



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

MARIANA DE OLIVEIRA GOIS

**INFLUÊNCIA DE DIFERENTES POSTURAS NA
SENSIBILIDADE BARORREFLEXA E NAS RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES AO EXERCÍCIO ISOMÉTRICO
EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA**

São Carlos

2016

MARIANA DE OLIVEIRA GOIS

**INFLUÊNCIA DE DIFERENTES POSTURAS NA
SENSIBILIDADE BARORREFLEXA E NAS RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES AO EXERCÍCIO ISOMÉTRICO
EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA**

Tese 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: Profa. Dra. Aparecida Maria Catai

São Carlos

2016

Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da Biblioteca Comunitária UFSCar
Processamento Técnico
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

G616id Gois, Mariana de Oliveira
Influência de diferentes posturas na
sensibilidade barorreflexa e nas respostas
cardiovasculares ao exercício isométrico em pacientes
com doença arterial coronariana / Mariana de Oliveira
Gois. -- São Carlos : UFSCar, 2017.
103 p.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São
Carlos, 2016.

1. Coronariopatia. 2. Sistema nervoso autônomo. 3.
Sistema cardiovascular. 4. Exercício isométrico. 5.
Barroreflexo. I. Título.

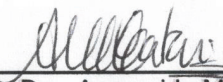


UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS


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

Folha de Aprovação

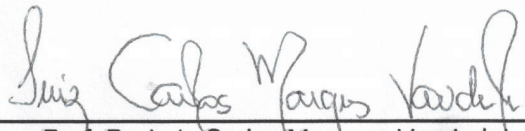
Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado da candidata Mariana de Oliveira Gois, realizada em 23/03/2016:



Prof.ª. Dra. Aparecida Maria Catai
UFSCar



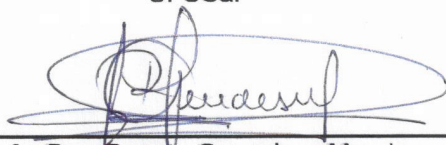
Prof.ª. Dra. Vera Lucia dos Santos Alves
FCMSC-SP



Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei
UNESP



Prof.ª. Dra. Ramona Cabiddu
UFSCar



Prof.ª. Dra. Renata Gonçalves Mendes
UFSCar

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular - Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, em colaboração com o *Laboratorio di Modellistica di Sistemi Complessi, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute e IRCCS Policlinico San Donato, Università degli Studi di Milano/Itália*.

Projeto desenvolvido com apoio CAPES (bolsa de doutorado), CAPES/PVE (bolsa de doutorado no exterior – Processo 99999.009325/2014-00), CAPES/PVE (auxílio financeiro – Processo 23038.007721/2013-41) e FAPESP (Processo 2010/52070-4).

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, meus eternos exemplos de vida, pelo apoio infindável nesses dez
anos de estudo.

AGRADECIMENTOS

À Deus por sempre acalmar meu coração e me ajudar a seguir em frente todos os dias.

Aos meus pais, Agenor Junior e Maria Aparecida, por estarem sempre ao meu lado. Obrigado pela companheirismo, amor, respeito e pelo apoio infindável de sempre. Vocês são e serão os meus eternos exemplos de vida.

À minha orientadora, Aparecida Maria Catai, obrigado pela oportunidade, por me receber com muita disposição e alegria. Obrigado pela confiança e por todos os ensinamentos prestados nesses quatro anos. Obrigado por ser essa pessoa amiga, honesta e “mãezona” e nos ensinar sempre a ver o lado bom das coisas e a trabalhar sempre com alegria.

À todos os integrantes do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular e Fisioterapia Cardiopulmonar por todos os dias de trabalho, angústias e risadas juntos. À Renata Gonçalves por nos alimentar e orar por nós todos os dias. Em especial à Patrícia Rehder por todo companheirismo e pela amizade e ao Vinicius Minatel por toda solicitude e ajuda prestada, pela amizade, pelo companheirismo e por todas as risadas juntos. Foi ótimo conviver com vocês durante esses anos.

Ao meu amigo e parceiro Rodrigo Polaquini Simões. Agradeço a Deus por me enviar uma pessoa como você para trabalhar comigo. Obrigado pelo companheirismo e amizade, por me ajudar nos momentos difíceis, por todas as coletas e análise de dados juntos e por todas as suas contribuições tanto pessoais como profissionais.

Ao professor Alberto Porta, por me receber na Itália. Obrigado pela convivência e ensinamentos prestados nesse período.

Aos professores Carlos Marcelo Pastre e Luiz Carlos Marques Vanderlei que, apesar da distância, continuam sendo meu ponto de referência como educadores e pesquisadores.

Às cardiologistas Isabela Arruda Verzola Aniceto e a Profa. Dra. Meliza Goi Roscani por ajudar nos testes ergométricos dos voluntários.

Ao Prof. Dr. Humberto Sadanobu Hirakawa pela avaliação do ultrassom dos voluntários.

Aos meus voluntários, pela disponibilidade e paciência em nos ajudar, sem vocês este trabalho não aconteceria.

Às minhas velhas amigas Fernanda Assen, Jussara Castro, Samanda Fornazieiro, Leticia Garrido, Michele Araújo, Patrícia Raquel, Larissa Simonetti por estarem sempre ao meu lado, independente da situação. Obrigado pela amizade.

Às minhas novas amigas, porém não menos importantes, Ivanize Masseli, Vandeni Kunz, Beatrice De Maria e Clara Terranova, obrigado pela convivência e amizade. Em especial à Bea e à Clara pela tão agradável companhia enquanto estive em Milão.

À amiga Michele Andrade, pela amizade e companheirismo e principalmente pelo melhor presente que já recebi, meu afilhado Vicente.

Ao voleibol da Universidade Federal de São Carlos (voleitão) que me recebeu de braços abertos e me proporcionou momentos muito felizes.

À agência de fomento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

Aos professores Renata Gonçalves Mendes, Ramona Cabiddu, Vera Lúcia dos Santos Alves e Luiz Carlos Marques Vanderlei pelo aceite e disponibilidade de vir a São Carlos e trazerem suas importantes contribuições a este trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

α_{CL} : estimativa da sensibilidade barorreflexa calculada pelo modelo baseado em circuito fechado

α_{TF} : estimativa da sensibilidade barorreflexa calculada pela função de transferência

α_{PS} : estimativa da sensibilidade barorreflexa calculada pela análise espectral

α_{SEQ} : estimativa da sensibilidade barorreflexa calculada pelo método da sequência

AF: banda de alta frequência

BF: banda de baixa frequência

CV: cardiovascular

CVM: contração voluntária máxima

DAC: doença arterial coronariana

DAC-DM: doença arterial coronariana com diabetes tipo 2

DC: débito cardíaco

DM: diabetes tipo 2

ECG: eletrocardiograma

EMI: espessamento da camada média-íntima da artéria carótida

FC: frequência cardíaca

HDL: lipídio de alta densidade

HG: handgrip

IAM: infarto agudo do miocárdio

IMC: índice de massa corporal

LDL: lipídio de baixa densidade

ORTO: posição ortostática

PA: pressão arterial

PAD: pressão arterial diastólica

PAS: pressão arterial sistólica

PC: período cardíaco

REC1: recuperação no 1º minuto

REC9: recuperação no 9º minuto

RESP: respiração

RVP: resistência vascular periférica

SAU: saudáveis

SENT: posição sentada

SNA: sistema nervoso autonômico

SBR: sensibilidade barorreflexa

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ESTUDO I:

Figura 1. Imagem do bulbo carotídeo e artéria carótida comum.....	33
Figura 2. Imagem de ultrassonografia da camada média-íntima da artéria carótida comum.....	34
Figura 3. Ilustração da captação do eletrocardiograma, pressão arterial e respiração.....	35
Figura 4. Ilustração da detecção das ondas R no eletrocardiograma e da máxima pressão arterial sistólica dentro do período cardíaco.....	36
Figura 5. Índices da sensibilidade barorreflexa dos grupos SAU, DAC e DAC-DM na posições supina (SUP) e ortostática (ORTO).....	43
Figura 6. Espessamento da camada media-intima (EMI) da artéria carótida direita e esquerda.....	44

ESTUDO II:

Figura 1. Ilustração da captação do eletrocardiograma, pressão arterial e respiração.....	59
Figura 2. Ilustração do posicionamento corporal na realização do protocolo de <i>handgrip</i>	60
Figura 3. Desenho experimental do protocolo de exercício isométrico.....	61
Figura 4. Ilustração do <i>feedback</i> visual na realização do protocolo de <i>handgrip</i>	62
Figura 5. Ilustração do comportamento das variáveis pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) durante as contrações de 15, 30, 45 e 60% da contração voluntária máxima (CVM) posições supina (SUP), sentada (SENT) e ortostática (ORTO).....	66

LISTA DE TABELAS**ESTUDO I:**

Tabela 1. Características, medicações e dados clínicos e angiográficos.....	41
Tabela 2. Análise da correlação linear entre o espessamento da camada média-íntima (EMI) da artéria carótida e índices da sensibilidade barorreflexa.....	45

ESTUDO II:

Tabela 1. Características, medicações e dados clínicos e angiográficos.....	64
Tabela 2. Contração voluntária máxima e tempo de contração.....	65
Tabela 3. Pressão arterial sistólica ao exercício isométrico.....	67
Tabela 4. Pressão arterial diastólica ao exercício isométrico.....	69
Tabela 5. Frequência cardíaca ao exercício isométrico.....	71
Tabela 6. Resistência vascular periférica ao exercício isométrico.....	73

Gois, MO. Influência de diferentes posturas na sensibilidade barorreflexa e nas respostas cardiovasculares ao exercício isométrico em pacientes com doença arterial coronariana [tese]. São Carlos: Programa de Pós Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos; 2016

RESUMO

Essa tese constou de dois estudos. **O Estudo I** teve como objetivo verificar se existe relação entre a sensibilidade barorreflexa (SBR) e o espessamento da camada média-íntima (EMI) da artéria carótida quando se considera um conjunto de dados, com grande variedade de valores, incluindo aqueles com SBR muito baixa advindos de sujeitos com controle barorreflexo reduzido. Cinquenta e seis homens com idade entre 40 e 65 anos foram alocados em 3 grupos: saudáveis (SAU, n=19), pacientes com doença arterial coronariana (DAC, n=18) e pacientes com DAC e diabetes mellitus (DM) do tipo 2 (DAC-DM, n=19). A SBR foi avaliada nas posições supina (SUP) e ortostática (ORTO) e estimada a partir de uma série de métodos incluindo domínio do tempo, técnicas espectrais e espectrais cruzadas e abordagem baseada em circuito fechado. O EMI foi avaliado nas artérias carótidas comum direita e esquerda. Concluímos que a relação entre o EMI e a SBR se mantém mesmo quando se considera ampla gama de valores de SBR, suportando a idéia que a estimativa não invasiva da SBR poderia ser utilizada para controlar alterações do controle barorreflexo cardíaco. Na sequência, o **Estudo II** objetivou investigar as respostas cardiovasculares (CV) durante diferentes percentuais de contrações isométricas submáximas (*handgrip*) realizadas em diferentes posições. Trinta homens com idade entre 40 e 65 anos foram alocados em 2 grupos: saudáveis (SAU, n=15) e pacientes com doença arterial coronariana (DAC, n=15). A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e resistência vascular periférica (RVP) foram mensuradas durante repouso (REP), pico do exercício (PICO) e no 1º (REC1) e 9º (REC9) minuto da recuperação. Os sujeitos realizaram

quatro contrações submáximas: 15, 30, 45 and 60% da contração voluntária máxima nas posições supina (SUP), sentada (SENT) e ortostática (ORTO). Concluimos que a postura SUP gerou menor estresse CV nos saudáveis enquanto que o grupo DAC apresentou uma menor responsividade às diferentes posturas em relação à PAS, PAD e RVP. Desta forma, a conclusão geral desta tese é que existe uma relação inversamente proporcional entre a SBR e o EMI da artéria carótida que é dependente do método utilizado para o cálculo da SBR e, em relação às respostas CV ao exercício isométrico, a postura supino promove menor estresse CV nos saudáveis enquanto que o grupo DAC apresenta maiores valores de pico de PAS e tem menor responsividade às diferentes posturas em relação à PAS, PAD e RVP.

ABSTRACT

The first study aimed to verify the relationship between baroreflex sensitivity (BRS) and carotid intima media thickness (IMT) considering a large set of SBR values. 56 men aged between 40-65 years were divided into 3 groups: healthy (H, n = 19), patients with coronary artery disease (CAD, n = 18) and CAD patients with diabetes mellitus (DM) type 2 (CAD-DM, n = 19). The BRS was evaluated in supine (SUP) and standing (STAND) positions through time domain, spectral and cross-spectral and closed-loop model based approaches. The IMT was evaluated over the right and left common carotid arteries. We conclude that the relationship between IMT and BRS is maintained even when considering a wide range of BRS values, supporting the idea that a noninvasive BRS estimate could be used to track modifications in cardiac baroreflex control. The second study aimed to investigate the cardiovascular (CV) responses during submaximal isometric contractions (handgrip) performed in different postures. 30 men aged 40-65 years were divided into 2 groups: healthy (H, n = 15) and patients with coronary artery disease (CAD, n = 15). Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, heart rate (HR) and peripheral vascular resistance (PVR) were measured at rest (BASELINE), exercise peak (PEAK) and in the 1st (REC1) and 9th (REC9) minute of recovery. The subjects performed four submaximal handgrip contractions at 15, 30, 45 and 60% of maximum voluntary contraction performed in supine (SUP), seated (SEAT) and STAND positions. In conclusion, lower CV stress was observed in SUP for the H group while the CAD group had a worse exercise position responsiveness when compared to the H group regarding SBP, DBP and PVR. So, the general conclusion is that there is an inverse relationship between BRS and IMT and its relationship is dependent of the method used to calculate BRS and, regarding the CV responses to isometric exercise, the supine posture promotes low CV stress in healthy subjects while

the CAD group has higher SBP peak and worse exercise position responsiveness regarding SBP, DBP and PVR.

Key-words: coronary artery disease, autonomic nervous system, cardiovascular system, isometric exercise, posture, baroreflex.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVEATURAS E SÍMBOLOS	vii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	ix
LISTA DE TABELAS	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xiii
1. CONTEXTUAIZAÇÃO	17
1.1. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
2. ESTUDO I: Relação entre o espessamento da camada media-intima da carótida e a sensibilidade baroreflexa em pacientes com doença arterial coronariana com e sem diabetes mellitus do tipo 2	28
RESUMO	29
2.1. INTRODUÇÃO	31
2.2. MATERIAIS E MÉTODOS	32
2.3. RESULTADOS	40
2.4. DISCUSSÃO	45
2.5. CONCLUSÃO	49
2.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
3. ESTUDO II: Respostas cardiovasculares durante handgrip isométrico submáximo na doença arterial coronariana: efeitos da postura	53
RESUMO	54
3.1. INTRODUÇÃO	55
3.2. MATERIAIS E MÉTODOS	56
3.3. RESULTADOS	63
3.4. DISCUSSÃO	74

3.5. CONCLUSÃO.....	79
3.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS.....	83
5. ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO.....	85
APÊNDICE A: Comprovante de submissão do Estudo I.....	87
APÊNDICE B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	91
APÊNDICE C: Comprovante de submissão do Estudo II.....	96
ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética.....	100

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela formação de placas de ateroma no endotélio dos vasos sanguíneos. O processo aterosclerótico tem início nos primeiros anos de vida e progride de acordo com a genética e/ou a exposição do indivíduo à fatores de risco como alimentação desequilibrada, tabagismo e sedentarismo, cursando como principal causa de doenças cardiovasculares (CV) [1,2].

A formação da placa de ateroma é complexa e envolve uma cascata de reações inflamatórias que acontecem na camada média-íntima do endotélio de artérias de grande e médio calibre, levando à perda da elasticidade e ao estreitamento das mesmas, sejam elas periféricas, do coração e/ou cérebro [1]. Periféricamente, as artérias carótidas apresentam alta incidência de formação de placas, principalmente na região do bulbo carotídeo. Comprometimentos como acidente vascular cerebral, perdas momentâneas do campo visual e desmaios podem ocorrer devido a estenoses ou trombos nessas artérias, que são responsáveis pelo suprimento sanguíneo cerebral [3].

Além da formação de placas, o espessamento da camada média-íntima (EMI) tem sido considerado um importante marcador subclínico da aterosclerose e forte preditor de futuros eventos CV [4,5]. O EMI é tipicamente avaliado por meio de ultrassonografia (Modo B) e a artéria carótida comum tem sido largamente utilizada devido a melhor acessibilidade, localização perpendicular ao transdutor e melhor reprodutibilidade quando comparado ao bulbo e a artéria carótida interna [6-8].

O EMI das artérias coronárias dá origem à doença arterial coronariana (DAC) [9-11], que reduz o suprimento sanguíneo ao miocárdio, podendo resultar no infarto agudo do miocárdio (IAM) [12]. No Brasil, a DAC, incluindo o IAM, representou quase um milhão (961.737) de mortes, sendo responsável por 9% dos óbitos entre 2004-2013 no Brasil. Já isoladamente, o IAM foi caracterizado como primeira causa de morte, com 100 mil óbitos anuais no país [13].

