope* foi influenciado somente pelo grupo (R²=0,08, β=0,30, p<0,001), 4) PC foi influenciada somente pelo grupo (R²=0,44, β=0,67, p<0,001) e, 5) PV foi influenciada pelo grupo e pelo número de vasos com estenose pós tratamento (efeito de interação: R²=0,46, β do grupo=0,62 e β do número de vasos com estenose pós tratamento=-0,30, p<0,001).

A **Tabela 3** mostra a comparação entre os grupos em relação às variáveis pico do teste de exercício máximo/sintoma limitado, o qual precedeu o TECP; o GDAC apresentou valores significativamente menores de FC (p<0,001) e PA sistólica (p=0,012) e, maiores valores de PA diastólica (p= 0,016), de sintomas de dispneia e de fadiga de membros inferiores (p<0,001 e p= 0,008, respectivamente) em relação ao GC. Além disso, a ocorrência de angina (relatada pelos sujeitos) esteve presente em somente 5% dos sujeitos do GDAC (n=2) e não esteve presente em nenhum sujeito do GC. Por meio da monitorização do eletrocardiograma durante o esforço, nós pudemos observar que 7% dos sujeitos do GDAC (n=3) apresentaram depressão do segmento ST < 2 mm e, 5% (n=2) apresentaram depressão do segmento ST ≥ 2 mm. Nenhuma anormalidade no eletrocardiograma foi observada no GC.

Tabela 3. Variáveis pico obtidas durante o teste de exercício máximo/sintoma-limitado para avaliação clínica de cada grupo.

	GDAC (n = 42)	GC (n = 45)	Valor de p
FC (bpm)	144,9 ± 20,0	169,9 ± 19,1	<0,001
PA sistólica (mmHg)	175,7 ± 26,5	189,5 ± 22,3	0,012
PA diastólica (mmHg)	91,3 ± 11,8	85,0 ± 11,2	0,016
Sintoma de dispneia (0-10)	7,0 [2 - 10]	4,0 [2 - 6]	<0,001
Fadiga de membros inferiores (0-10)	6,0 [0 - 10]	4,5 [2 - 5]	0,008
Angina (n) (%)	2 (5)	0	0,230
Depressão do segmento ST < 2 mm (n) (%)	3 (7)	0	0,108
Depressão do segmento ST ≥ 2 mm (n) (%)	2 (5)	0	0,230

Dados apresentados em média ± desvio padrão, mediana [mínimo - máximo] ou valor absoluto (%). GDAC = grupo com doença arterial coronariana, GC = grupo controle, n = número de sujeitos, FC = frequência cardíaca, PA = pressão arterial. Teste-*t* de Student não pareado e Teste exato de Fischer. (p<0,05).

Durante o TECP, a máxima velocidade de caminhada foi significativamente menor no GDAC ($6,2 \pm 0,4$ km/h, variando entre 5 e 7 km/h) em relação ao GC ($7,1 \pm 0,7$ km/h, variando entre 6 e 8 km/h ($p < 0,001$), mas não houve diferença significativa entre os grupos em relação à inclinação: $12,8 \pm 4,9$ % no GDAC (variando entre 3,5 e 22 %) e $11,6 \pm 5,6$ % no GC (variando entre 2,5 e 21 %) ($p = 0,311$).

As principais variáveis do TECP e a classificação funcional aeróbia (de acordo com a *American Heart Association - AHA*) [25] de ambos os grupos estão presentes na **Tabela 4**. Não houve diferença significativa entre os grupos durante o repouso em relação a FC e PA. Durante o pico do esforço, o GDAC apresentou valores significativamente menores de VO_2 ($p < 0,001$), FC ($p < 0,001$), % da FC máxima predita ($p < 0,001$), delta da FC ($p < 0,001$), PA sistólica ($p < 0,001$), duplo produto ($p < 0,001$), pulso de oxigênio ($p = 0,008$), OUES ($p < 0,001$), PC ($p < 0,001$) e PV ($p < 0,001$) comparado ao GC; em adição, durante o pico de esforço, o GDAC apresentou valores significativamente maiores de PA diastólica ($p < 0,001$), VE/VCO_2 *slope* ($p = 0,004$), sintomas de dispneia e fadiga de membros inferiores ($p = 0,008$ e $p < 0,001$, respectivamente) comparativamente ao GC. Além disso, a ocorrência de angina (relatada pelos sujeitos) esteve presente em somente 2% dos sujeitos do GDAC ($n = 1$) e não esteve presente em nenhum sujeito do GC. Por meio da monitorização do eletrocardiograma, nós observamos que nenhum sujeito de ambos os grupos apresentou qualquer alteração eletrocardiográfica durante o esforço. Em relação à capacidade funcional aeróbia de acordo com a *AHA* [25], a **Tabela 4** mostra que a maioria dos pacientes do GDAC apresentou uma classificação funcional aeróbia fraca (53%), enquanto que no GC a maioria apresentou uma classificação funcional aeróbia regular (53%).

Tabela 4. Variáveis obtidas durante o teste de exercício cardiopulmonar e classificação funcional aeróbia de acordo com a *American Heart Association* dos grupos estudados.

	GDAC (n = 42)	GC (n = 45)	Valor de p
Repouso			
FC (bpm)	65,9 ± 11	69,7 ± 11	0,110
PA sistólica (mmHg)	120,7 ± 10,7	117,4 ± 18,7	0,298
PA diastólica (mmHg)	82,6 ± 7,6	79,7 ± 9,6	0,103
Pico			
VO ₂ (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	22,9 ± 4,8	32,7 ± 6,6	<0,001
RER	1,11 ± 0,07	1,12 ± 0,08	0,738
FC (bpm)	135,4 ± 22,2	165,0 ± 18,7	<0,001
% da FC máxima predita	81,8 ± 13,4	97,7 ± 9,9	<0,001
Delta da FC (bpm)	52,7 ± 23,1	85,2 ± 20,7	<0,001
PA sistólica (mmHg)	169,8 ± 24,6	186,1 ± 19,8	<0,001
PA diastólica (mmHg)	88,3 ± 9,9	80,1 ± 10,7	<0,001
Duplo produto (mmHg.bpm)	23052 ± 4889	30713 ± 4800	<0,001
Pulso de oxigênio (ml/batimento)	13,5 ± 2,9	15,4 ± 3,8	0,008
VE/VCO ₂ slope	31,6 ± 5,2	28,6 ± 4,4	0,004
OUES	1963 ± 449	2555 ± 552	<0,001
PC (mmHg.ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	3902 ± 1016	6099 ± 1403	<0,001
PV (mmHg)	5,5 ± 1,2	6,6 ± 1,3	<0,001
Sintoma de dispneia (0-10)	6,0 [4 - 8]	4,5 [2 - 5]	0,008
Fadiga de membros inferiores (0-10)	7,0 [4 - 9]	4,5 [2 - 6]	<0,001
Angina (n) (%)	1 (2)	0	0,230
Depressão do segmento ST < 2 mm (n) (%)	0	0	-
Depressão do segmento ST ≥ 2 mm (n) (%)	0	0	-
Classificação funcional aeróbia (n) (%)			
Muito fraca	6 (14)	1 (2)	0,052
Fraca	22 (53)	3 (7)	<0,001
Regular	14 (33)	24 (53)	0,083
Boa	0	15 (33)	<0,001
Excelente	0	2 (5)	0,494

Dados apresentados em média ± desvio padrão, mediana [mínimo - máximo] ou valor absoluto (%). GDAC = grupo com doença arterial coronariana, GC = grupo controle, n = número de sujeitos, FC = frequência cardíaca, PA = pressão arterial, VO₂ = consumo de oxigênio, RER = razão das trocas respiratórias, VE/VCO₂ slope = relação linear entre a ventilação e a produção de dióxido

de carbono, OUES = relação linear entre o consumo de oxigênio e a ventilação, PC = potência circulatória, PV = potência ventilatória. Teste-*t* de Student não pareado e Teste exato de Fischer. ($p < 0,05$).