Os comprometimentos trazidos pela DAC são diretamente proporcionais ao número de artérias acometidas bem como ao grau de obstrução das mesmas [14] e estão relacionados às alterações morfo-funcionais e do sistema nervoso autônomo (SNA) como redução da sensibilidade baroreflexa (SBR), que também é caracterizada como preditor de futuros eventos CV [15].

A SBR, que pode ser avaliada por meio da análise das flutuações espontâneas do período cardíaco (PC) e da pressão arterial sistólica (PAS), nos fornece informações sobre a severidade ou progressão da DAC e o controle CV [15,16]. Tradicionalmente, a SBR tem sido avaliada por métodos espectrais [17-21], espectrais cruzados [19-23] e no domínio do tempo [24].

Os métodos tradicionais têm sido complementados por uma nova abordagem no cálculo da SBR, baseada em circuito fechado (*model-based closed-loop*), que tem mostrado informações adicionais em relação aos outros métodos devido a sua capacidade de levar em consideração o papel da respiração na estimativa da SBR [25-28].

Desta forma, entende-se que a DAC apresenta comprometimentos estruturais como o EMI das artérias coronárias [8-10] e autonômicos como a redução da SBR [14, 29, 30] e que podem ou não apresentar relação com EMI da carótida. Com isso surgiu a 1ª. questão desse estudo: *existe relação entre espessamento da camada media-intima da carótida e sensibilidade baroreflexa em pacientes com doença arterial coronariana?* Além disso, essas alterações podem ou não serem pioradas na presença de comorbidades, como o diabetes mellitus (DM) [31-33]. A DM é uma doença crônica, caracterizada por distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia, que é resultado de defeitos na ação e/ou secreção da insulina que, a longo prazo, podem causar alterações no SNA, prejudicando os ajustes CV durante estímulos como a mudança de postura [34,35].

Por esta razão surgiu a 2^a. pergunta: *a associação da DAC com o DM traz prejuízos adicionais ao controle cardiovascular?* Para responder este questionamento foi proposto um protocolo incluindo manobra postural ativa para estimular as respostas do SNA dos indivíduos, protocolo que tem sido utilizado na literatura e também no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular [35-37]. Sabe-se que a mudança da postura supino para em pé promove queda abrupta da pressão arterial (PA) e, como resposta de *feedback*, uma inibição vagal cardíaca e estimulação simpática cardíaca e vascular periférica aumentam a frequência cardíaca (FC) e a resistência vascular periférica (RVP), respectivamente, com objetivo de manter o débito cardíaco (DC) [23].

Desta forma elaborou-se o primeiro estudo que compõe esta tese, que teve como objetivo avaliar a relação entre o EMI e a SBR, em coronariopatas com e sem DM, intitulado “*Relação entre espessamento da camada média-íntima da carótida e sensibilidade baroreflexa de pacientes com doença arterial coronariana com e sem diabetes do tipo 2*”.

Apesar da manobra postural ativa ser um estímulo simpático que vem sendo utilizado em estudos que buscam entender melhor os ajustes/desajustes do SNA a essa manobra [38-40], emergiu uma nova lacuna relacionada as respostas CV ao exercício físico em pacientes com DAC.

O controle autonômico cardiovascular durante o exercício físico, feito por meio da interação entre os ramos parassimpático e simpático do SNA que atuam no coração e os ramos simpáticos nos vasos, apresentam respostas de acordo com cada modalidade imposta, seja ela isotônica, isométrica ou isocinética [41]. Dentre os tipos citados, o exercício isométrico tem ganhado importância pela sua fácil aplicabilidade, baixo custo e boa reprodutibilidade [42].

As respostas CV agudas durante exercício isométrico são dependentes da intensidade, duração e massa muscular envolvida [43] e são controladas por ajustes no

comando central e pelos reflexos pressóricos do exercício, por meio de quimiorreceptores e metaborreceptores [44-47]. Estudos têm mostrado que o aumento da PA tem maior magnitude e está mais relacionado com o reflexo pressórico do exercício quando comparado com aumento da FC, que parece ser menor e estar mais relacionado com os ajustes do comando central [31,48].

Apesar de alguns estudos com treinamento isométrico com *handgrip* (HG) mostrarem benefícios como redução da PAS e da PAD [49, 50], aumento da complexidade da FC [51], melhora na dilatação mediada por fluxo [52] e aumento na modulação vagal [53], de sujeitos hipertensos após 8-10 semanas de treinamento realizado a 30% da contração voluntária máxima (CVM), esse tipo de exercício tem sido pouco prescrito nos programas de reabilitação cardiovascular e/ou encorajado em revisões e *guidelines*, provavelmente devido a magnitude das respostas CV e à dificuldade de monitoramento da PA e de outras variáveis, batimento a batimento, durante sua realização, principalmente devido ao custo de equipamentos.

Alguns autores observaram o aumento da PA e/ou da FC em pacientes com DAC [31, 54-57] durante exercício isométrico, entretanto diferentes protocolos relacionados à intensidade e duração do estímulo, bem como diferentes características relacionadas a DAC são observadas, o que dificulta maiores especulações sobre os resultados.

Dentre os estudos citados acima, um deles foi realizado em nosso laboratório [55]. Este estudo avaliou pacientes com DAC, participantes de um programa de reabilitação cardiovascular fase III, que foram submetidos a um protocolo de HG isométrico realizado na posição sentada. As respostas da FC (delta) foram avaliadas durante CVM (5 e 10 segundos) e contrações submáximas (30 e 60% da CVM). Os autores observaram que o ΔFC na CVM de 10 segundos foi similar aos obtidos nas contrações submáximas de 30 e 60% (tempo de 198 ± 58 e 69 ± 13 s, respectivamente),

concluindo que contrações isométricas de baixa intensidade, quando mantidas por longos períodos de tempo, promovem os mesmos efeitos sobre a FC que curtas contrações de alta intensidade. Entretanto, no período desse estudo as oscilações da PA não foram avaliadas batimento a batimento, por inexistência do equipamento que fizesse essa medida, surgindo uma lacuna no conhecimento em relação às respostas pressóricas de pacientes com DAC durante este tipo de exercício.

Especificamente sobre os protocolos utilizados nos exercícios de HG, nem todos os estudos descrevem o posicionamento corporal para realização do exercício, o que pode comprometer algumas comparações já que a mudança e/ou a manutenção de postura influencia nas respostas CV. Por exemplo, na dependência do estímulo aplicado ou condição estudada, estudos mostram que a postura adotada pode interferir no comportamento da PA durante a manobra de Valsalva [58,59], na resistência vascular do antebraço de hipertensos durante HG [60], na SBR, atividade nervosa simpática muscular, PA e na atividade nervosa vagal cardíaca durante ortostatismo [23, 61] e nos intervalos QT de pacientes com hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca [62]. Entretanto estudos relacionados ao comportamento de variáveis CV durante exercício isométrico em diferentes posturas não foram observados em pacientes com DAC, surgindo mais uma lacuna no conhecimento.

Por esta razão, levantou-se a seguinte questão: *existem diferenças nas respostas cardiovasculares de pacientes com DAC durante este tipo de exercício realizado em diferentes posturas?* Dessa forma procurou-se explorar as respostas CV durante exercício isométrico realizado em diferentes posturas e intensidades com objetivo de verificar se a DAC traz prejuízos na resposta do SNA quando se integram respostas relacionadas à postura bem como ao exercício isométrico. Desta forma, foi desenvolvido o estudo intitulado “*Respostas cardiovasculares durante handgrip isométrico submáximo na doença arterial coronariana: efeitos da postura*”.

Portanto, a tese consta de dois estudos, o primeiro intitulado: “*Relação entre espessamento da camada média-íntima da carótida e sensibilidade baroreflexa em pacientes com doença arterial coronariana com e sem diabetes do tipo 2*” submetido à *PlosOne*. O segundo estudo intitula-se: “*Respostas cardiovasculares durante exercício isométrico submáximo na doença arterial coronariana: efeitos da postura*” e está submetido a *British Journal of Sports Medicine*. Ambos estão apresentados em detalhes nos tópicos subsequentes.

1.1 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 2:115-126.
2. Castellon X, Bogdanova V. Chronic inflammatory diseases and endothelial dysfunction. *Aging Dis*. 2016; 1:81-89.
3. Harris S. The association of carotid intima-media thickness (cIMT) and stroke: a cross sectional study. *Perspectives in Medicine*. 2012; 1:164-166.
4. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; 115:459-467.
5. Bots ML, Hofman A, De Jong PTVM, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery: the Rotterdam Study. *Ann Epidemiol*. 1996; 6(2): 147-153.
6. Qu B., Qu T. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review. 2015; 15:1-10.
7. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30:177-181.
8. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2016; 34:385-392.
9. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke*. 1999; 30:1002-1007.
10. Geroulakos G, O'gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1994; 15:781-785.
11. Chequer G, Nascimento BR, Navarro TP, Falqueto EB, Alencar MCN, Miranda MCR et al. Espessamento Médio-Intimal da Carótida e Função Endotelial na Doença Arterial Coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87(2):84-90.
12. Hanson MA, Fareed MT, Argenio SL, Agunwamba AO, Hanson TR. Coronary Artery Disease. *Prim Care*. 2013; 40:1-16.
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Disponível em <http://www.cardiometro.com.br/>. Acesso em 22/01/2016.
14. Kunz VC, Souza RB, Takahashi ACM, Catai AM, Silva E. The relationship between cardiac autonomic function and clinical and angiographic characteristics in patients with coronary artery disease. *Rev Bras Fisioter*. 2011; 15:503-510.
15. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak, G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008; 13:191-207.
16. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010; 141:122-131.

17. Pagani M, Somers VK, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988; 12:600–610.
18. Robbe HW, Mulder LJ, Ruddle H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension*. 1987; 10:538-543.
19. Porta A, Baselli G, Rimoldi O, Malliani A, Pagani M. Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: role of causality and respiration. *Am J Physiol*. 2000; 279:2558–2567.
20. Lipman RD, Salisbury JK, Taylor JA. Spontaneous indices are inconsistent with arterial baroreflex gain. *Hypertension*. 2003; 42:481-487.
21. Laude D, Elghozi JL, Girard A, Bellard E, Bouhaddi M, Castiglioni P et al. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). *Am J Physiol*. 2004; 286:226-231.
22. Saul JP, Berger RD, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation II. Respiratory sinus arrhythmia. *Am J Physiol* 1989; 256:153-161.
23. Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KUO, Eckberg DL. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *J Physiol*. 1999; 517:617-628.
24. Bertinieri G, di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens*. 1985; 3:79-81.
25. Baselli G, Cerutti S, Badilini F, Biancardi L, Porta A, Pagani M et al. Model for the assessment of heart period and arterial pressure variability interactions and of respiration influences. *Med Biol Eng Comput*. 1994; 32:143-152.
26. Lucini D, Porta A, Milani O, Baselli G, Pagani M. Assessment of arterial and cardiopulmonary baroreflex gains from simultaneous recordings of spontaneous cardiovascular and respiratory variability. *J Hypertens*. 2000; 18:281-286.
27. Porta A, Bari V, Bassani T, Marchi A, Pistuddi V, Ranucci M. Model-based causal closed-loop approach to the estimate of baroreflex sensitivity during propofol anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft. *J Appl Physiol*. 2013; 115:1032–1042.
28. Zamunér AR, Porta A, Andrade CP, Marchi A, Forti M, Furlan R, Barbic F, Catai AM, Silva E. Cardiovascular control in women with fibromyalgia syndrome: do causal methods provide non redundant information compared with more traditional approaches? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015; 309:79–84.
29. Katsube Y, Sato H, Naka M, Kim BH, Kinoshita N, Koretsune Y, Hori M. Decreased baroreflex sensitivity in patients with stable coronary artery disease is correlated with the severity of coronary narrowing. *Am J Cardiol*. 1996; 78:1007-1010.
30. Radaelli A, Castiglioni P, Balestri G, Cesana F, De Carlini C, Soriano F, Azzellino A, di Rienzo M, Paolini G, Ferrari AU, Mancia G. Increased pulse wave velocity and not reduced ejection fraction is associated with impaired baroreflex control of heart rate in congestive heart failure. *J Hypertens*. 2010; 28:1908-1912.
31. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Karjalainen JJ, Lepojärvi S, Tiinanen S et al. Impact of type 2 diabetes on cardiac autonomic responses to sympathetic stimuli in patients with coronary artery disease. *Auton Neurosci: Basic Clin* 2013; 179:142–147.

32. Neves VR, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Karjalainen J, Piira OP, Catai AM et al. Heart rate dynamics after exercise in cardiac patients with and without type 2 diabetes. *Front Physiol.* 2011; 5:1-7.
33. Karjalainen J, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Piira OP, Lepojarvi ES, Peltola MA et al. Determinants and prognostic value of cardiovascular autonomic function in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014. 37:286-294.
34. Goff DC Jr, Gerstein HC, Ginsberg HN, Cushman WC, Margolis KL, Byington RP et al. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol.* 2007; 18:4-20.
35. Moura-Tonello SC, Takahashi ACM, Francisco CO, Lopes SL, Del Vale AM, Borghi-Silva A, Leal AM, Montano N, Porta A, Catai AM. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. *Diabetol Metab Syndr.* 2014; 6:1-11.
36. Perseguini NM, Takahashi AC, Rebelatto JR, Silva E, Borghi-Silva A, Porta A et al. Spectral and symbolic analysis of the effect of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in healthy elderly subjects. *Braz J Med Biol Res.* 2011; 44:29-37.
37. Porta A, Faes L, Bari V, Marchi A, Bassani T, Nollo G et al. Effect of age on complexity and causality of the cardiovascular control: comparison between model-based and model-free approaches. *PLoS One.* 2014; 24:e89463.
38. Porta A, Faes L, Bari V, Marchi A, Bassani T, Nollo G, Perseguini NM, Milan J, Minatel V, Borghi-Silva A, Takahashi AC, Catai AM. Effect of age on complexity and causality of the cardiovascular control: comparison between model-based and model-free approaches. *PLoS One.* 2014; 9:e89463.
39. Porta A, Bassani T, Bari V, Tobaldini E, Takahashi AC, Catai AM, Montano N. Model-based assessment of baroreflex and cardiopulmonary couplings during graded head-up tilt. *Comput Biol Med.* 2012; 42:298-305.
40. Tobaldini E, Porta A, Bulgheroni M, Pecis M, Muratori M, Bevilacqua M, Montano N. Increased complexity of short-term heart rate variability in hyperthyroid patients during orthostatic challenge. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008; 2008:1988-91.
41. Iellamo F, Legramante JM, Raimondi G, Castrucci F, Damiani C, Foti C, Peruzzi G, Caruso I. Effects of isokinetic, isotonic and isometric submaximal exercise on heart rate and blood pressure. *Eur J Appl Physiol.* 1977; 75:89-96.
42. Figueiredo IM, Sampaio RF, Mancini MC, Silva FCM, Souza MAP. Teste de força de preensão utilizando o dinamômetro Jamar. *Acta Fisiatr.* 2007; 14:104-110.
43. Gálvez JM, Alonso JP, SAngrador LA, Navarro G. Effect of muscle mass and intensity of isometric contraction on heart rate. *J Appl. Physiol.* 2000; 88:487-492.
44. Kaufman MP, Hayes SG. The Exercise Pressor Reflex *Clin Auton Res* (2002) 12:429-439.
45. Iellamo F, Massro M, Raimondi G, Peruzzi G, Legramante JM. Role of muscular factors in cardiorespiratory responses to static exercise: contribution of reflex mechanisms. *J Appl Physiol.* 1999; 86:174-180.
46. Gandevia SC, Hobbs SF. Cardiovascular responses to static exercise in man: central and reflex contributions. *J Physiol.* 1990; 430, 105-117

47. Mitchell JH. Cardiovascular control during exercise: central and reflex neural mechanisms. *Am J Cardiol*. 1985; 55:34-41.
48. Goodwin GM, McCloskey DI, Mitchell JH. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol*. 1972; 226:173-190.
49. Kelley GA, Kelley KS. Isometric handgrip exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010. 28:411–418.
50. Owen A, Wiles J, Swaine I. Effect of isometric exercise on resting blood pressure: a meta analysis. *J Hum Hypertens*. 2010; 24:796–800.
51. Millar PJ, Levy AS, McGowan CL, McCartney N, MacDonald MJ. Isometric handgrip training lowers blood pressure and increases heart rate complexity in medicated hypertensive patients. *Scand J Med Sci Sports*. 2013; 23:620-626.
52. McGowan CL, Visocchi A, Faulkner M, Verduyn R, Rakobowchuk M, Levy AS et al. Isometric handgrip training improves local flow-mediated dilation in medicated hypertensives. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 98:355–362.
53. Taylor AC, McCartney N, Kamath MV, Wiley RL. Isometric Training Lowers Resting Blood Pressure and Modulates Autonomic Control. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 2:251-256.
54. Katritsis DG, Korovesis S, Karvouni E, Giazitzoglou E, Karabinos, Tzanalaridou E et al. Handgrip-enhanced myocardial fractional flow reserve for assessment of coronary artery stenosis Demosthenes G. *Am Heart J*. 2006; 151:1-7.
55. Leite PH, Melo RC, Mello MF, Silva E, Borghi-Silva A, Catai AM. Heart rate responses during isometric exercises in patients undergoing a phase III cardiac rehabilitation program. *Rev Bras Fisioter*. 2010; 14:383-389.
56. Perez JE, Cintròn G, Gonzalez M, Hernández E, Linares E, Aranda JM. Hemodynamic response to isometric handgrip in acute myocardial infarction. *Chest*. 1980; 2:194-197.
57. Manolas J, Chrysochoou C, Kastelanos S, Aggeli K, Panagiotakos DB, Stefanadis C et al. Identification of patients with coronary artery disease by assessing diastolic abnormalities during isometric exercise. *Clin Cardiol*. 2001; 24:735-743.
58. Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ, Low PA. Influence of posture on the Valsalva manoeuvre. *Clin Sci*. 2001; 100:433–440.
59. Vogel ER, Corfits JI, Sandroni P, Sletten DM, Benarroch EE, Fealey RD et al. Effect of position on valsalva maneuver: supine versus 20 degree position. *J Clin Neurophysiol*. 2008; 25:313–316.
60. Legramante JM, Massaro M, Raimondi G, Castrucci F, Cassarino S, Peruzzi G et al. Effect of postural changes on cardiovascular responses to static exercise in hypertensive human beings. *J Hypertens*. 1999. 17:99–105.
61. Taylor CE, Willie K, Atkinson G, Jones H, Tzeng YC. Postural influences on the mechanical and neural components of the cardiovagal baroreflex. *Acta Physiol*. 2013; 208:66-73.
62. Davey P. Influence of posture and handgrip on the QT interval in left ventricular hypertrophy and in chronic heart failure. *Clin Sci*. 1999; 96:403–407.