A **Figura 3** ilustra a correlação dos índices da PC e PV com o VO₂ pico, considerando os sujeitos de acordo com a classificação funcional aeróbia [25]. Para melhor visualização da **Figura 3**, somente aqueles sujeitos com classificação funcional aeróbia fraca (n=22) e regular (n=14) do GDAC e, aqueles com classificação funcional aeróbia regular (n=24) e boa (n=15) do GC foram incluídos na análise estatística e na apresentação da figura. Com respeito a PC, houve uma correlação positiva forte e significativa com o VO₂ pico (**Figura 3A**, $r=0,91$, $p<0,001$) e, em relação a PV houve uma correlação positiva moderada e significativa com o VO₂ pico (**Figura 3B**, $r=0,43$, $p<0,001$).

A **Figura 4** ilustra as correlações dos índices da PC e PV com outros obtidos a partir do TECP (OUES, duplo produto e pulso de oxigênio), considerando todos os sujeitos do estudo. Com respeito à PC, houve uma correlação positiva forte e significativa com o OUES (**Figura 4A**, $r=0,75$, $p<0,001$) e o duplo produto pico (**Figura 4C**, $r=0,74$, $p<0,001$), além disso, houve uma correlação positiva moderada e significativa com o pulso de oxigênio pico (**Figura 4E**, $r=0,59$, $p<0,001$); em relação a PV houve uma correlação positiva moderada e significativa com o OUES (**Figura 4B**, $r=0,55$, $p<0,001$), duplo produto pico (**Figura 4D**, $r=0,58$, $p<0,001$) e pulso de oxigênio pico (**Figura 4F**, $r=0,55$, $p<0,001$).

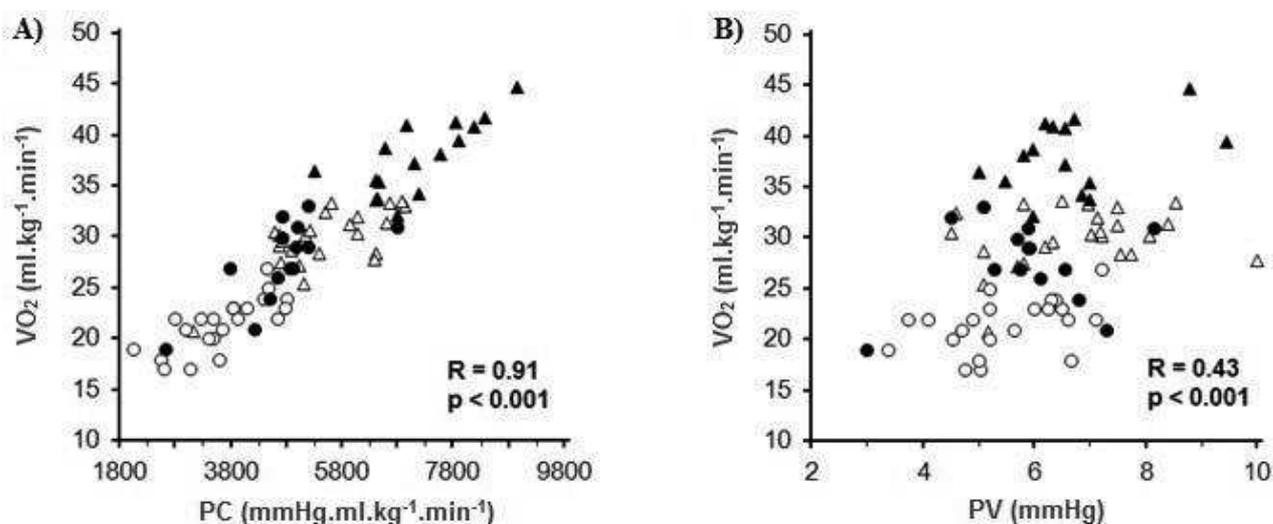


Figura 3. Potência circulatória (A) e ventilatória (B) correlacionadas com o consumo de oxigênio de acordo com a classificação funcional aeróbia da *American Heart Association*. Legenda: PA = potência circulatória, PV = potência ventilatória, VO_2 = consumo de oxigênio, (o) = grupo com doença arterial coronariana (GDAC) com classificação fraca, (•) = GDAC com classificação regular, (Δ) = grupo controle (GC) com classificação regular e, (▲) = GC com classificação boa. Análise de correlação de Pearson.