2. ESTUDO I

(Versão em português com inclusão de ilustrações)

Título: Relação entre o espessamento da camada média-intima da carótida e a sensibilidade baroreflexa em pacientes com doença arterial coronariana com e sem diabetes mellitus do tipo 2

Periódico: Submetido à PlosOne (APÊNDICE A)

RESUMO

Introdução: o espessamento da camada média-íntima (EMI) da artéria carótida tem se correlacionado com a sensibilidade baroreflexa (SBR), avaliada a partir da análise das flutuações espontâneas do período cardíaco (PC) e da pressão arterial sistólica (PAS). Entretanto, essa relação foi detectada em faixas limitadas de valores de SBR e não está claro se essa relação é mantida mesmo quando o intervalo de valores é ampliado por incluir valores muito baixos de SBR provenientes de sujeitos com controle baroreflexo comprometido. **Métodos:** o estudo avaliou a correlação entre EMI e a SBR em saudáveis (SAU, n=19), pacientes com doença arterial coronariana (DAC, n=18) e em pacientes com DAC e diabetes mellitus (DM) do tipo 2 (DAC-DM, n=19) em repouso nas posições supina (SUP) e ortostática (ORTO). O EMI foi avaliado nas artérias carótidas comuns direita e esquerda, em repouso. A SBR foi estimada por meio de um conjunto de métodos incluindo métodos no domínio do tempo, técnicas espectrais e espectrais cruzadas e abordagem baseada no circuito fechado. **Resultados:** observou-se que: i) os grupos DAC e DAC-DM apresentaram maiores valores de EMI; ii) SBR reduzida nos grupos DAC e DAC-DM e que a posição ORTO induziu uma redução adicional da SBR; iii) uma associação significativa entre o EMI e a SBR foi encontrada quando os indivíduos SAU, DAC e DAC-DM foram agrupados, e essa relação desapareceu quando os grupos foram considerados individualmente; iv) esse achado se mantém independentemente do método, com exceção para a técnica espectral. **Conclusão:** nós concluímos que a relação entre o EMI e a SBR se mantém mesmo quando se considera ampla gama de valores de SBR, suportando a ideia que a estimativa não invasiva da SBR poderia ser utilizada para controlar modificações do controle baroreflexo cardíaco que podem estar relacionadas com alterações das propriedades vasculares dos vasos.

Palavras-chave: coronariopatia, variabilidade da frequência cardíaca, pressão arterial, sistema nervoso autônomo, controle cardiovascular, ortostatismo ativo.

2.1 Introdução

O espessamento da camada média-íntima (EMI) da artéria carótida é um importante marcador subclínico da aterosclerose e forte preditor de futuros eventos cardiovasculares [1]. O EMI tem sido associado à redução da sensibilidade barorreflexa (SBR), estimada de forma não invasiva por meio da análise das flutuações espontâneas do período cardíaco (PC) e da pressão arterial sistólica (PAS) [2-4]. Essa relação é um provável efeito da complacência reduzida da artéria carótida que leva a uma redução na capacidade de estiramento dos barorreceptores para responder as variações da pressão arterial (PA). Correlações entre o EMI e a SBR têm sido observadas em sujeitos normotensos [2,3] e hipertensos [4] e tem se mantido independentemente do método utilizado para estimar a SBR a partir de variações espontâneas do PC e da PAS em sujeitos saudáveis [3]. Entretanto, ainda precisa ser elucidado se essa relação entre o EMI e a SBR se mantém quando uma gama muito maior de valores de SBR é considerada, como um resultado da análise simultânea de sujeitos saudáveis e doentes.

A doença arterial coronariana (DAC) é caracterizada por redução do suprimento sanguíneo ao miocárdio devido à presença de placas ateroscleróticas e disfunção vascular. A DAC está associada a uma redução significativa da SBR [5-8] e baixos valores têm sido observados na presença de aterosclerose carotídea [9]. A SBR pode estar mais reduzida em pacientes com DAC que apresentam diabetes mellitus tipo 2 (DAC-DM), como consequência de comprometimento autonômico [7,10,11].

O objetivo do estudo foi avaliar a relação entre o EMI e a SBR avaliada a partir das variabilidades espontâneas do PC e da PAS por meio de um conjunto de técnicas mais frequentemente utilizadas em um conjunto de sujeitos agrupados, saudáveis (SAU), com DAC e com DAC-DM. Espera-se que o agrupamento desses sujeitos nos permita explorar a relação entre o EMI e a SBR por abranger um conjunto significativo de estimativas de SBR. Um estímulo ortostático (mudança postural ativa) foi aplicado

para testar o controle cardiovascular e possivelmente induzir uma maior queda da SBR [12-14], explorando assim, mais robustamente, o intervalo de valores que a SBR pode assumir. A SBR foi estimada usando um grande conjunto de métodos [15] incluindo uma técnica no domínio do tempo [16], duas abordagens no domínio da frequência explorando a análise espectral [17,18] e espectral cruzada [12,19,20] e uma ferramenta de análise baseada no modelo de circuito fechado levando em consideração os efeitos da respiração e o papel da causalidade na avaliação da relação PC-PAS [21-24].

2.2 Materiais e métodos

População de estudo

Um grupo de 56 homens (Tabela 1) entre 45 e 65 anos foram avaliados e divididos em 3 grupos: sujeitos saudáveis (SAU, n=19), pacientes com DAC (n=18), e pacientes DAC e diabetes mellitus [DAC-DM (n=19)]. Os voluntários foram recrutados por meio de banco de dados existente no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) e por divulgação via mídia *online*. Todos os pacientes com DAC tiveram diagnóstico de DAC confirmado por exame de angiografia coronária. A avaliação clínica para inclusão do sujeito no estudo aconteceu pelo menos 6 meses após o evento cardiovascular (angioplastia coronária, infarto do miocárdio ou revascularização do miocárdio). O diagnóstico de DM tipo 2 foi dado de acordo com a *American Diabetes Association* [25]. Sujeitos do grupo SAU foram incluídos de acordo com os resultados da avaliação clínica, teste de exercício clínico e análises bioquímicas de sangue. Os critérios de inclusão foram: não fumantes, não usuário de drogas, não uso habitual de bebidas alcoólicas e ausência de doença neurológica ou pulmonar.

Todos os sujeitos foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e após concordarem, assinaram um termo de consentimento (**APÊNDICE B**). O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki para pesquisas médicas

envolvendo humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Carlos (número 311.260) (**ANEXO A**).

Os sujeitos foram instruídos a evitar o consumo de cafeína bem como exercício moderado ou intenso no dia anterior ao protocolo. No dia do experimento, antes da avaliação, os sujeitos foram questionados para confirmar se tiveram uma noite de sono regular. Os experimentos aconteceram em uma sala com temperatura (22-24°C) e umidade (40-60%) controladas. Todos os experimentos ocorreram no período da tarde.

Protocolo experimental e aquisição dos sinais

O EMI foi avaliado nas artérias carótidas comum direita e esquerda, a 1 cm de distância da bifurcação carotídea (figura 1).

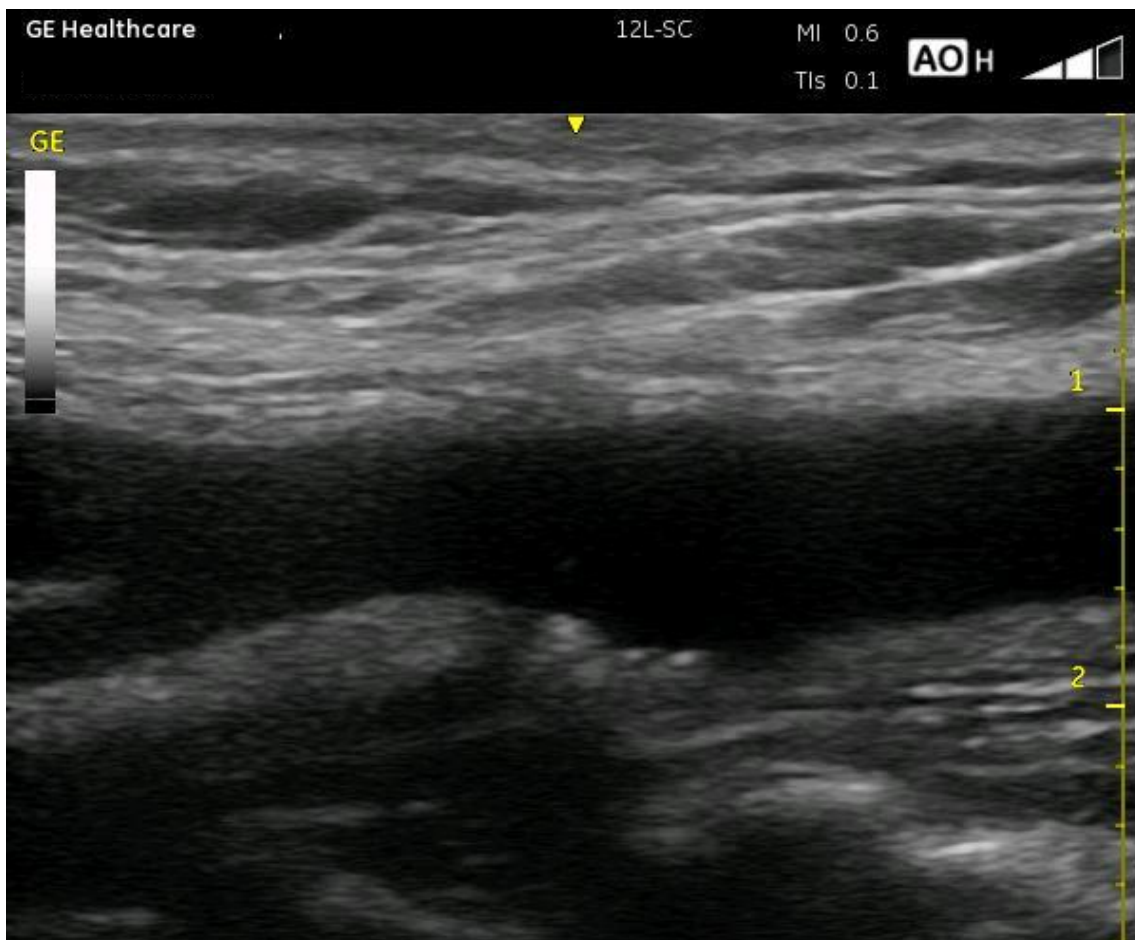


Figura 1. Imagem de ultrassonografia do bulbo carotídeo e artéria carótida comum.

A avaliação do EMI foi realizada em repouso na posição supina com um transdutor linear de 12 MHz (GE Healthcare Venue 40, GE Medical Systems). Foi dada atenção para excluir as placas ateroscleróticas das medidas. O EMI da parede distal foi avaliado como a distância entre as interfaces lúmen-intima e média-adventícia [26] (figura 2).

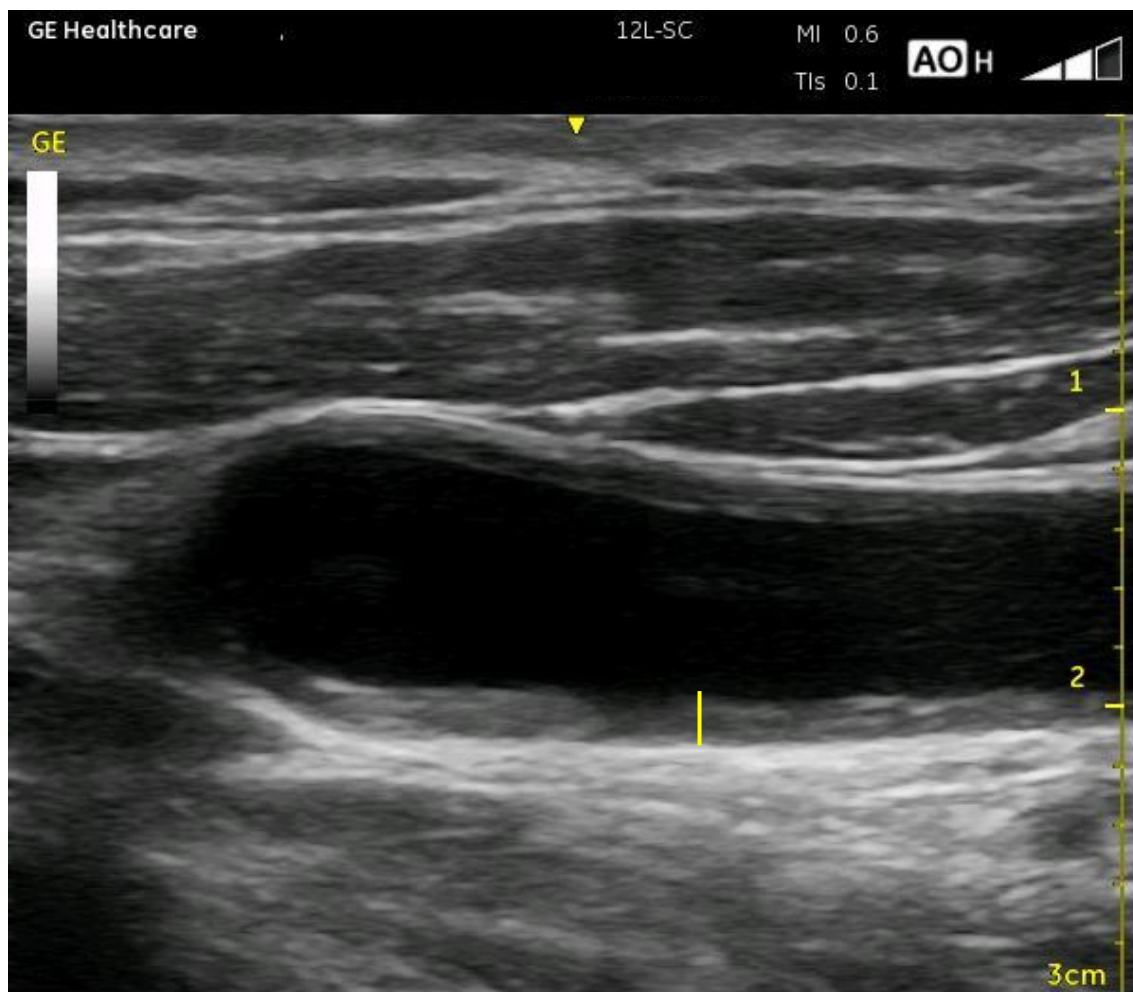


Figura 2. Imagem de ultrassonografia da mensuração da camada média-íntima da artéria carótida comum.

O eletrocardiograma (ECG) foi registrado a partir da derivação II usando um bioamplificador BioAmp FE 132 (ADInstruments, Gales do Sul, Austrália), enquanto que a PA foi registrada por meio de um dispositivo fotopletismográfico (Finapres Medical Systems, Amsterdã, Holanda). Uma cinta torácica (Marazza, Monza, Itália) foi utilizada para monitorar a atividade respiratória (RESP) por meio dos movimentos do

tórax (figura 3). Foi realizado uma calibração fisiológica dos valores de PA (*physiocal*) seguida de uma correção dos valores de PA de pulso (*FinAP*) pelos valores de pressão braquial (reBAP).



Figura 3. Ilustração da captação do eletrocardiograma, pressão arterial e respiração.

O ECG, PA e RESP foram amostrados a 1000 Hz. Os sinais foram adquiridos na posições supina (SUP) e ortostática (ORTO) por 15 minutos cada de acordo com os padrões de análises de curta duração do controle cardiovascular [27]. A posição ORTO

foi alcançada ativamente sempre após a posição SUP. Um período de 15 minutos em repouso foi realizado antes de iniciar a gravação dos sinais.

Extração das séries da variabilidade batimento a batimento

A extração das séries foi realizada por meio de uma rotina de análise chamada *CPRE* gentilmente cedida pelo professor Alberto Porta, da Universidade de Milão. Após detecção dos picos das ondas R do ECG, o ápice foi localizado utilizando uma interpolação parabólica. A distância temporal entre os ápices de duas ondas R consecutivas foi computada e utilizada como uma aproximação do PC. A máxima PA dentro do PC foi definida como PAS, e o i° PAS [i.e., PAS (i)] foi inserido dentro do i° PC [i.e., PC (i)], onde i é o contador de batimento cardíaco. O i° RESP [i.e. RESP (i)] foi obtido por amostragem do sinal RESP em correspondência com o primeiro pico de onda R delimitado do PC (i) [24] (figura 4).

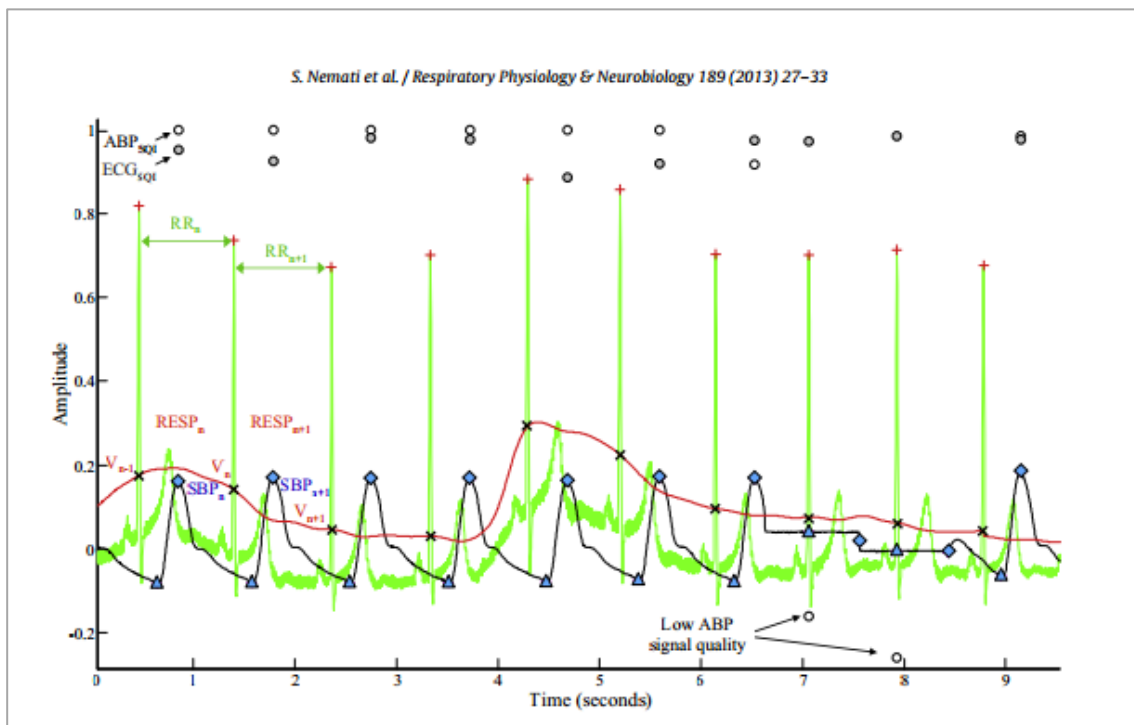


Figura 4. Ilustração da detecção das ondas R no eletrocardiograma, da máxima pressão arterial sistólica dentro do período cardíaco e da respiração. Adaptada de Nemati et al., [32].

As ocorrências das ondas R e dos picos da PAS foram cuidadosamente checadas visualmente para evitar detecções errôneas ou batimentos perdidos. Se batimentos ectópicos isolados afetassem os valores do PC e PAS, essas medidas eram linearmente interpoladas usando os valores mais próximos não afetados por batimentos ectópicos. $PC = \{PC(i), i = 1, \dots, N\}$, $PAS = \{PAS(i), i = 1, \dots, N\}$ e $RESP = \{RESP(i), i = 1, \dots, N\}$ foram extraídos batimento a batimento, em que N é o comprimento da série. Sequências com 256 medidas consecutivas foram selecionadas em uma posição aleatória dentro dos períodos nas posições SUP e ORTO. As séries foram linearmente destendenciadas e se uma não estacionariedade fosse evidente, como uma flutuação muito lenta da média ou mudanças súbitas de variância, apesar da retificação linear, uma seleção aleatória era realizada novamente até que fosse verificado um teste de estacionariedade fraca restrita [28].

Medida da SBR no domínio do tempo

A SBR foi computada no domínio do tempo de acordo com o método da sequência [16] assim como implementado em [24]. O método da sequência consiste na verificação das séries do PC e da PAS na busca de sequências com comprimento de 4 batimentos caracterizados por aumento (sequência positiva) ou redução (sequência negativa) consecutivos do PC e da PAS. Essas sequências foram denominadas como sequências baroreflexas se os seguintes pré-requisitos fossem verificados: 1) a variação total do PC fosse maior que 5 ms; 2) a variação total da PAS fosse maior que 1 mmHg; 3) o coeficiente de correlação no plano $[PAS(i), PC(i)]$ fosse maior que 0,85. A inclinação da linha de regressão no plano $[PAS(i), PC(i)]$ foi calculada e a média de todas as sequências baroreflexas foi indicada como α_{SEQ} .

Medida da SBR no domínio da frequência baseada na potência espectral e estimativa da função de transferência

A potência espectral foi estimada de acordo com uma abordagem paramétrica univariada ajustando as séries de acordo com um modelo auto-regressivo de ordem de 14 a 18. A densidade espectral autorregressiva foi factorizada em componentes, caracterizados por uma frequência central. O componente espectral foi classificado como baixa frequência (BF, de 0,04 a 0,15 Hz) ou alta frequência (AF, de 0,15 a 0,4 Hz) se sua frequência central pertencesse a banda de BF ou AF. As potências de BF e AF foram definidas como a soma das potências de todos os componentes espectrais de BF e AF, respectivamente [27].

A estimativa da SBR pela análise espectral foi computada como a raiz quadrada da razão da potência de BF do PC com a potência de BF da PAS, indicado como $\alpha_{PS}(BF)$. Similarmente, $\alpha_{PS}(AF)$ foi definido como a raiz quadrada da razão da potência de AF do PC com a AF da PAS [17]. Por definição, $\alpha_{PS}(BF)$ e $\alpha_{PS}(AF)$ eram maiores do que 0.

A SBR baseada na função de transferência (FT) foi fundamentada na razão do módulo da espectral cruzada do PC e da PAS com a potência espectral da PAS, de acordo com um modelo auto-regressivo de ordem 10. A SBR foi computada por amostragem da magnitude da FT em correspondência com a média ponderada das frequências centrais dos componentes da BF e da AF encontradas nas séries da PAS, em que os pesos eram as potências dos componentes. As estimativas da SBR pela FT foram indicadas como $\alpha_{TF}(BF)$ e $\alpha_{TF}(AF)$. Por definição, $\alpha_{TF}(BF)$ e $\alpha_{TF}(AF)$ eram maiores que 0.

Para serem estimativas confiáveis de SBR, $\alpha_{PS}(BF)$, $\alpha_{PS}(AF)$, $\alpha_{TF}(BF)$ e $\alpha_{TF}(AF)$ devem preencher os pré-requisitos de alta correlação (i.e. maior que 0,5) e fase negativa entre as séries do PC e da PAS, indicando que as mudanças do PC e PAS são

significativamente associadas com o atraso das flutuações do PC em relação às variações da PAS [24,29]. Os dois pré-requisitos foram testados de acordo com o cálculo da coerência ao quadrado (K_{PC-PAS}^2) e espectro da fase (Ph_{PC-PAS}) respectivamente. K_{PC-PAS}^2 foi computada como a razão da raiz quadrada do módulo da spectral cruzada do PC-PAS dividido pelo produto da potência espectral das séries do PC e da PAS, enquanto que Ph_{PC-PAS} foi a fase da spectral cruzada do PC-PAS e expressa em radianos. K_{PC-PAS}^2 variou de 0 a 1 indicando uma correlação nula e uma correlação total, respectivamente. Ph_{HP-SAP} variou entre $+\pi$ e $-\pi$ radianos indicando oposição de fase. K_{PC-PAS}^2 and Ph_{PC-PAS} foram amostradas em correspondência com as mesmas frequências de BF e AF usadas para avaliar $\alpha_{TF}(BF)$ e $\alpha_{TF}(AF)$. Esses valores foram utilizados para checar a confiabilidade do $\alpha_{PS}(BF)$ e $\alpha_{PS}(AF)$.

Medida da SBR baseada no modelo de circuito fechado contabilizando as influências da RESP

A SBR baseada no modelo de circuito fechado foi estimada por metodologia descrita em [21,24]. Resumidamente, explorou-se um modelo auto-regressivo multivariado com $M=3$ sendo $\Omega = \{PC, PAS, RESP\}$ descrevendo as interações de circuito fechado entre o PC e a PAS e as influências da RESP em ambas as séries. Os coeficientes do modelo de regressão linear multivariada foram estimados por meio de uma abordagem tradicional de mínimos quadrados e o número de coeficientes para cada regressão linear, feito como constante para todas as regressões, foi otimizado via figura de mérito de Akaike para processos multivariados. Na diferença com Baselli et al [21] o modelo explorado (isto é, um modelo auto-regressivo multivariado), foi hipotetizado que os resíduos eram brancos, em vez de processos auto-regressivos e toda a auto-regressão foi identificada [24]. Após identificação dos coeficientes do modelo auto-regressivo multivariado, o polinômio que descreve a via de *feedback* do baroreflexo da

PAS para o PC foi alimentado por uma rampa artificial unitária simulando aumento da PAS. A inclinação da linha de regressão da resposta do PC ao longo das primeiras 15 amostras foi considerada como SBR estimada por abordagem do modelo baseado em circuito fechado [21]. A SBR estimada por abordagem do modelo baseado em circuito fechado foi indicada como α CL e o mesmo era maior do que 0 quando a resposta do PC em relação ao aumento da PAS tinha o mesmo sinal que a mudança esperada da PAS a partir do trabalho barorreflexo [21,24], caso contrário, o α CL era menor do que 0.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de *Shapiro-Wilk*. Análise de variância de uma via (teste de *Tukey* para comparações múltiplas) foi aplicado para acessar as diferenças entre os grupos em relação à idade, variáveis antropométricas e EMI quando apropriado. O teste exato de Fisher foi utilizado para checar as diferenças entre a proporção dos medicamentos, eventos cardíacos e local de estenose nos grupos DAC e DAC-DM. Análise de variância de duas vias com medidas repetidas (Teste de *Holm-Sidak* para comparações múltiplas) foi utilizada para comparar as estimativas da SBR entre os grupos dentro da mesma condição experimental e entre as condições experimentais dentro do mesmo grupo. O teste de *Spearman* foi utilizado para checar a correlação entre o EMI e as estimativas da SBR. Os dados foram analisados por um programa estatístico (Sigmaplot, ver.11.0, Systat Software, San Jose, CA, EUA). Um $p < 0,05$ foi considerado significativo.

2.3 Resultados

A tabela 1 descreve as características dos grupos estudados. Não houve diferença na idade, massa corporal, estatura e índice de massa corporal entre os grupos. Os grupos DAC e DAC-DM foram similares em relação às medicações e aos dados

clínicos, com exceção para a medicação hipoglicemiante, assim como esperado. Em relação aos dados angiográficos, algumas diferenças entre os grupos DAC e DAC-DM foram observadas quanto a localização de estenose.

Tabela 1. Características, medicações e dados clínicos e angiográficos.

Características	SAU (n = 19)	DAC (n = 18)	DAC-DM (n = 19)
Idade (anos)	52,89 ± 7,10	57,86 ± 6,26	55,13 ± 13,85
Massa corporal (kg)	81,9 ± 12,2	76,4 ± 16,8	77,6 ± 19,1
Estatura (m)	1,74 ± 0,08	1,67 ± 0,07	1,61 ± 0,40
IMC (kg/m ²)	27,19 ± 3,56	27,20 ± 4,61	26,62 ± 6,49
HbA1c (%)	-	6,08 ± 0,45	8,55 ± 2,05
Glicemia de jejum (mg/dl)	89,36 ± 22,31	128,00 ± 12,99	198,33 ± 58,81
Colesterol Total (mg/dl)	199,53 ± 16,85	206,89 ± 28,12	165,74 ± 27,08
Colesterol HDL (mg/dl)	50,47 ± 11,29	50,47 ± 11,29	38,95 ± 12,11
Colesterol LDL (mg/dl)	127,32 ± 21,90	127,32 ± 21,90	82,42 ± 18,85
Triglicérides (mg/dl)	140,68 ± 59,03	140,68 ± 59,03	217,32 ± 104,44
Medicamentos			
Betabloqueadores, n (%)	-	15 (83%)	18 (94%)
Inibidores da ECA, n (%)	-	11 (61%)	16 (84)
Hipolipêmicos, n (%)	-	18 (100%)	19 (100%)
Diuréticos, n (%)	-	4 (22%)	5 (26%)
Antiplaquetários, n (%)	-	17 (94%)	19 (100%)
Hipoglicemiantes, n (%)	-	-	17 (89%)
Evento Cardíaco			
Infarto do Miocárdio, n (%)	-	9 (50%)	11 (57%)
Revascularização do miocárdio, n (%)	-	6 (33%)	9 (47%)
Angioplastia, n (%)	-	11 (57%)	14 (73%)
Local de estenose			
Artéria coronária direita, n (%)	-	12 (66%)	13 (68%)
Tronco art. coronária esquerda, n (%)	-	0 (0%)	5 (26%) *
Artéria descendente anterior, n (%)	-	10 (55%)	17 (89%) *
Artéria circunflexa esquerda, n (%)	-	10 (55%)	2 (10%) *
Artérias diagonais, n (%)	-	3 (16%)	6 (31%)

Os valores são expressos em média e desvio-padrão ou número de sujeitos ou percentual. SAU=grupo saudável; DAC= grupo doença arterial coronariana; DAC-DM= grupo doença arterial coronariana com diabetes tipo 2; IMC= índice de massa corporal; HbA1c= hemoglobina glicada;

HDL= colesterol de alta densidade; LDL= colesterol de baixa densidade; ECA= enzima conversora de angiotensina. O símbolo * indica diferença significativa ($p < 0.05$) em relação ao grupo DAC.

As barras agrupadas da Figura 5 mostram a estimativa da SBR pelo método espectral (Figuras 1a,b), pela função de transferência (Figuras 1c, d), pela abordagem do modelo baseado em circuito fechado (Figura 1e) e pelo método de sequências barorreflexas (Figura 1f) em função dos grupos (SAU, DAC e DAM-DM) nas posições SUP (barras pretas) e ORTO (barras brancas). Os valores são apresentados como média e desvio-padrão. A SBR, derivada dos métodos espectral e espectral cruzado, reduziu durante a posição ORTO nos grupos SAU e DAC-DM. O $\alpha_{PS}(AF)$ também foi menor na posição ORTO nos pacientes com DAC. O α_{SEQ} reduziu durante a posição ORTO somente no grupo SAU. Contrariamente, o α_{CL} não foi alterado com a posição ORTO. O $\alpha_{TF}(BF)$ e o α_{CL} foram significativamente menores no grupo DAC do que no grupo SAU nas posições SUP e ORTO, enquanto que o α_{SEQ} e o $\alpha_{TF}(AF)$ foram significativamente reduzidos apenas na posição SUP. Todas as estimativas da SBR foram significativamente menores no grupo DAC-DM do que no grupo SAU tanto na posição SUP como na ORTO, com exceção para $\alpha_{PS}(AF)$ durante a posição ORTO.