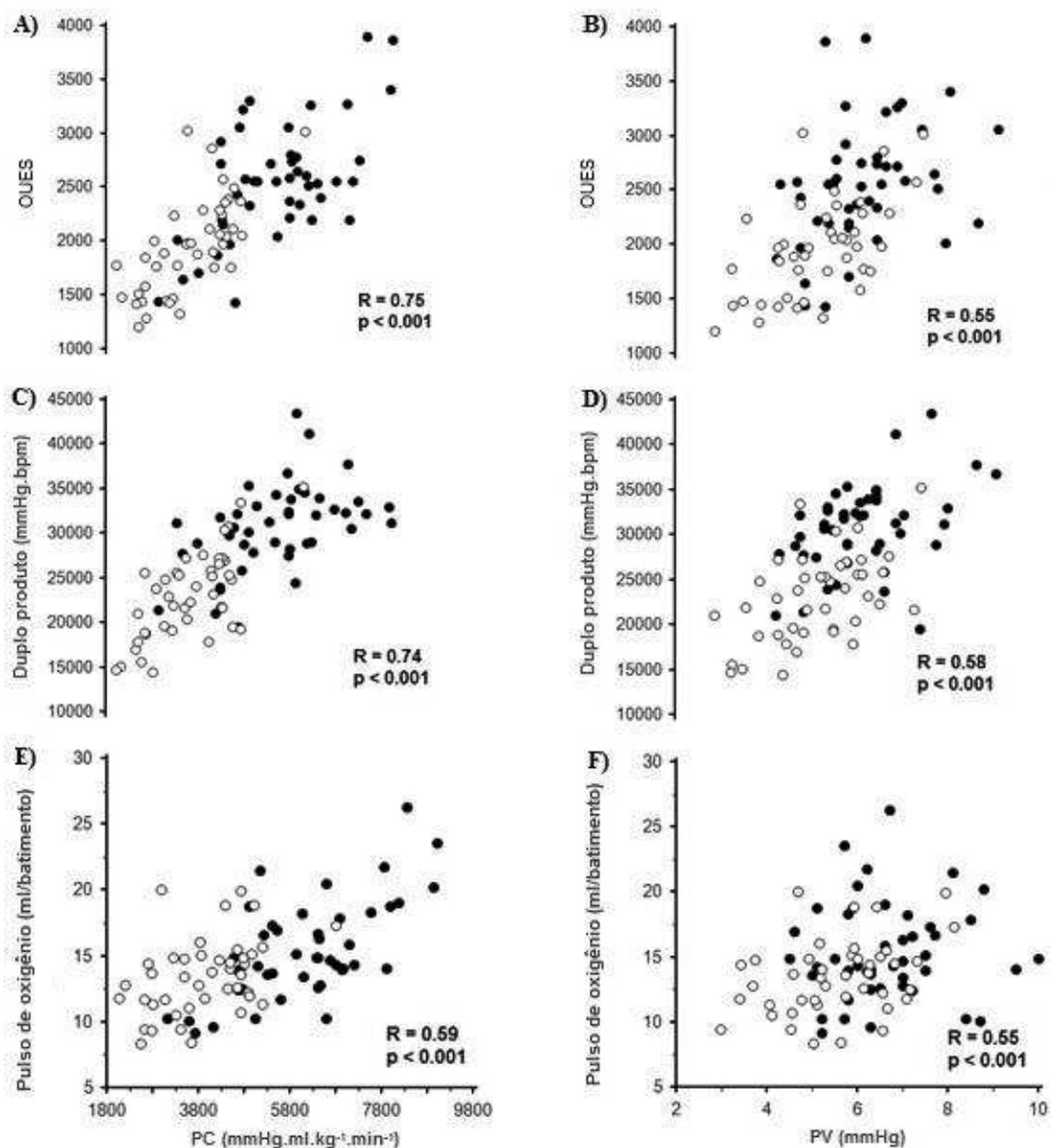


Figura 4. Potência circulatória e ventilatória correlacionadas com a eficiência para o consumo de oxigênio (A e B), duplo produto (C e D) e pulso de oxigênio (E e F). Legenda: PA = potência circulatória, PV = potência ventilatória, (o) = grupo com doença arterial coronariana (GDAC), (●) = grupo controle (GC), OUES = relação linear entre o consumo de oxigênio e a ventilação. Análise de correlação de Pearson.

3.4. DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram: 1) pacientes com DAC sem insuficiência cardíaca, tratados por meio de fármacos, de angioplastia coronariana ou de cirurgia de revascularização do miocárdio apresentaram menores valores da PC e PV comparado ao GC, 2) os índices da PC e PV apresentaram correlação positiva com o VO_2 de acordo com a classificação funcional aeróbia da *AHA* [25] e, 3) por meio das respostas das variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares obtidas durante o TECP, nós pudemos observar que o GDAC apresentou uma menor capacidade funcional e piores respostas durante o esforço físico.

Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a introduzir os índices da PC e PV na avaliação funcional de sujeitos com DAC sem insuficiência cardíaca, comparados a um grupo de sujeitos saudáveis. Diante disso, nossos achados têm um grande potencial e relevância clínica, uma vez que esses índices podem ser utilizados para avaliar a capacidade funcional durante o processo evolutivo da doença. A potencial vantagem dos índices da PC e PV é que ambos são simples de serem avaliados e não invasivos e, sinergisticamente combinam índices únicos relacionados à integridade cardiovascular e saúde.

Características da amostra

Conforme mostra a **Tabela 1**, não houve diferença entre os grupos em relação a idade; esta é uma importante consideração, visto que o processo de envelhecimento afeta o VO_2 pico [26,27]. Adicionalmente, nós não incluímos no presente estudo indivíduos obesos pelo fato de que estes apresentam respostas alteradas durante o exercício físico em relação à indivíduos eutróficos, o que poderia confundir nossos achados [28,29]. Embora tenhamos incluído no GDAC pacientes com hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia,

ambas controladas, nós observamos que estes fatores de risco não influenciaram as respostas ao TECP, avaliados por meio da análise de regressão pelo método *stepwise*.

Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

A PC e PV apresentaram-se menores no GDAC em relação ao GC, assim como as variáveis pico obtidas durante o TECP: VO_2 , FC, % da FC máxima predita, delta da FC, PA sistólica, duplo produto, pulso de oxigênio e o OUES. Além disso, maiores valores de PA diastólica pico e do VE/VCO_2 *slope* foram observados no GDAC. Não podemos deixar de ressaltar que a presença de tratamento farmacológico, como inibidores da enzima conversora de angiotensina, os diuréticos e em especial os betabloqueadores, pode ter contribuído para as respostas apresentadas pelo GDAC durante o TECP, uma vez que esse grupo apresentou menores valores pico de PA sistólica, FC e VO_2 em relação ao GC; adicionalmente, durante o teste de exercício máximo/sintoma-limitado (prévio ao TECP) a terapia farmacológica do GDAC foi suspensa e assim pudemos observar que estes apresentaram valores de FC pico maiores (aproximadamente 7%) em relação aos valores obtidos durante o TECP, na qual todos os sujeitos do GDAC estavam sob o efeito de terapia farmacológica.

Embora esses fármacos possam ter influenciado nossos achados, eles são considerados terapia mandatória para essa população [30,31] e, em especial a retirada dos betabloqueadores pode aumentar o risco de eventos cardíacos [32]. É importante considerar que por meio de uma análise de regressão pelo método *stepwise* nós observamos que a terapia farmacológica influenciou o VO_2 pico e a PA sistólica pico (VO_2 presente na fórmula da PC e a PA sistólica presente nas fórmulas da PC e PV), mas não influenciou diretamente na PC e PV; além disso, por meio desta mesma análise observamos que o grupo influenciou o VO_2 pico, o VE/VCO_2 *slope*, a PC e PV enquanto o

número de vasos com estenose após o tratamento influenciou a PV. Desta maneira nós acreditamos que os menores valores da PC e PV apresentados pelo GDAC durante o TECP estão relacionados não só à terapia farmacológica mas também ao nível de capacidade funcional aeróbia e às características da DAC e que, o menor valor da PV observado nesse grupo pode também estar relacionado ao número de vasos com estenose remanescente pós tratamento.

Uma forma de quantificar a performance durante o exercício é por meio da avaliação do VO_2 pico, e no presente estudo o menor valor dessa variável observada no GDAC reforça o papel da DAC nas piores respostas encontradas durante o TECP [10], na qual esteve também diretamente relacionada à ineficiência ventilatória observada nesse grupo (maior valor do VE/VCO_2 slope e menor valor do OUES). Maiores valores do VE/VCO_2 slope estão frequentemente relacionados a um pior perfil hemodinâmico pulmonar e ao aumento da ativação dos quimiorreceptores e ergorreceptores, bem como à modulação autonômica e a função cardiovascular diminuídas [7]. Menores valores do OUES indicam que a extração e a utilização do oxigênio estão prejudicadas pois, essa variável está fortemente correlacionada com o VO_2 [3,4,10]. Além disso, observamos no presente estudo que o duplo produto e o pulso de oxigênio foram menores no GDAC em relação ao GC no pico do TECP. O duplo produto tem sido considerado importante parâmetro na avaliação da função ventricular, e altos valores no pico do esforço são comumente relacionados a uma boa função ventricular e ausência de isquemia [33,34]. Em adição, o pulso de oxigênio reflete a quantidade de oxigênio consumida por batimento cardíaco, com isso avalia a eficiência do sistema cardiovascular podendo promover informação prognóstica em pacientes com DAC [35,36].