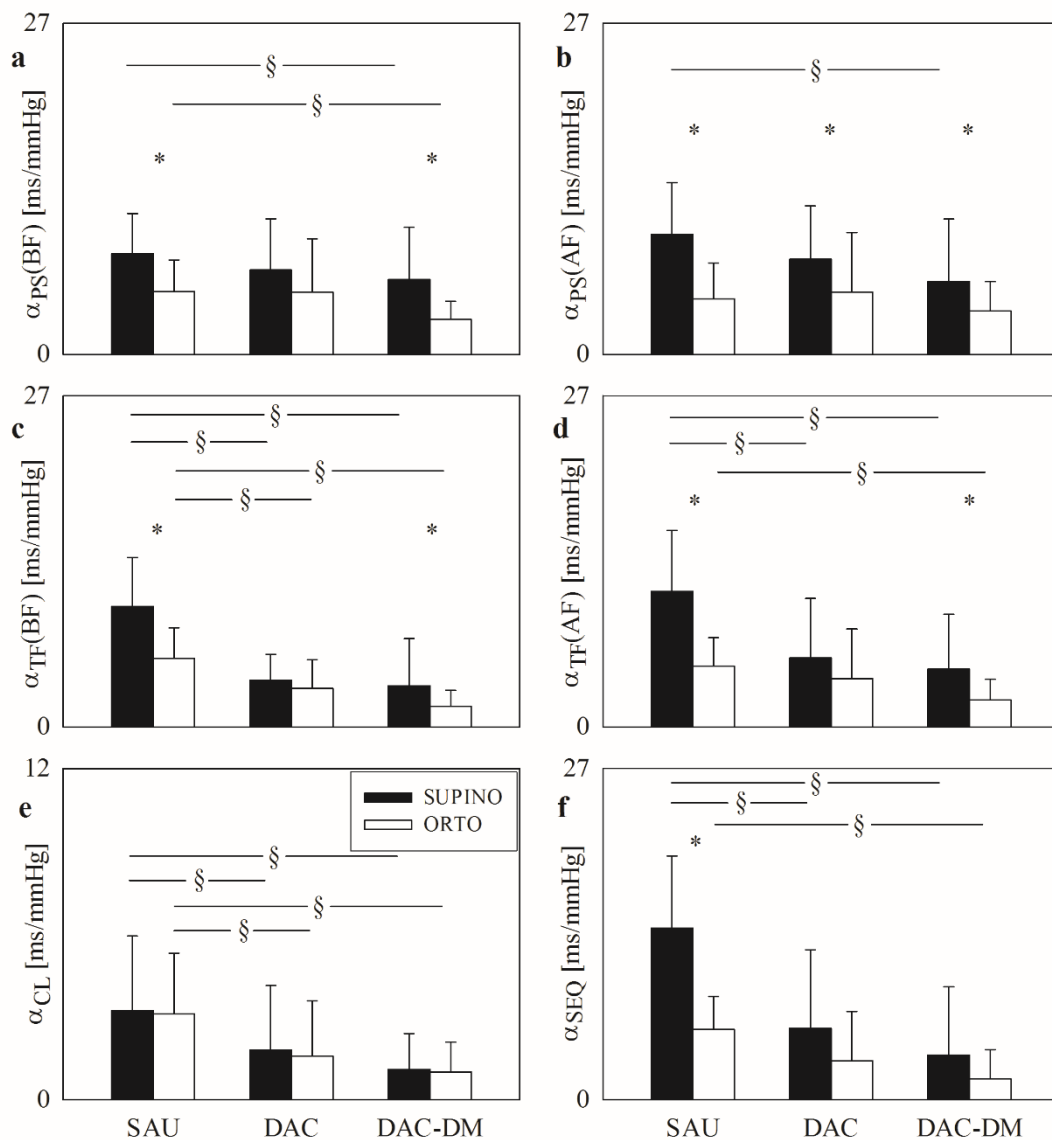


Figura 5. Índices da SBR nos grupos SAU, DAC e DAC-DM. As barras agrupadas mostram as estimativas da SBR pelo método espectral (a,b), pela função de transferência (c, d), pela abordagem do modelo baseado em circuito fechado (e) e pelo método de sequências barorreflexas (f) em função dos grupos (SAU, DAC e DAM-DM) nas posições supina (barras pretas) e ortostática (barras brancas). Valores são expressos como média e desvio-padrão. O símbolo * indica diferença significativa entre as posições supina e ortostática dentro do mesmo grupo (SAU, DAC e DAM-DM). O símbolo § indica diferença significativa entre os grupos DAC ou DAC-DM e os sujeitos SAU, dentro da mesma condição experimental (SUP ou ORTO).

A figura 6 apresenta as barras agrupadas para o EMI direito (barras pretas) e esquerdo (barras brancas). Os valores são expressos como média e desvio-padrão. Os valores do EMI esquerdo dos grupos DAC e DAC-DM foram maiores do que no grupo SAU, enquanto que para o EMI direito não foram diferentes entre os grupos.

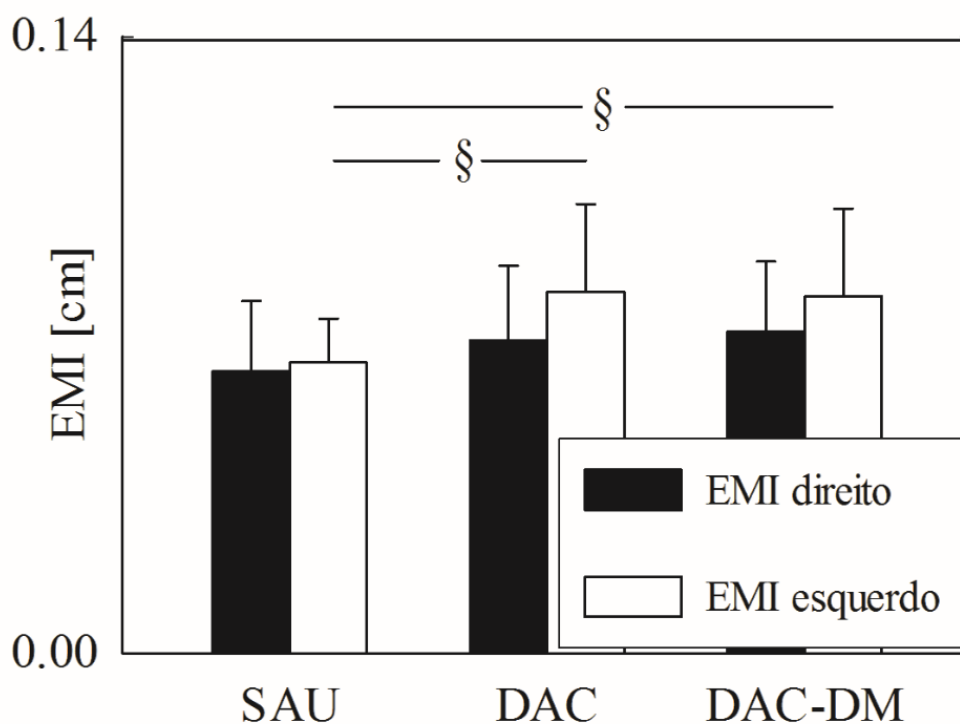


Figura 6. EMI esquerdo e direito nos grupos SAU, DAC e DAC-DM. As barras agrupadas mostram o EMI direito (barras pretas) e esquerdo (barras brancas). Os valores são expressos como média e desvio-padrão. O símbolo § indica uma diferença significativa entre os grupos DAC ou DAC-DM e os sujeitos SAU.

A tabela 2 mostra os resultados da análise de correlação entre o EMI e os índices da SBR avaliados quando todos os sujeitos foram agrupados juntos independentemente do grupo. O coeficiente de correlação de *Spearman* ρ e a probabilidade do erro tipo I p foram apresentados. O EMI direito foi significativamente associado apenas com o α_{CL} em ambas as posições SUP e ORTO. O EMI esquerdo foi significativamente associado com $\alpha_{TF}(BF)$, α_{CL} e α_{SEQ} na posições SUP e ORTO e com $\alpha_{TF}(AF)$ na posição SUP. Nenhuma das estimativas da SBR foi significativamente associada com o EMI quando os grupos foram considerados separadamente.

Tabela 2. Análise da correlação linear entre EMI e índices da SBR.

Associação com EMI	SUP		ORTO	
	ρ	P	ρ	p
Carótida direita				
$\alpha_{PS}(BF)$ [ms/mmHg]	-0.147	0.296	0.001	0.990
$\alpha_{PS}(AF)$ [ms/mmHg]	-0.07	0.602	-0.04	0.745
$\alpha_{TF}(BF)$ [ms/mmHg]	-0.160	0.230	-0.22	0.090
$\alpha_{TF}(AF)$ [ms/mmHg]	-0.07	0.560	-0.04	0.748
α_{SEQ} [ms/mmHg]	-0.170	0.203	-0.170	0.196
α_{CL} [ms/mmHg]	-0.330	0.010*	-0.26	0.040*
Carótida esquerda				
$\alpha_{PS}(BF)$ [ms/mmHg]	-0.268	0.054	-0.07	0.570
$\alpha_{PS}(AF)$ [ms/mmHg]	-0.237	0.070	-0.04	0.768
$\alpha_{TF}(BF)$ [ms/mmHg]	-0.339	0.010*	-0.352	0.008*
$\alpha_{TF}(AF)$ [ms/mmHg]	-0.270	0.030*	-0.09	0.503
α_{SEQ} [ms/mmHg]	-0.430	0.001*	-0.300	0.02*
α_{CL} [ms/mmHg]	-0.362	0.006*	-0.426	0.001*

SUP: repouso na posição supina; ORTO: posição ortostática alcançada ativamente; ρ = coeficiente de correlação de *Spearman*; p = probabilidade do erro tipo I; $\alpha_{PS}(BF)$ = SBR estimada pelo método espectral na banda de baixa frequência; $\alpha_{PS}(AF)$ = SBR estimada pelo método espectral na banda de alta frequência; $\alpha_{TF}(BF)$ = SBR estimada pela função de transferência na baixa frequência; $\alpha_{TF}(AF)$ = SBR estimada pela função de transferência na alta frequência; α_{SEQ} = SBR estimada pelo método de sequências barorreflexas; α_{CL} = SBR estimada pela abordagem do modelo baseado em circuito fechado. O símbolo * indica uma correlação significativa com $p < 0.05$.

2.4 Discussão

Os principais achados do estudo foram: i) os grupos DAC e DAC-DM apresentaram maiores valores de EMI; ii) todas as técnicas detectaram uma SBR reduzida nos grupos DAC e DAC-DM quando comparada com os sujeitos SAU, com exceção para análise espectral que distinguiu apenas o grupo DAC-DM em relação ao SAU; iii) todas as técnicas detectaram redução da SBR durante a posição ORTO com exceção para o modelo baseado em circuito fechado, que não diferenciou as posições SUP e ORTO até mesmo para o grupo SAU; iv) correlações significantes entre a SBR e o EMI foram encontrados quando os SAU, DAC e DAC-DM foram conjuntamente

agrupados, enquanto essa associação desapareceu quando os grupos foram considerados separadamente; v) esse achado se mantém independentemente do método, com notável exceção para o método baseado na análise espectral no domínio da frequência.

EMI na DAC e DAC-DM

Os grupos DAC e DAC-DM apresentaram maiores valores de EMI na carótida esquerda quando comparados com o grupo SAU. Esse resultado era esperado nos grupos DAC visto que o EMI é um marcador subclínico da aterosclerose. Nós observamos que a interação entre a DAC e a diabetes tipo 2 não leva a maiores valores de EMI no grupo DAC-DM quando comparados a aqueles observados no grupo DAC sem diabetes. Parece que a presença da DAC é suficiente para produzir mudanças estruturais nas propriedades elásticas dos vasos. Além disso, o uso de estatinas deve ser considerado uma vez que estas podem reduzir a progressão do EMI [30], desta forma o uso de estatinas pode estar relacionado com ausência de diferença entre os grupos.

SBR cardíaca em DAC e DAC-DM

Todas as técnicas foram capazes de detectar menores valores de SBR nos grupos DAC e DAC-DM em relação aos sujeitos SAU, com notável exceção para o método espectral que identificou a redução da SBR apenas no grupo DAC-DM. A SBR estimada pela análise espectral exibiu uma tendência em função dos grupos semelhante às outras estimativas de SBR, mas seu poder estatístico pareceu ser muito mais fraco levando a uma incapacidade de distinguir os grupos DAC dos sujeitos SAU. A redução da SBR observada nos grupos DAC e DAC-DM é esperada como um resultado das modificações das propriedades vasculares devido ao processo aterosclerótico e à ativação de receptores sensoriais cardíacos resultantes da hipoperfusão crônica

miocárdica que pode interferir na SBR e no processamento ao nível do tronco cerebral [5-8].

A redução dos índices da SBR via análise espectral e espectral cruzada durante a posição ORTO também era esperado. Na posição vertical, uma descarga dos barorreceptores no seio carotídeo e arco aórtico ocorre devido à redução do retorno venoso. Uma consequente ativação simpática pode ser responsável pela redução da SBR cardíaca [12-14]. Ainda, a não redução do marcador da SBR α_{CL} durante a posição ORTO também era esperada [22]. De fato, o índice da SBR baseado no modelo de circuito fechado foi menos sensível às modificações do controle barorreflexo cardiopulmonar, que parece ser a porção do barorreflexo mais afetada durante a posição ortostática [22]. A redução das estimativas da SBR nesta posição foi mais evidente nos grupos SAU e DAC-DM como evidenciado especialmente pelo método da FT, enquanto que o decréscimo observado no grupo DAC foi menos importante.

Nós não observamos nenhuma diferença entre os grupos DAC e DAC-DM nas posições SUP ou ORTO. Aparentemente, a presença de diabetes mellitus tipo 2 não piorou a SBR quando comparado com o grupo DAC, provavelmente porque a SBR já está reduzida nos pacientes com DAC. Esse achado confirma os resultados encontrados por Kiviniemi et al., [11] que não observaram diferença entre pacientes DAC com e sem diabetes quando analisaram a SBR estimada pela análise espectral em repouso, ortostatismo passivo induzido por *tilt* teste e durante *handgrip*. Sabe-se que a diabetes pode promover disfunções no sistema nervoso autônomo (SNA) e no controle cardiovascular devido a lesões nas fibras neurais autonômicas direcionadas ao coração e aos vasos [10,31] e, por essa razão especulamos que a magnitude de um comprometimento autonômico adicional no grupo DAC-DM quando comparado ao DAC não é suficiente para se tornar evidente a nível das estimativas da SBR.

Associação entre EMI e SBR cardíaca

Poucos estudos estudaram a relação entre marcadores da SBR, derivados das variabilidades espontâneas do PC e da PAS, e o EMI [2-4]. Gianaros et al., [2] observaram uma SBR reduzida em sujeitos com grandes valores de EMI no bulbo carotídeo de normotensos e hipertensos não tratados usando a análise de sequência barorreflexas. Lucini et al., [3] observaram uma correlação significativa entre a SBR e o EMI em sujeitos saudáveis com diferentes idades usando um grande conjunto de índices da SBR e mostraram que essa relação se mantém independentemente do método utilizado para estimar a SBR. Uma associação significativa entre a SBR e o EMI foi confirmada em pacientes hipertensos usando uma abordagem no domínio da frequência baseada na função de transferência [4].

A originalidade do presente estudo encontra-se em testar se a associação entre marcadores da SBR e o EMI pode ser detectada mesmo depois da ampliação da variedade de valores de SBR considerando dois grupos patológicos, como DAC e DAC-DM que sabidamente são conhecidos por apresentar baixos valores de SBR, em adição a um grupo de sujeitos saudáveis [5-8]. A exploração de uma manobra ortostática que reduz a SBR [12-14] nos permitiu explorar mais robustamente as possíveis variações das estimativas da SBR sem aumentar o número de sujeitos participantes do estudo. Nós encontramos que a relação entre a SBR e o EMI se mantém mesmo quando a variação das estimativas da SBR é aumentada agrupando os sujeitos dos grupos SAU, DAC e DAC-DM. Essa conclusão se mantém independentemente do método utilizado com exceção para a SBR estimada pela análise espectral que parece ser a abordagem mais fraca, provavelmente relacionada à pobre estrutura subjacente à abordagem de modelagem [20,24] que não realiza seleção de características como o método de sequências barorreflexas, não minimiza as influências de ruídos através da introdução de medidas do grau de associação entre o PC e a PAS como a abordagem da função de

transferência e não leva em conta explicitamente a causalidade como técnica baseada em modelo. A associação entre a SBR e o EMI desapareceu quando foi mensurada considerando os grupos individualmente como provável resultado da menor variação das estimativas da SBR gerada por cada grupo e do limitado poder estatístico resultante da redução do tamanho da amostra.

2.5 Conclusão

Nós testamos a relação entre o EMI e a SBR por meio das flutuações espontâneas batimento a batimento do PC e da PAS em um grande conjunto de valores de SBR de grupos que apresentam comprometimento barorreflexo cardíaco e condições experimentais conhecidas por induzir modificações na SBR. A relevância da relação entre o EMI e a SBR foi confirmada mesmo depois da inclusão de sujeitos doentes e em condições de alteração ortostática, sugerindo assim que essa relação se mantém através de um grande conjunto de estimativas de SBR. Essa conclusão apoia a exploração de métodos não invasivos de análise da SBR para a caracterização do controle barorreflexo cardíaco e avaliação das modificações das propriedades vasculares dos vasos.

2.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115:459-467.
2. Gianaros PJ, Jennings RJ, Olafsson GB, Steptoe A, Sutton-Tyrrell K, Muldoon MF, Manuck SB. Greater intima-media thickness in the carotid bulb is associated with reduced baroreflex sensitivity. *Am J Hypertens* 2002; 15:486-491.
3. Lucini D, Palombo C, Malacarne M, Pagani M. Relationship between carotid artery mechanics and the spontaneous baroreflex: a noninvasive investigation in normal humans. *J Hypertens* 2012; 30:1809-1816.
4. Labrova R, Honzikova N, Maderova E, Vysocanova P, Novakova Z, Zavodna E, Fiser B, Semrad B. Age-dependent relationship between the carotid intima-media thickness, baroreflex sensitivity, and the inter-beat interval in normotensive and hypertensive subjects. *Physiol Res* 2015; 54:593-600.
5. Katsube Y, Sato H, Naka M, Kim BH, Kinoshita N, Koretsune Y, Hori M. Decreased baroreflex sensitivity in patients with stable coronary artery disease is correlated with the severity of coronary narrowing. *Am J Cardiol* 1996; 78:1007-1010.
6. Radaelli A, Castiglioni P, Balestri G, Cesana F, De Carlini C, Soriano F, Azzellino A, di Rienzo M, Paolini G, Ferrari AU, Mancina G. Increased pulse wave velocity and not reduced ejection fraction is associated with impaired baroreflex control of heart rate in congestive heart failure. *J Hypertens* 2010; 28:1908-1912.
7. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010; 141:122-131.
8. Zamir M, Coverdale NS, Barron CC, Sawicki CP, Shoemaker JK. Baroreflex variability and “resetting”: a new perspective. *J Biomech* 2014; 47:237-244.
9. Nasr N., Pavy-Le Traon A, Larrue V. Baroreflex sensitivity is impaired in bilateral carotid atherosclerosis. *Stroke* 2005; 36:1891-1895.
10. Moura-Tonello SC, Takahashi AC, Francisco CO, Lopes SL, Del Vale AM, Borghi-Silva A, Leal AM, Montano N, Porta A, Catai AM. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6:13.
11. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Karjalainen JJ, Piira OP, Lepojärvi S, Tiinanen S, Seppanen T, Ukkola O, Huikuri HV, Tulppo MP. Impact of type 2 diabetes on cardiac autonomic responses to sympathetic stimuli in patients with coronary artery disease. *Auton Neurosci-Basic Clin* 2013; 179:142–147.
12. Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KUO, Eckberg DL. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *J Physiol* 1999; 517:617-628.
13. Furlan R, Porta A, Costa A, Tank J, Baker L, Schiavi R, Robertson D, Malliani A, Mosqueda-Garcia R. Oscillatory Patterns in Sympathetic Neural Discharge and Cardiovascular Variables during orthostatic stimulus. *Circulation* 2000; 101:886-892.
14. Marchi A, Colombo R, Guzzetti S, Bari V, Bassani T, Raimondi F, Porta A. Characterization of the cardiovascular control during modified head-up tilt test in healthy adult humans. *Auton Neurosci-Basic Clin*. 2013; 179:166-169.

15. Laude D, Elghozi JL, Girard A, Bellard F, Bouhaddi M, Castiglioni P, Cerutti C, Cividjian A, di Rienzo M, Fortrat JO, Janssen B, Karemaker JM, Leftheriotis G, Parati G, Persson PB, Porta A, Quintin L, Regnard J, Rudiger H, Stauss HM. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). *Am J Physiol* 2004; 286:R226-R231.
16. Bertinieri G, di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens* 1985; 3:S79-S81.
17. Pagani M, Somers VK, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, Cerutti S, Sleight P, Malliani A. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988; 12:600-610.
18. Robbe HWJ, Mulder LJM, Ruddle H, Langewitz WA, Veldman JBP, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987; 10:538-543.
19. Saul JP, Berger RD, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation II. Respiratory sinus arrhythmia. *Am J Physiol* 1989; 256:H153-H161.
20. Porta A, Baselli G, Rimoldi O, Malliani A, Pagani M. Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: role of causality and respiration. *Am J Physiol* 2000; 279:2558-2567.
21. Baselli G, Cerutti S, Badilini F, Biancardi L, Porta A, Pagani M, Lombardi F, Rimoldi O, Furlan R, Malliani A. Model for the assessment of heart period and arterial pressure variability interactions and of respiration influences. *Med Biol Eng Comput* 1994; 32:143-152.
22. Lucini D, Porta A, Milani O, Baselli G, Pagani M. Assessment of arterial and cardiopulmonary baroreflex gains from simultaneous recordings of spontaneous cardiovascular and respiratory variability. *J Hypertens* 2000; 18:281-286.
23. Porta A, Bassani T, Bari V, Pinna GD, Maestri R, Guzzetti S. Accounting for respiration is necessary to reliably infer Granger causality from cardiovascular variability series. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012; 59:832-841.
24. Porta A, Bari V, Bassani T, Marchi A, Pistuddi V, Ranucci M. Model-based causal closed-loop approach to the estimate of baroreflex sensitivity during propofol anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft. *J Appl Physiol* 2013; 115:1032-1042.
25. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Position Statement. *Diabetes Care* 2010; 33: 62-69.
26. Matos-Souza JR, Pithon KR, Gemignani T, Cliquet AJr, Nadruz W. Carotid intima-media thickness is increased in patients with spinal cord injury independent of traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2009; 202:29-31.
27. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-1065.
28. Magagnin V, Bassani T, Bari V, Turiel M, Maestri R, Pinna GD, Porta A. Non-stationarities significantly distort short-term spectral, symbolic and entropy heart rate variability indexes. *Physiol Meas* 2011; 32:1775-1786.
29. De Boer RW, Karemaker JM, Strackee J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart rate variability in resting subjects I: a spectral analysis approach. *Med Biol Eng Comput* 1985; 23:352-358.

30. Huang Y, Li W, Dong L, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:108-121.
31. Rowaiye OO, Jankowska EA, Ponikowska B. Baroreceptor sensitivity and diabetes mellitus. *Cardiol J* 2013; 20:453-463.
32. Nemati S, Edwards BA, Lee J, Pittman-Polletta B, Butler JP. Respiration and heart rate complexity: effects of age and gender assessed by band-limited transfer entropy. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013; 189:27-33.

3. ESTUDO II

(Versão em português com inclusão de ilustrações)

Título: Respostas cardiovasculares durante handgrip isométrico submáximo na doença arterial coronariana: efeitos da postura.

Periódico: Submetido ao British Journal of Sports Medicine (APÊNDICE B)

RESUMO

A magnitude das respostas cardiovasculares (CV) ao exercício de *handgrip* (HG) isométrico submáximo realizado em diferentes posições em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) não está bem esclarecida. O objetivo do estudo foi verificar as respostas CV ao exercício de HG isométrico submáximo realizado em diferentes posições em pacientes com DAC. Nós avaliamos 15 pacientes com DAC e 15 sujeitos saudáveis (SAU). A pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e resistência vascular periférica (RVP) foram avaliadas durante repouso (REP), exercício (valor de pico) e nos 1º (REC1) e 9º (REC9) minutos da recuperação. Os sujeitos realizaram contrações isométricas em 15, 30, 45 e 60% da contração voluntária máxima (CVM) até a exaustão nas posições supina (SUP), sentada (SENT) e ortostática (ORTO) com a mão dominante. Os principais achados deste estudo foram: i) as contrações submáximas aumentaram a PAS, PAD, FC e RVP quando comparado aos valores de REP, REC1 e REC9 em ambos os grupos; ii) a PAS de pico foi maior no grupo DAC; iii) menores valores de PAS, PAD, FC e RVP foram observados na posição SUP quando comparados as posições SENT e ORTO para o grupo SAU; iv) a PAS, PAD e RVP não responderam às diferentes posições no grupo DAC. Desta forma concluímos que um menor estresse CV foi observado na posição SUP para o grupo SAU enquanto o grupo DAC teve uma pior responsividade da PAS, PAD e RVP às diferentes posições de exercício.

Palavras-chave: coronariopatia, exercício isométrico, sistema nervoso autônomo, pressão arterial, frequência cardíaca.

3.1 INTRODUÇÃO

Contrações isométricas são pouco prescritas em programas de reabilitação cardiovascular (CV) provavelmente devido à alta sobrecarga CV e ao aumento da modulação simpática causadas pela mesma [1-4]. Entretanto, estudos recentes têm mostrado que protocolos de treinamento isométrico com *handgrip* (HG) parecem ser terapias eficazes em pacientes hipertensos apresentando redução da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de repouso [5,6], aumento da complexidade da frequência cardíaca (FC) [7], melhora na dilatação mediada por fluxo [8] e aumento da modulação vagal cardíaca [9] após 8-10 semanas de treinamento isométrico normalmente realizado a 30% da contração voluntária máxima (CVM).

O entendimento das respostas CV agudas nas contrações isométricas pode fornecer informações sobre a segurança na aplicação/prescrição de protocolos de treinamento em relação à intensidade, duração e posicionamento durante a realização do HG. Entretanto essas respostas são pouco exploradas, principalmente na doença arterial coronariana (DAC).

As respostas CV agudas ao exercício isométrico são dependentes da intensidade, duração e massa muscular envolvida [10] e são controladas pelo comando central e pelo reflexo pressórico ao exercício [11-13]. Em relação as respostas da FC, estudos com bloqueio farmacológico mostraram que no início do exercício isométrico, nos dez segundos iniciais, há uma rápida elevação da FC atribuída a inibição vagal sobre o nó sinusal cardíaco e, na dependência da intensidade e tempo de duração da contração há uma estimulação da atuação simpática sobre o nó sinoatrial [14-16]. Em relação as respostas da PA, seu aumento é proporcional à intensidade do exercício [17,18]. O aumento da pressão arterial (PA) parece ser maior e mais relacionado ao reflexo pressórico ao exercício enquanto que o aumento da FC parece ser de menor magnitude e mais relacionado ao comando central [19,20].

Esses ajustes no sistema nervoso autônomo (SNA), responsáveis pelo controle CV, são necessários para uma resposta efetiva ao exercício e/ou à mudança de postura e podem estar prejudicados na presença da DAC. Existem alguns estudos relacionados ao aumento da PA e da FC [21-24] durante HG isométrico em pacientes com DAC. Contudo, as diferentes características clínicas relacionadas a DAC bem como diversos protocolos utilizados nos referidos estudos, dificultam as conclusões sobre as respostas CV ao HG isométrico nestes pacientes.

Em relação à resposta de mudança postural, é sabido que o estímulo ortostático é uma manobra para avaliar a integridade do SNA [25] caracterizada pela estimulação da modulação simpática [aumento da FC e da resistência vascular periférica (RVP)] a fim de compensar a redução no débito cardíaco [25,26]. Alguns estudos mostraram que a postura adotada pode influenciar as respostas CV durante diferentes estímulos como a manobra de Valsalva em saudáveis [27,28], HG em hipertensos [26] e durante ortostatismo em saudáveis [29].

Entretanto, as respostas CV em diferentes posições em associação com exercício de HG isométrico permanecem desconhecidas em pacientes com DAC. Assim, nós hipotetizamos que as diferentes posturas influenciarão as respostas CV nos protocolos de HG isométrico e que maior estresse CV será observado nos pacientes com DAC quando comparado ao grupo controle. Desta forma, o objetivo do estudo foi verificar as respostas CV ao HG isométrico submáximo realizado em diferentes posições em pacientes com DAC.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

População de estudo

Trinta homens foram avaliados (Tabela 1): 15 com DAC (grupo DAC) e 15 saudáveis (grupo SAU). Os voluntários foram recrutados por meio de banco de dados

existente no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) e por divulgação via mídia *online*. Todos os pacientes do grupo DAC tinham o diagnóstico da doença confirmado por exame de angiografia coronária. A avaliação clínica para inserção dos sujeitos neste estudo aconteceu pelo menos seis meses após o evento cardíaco (angioplastia coronária, revascularização do miocárdio ou infarto do miocárdio). Os sujeitos do grupo SAU foram caracterizados como saudáveis de acordo com os resultados da avaliação clínica e análise bioquímica do sangue. Os critérios de inclusão foram: sujeitos sedentários i.é, não praticassem 150 min semanais de atividade física [30], não fumantes, não etilistas e não usuário de drogas, com ausência de doença pulmonar ou neurológica e sem limitações físicas para realizar o protocolo de HG isométrico. Os critérios de exclusão foram: sujeitos com anormalidades no ECG de repouso e durante o teste de exercício clínico (infra desnivelamento do segmento ST maior que 2 mm, arritmias ventriculares ou supraventriculares, taquicardia supraventricular sustentada ou taquicardia atrial não sustentada, fibrilação atrial ou bloqueios atrioventriculares) [31], com índice de massa corporal (IMC) maior que 35Kg/m^2 , com hipertensão arterial ou diabetes mellitus não controlados e sujeitos que não completassem as avaliações. Todos os sujeitos foram informados sobre os objetivos e procedimentos e, após concordarem, assinaram um termo de consentimento. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki para pesquisas médicas que envolvam humanos e foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (número 311.260).

Protocolo experimental e medidas cardiovasculares

Os sujeitos foram instruídos a evitar bebidas cafeinadas bem como exercício moderado ou intenso no dia anterior aos protocolos. A temperatura (22-24°C) e a

umidade do ar (40-60%) foram controladas e todos os experimentos foram realizados no mesmo período do dia.

O ECG foi captado por meio da derivação II usando um bioamplificador [BioAmp FE 132 (ADInstruments, Gales do Sul, Austrália)], enquanto a PA foi gravada por um dispositivo fotopletismográfico (Finapres Medical Systems, Amsterdã, Holanda). Uma cinta torácica (Marazza, Monza, Itália) foi utilizada para monitorar a atividade respiratória (RESP) por meio dos movimentos do tórax (figura 1). Foi realizado uma calibração fisiológica dos valores de PA (*physiocal*) seguida de uma correção dos valores de PA de pulso (*FinAP*) pelos valores de pressão braquial (reBAP). O ECG e a PA foram amostrados a 1000 Hz. Os sinais foram captados em repouso (10 minutos), durante as contrações e na recuperação (10 minutos) nas posições supina (SUP), sentada (SENT) e ortostática (ORTO).

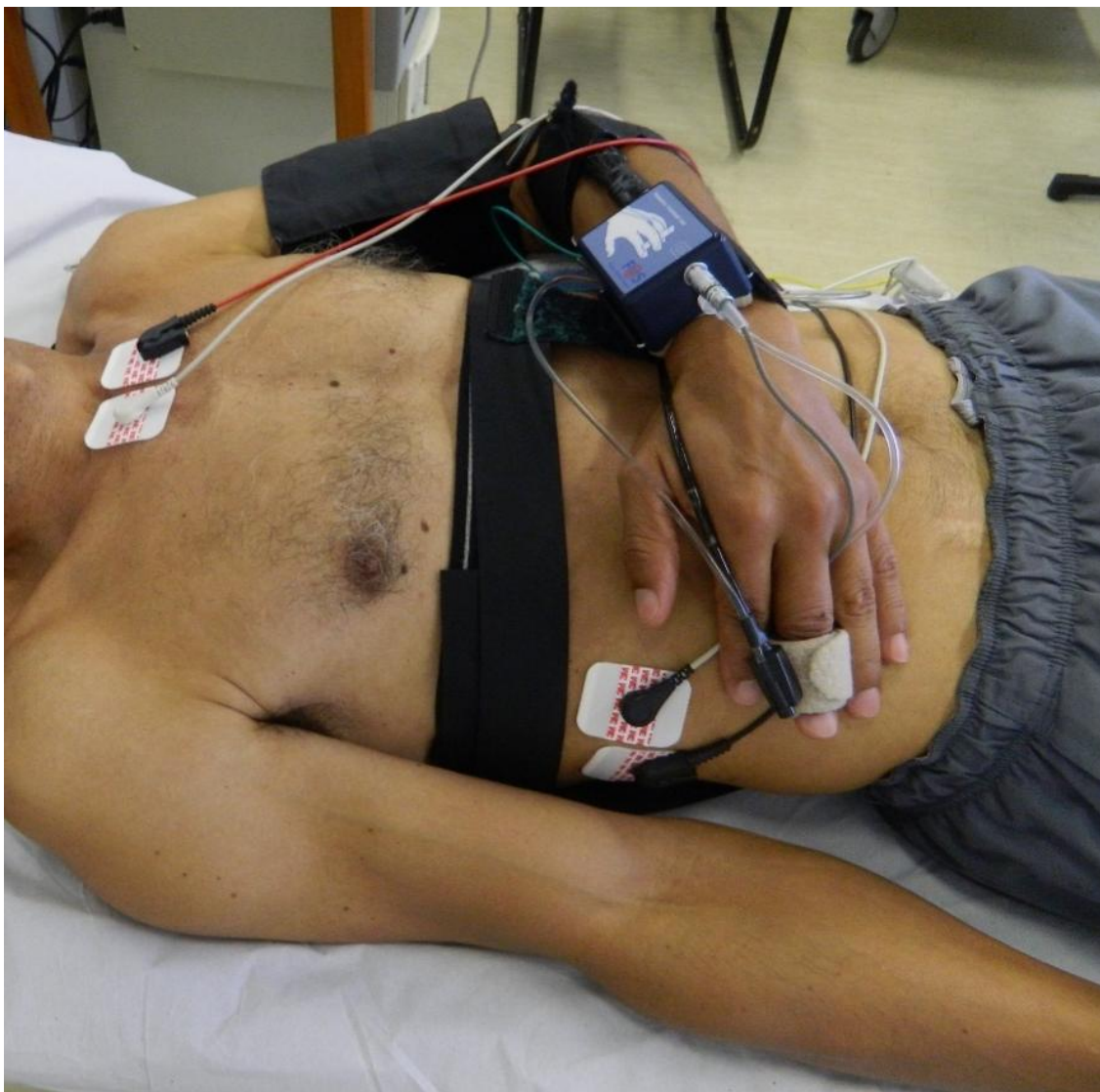


Figura 1. Ilustração da captação do ECG, PA e RESP.

A PAS, PAD, FC e resistência vascular periférica (RVP) foram analisadas durante repouso [(REP), média dos valores batimento a batimento gravados durante 60 segundos antes de cada contração de HG), PICO (maior valor gravado durante cada contração) e na recuperação: nos 1º (REC1) e 9º (REC9) minutos.

Protocolo de HG isométrico

A CVM e seus percentuais foram realizados com a mão dominante usando um dinamômetro analógico de preensão manual (Jamar® - Sammons Preston, INC

Bolingbrook, IL, EUA). A posição do cotovelo foi mantida em 90° em todas as posições com o braço paralelo ao corpo (figura 2).



Figura 2. Ilustração do posicionamento corporal na realização do HG.