Outro interessante e novo achado deste estudo foi que sujeitos com menores valores de VO_2 pico apresentaram menores valores dos índices da PC e PV, sendo que esses se

correlacionaram com a classificação funcional aeróbia de acordo com a *AHA* [25]. Um estudo prospectivo recente [37] no qual avaliou a associação entre parâmetros do teste de exercício e todas as causas de mortalidade em pacientes com doença cardiovascular prévia mostrou que uma pior tolerância ao exercício (avaliada por meio do tempo de duração do exercício em relação ao predito) está associada com maior risco de mortalidade. Em nosso estudo transversal nós observamos que os índices da PC e PV foram correlacionados positivamente (correlação moderada e forte, respectivamente) com a classificação funcional aeróbia avaliada por meio da medida do VO_2 pico.

Cohen-Solal et al (2002) [12] avaliaram longitudinalmente (acompanhamento médio de 25 ± 10 meses) 175 pacientes com insuficiência cardíaca na qual foram submetidos a um TECP incremental; os autores mostraram que a PC foi preditora de prognóstico. Além disso, os autores reforçam que particularmente em sujeitos com baixo valor de VO_2 pico e PA sistólica pico, a combinação das respostas dessas variáveis durante o exercício (por meio do índice da PC) fortalece o valor prognóstico do TECP. Similarmente ao estudo prévio, Forman et al (2012) [16] avaliaram o uso prognóstico da PV em um estudo longitudinal (acompanhamento médio de 4 anos) com 875 pacientes com insuficiência cardíaca submetidos a um TECP; os autores mostraram que a PV foi preditora independente de eventos cardíacos, maior do que os índices comumente utilizados no TECP (isto é, o VO_2 pico e o VE/VCO_2 *slope*), e por meio de uma análise multivariada os autores observaram que a PC e PV avaliadas em conjunto promovem um maior poder prognóstico.

Embora as variáveis tradicionais obtidas pelo TECP, como por exemplo o VO_2 , a PA sistólica e o VE/VCO_2 *slope*, refletem a capacidade aeróbia, o controle hemodinâmico e a eficiência ventilatória respectivamente para a produção de dióxido de carbono, a PC e PV são índices que combinam essas variáveis. A PC avalia os componentes central e

periférico do trabalho cardíaco, desta forma ambos promovem importante informação em relação a severidade da doença e prognóstico [12,16,38], já a PV é um índice que combina a avaliação do sistema hemodinâmico com a eficiência ventilatória durante o exercício [16,38].

Recentemente, Borghi-Silva et al (2014) [38] avaliaram a relação entre a PV e as principais variáveis obtidas por meio da ecocardiografia com Doppler em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida; os autores mostraram que menores valores da PV traduzem um fenótipo muito desfavorável caracterizado por um baixo valor de VO_2 e baixa resposta do débito cardíaco.

O presente estudo é do tipo transversal com o objetivo de caracterizar os índices PC e PV em um grupo com DAC sem insuficiência cardíaca tratados por meio de fármacos, angioplastia coronariana ou cirurgia de revascularização do miocárdio. Nossos achados mostraram que os índices da PC e PV estão alterados em pacientes com DAC quando comparado aos de sujeitos saudáveis e estão relacionados não somente à terapia farmacológica mas também ao nível de capacidade funcional aeróbia e as características da DAC. Além disso, os menores valores da PV estão relacionados ao número de vasos com estenose pós tratamento. Assim, estudos futuros são necessários a fim de determinar o uso prognóstico de ambos os índices em pacientes com DAC sem insuficiência cardíaca e assim determinar se ambos os índices atuam de forma semelhante ao que tem sido encontrado em pacientes com insuficiência cardíaca [12,14,16].

Limitações do estudo

Esta investigação é caracterizada pela exploração inicial dos índices da PC e PV em homens com DAC sem insuficiência cardíaca e, como qualquer estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, embora a literatura [12,16,38] indique que os índices da PC

e PV são considerados marcadores de prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca, a natureza transversal e o tamanho amostral relativamente pequeno do presente estudo não nos permite expandir a utilidade prognóstica de ambos os índices. Portanto, avaliações prospectivas adicionais nesta população são necessárias para utilização deste índices como marcadores prognóstico.

Em relação a função cardíaca, o grupo DAC foi caracterizado somente pela fração de ejeção ventricular esquerda pois 50% da amostra foi avaliada por ventriculografia e 50% por ecocardiograma. Mulheres não foram incluídas nesse estudo pois a faixa etária selecionada poderia incluir tanto mulheres com ciclo menstrual regular (com e sem uso de anticoncepcionais), como mulheres na fase pós-menopausa (com e sem uso de terapia de reposição hormonal) e essas diferenças poderiam influenciar nossos resultados [39,40]. Embora a terapia farmacológica utilizada para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica na população com DAC do presente estudo, dentre elas os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os diuréticos e betabloqueadores, possam ter influenciado nos menores valores dos índices da PC e PV presente no GDAC deste estudo, bem como nos outros índices obtidos por meio do TECP, a cessação desses medicamentos não seria possível uma vez que essa terapia é considerada mandatória para alguns pacientes [30,31]; estudos futuros incluindo um grupo controle composto de sujeitos com hipertensão arterial sistêmica mas sem DAC (com terapia farmacológica similar dos sujeitos com DAC do presente estudo) poderia eliminar a possível influência desses fármacos nas variáveis estudadas.

3.5. CONCLUSÕES

Os índices da PC e PV apresentaram-se menores em homens com DAC sem insuficiência cardíaca tratados por meio de fármacos, angioplastia coronariana ou cirurgia

de revascularização do miocárdio em relação ao GC, mostrando uma pior resposta de função cardiopulmonar nessa população com DAC. Desta maneira, tanto a PC quanto a PV podem ter valor na triagem desta população, na avaliação da significância funcional da doença, na tolerância ao exercício e consequentemente auxiliar na prescrição do treinamento físico, sendo utilizadas individualmente ou complementarmente à outros índices derivados do TECP. Futuras investigações são necessárias a fim de avaliar se os valores da PC e PV mais baixos observados no presente estudo são relacionados apenas à DAC ou ao uso de terapia farmacológica e, também verificar o valor prognóstico desses índices nesta população de homens com DAC.

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), São Paulo/SP/Brasil (Processo: 2010/52070-4), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasília/DF/Brasil e Conselho nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasília/DF/Brasil (Processo: 483945/2007-2).

Agradecimentos: Os autores agradecem aos pacientes pelo esforço, entusiasmo e cooperação durante o período de coleta e aos médicos Sérgio Luiz Berti e João Orávio de Freitas Jr. pelo suporte com os pacientes da sessão hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos/SP/Brasil. Adicionalmente, agradecemos à médica Isabela Arruda Verzola Aniceto pela realização das avaliações clínicas dos voluntários.

3.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(2):211-77.
2. Sun XG, Hansen EJ, Garatachea N, Storer TW, Wasserman K. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(11):1443-8.
3. Baba R, Nagashima M, Masahiko G, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen uptake efficiency slope: A new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *JAAC.* 1996; 28(6):1567-72.
4. Baba R, Kubo N, Morotome Y, Iwagaki S. Reproducibility of the oxygen uptake efficiency slope in normal healthy subjects. *J Sports Med Phys Fitness.* 1999; 39(3):202-6.
5. Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO₂ slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003; 10(6):463-8.
6. Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M, Nellens P, Andries E, Vanderheyden M. Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. *Am Heart J.* 2005; 149(1):175-80.
7. Arena R, Myers J, Hsu L, Peberdy MA, Pinkstaff S, Bensimhon D, Chase P, et al. The minute ventilation/carbon dioxide production slope is prognostically superior to the oxygen uptake efficiency slope. *J Card Fail.* 2007; 13(6):462-9.
8. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev.* 2008; 13(2):245-69.

9. Tsurugaya H, Adachi H, Kurabayashi M, Ohshima S, Taniguchi K. Prognostic impact of ventilatory efficiency in heart disease patients with preserved exercise tolerance. *Circ J*. 2006; 70(10):1332-6.
10. Van de Veire NR, Van Laethem C, Philippé J, De Winter O, De Backer G, Vanderheyden M, et al. VE/VCO₂ slope and oxygen uptake efficiency slope in patients with coronary artery disease and intermediate peakVO₂. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006; 13(6):916-23.
11. Baba R, Tsuyuki K, Yano H, Ninomiya K, Ebine K. Robustness of the oxygen uptake efficiency slope to exercise intensity in patients with coronary artery disease. *Nagoya J Med Sci*. 2010; 72(1-2):83-9.
12. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A noninvasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002; 23(10):806-14.
13. Giardini A, Specchia S, Berton E, Sangiorgi D, Coutsoumbas G, Gargiulo G, et al. Strong and independent prognostic value of peak circulatory power in adults with congenital heart disease. *Am Heart J*. 2007; 154(3):441-7.
14. Jaussaud J, Blanc P, Derval N, Bordachar P, Courregelongue M, Roudaut R, et al. Ventilatory response and peak circulatory power: new functional markers of response after cardiac resynchronization therapy. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010; 103(3):184-91.
15. Madan N, Beachler L, Konstantinopoulos P, Worley S, Sun Z, Latson LA. Peak circulatory power as an indicator of clinical status in children after Fontan procedure. *Pediatr Cardiol*. 2010; 31(8):1203-8.
16. Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, et al. A novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012; 5(5):621-6.

17. Baecke JAH, Burema J, Frijters JER. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.* 1982; 36(5) :936-42.
18. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J.* 1973; 85(4):546–62.
19. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982; 14(5):377–81.
20. Neves LMT, Karsten M, Neves VR, Beltrame T, Borghi-Silva A, Catai AM. Relationship between inspiratory muscle capacity and peak exercise. *Heart Lung.* 2012; 41(2):137-45.
21. Neves LMT, Karsten M, Neves VR, Beltrame T, Borghi-Silva A, Catai AM. Respiratory muscle endurance is limited by lower ventilatory efficiency in post-myocardial infarction patients. *Braz J Phys Ther.* 2014; 18(1):1-8.
22. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Kouidi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16(3):249-67.
23. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 122(2):191-225.
24. Higa MN, Silva E, Neves VF, Catai AM, Gallo L Jr, Silva de Sá MF. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40(4):501-8.

25. The Committee on Exercise, American Heart Association. Exercise testing and training of apparently healthy individuals: a handbook for physicians. American Heart Association, Nova Iorque; 1972, 40p.
26. Woo JS, Derleth C, Stratton JR, Levy WC. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(5):1049-57.
27. Simões RP, Bonjorno JC Jr, Beltrame T, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A. Slower heart rate and oxygen consumption kinetic responses in the on- and off-transient during a discontinuous incremental exercise: effects of aging. *Braz J Phys Ther.* 2013; 17(1):69-76.
28. Vanhecke TE, Franklin BA, Miller WM, deJong AT, Coleman CJ, McCullough PA. Cardiorespiratory fitness and sedentary lifestyle in the morbidly obese. *Clin Cardiol.* 2009; 32(3):121-4.
29. Castello-Simões V, Polaquini Simões R, Beltrame T, Bassi D, Catai AM, Arena R, et al. Effects of aerobic exercise training on variability and heart rate kinetic during submaximal exercise after gastric bypass surgery-a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil.* 2013; 35(4):334-42.
30. Tabet JY, Meurin P, Ben Driss AB, Thabut G, Weber H, Renaud N, et al. Determination of exercise training heart rate in patients on B-blockers after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006; 13(4):538-43.
31. Giallauria F, Galizia G, Lucci R, D'Agostino M, Vitelli A, Maresca L, et al. Favourable effects of exercise-based Cardiac Rehabilitation after acute myocardial infarction on left atrial remodeling. *Int J Cardiol.* 2010; 136(3):300-6.
32. Fallahi B, Beiki D, Akbarpour S, Gholamrezanezhad A, Fard-Esfahani A, Akhzari F, et al. Withholding or continuing beta-blocker treatment before dipyridamole myocardial perfusion imaging for the diagnosis of coronary artery disease? A randomized clinical trial. *Daru.* 2013; 21(1):8.

33. Gobel FL, Nordstron LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation*. 1978; 57(3):549-56.
34. Fornitano LD, Godoy MF. Increased rate-pressure product as predictor for the absence of significant obstructive coronary artery disease in patients with positive exercise test. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86(2):138-44.
35. Patterson RP, Remole WD. The response of the oxygen pulse during a stress test in patients with coronary artery disease. *Cardiology*. 1981; 67(1):52-62.
36. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen JT, Lakka TA, Rauramaa R. Peak oxygen pulse during exercise as a predictor for coronary heart disease and all cause death. *Heart*. 2006; 92(9): 1219-24.
37. Dhoble A, Lahr BD, Allison TG, Kopecky SL. Cardiopulmonary fitness and heart rate recovery as predictors of mortality in a referral population. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(2): e000559.
38. Borghi-Silva A, Labate V, Arena R, Bandera F, Generati G, Pellegrino M, Alfonzetti E, Guazzi. Exercise ventilatory power in heart failure patients: functional phenotypes definition by combining cardiopulmonary exercise testing with stress echocardiography. *Int J Cardiol*. 2014; 176(3):1348-9.
39. Neves VF, Silva de Sá MF, Gallo L Jr, Catai AM, Martins LE, Crescêncio JC, et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(4):491-9.
40. Perseguini NM, de Medeiros Takahashi AC, Milan JC, dos Santos PR, Neves VF, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiac autonomic modulation. *Clin Aut Res*. 2014; 24(2):63-70.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS

FUTUROS

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

Os estudos apresentados nesta tese trouxeram importantes achados relacionados a interação das respostas dos sistemas cardiovascular, pulmonar e musculoesquelético de pacientes com DAC durante o exercício físico, preenchendo algumas lacunas encontradas na literatura:

- Mostramos que a LFE esteve presente em pacientes com IM (independente da fase em que se encontram, i.é, IM recente ou tardio) durante o exercício físico de moderada e alta intensidade, diferentemente dos pacientes com DAC estável e do grupo saudável que apresentaram LFE somente na alta intensidade do exercício; este achado sugere que as consequências do IM tornaram-se responsáveis por essa limitação ventilatória presente desde a intensidade moderada do exercício. Diante do exposto, torna-se extremamente importante a inclusão destes pacientes em um programa de reabilitação cardíaca para reduzir os efeitos deletérios da progressão da doença.