No primeiro dia os sujeitos realizaram três CVM sustentadas por cinco segundos, com cinco minutos de recuperação entre elas. A CVM foi determinada como o maior valor obtido de três medidas com menos de 10% de variação entre elas. As próximas três visitas (um dia para cada postura) consistiram na realização de contrações submáximas até a exaustão realizadas a 15, 30, 45 e 60% da CVM com dez minutos de recuperação. As posições SUP, SENT e ORT) e as contrações submáximas (15, 30, 45 e 60% da CVM) foram randomizadas. Cada sessão de contração submáxima foi dividida

em duas partes com 30 minutos de intervalo e duas contrações foram realizadas em cada parte. O menor percentual foi realizado primeiro a fim de evitar possíveis alterações nas respostas CV decorrentes da presença de fadiga, que podem estar presentes em virtude da realização prévia de contrações de maior intensidade [32]. A figura 3 ilustra uma linha de tempo com a ordem cronológica das avaliações. *Feedback* visual por meio de um espelho e incentivo verbal foram dados pelo mesmo avaliador para garantir a manutenção da intensidade até exaustão (figura 4). Os sujeitos foram instruídos a não realizar manobra de Valsalva conjuntamente [33] a fim de evitar mudanças da FC ou PA que possam levar a redução de débito cardíaco e/ou perfusão miocárdica, distúrbios do sistema de condução, bradicardia reflexa, arritmias severas ou síncope.

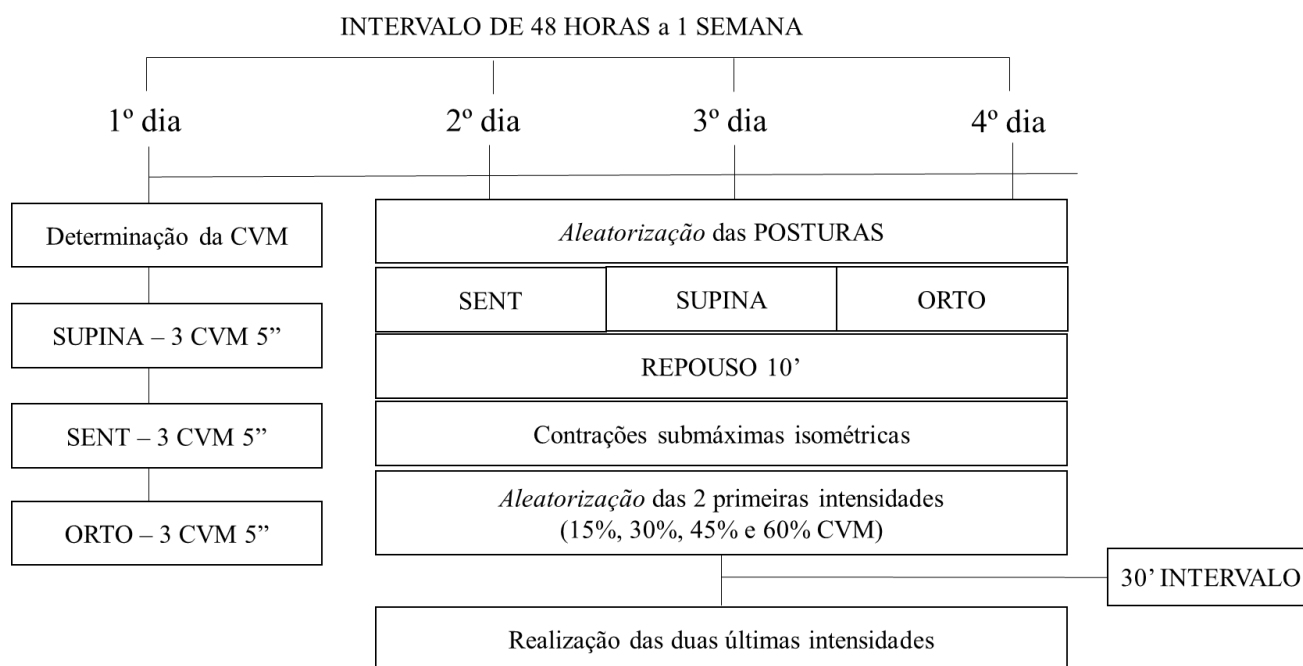


Figura 3. Desenho experimental do protocolo de exercício isométrico.



Figura 4. Ilustração do *feedback* visual por meio de um espelho.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de *Shapiro-Wilk*. Teste *t* de *Student* não pareado foi utilizado para comparar idade, variáveis antropométricas e tempo de contração (com percentual e posição fixadas) entre os grupos. Análise de variância de duas vias com medidas repetidas foi utilizada para verificar mudanças na PAS, PAD, FC, RVP, CVM e tempo de contração entre os grupos e posições. Análise de variância de uma via foi aplicada para comparar os valores de pico entre as contrações (com posições e grupos fixados), momentos de análise [REP, PICO, REC1 e REC9 (com grupo, posição e percentuais fixados)] e tempo de contração (com posição e grupo fixados). A probabilidade da ocorrência do erro Tipo I foi estabelecida em 5% em todos os testes ($\alpha = 0,05$). Os dados foram analisados em programa estatístico comercial (Sigmaplot, ver.11.0, Systat Software, San Jose, CA, EUA).

3.3 RESULTADOS

A tabela 1 descreve as características dos grupos do estudo. Não houve diferença entre a idade, massa corporal e estatura entre os grupos SAU e DAC, exceto para o IMC.

Tabela 1. Características, medicações e dados clínicos e angiográficos.

Características	SAU (n = 15)	DAC (n = 15)
Idade (anos)	53±5	57±4
Massa corporal (kg)	75±15	83±9
Estatura (m)	1,73±0.07	1,71±0.05
Fatores de risco		
Diabetes, n	-	7 (46%)
Dislipidemia, n	-	15 (100%)
Hipertensão arterial, n	-	12 (80%)
Medicações		
Beta-bloqueadores, n (%)	-	13 (86%)
Inibidores de ECA, n (%)	-	12 (80%)
Hipolipemiantes, n (%)	-	15 (100%)
Diuréticos, n (%)	-	3 (20%)
Antiplaquetários, n (%)	-	15 (100%)
Hipoglicêmicos, n (%)	-	7 (46%)
Evento cardíaco		
Infarto do miocárdio, n (%)	-	9 (60%)
Revascularização do miocárdio, n (%)	-	5 (33%)
Angioplastia, n (%)	-	11 (73%)
Local da estenose		
Artéria coronária direita, n (%)	-	8 (53%)
Tronco da artéria coronária esquerda, n (%)	-	2 (13%)
Artéria descendente anterior, n (%)	-	8 (53%)
Artéria circunflexa esquerda, n (%)	-	9 (60%)
Artérias diagonais, n (%)	-	3 (20%)

Valores expressos como média e desvio padrão ou como número de sujeitos (n) e percentual (%). SAU= saudáveis; DAC= doença arterial coronariana; IMC=índice de massa corpórea; ECA= enzima conversora de angiotensina. * Diferença significativa ($p<0.05$) em relação do grupo SAU.

A tabela 2 descreve os valores de CVM e tempo de contração. Não foram observadas diferenças entre os grupos nas posições SUP, SENT e ORTO. Como esperado, quando nós comparamos o tempo de contração entre os percentuais de contração intra grupo, nós observamos que todos os tempos de contração foram diferentes entre eles, exceto para 45% e 60% nas posições SENT e ORTO e 30% na

posição ORTO para o grupo SAU, e para 45% e 60% na posição ORTO para o grupo DAC. De forma geral, o tempo de contração diminui com o aumento da intensidade.

As tabelas 3, 4, 5 e 6 descrevem as respostas da PAS, PAD, FC e RVP respectivamente, durante as contrações isométricas submáximas (15, 30, 45 e 60% da CVM) nas posições SUP, SENT e ORTO. A figura 5 ilustra o comportamento da PAS, PAD e FC de um sujeito durante as quatro contrações na posições realizadas.

Tabela 2. Contração voluntária máxima e tempo de contração.

	SAU			DAC		
	SUP	SENT	ORTO	SUP	SENT	ORTO
CVM (kgf)	41±8.57	41±8	40±8	36±2	35±4	33±3
Tempo (s)						
15% da CVM	198±57 #‡°	186±66 #‡°	222±88 #‡°	220±60 #‡°	200±57 #‡°	196±32 #‡°
30% da CVM	123±28 *‡°	112±21 *‡°	117±24 *°	130±20 *‡°	107±27 *‡°	119±35 *‡°
45% da CVM	80±18 *#°	67±20 *#	83±23 *	73±29 *#°	72±22 *#°	67±24 *#
60% da CVM	51±10 *#‡	45±13 *#	53±18 *#	46±15 *#‡	42±12 *#‡	46±15 *#

Valores expressos como média e desvio padrão. SAU= saudáveis; DAC= doença arterial coronariana; CVM: contração voluntária máxima; *: p<0.05 vs 15% da CVM dentro do mesmo grupo e posição; #: p<0.05 vs 30% da CVM dentro do mesmo grupo e posição; ‡: p<0.05 vs 45% da CVM dentro do mesmo grupo e posição; °: p<0.05 vs 60% da CVM dentro do mesmo grupo e posição.

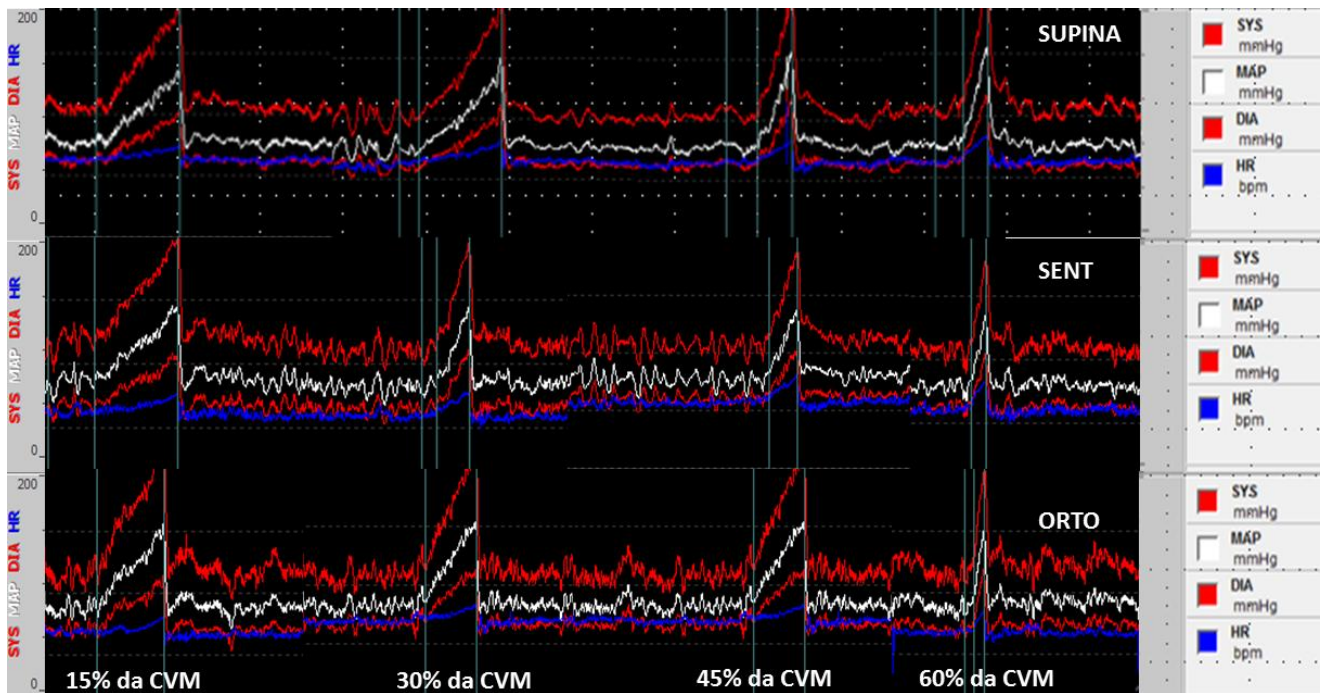


Figura 5. Ilustração do comportamento das variáveis pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) durante as contrações de 15, 30, 45 e 60% da CVM nas posições supina (SUP), sentada (SENT) e ortostática (ORTO).

Pressão arterial sistólica

Aumento da PAS foi observado no PICO quando comparado ao REP, REC1 e REC9 em todas as condições experimentais. Não foram observadas diferenças no REP entre os grupos. O grupo DAC apresentou maiores valores de pico em todas as posições em 15% e 30% e nas posições SUP e SENT em 45% da CVM quando comparado ao grupo SAU. Os valores de pico foram maiores na posição SENT do que em SUP em 15% da CVM para ambos os grupos, e para o grupo DAC em 45% da CVM, enquanto que maiores valores de pico foram observados na posição ORTO do que na posição SUP em 30% da CVM em ambos os grupos e para o grupo SAU, em 60% da CVM. Em relação ao período de recuperação, o grupo DAC obteve maiores valores de PAS na posição SENT em 15% da CVM, na posição SUP em 45% e 60% da CVM no momento REC1 e maiores valores na posição SUP em 45% da CVM no momento REC9.

Tabela 3. Pressão arterial sistólica (mmHg) ao exercício isométrico.

15% da CVM	SAU			DAC		
	SUP	SENT	ORTO	SUP	SENT	ORTO
REP	117±13	126±11	123±12	125±13	129±16	124±11
PICO	169±24 §	184±26 # §	180±23 ‡ §	194±23* §	207±23 * # §	204±22 * §
REC1	120±17	127±15	123±14	131±20	140±14 *	132±11
REC9	120±16	128±17	122±13	128±16	127±20	123±20
30% da CVM						
REP	123±12	127±16	128±12	132±19	128±17	125±16
PICO	176±24 §	185±23 §	192±22 # §	202±26 * §	208±25 * §	214±29 * # §
REC1	125±20	127±20	126±11	139±25	140±15	136±25
REC9	128±13	130±14	125±13	129±21	121±17	131±16
45% da CVM						
REP	122±14	127±14	128±14	133±16	129±13	129±14
PICO	176±29 §	190±28 §	189±22 §	196±23 * §	212±26 *# ‡ §	206±20 §
REC1	121±17	128±18	126±16	137±25	139±15	138±13
REC9	122±16	126±14	131±14	136±18 *	125±13	128±14
60% da CVM						
REP	123±15	126±14	128±12	131±14	127±16	128±11
PICO	178±37 §	188±29 §	194±28 # §	194±30 §	199±22 §	200±26 §
REC1	122±20	123±21	127±11	136±19 *	136±11	133±13
REC9	119±18	128±17	121±16	127±19	121±11	129±13

Valores expressos como média e desvio padrão. SAU= saudáveis; DAC= doença arterial coronariana; CVM: contração voluntária máxima; REC1: 1º minute de recuperação; REC9: 9º minuto de recuperação. *: p<0.05 vs grupo SAU, na mesma posição; #: p<0.05 vs posição SUP, no mesmo grupo; ‡: p<0.05 vs valor de PICO de 60% da CVM no mesmo grupo e mesma posição; §: p<0.05 vs REP, REC1 and REC9 no mesmo grupo e mesma posição.

Pressão arterial diastólica

Aumento da PAD foi observado no PICO quando comparado ao REP, REC1 e REC9 em todas as condições experimentais. Maiores valores de PAD foram observados em REP no grupo SAU nas posições SENT e ORTO em 15, 30, 45% da CVM e na posição ORTO em 60% da CVM quando comparado ao grupo DAC. Maiores valores de pico foram observados nas posições SENT e ORTO quando comparadas à posição SUP em 15% e 45% da CVM e na posição ORTO em 30% da CVM no grupo SAU. No momento REC1, maiores valores de PAD foram observados no grupo SAU na posição ORTO em 15% e 60% da CVM quando comparado ao grupo DAC. Para o grupo SAU, a PAD foi maior nas posições SENT e ORTO em 15% e 45% da CVM e na posição ORTO em 60% da CVM quando comparado à posição SUP. No momento REC9, maiores valores de PAD foram observados no grupo SAU nas posições SENT e ORTO em 15% e 45% e em 30% da CVM quando comparado ao grupo DAC. Para o grupo SAU, maiores valores foram observados nas posições SENT e ORTO quando comparados à posição SUP em 15 e 45% da CVM. Não foram observadas diferenças entre as posições para o grupo DAC em REP, PICO, REC1 e REC9.

Tabela 4. Pressão arterial diastólica (mmHg) ao exercício isométrico.

15% da CVM	SAU			DAC		
	SUP	SENT	ORTO	SUP	SENT	ORTO
REP	66±8	75±6 #	75±8 #	65±10	68±9,51 *	68±7 *
PICO	92±12 §	102±12 # §	101±13 # ‡ §	98,33±13 §	101±17 §	99±15 §
REC1	68±8	75±8	76±8	67±9	70±9	69±7 *
REC9	67±8	75±8 #	75±10 #	66±10	67±11 *	68±9 *
30% da CVM						
REP	68±6	76±9 #	78±7 #	67±8	68±10,43 *	69±7 *
PICO	98±13 §	105±15 §	109±12 # §	103±14 §	106±15 §	108±17 §
REC1	71±11	76±10	77±7	69±8	71±10	71±10
REC9	72±10	76±7	77±10	64±11 *	64,93±10 *	71±10
45% da CVM						
REP	68±10	75±8 #	78±9 #	66±6	68±9 *	69±9 *
PICO	98±20 §	110±16 # §	110±14 # §	102±15 §	108±16 §	104±17 §
REC1	68±11	75±9 #	76±10 #	67±9	71±10	72±10
REC9	68±12	75±9 #	78±10 #	68±8	66±7 *	71±6 *
60% da CVM						
REP	69±10	75±8	80±13	68±9 *	67±11	69±7 *
PICO	109±33 §	108±18 §	118±18 §	107±20 §	102±21 §	105±17 §
REC1	68±11	71±11	80±13 #	69±11	69±10	70±8 *
REC9	68±11	76±8	76±15	67±11	62±10	69±9

Valores expressos como média e desvio padrão. SAU= saudáveis; DAC= doença arterial coronariana; CVM: contração voluntária máxima; REC1: 1º minute de recuperação; REC9: 9º minuto de recuperação. *: p<0.05 vs grupo SAU, na mesma posição; #: p<0.05 vs posição SUP, no mesmo grupo; ‡: p<0.05 vs valor de PICO de 60% da CVM no mesmo grupo e mesma posição; §: p<0.05 vs REP, REC1 and REC9 no mesmo grupo e mesma posição.