- Adicionalmente, mostramos que os índices da PC e PV obtidos por meio do TECP estão reduzidos em pacientes com DAC e correlacionaram-se com a capacidade funcional aeróbia. Desta forma, tanto a PC quanto a PV podem ter importante papel na avaliação da doença cardiovascular e da tolerância ao esforço e conseqüentemente na prescrição do exercício físico, podendo ser utilizadas individualmente ou de forma complementar à outros índices oriundos do TECP.

Como desdobramento futuro do presente trabalho, será elaborado mais um manuscrito que terá como principal objetivo avaliar a eficiência ventilatória tanto para o consumo de oxigênio como para a produção de dióxido de carbono (por meio do OUES e VE/VCO_2 slope, respectivamente) em pacientes com DAC estável e em pacientes com IM recente e crônico e, comparar essas respostas com as de indivíduos saudáveis. Assim, com esse último manuscrito, teremos uma abordagem complementar das principais variáveis

obtidas por meio do teste cardiopulmonar em pacientes com DAC com e sem IM (em diferentes fases).

5. APÊNDICES

APÊNDICE A

Comprovante de submissão do Estudo I ao BMC Cardiovascular Disorders
*Alterations in Expiratory Flow Limitation at Different Exercise Intensities in Patients with
coronary Artery Disease With and Without Myocardial Infarction.*

Assunto:	1813984947158073 Alterations in expiratory flow limitation at different exercise intensities in patients with coronary artery disease with and without myocardial infarction
De:	BioMed Central Editorial (editorial@biomedcentral.com)
Para:	vivica_castello@yahoo.com.br;
Cc:	vivica_castello@yahoo.com.br; vivica_castello@yahoo.com.br; marlus70@gmail.com; vi_torinha@yahoo.com.br; rpssimoes@yahoo.com.br; esters@ufscar.br; nayaratamburus@hotmail.com; rarena70@gmail.com; audrey@ufscar.br; mcatai@ufscar.br;
Data:	Sábado, 24 de Janeiro de 2015 14:07

Dear Dr Castello Simões

Thank you for submitting your article. This acknowledgement and any queries below are for the contact author. This e-mail has also been copied to each author on the paper, as well as the person submitting. Please bear in mind that all queries regarding the paper should be made through the contact author.

A pdf file has been generated from your submitted manuscript and figures. We would be most grateful if you could check this file and let us know if any aspect is missing or incorrect. Any additional files you uploaded will also be sent in their original format for review.

If the PDF does not contain the comments which you uploaded, please upload the cover letter again, click "Continue" at the bottom of the page, and then proceed with the manuscript submission again. If the letter will not upload, please send a copy to editorial@biomedcentral.com.

The submitting author can check on the status of the manuscript at any time by logging into 'My BioMed Central' (<http://www.biomedcentral.com/my>).

In the meantime, if you have any queries about the manuscript you may contact us on editorial@biomedcentral.com. We would also welcome feedback about the online submission process.

Best wishes,

The BMC Cardiovascular Disorders Editorial Team

Tel: +44 (0) 20 3192 2013

e-mail: editorial@biomedcentral.com

Web: <http://www.biomedcentral.com/>

Alterations in Expiratory Flow Limitation at Different Exercise Intensities in Patients with Coronary Artery Disease With and Without Myocardial Infarction

Viviane Castello-Simões¹, Marlus Karsten^{1,2}, Vinicius Minatel¹, Rodrigo Polaquini Simões¹, Ester Silva¹, Nayara Yamada Tamburús¹, Ross Arena³, Audrey Borghi-Silva¹, Aparecida Maria Catai¹.

¹Department of Physical Therapy, Cardiovascular Physiotherapy Laboratory, Nucleus of Research in Physical Exercise, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil.

²Department of Physical Therapy, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

³Department of Physical Therapy and Integrative Physiology Laboratory, College of Applied Health Sciences, University of Illinois Chicago, Chicago, Illinois, United States of America.

Corresponding author:

E-mail: mcatai@ufscar.br

ABSTRACT

Background: Expiratory flow limitation during moderate intensity exercise is present in patients with myocardial infarction (MI), whereas in healthy subjects expiratory flow limitation occurs only at a high intensity. However, it is unclear whether this ventilatory limitation is present following MI or already manifests in those with stable coronary artery disease, which is the focus of present study.

Methods: Forty-one men aged 40-65 years were allocated into: 1) stable coronary artery disease group (n=9); 2) recent myocardial infarction group (n=8); 3) late myocardial infarction group (n=12); and 4) healthy control group (n=12). All subjects underwent two cardiopulmonary exercise testing at constant workload (moderate and high intensity) and expiratory flow limitation was evaluated by flow-volume loops at the end of each exercise workload.

Results: During moderate intensity exercise the recent myocardial infarction and late myocardial infarction groups presented with a significantly higher number of subjects with expiratory flow limitation compared to the apparently healthy group, while no significant difference was observed among groups at high intensity exercise. Regarding the degree of expiratory flow limitation, the recent myocardial infarction and late myocardial infarction groups showed significantly higher values at moderate intensity exercise when compared to the apparently healthy group. At high intensity exercise, significantly higher values for the degree of expiratory flow limitation were observed only in the late myocardial infarction group compared to the apparently healthy group.

Conclusion: An expiratory flow limitation was only present in myocardial groups (recent and late) during moderate intensity exercise, whereas at high intensity exercise all groups presented expiratory flow limitation. Thus, a ventilatory limitation at moderate intensity

exercise was observed in both myocardial groups and may be linked to the consequences of event and not to coronary artery disease.

APÊNDICE B

Comprovante de aprovação do Estudo II para publicação no periódico Arquivos

Brasileiros de Cardiologia

Circulatory and ventilatory power: characterization in patients with myocardial infarction.



Utilidade Pública Federal
(Dec. 45.342 de 27/jan/1999)

Departamento de
Cardiologia da AMB

DIRETORIA (edição 2014/2015)

Presidente

ANGELO AMATO V. DE PAOLA

Vice-presidente

SERGIO TAVARES MONTENEGRO

Presidente-eleito

MARCUS VINICIUS BOLIVAR GALACHIAS

Diretor Financeiro

JACOB ATJE

Diretora Científica

MARIA DA CONSOLAÇÃO VIEIRA MOREIRA

Diretor Administrativo

EMILIO CESAR ZILLI

Diretor de Qualidade

Assistencial

PEDRO FERREIRA DE ALBUQUERQUE

Diretor de Comunicação

MAURICIO BATISTA NUNES

Diretor de Tecnologia

da Informação

JOSÉ CARLOS MOURO KIRCE

Diretor de Relações

Governamentais

LUIZ CESAR NAZARIO SCALA

Diretor de Relações com

Estaduais e Regionais

ABRAHÃO ARIUNF NETO

Diretor de Promoção de Saúde

Cardiovascular - SBC/FUNCOR

CARLOS COSTA MAGALHÃES

Diretor de Departamentos

Especializados

JORGE EDUARDO ASSEF

Diretora de Pesquisa

FERNANDA MARCIANO CONSOLINI

COLIMBO

Editor-chefe dos Arquivos

Brasileiros de Cardiologia

LUIZ FELIPE P. MOREIRA

Rio de Janeiro

Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar

Centro - 20020-907

Rio de Janeiro / RJ - Brasil

Tel.: 55 21 3478-2100

Fax: 55 21 3478-2796

Caixa Postal: 1594 / CEP: 20001-900

Rio de Janeiro / RJ / 01038

São Paulo

Alameda Santos, 705 - 11º andar

Cerqueira César - 01419-001

São Paulo / SP - Brasil

Tel.: 55 11 3471-5500

Fax: 55 11 3471-5504

sbc@cardiol.br

www.cardiol.br



SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Luiz Felipe P. Moreira
Editor-Chefe

Rio de Janeiro, 20 de fevereiro de 2015.

DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que o artigo *Circulatory and ventilatory power: characterization in patients with coronary artery disease*, de autoria da Dra. Viviane Castello Simões, foi aprovado para publicação nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* no dia 23 de janeiro de 2015 e deverá ser publicado oportunamente.

Cordialmente,

Luiz Felipe P. Moreira
Editor-Chefe dos Arquivos
Brasileiros de Cardiologia

Circulatory and ventilatory power: characterization in patients with coronary artery disease

Viviane Castello-Simões¹, Vinicius Minatel¹, Marlus Karsten^{1,2}, Rodrigo Polaquini Simões¹, Natália Maria Perseguini¹, Juliana Cristina Milan¹, Ross Arena³, Laura Maria Tomazi Neves¹, Audrey Borghi-Silva¹, Aparecida Maria Catai¹.

¹Department of Physical Therapy, Cardiovascular Physiotherapy Laboratory, Nucleus of Research in Physical Exercise, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil.

²Department of Physical Therapy, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

³Department of Physical Therapy and Integrative Physiology Laboratory, College of Applied Health Sciences, University of Illinois Chicago, Chicago, Illinois, United States of America.

Corresponding author:

E-mail: mcatai@ufscar.br

ABSTRACT

Background: The indices circulatory (CP) and ventilatory power (VP) have been used for the clinical evaluation of patients with heart failure, but no study has evaluated these indices in patients with coronary artery disease (CAD).

Objective: Characterize both indices in patients with CAD compared to healthy.

Methods: Eighty-seven men [CAD group = 42 subjects and healthy control group (CG) = 45 subjects] aged 40-65 years were included. CPX was performed on a treadmill and the following measures were obtained: 1) peak oxygen consumption (VO_2), 2) peak heart rate (HR), 3) peak blood pressure (BP), 4) peak rate-pressure product (peak systolic BP x peak HR), 5) peak oxygen pulse = (peak VO_2 /peak HR), 6) the oxygen uptake efficiency (OUES), 7) the carbon dioxide production efficiency (VE/VCO_2 slope), 8) CP (peak VO_2 x peak systolic BP) and 9) VP (peak systolic BP/ VE/VCO_2 slope).

Results: The CAD group had significantly lower values for peak VO_2 ($p < 0.001$), peak HR ($p < 0.001$), peak systolic BP ($p < 0.001$), peak rate-pressure product ($p < 0.001$), peak oxygen pulse ($p = 0.008$), the OUES ($p < 0.001$), CP ($p < 0.001$) and VP ($p < 0.001$) and significantly higher values for peak diastolic BP ($p = 0.004$) and the VE/VCO_2 slope ($p < 0.001$) compared to the CG. Stepwise regression analysis showed that CP was influenced by the group ($R^2 = 0.44$, $p < 0.001$) and VP was influenced both by group and by number of vessels with stenosis after treatment (interaction effects: $R^2 = 0.46$, $p < 0.001$).

Conclusion: The indices CP and VP were lower in men with CAD compared to healthy controls.

APÊNDICE C

(Termo de Consentimento Livre e Esclarecido)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa intitulado “LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA E EFICIÊNCIA CARDIORRESPIRATÓRIA DE PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA”. Este projeto de pesquisa envolverá pacientes com doença cardíaca (com e sem infarto do miocárdio) encaminhados por alguns médicos cardiologistas da cidade de São Carlos/SP/Brasil, bem como indivíduos saudáveis de uma base de dados do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, do Departamento de Fisioterapia da UFSCar.

Os objetivos deste estudo são: avaliar a limitação ventilatória e a eficiência cardiorrespiratória durante o exercício de indivíduos com doença arterial coronariana estável e comparar com indivíduos que sofreram infarto do miocárdio e indivíduos saudáveis.

Sua participação nesta pesquisa será realizada em quatro dias não consecutivos e consistirá de: realização de uma avaliação inicial feita por um fisioterapeuta (avaliação postural, teste de força muscular respiratória; e aplicação de dois questionários para avaliação do seu nível de atividade física). Após essa avaliação você será submetido à avaliação clínica, que será realizada por uma cardiologista, constando de: ausculta pulmonar e cardíaca, eletrocardiograma em repouso e um teste de exercício máximo em esteira para identificar qualquer manifestação de intolerância ao exercício que contra-indique sua participação nesta pesquisa. Os riscos que podem haver durante a realização dessa avaliação são: dor no peito, falta de ar, suor intenso, tontura, “vista embaçada”, náuseas, dores nas pernas e aumento excessivo ou falta de aumento da pressão arterial e frequência cardíaca durante o exercício. Tais sinais e/ou sintomas servirão como critérios para a interrupção do exercício pois podem caracterizar alterações cardiorrespiratórias que podem contra-indicar sua participação na pesquisa. Caso seja percebida alguma alteração, a cardiologista lhe informará e serão tomadas as devidas providências quanto ao seu tratamento. Após essa avaliação clínica, você realizará uma série de testes funcionais não invasivos (ou seja, não serão usadas agulhas para perfurar veias ou qualquer outra parte do seu corpo) no Núcleo de Pesquisa em exercício Físico (NUPEF)/ Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, do Departamento de Fisioterapia da UFSCar, sendo eles: teste de exercício cardiopulmonar (realizado em esteira, com aumento da velocidade e inclinação e uso de máscara para a coleta de gases da sua respiração) e no último dia serão realizados testes de carga constante (também realizados na esteira, com velocidade e inclinação constantes e com uso da mesma máscara do teste anterior). Durante todo o período de participação, você será acompanhado por uma equipe de fisioterapeutas aptos a aplicação dos testes de exercício. Caso você apresente algum sinal ou sintoma,

semelhante ao descrito acima, o exercício será interrompido e você será encaminhado para reavaliação cardiológica. Os benefícios que terá participando deste projeto incluem: avaliar detalhadamente o funcionamento atual do seu coração e pulmão; a maneira como eles são capazes de se adaptar ao exercício físico; avaliar doença cardíaca silenciosa; ter orientação sobre os níveis de atividade física que poderá realizar.

Todas as informações obtidas durante as avaliações serão mantidas em sigilo, no entanto, poderão ser utilizadas para fins científicos, sem que você precise ser identificado.

Você tem a garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, e de outras situações relacionadas com a pesquisa. Além disso, os pesquisadores responsáveis se comprometem a lhe fornecer informações atualizadas sobre o estudo, mesmo que isso possa afetar a sua vontade em continuar participando da pesquisa.

Durante qualquer momento você pode desistir de participar da pesquisa sem que isso traga nenhum tipo de penalidade ou prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição, mantendo-se o comprometimento do pesquisador para eventuais necessidades. Você receberá uma cópia deste documento, e poderá se comunicar com os pesquisadores responsáveis pela pesquisa no qual consta o telefone e e-mail.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar. O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, localizada na Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil. Fone (16) 3351-8110. Endereço eletrônico: cephumanos@power.ufscar.br

São Carlos, ____ de _____ de _____.

Assinatura do voluntário (a)

Prof.^a Dr.^a Aparecida Maria Catai
Responsável pelo Laboratório Fisioterapia
Cardiovascular/NUPEF/- UFSCar
e-mail: mcatai@ufscar.br
(16) 3351-8705

Viviane Castello Simões
Pesquisadora responsável
e-mail: vivica_castello@yahoo.com.br
(16) 3351-8705

ANEXO A

**Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de
São Carlos (350/2007)**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

Via Washington Luís, Km. 235 - Caixa Postal 676

Fones: (016) 3351.8109 / 3351.8110

Fax: (016) 3361.3176

CEP 13560-970 - São Carlos - SP - Brasil

propg@power.ufscar.br - <http://www.propg.ufscar.br/>

CAAE 0104.0.135.000-07

Título do Projeto: Avaliação cardiorrespiratória e da variabilidade da frequência cardíaca de pacientes com infarto do miocárdio submetidos a intervenção fisioterapêutica na fase II da reabilitação cardiovascular

Classificação: Grupo III

Pesquisadores (as): Marlus Karsten, Profa. Dra. Aparecida Maria Catai (orientadora)

Parecer Nº. 350/2007

1. Normas a serem seguidas

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ___/___/___ e ao término do estudo.

2. Avaliação do projeto

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar) analisou o projeto de pesquisa acima identificado e considerando os pareceres do relator e do revisor DELIBEROU: A proposta de estudo apresentada atende às exigências éticas e científicas fundamentais previstas na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

3. Conclusão:

Projeto aprovado

São Carlos, 12 de dezembro de 2007.

p/ Maria Isabel R. Bretts
Profa. Dra. Cristina Paiva de Sousa
Coordenadora do CEP/UFSCar

ANEXO B

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de

São Carlos (180/2012)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
 Via Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676
 CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil
 Fones: (016) 3351-8028 Fax (016) 3351-8025 Telex 162369 - SCUF - BR
cephumanos@power.ufscar.br
<http://www.propq.ufscar.br>

Parecer Nº. 180/2012

Título do projeto: Limitação ventilatória e eficiência cardiorrespiratória de pacientes com doença arterial coronariana

Pesquisador Responsável: VIVIANE CASTELLO

CAAE: 0338.0.135.000-11

RESUMO DO PROJETO

Ineficiência ventilatória e limitação ao fluxo expiratório (LFE) durante o exercício dinâmico foram encontradas em pacientes com infarto do miocárdio recente (IM). No entanto, não se sabe se estas alterações ocorrem em pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC) sem IM com função ventricular e pulmonar preservadas. Objetivos do estudo: avaliar se indivíduos portadores de DAC mesmo sem IM já têm LFE e ineficiência da ventilação durante o exercício dinâmico comparado àqueles que sofreram IM recente e com indivíduos saudáveis. Desenho do estudo: estudo observacional, descritivo e de corte transversal. População: adultos de ambos os gêneros, na faixa etária entre 45 e 65 anos, divididos em três grupos: grupo DAC infartado (GIM), grupo DAC sem IM (GDAC) e grupo saudável (GS). Métodos: os participantes serão submetidos a um teste de força muscular respiratória, teste de exercício cardiopulmonar e teste de exercício de carga constante (TECC), sendo que neste último teste a LFE será avaliada por meio da comparação das alças fluxo-volume corrente (AFV) durante o exercício, obtidas após a realização de manobras de capacidade inspiratória, com a máxima AFV medida antes de cada TECC. Resultados esperados: responder questionamentos relacionados às alterações da função respiratória e eficiência ventilatória durante o exercício dinâmico em indivíduos portadores de DAC sem IM que ainda não foram estudadas previamente. Esses aspectos poderão contribuir com profissionais de saúde envolvidos na reabilitação cardiovascular, levando a uma prescrição de exercícios mais eficaz para atenuar essas limitações.

Riscos e Benefícios

O plano de estudo, bem como os procedimentos a serem executados neste projeto, não evidenciam prejuízos que possam ser deletérios aos voluntários. Em relação aos benefícios do referido projeto, pode-se dizer que: os voluntários voluntárias serão submetidas a uma avaliação clínica a partir de anamnese, exames físicos, espirometria e teste ergométrico clínico na presença de um cardiologista, todos com finalidades diagnósticas, o que minimizará a possibilidade de intercorrências clínicas. Os exames terão como objetivo detectar alterações cardíacas que inviabilizem a participação segura dos mesmos na pesquisa. Na presença de qualquer intercorrência, os voluntários serão encaminhados para acompanhamento médico especializado.

Quanto aos riscos, os voluntários realizarão teste ergométrico clínico e estarão sujeitos a riscos ligados à sua execução como: tontura, turvação visual, náuseas, dor, cansaço, fadiga e respostas inadequadas de pressão arterial e frequência cardíaca. Porém esses riscos serão minimizados, já que o teste será realizado na presença de um cardiologista e de equipe responsável pela pesquisa, sendo que os locais de execução dos testes (Unidade Saúde Escola e NUPEF) são providos de material necessário em caso de intercorrência clínica cardiovascular durante atividades de esforço.

CRONOGRAMA E ORÇAMENTO – Adequados.

RECRUTAMENTO - A seleção dos pacientes do GIM e GDAC será realizada através do encaminhamento de alguns médicos cardiologistas da cidade de São Carlos. Já os voluntários saudáveis serão triados através de uma base de dados presente no Núcleo de Pesquisa em exercício Físico/ Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, do Departamento de Fisioterapia da UFSCar.

TCLE - A segunda versão do TCLE atende ao que se espera deste documento.

Parecer



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS

Via Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676

CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil

Fones: (016) 3351-8028 Fax (016) 3351-8025 Telex 162369 - SCUF - BR

cephumanos@power.ufscar.br

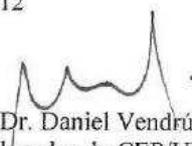
<http://www.propq.ufscar.br>

O projeto atende a Resolução 196/96. **Aprovado.**

Normas a serem seguidas

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE– apondo sua assinatura na última página do referido Termo.
- O pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE– apondo sua assinatura na última página do referido Termo.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente dentro de 1 (um) ano a partir desta dada e ao término do estudo.

São Carlos, 02 de maio 2012



Prof. Dr. Daniel Vendruscolo
Coordenador do CEP/UFSCar