Frequência cardíaca

Aumento da FC foi observado no PICO quando comparado ao REP, REC1 e REC9 em todas as condições experimentais, com exceção para a posição ORTO em 15% da CVM para ambos os grupos. Maiores valores de FC de repouso foram observados no grupo SAU nas posições SENT e ORTO quando comparado ao grupo DAC. Para o grupo SAU, maiores valores de FC foram observados nas posições SENT e ORTO quando comparados a posição SUP e também na posição ORTO quando comparada a posição SENT. Para o grupo DAC, maiores valores de FC de repouso foram observados na posição ORTO quando comparada a posição SUP. Em relação à FC de pico, o grupo SAU apresentou maior FC na posição ORTO quando comparado ao grupo DAC, com exceção para a contração de 30% da CVM. Para o grupo SAU, maiores valores FC de pico foram observados nas posições SENT e ORTO quando comparados a posição SUP, exceto para 30% da CVM. Para o grupo DAC, maiores valores de FC de pico foram observados na posição ORTO quando comparados a posição SUP em 30% da CVM. No momento REC1, o grupo SAU apresentou maiores valores de FC na posição ORTO quando comparado ao grupo DAC. Para o grupo SAU, maiores valores de FC foram observados nas posições SENT e ORTO quando comparados à posição SUP. Não foram observadas diferenças entre as posições no grupo DAC no momento REC1. No momento REC9, o grupo SAU apresentou maiores valores de FC nas posições SENT e ORTO em 15% e 30% da CVM e na posição ORTO em 60% da CVM quando comparado ao grupo DAC. Para o grupo SAU, maiores valores de FC foram observados nas posições SENT e ORTO quando comparado à posição SUP. Para o grupo DAC, maiores valores de FC foram observados na posição ORTO quando comparado à posição SUP, exceto em 30% da CVM.

Tabela 5. Frequência cardíaca (bpm) ao exercício isométrico .

15% da CVM	SAU			DAC		
	SUP	SENT	ORTO	SUP	SENT	ORTO
REP	64±8	70±7 #	79±5 #	60±7	64±8 * #	68±8 * #
PICO	72±11 ‡ §	76±10 ‡ §	85±12 # Δ ‡	70±8 §	73±10 §	68±17 * ‡
REC1	64±9	69±9 #	78±9 Δ	60±8	63±9	65±12 * #
REC9	62±9	69±9 #	78±8 # Δ	58±8	61±11 *	70±9 * # Δ
30% da CVM						
REP	63±6	70±7 #	76±6 # Δ	61±7	63±8 *	67±8 * # Δ
PICO	76±17 §	80±10 §	84±11 ‡ §	70±12 # §	75±10 ° §	79±12 §
REC1	62±11	72±8 #	77±8 #	58±10	63±8 *	62±11 *
REC9	58±6	72±12 #	75±9 #	60±8,11	61±11 *	66±12 *
45% da CVM						
REP	62±7	70±7 #	76±9 # Δ	60,70±8,16	63±9 *	66±8 * #
PICO	80±13 ‡ ° §	85±12 # ° §	89±15 # §	74±7 §	77±11 §	77±12 * §
REC1	61±8	68±9 #	76±11 #	60±7	62±7	66±8 * #
REC9	60±8	68±8 #	73±13 #	60±8	63±7	68±9 #
60% da CVM						
REP	62±7	69±9 #	77±10 # Δ	59±7	63±8 *	66±8 * #
PICO	83±15 §	86±12 # §	94±15 # §	73±10 §	78±7 §	76±17 * §
REC1	61±9	66±9 #	77±12 #	59±7	62±8	63±11 *
REC9	60±8	68±8 #	77±11 # Δ	60±7	63±8	67±8 * #

Valores expressos como média e desvio padrão. SAU= saudáveis; DAC= doença arterial coronariana; CVM: contração voluntária máxima; REC1: 1º minute de recuperação; REC9: 9º minuto de recuperação; *: p<0.05 vs grupo SAU, na mesma posição; #: p<0.05 vs posição SUP, no mesmo grupo; Δ: p<0.05 vs posição SENT, no mesmo grupo; ‡: p<0.05 vs valor de PICO de 60% da CVM no mesmo grupo e mesma posição; °: p<0.05 vs valor de PICO de 15% da CVM no mesmo grupo e mesma posição; §: p<0.05 vs REP, REC1 and REC9 no mesmo grupo e mesma posição.

Resistência vascular periférica

Aumento da RVP foi observado no PICO quando comparado ao REP, REC1 e REC9 em todas as condições experimentais, com exceção para a posição ORTO em 30% da CVM no grupo DAC. Maiores valores de RVP em REP foram observados no grupo SAU nas posições SENT e ORTO quando comparados ao grupo DAC em 30% da CVM. Para o grupo SAU, maiores valores de RVP foram observados nas posições SENT e ORTO quando comparado a posição SUP em 15%, 30% e 45% da CVM. Em relação aos valores de pico, não foram observadas diferenças significantes. No momento REC1, maiores valores de RVP foram observados no grupo SAU na posição ORTO quando comparado ao grupo DAC, em 15% da CVM. Para a grupo SAU, maiores valores de RVP foram observados nas posições SENT e ORTO quando comparado a posição SUP em 15% e 45% da CVM. No momento REC9, maiores valores foram observados no grupo SAU na posição SENT quando comparado ao grupo DAC, em 30% e 60% da CVM. Para o grupo SAU, maiores valores de RVP foram observados nas posições SENT e ORTO quando comparadas a posição SUP em 15% da CVM. Não foram observadas diferenças entre as posições no grupo DAC em REP, PICO, REC1 e REC9.

Tabela 6. Resistência vascular periférica (dyn.s/cm⁵) ao exercício isométrico

15% da CVM	SAU			DAC		
	SUP	SENT	ORTO	SUP	SENT	ORTO
REP	1149±372	1430±443 #	1404±448 #	979±317	1149±551	1195±555
PICO	1482±519 §	1923±801 §	1722±708 ‡ §	1447±498 §	1556±663 §	1912±1349 §
REC1	1152±395	1500±636 #	1395±398 #	1026±358	1024±350 *	1131±600
REC9	1208±360	1451±479 #	1417±411 #	1007±331	1170±600	1091±470
30% da CVM						
REP	1233±410	1488±492 #	1437±359 #	1002±266	1060±268 *	1340±930 *
PICO	1626±485 §	1926±954 §	2026±598 §	1663±646 §	1645±684 ‡ §	1764±764
REC1	1269±450	1391±385	1370±331	1066±341	1013±325	1195±584
REC9	1339±418	1440±104	1513±477	944±241	1038±340 *	1238±656
45% da CVM						
REP	1193±330	1413±442 #	1509±506 #	991±318	1098±508	1218±614
PICO	1621±631 §	1919±771 §	1967±757 §	1542±596 §	2075±1033 ° §	1946±1041 §
REC1	1189±368	1394±473 #	1398±520 #	1005±398	1081±481	1109±607
REC9	1242±482	1393±470	1497±543	1045±450	1085±327	1144±527
60% da CVM						
REP	1258±535	1441±497	1495±593	1117±492	1240±678	1168±524
PICO	1587±643 §	1907±759 §	2153±883 §	1871±1046 §	2008±1482 §	1889±624 §
REC1	1252±512	1379±476	1398±482	1034±455	990±277	1151±539
REC9	1315±572	1514±502	1452±640	1050±480	970±304 *	1098±467

Valores expressos como média e desvio padrão. SAU= saudáveis; DAC= doença arterial coronariana; CVM: contração voluntária máxima; REC1: 1º minute de recuperação; REC9: 9º minuto de recuperação; *: p<0.05 vs grupo SAU, na mesma posição; #: p<0.05 vs posição SUP, no mesmo grupo; ‡: p<0.05 vs valor de PICO de 60% da CVM no mesmo grupo e mesma posição; °: p<0.05 vs valor de PICO de 15% da CVM no mesmo grupo e mesma posição; §: p<0.05 vs REP, REC1 and REC9 no mesmo grupo e mesma posição.

3.4 DISCUSSÃO

Os principais achados do estudo são: i) as contrações submáximas aumentaram a PAS, PAD, FC e RVP quando comparadas as condições REP, REC1 e REC9 em ambos os grupos; ii) a PAS de pico foi maior no grupo DAC e menores valores foram observados na posição SUP para ambos os grupos; iii) menor PAD foi observada no grupo DAC sem que a mesma tenha se modificado nas diferentes posições estudadas, enquanto que para o grupo SAU, a PAD foi menor na posição SUP quando comparada às posições SENT e ORTO; iv) menor FC foi observada no grupo DAC, principalmente na posição ORTO enquanto para o grupo SAU esta foi menor na posição SUP em relação as posições SENT e ORTO; v) menor RVP durante CVM pico foi observada na posição SENT para o grupo DAC e na posição SUP para o grupo SAU. A RVP não foi diferente entre as posições para o grupo DAC.

Respostas cardiovasculares durante HG isométrico e recuperação

As respostas CV ao exercício isométrico são dependentes da intensidade, duração e massa muscular envolvida [10, 11]. O aumento da FC e da PA no HG isométrico é controlado via comando central e pelo reflexo pressórico ao exercício (mecano e metaborreflexos) que causam estimulação simpática [34,35]. Nos dez segundos iniciais do exercício, há uma rápida elevação da FC atribuída a inibição vagal sobre o nó sinusal cardíaco e, na dependência da intensidade e tempo de duração da contração há uma estimulação da atuação simpática sobre o nó sinoatrial [14-16].

O aumento da FC parece ser de menor magnitude e estar relacionado aos reflexos do comando central [19, 20, 36] quando comparado ao aumento da PA, que é proporcional à intensidade do exercício [17, 18] e parece ser maior e mais relacionado ao reflexo pressórico ao exercício devido ao aumento da pressão intramuscular e

consequente diminuição do fluxo sanguíneo dos músculos esqueléticos ativos, o que leva ao acúmulo de metabólitos responsáveis por estimular o metaborreflexo [11,37].

O aumento da PAS, PAD, FC e RVP durante o HG isométrico (valores de pico) era esperado em ambos os grupos, entretanto, poucos estudos demonstraram as respostas CV ao exercício isométrico em pacientes com DAC [20-24], o que dificulta a comparação dos resultados devido aos diferentes métodos utilizados quanto ao protocolo de exercício isométrico, principalmente em relação à intensidade do exercício e às diferentes características relacionadas a DAC.

O exercício resistido dinâmico para a DAC tem sido prescrito em *guidelines* e revisões [1], mas o exercício resistido estático não é normalmente incentivado, principalmente devido ao aumento da FC e da PA. Entretanto, nós observamos, com exceção para a PAS de pico do grupo DAC, um comportamento CV adequado durante as contrações. Além disso, quanto ao período de recuperação, não observamos diferença entre os valores de repouso e REC1 e REC9, por esta razão, racionalizamos que uma rápida recuperação ocorreu para ambos os grupos, devido à pequena massa muscular envolvida. Galvèz et al [10] observaram que quanto maiores massas musculares são recrutadas, menor resposta CV é observada quando comparada a menores grupos musculares. Sabe-se que o controle autonômico da FC de recuperação pode ser associado a eventos CV [37], mas ainda não tem sido explorado após exercício isométrico em pacientes com DAC. Em homens idosos saudáveis, Millar et al [38] não observaram diferença entre repouso e período de recuperação após quatro protocolos rítmicos diferentes de HG realizados a 30% da CVM, o que pode nos mostrar uma possível característica do exercício isométrico. É importante destacar que, no presente estudo, todos os pacientes realizaram previamente um teste clínico de exercício para excluir qualquer possibilidade de isquemia ou angina estável. Ainda, estavam em uso de medicação beta-bloqueadora e anti-hipertensiva, com dosagens otimizadas, e que não

foram modificadas durante o período de aplicação dos protocolos de avaliações. Tudo isso contribuiu para que os pacientes realizassem de forma segura os protocolos de HG.

Influência da posição nas respostas cardiovasculares

A magnitude do estresse CV foi menor na posição SUP para o grupo SAU. Menores valores de FC, PAS, PAD e RVP foram observados na posição SUP quando comparadas às demais posições. Sabe-se que, durante um estímulo ortostático, ocorre um deslocamento do volume de sangue para as regiões inferiores do corpo. Com objetivo de manter uma PA normal, uma estimulação simpática ocorre por meio de mecanismos barorreflexos, aumentando assim a FC e a RVP [25]. Na posição SUP, uma menor RVP é comumente observada devido a uma menor ação da gravidade, o que pode explicar menor estresse CV nessa posição, diferentemente da posição ORTO, em que uma dupla interação simpática entre os estímulos da posição ortostática e do exercício isométrico poderia levar a uma maior resposta CV [26]. A posição SENT parece ter uma resposta intermediária entre as posições SUP e ORTO, mas seus ajustes são pouco explorados.

Influência da DAC nas respostas CV

De forma geral, o grupo de DAC apresentou pior responsividade às diferentes posições de exercício. Poucas diferenças foram observadas entre as posições no comportamento da PAS e não foram observadas diferenças na PAD e na RVP no grupo DAC, com exceção para a FC. A FC parece ser uma variável eficaz para demonstrar os ajustes CV nas diferentes posições em pacientes com DAC, apesar do uso de beta-bloqueadores. Menor FC e PAD foram observadas em repouso. O uso de beta-bloqueadores e da medicação anti-hipertensiva pode ter sido o responsável por este comportamento. Sabe-se que a utilização de beta-bloqueadores reduz os valores de FC

[39] e a medicação anti-hipertensiva, usada por 80% dos sujeitos (i.e., inibidores da enzima conversora de angiotensina), leva a uma vasodilatação periférica reduzindo a PAD de repouso. Em relação a PAS de pico, maiores valores foram observados no grupo DAC, provavelmente porque os mecanismos de pré e pós-carga cardíaca estão aumentados na DAC. A pré-carga cardíaca está relacionada ao mecanismo de *Frank-Starling* e normalmente aumenta durante o exercício, enquanto a pós-carga cardíaca está relacionada com a RVP, e aumentada como consequência da hipertensão arterial (HA). Possivelmente, a interação entre o aumento da pós-carga com o estímulo do exercício isométrico pode contribuir para uma resposta exagerada da PAS de pico. Desta forma, parece que a medicação anti-hipertensiva pode influenciar mais a PAD do que a PAS em repouso, enquanto que durante o pico do exercício, características da DAC como a HA, parece ser mais evidente, principalmente para a PAS do que a PAD.

As diferenças mais pronunciadas entre os grupos SAU e DAC foram observadas nas posições SENT e ORTO, provavelmente porque na posição SUP, menos ajustes relativos à gravidade e à RVP são necessários quando comparados às outras posições, como mencionado acima.

Limitações

Os pacientes dos grupos DAC e DAC-DM faziam uso de medicação betabloqueadora e anti-hipertensiva. Sabe-se que as mesmas podem interferir no comportamento das variáveis estudadas entretanto não seria seguro avaliá-los fora da vigência dos medicamentos uma vez que o exercício isométrico promove incrementos significativos da PA e da FC. Além disso, ressalta-se a importância de avaliar as respostas CV em condições semelhantes as que os pacientes possam ser submetidos em suas rotinas e/ou programas de reabilitação cardiovascular e de promover condições próximas à prática clínica.

Implicações clínicas

Apesar do exercício isométrico não ser amplamente prescrito em pacientes com DAC, nas condições experimentais do presente estudo nós observamos que independentemente do percentual de contração utilizado, a recuperação das variáveis CV em relação ao repouso foi rápida e semelhante ao grupo SAU, o que nos faz encorajar o uso do exercício isométrico na prática clínica. Séries de HG isométrico poderiam ser utilizadas em programas de reabilitação para modular as respostas da FC e da PA, devido à rápida e significativa perturbação promovida no sistema CV, principalmente na posição SUP em que menor estresse CV foi observado.

Embora 30% da CVM seja o percentual mais comumente utilizado, contrações com maiores intensidades como 60% da CVM não parecem ser prejudiciais ao sistema CV, principalmente devido a rápida recuperação observada após a interrupção do exercício HG isométrico. É importante ressaltar que apesar do grupo DAC ter apresentado maiores valores de PAS pico, eles eram clinicamente estáveis, faziam uso de medicação anti-hipertensiva, não apresentaram alterações como isquemia ou angina em teste de exercício clínico dinâmico prévio nem manifestações clínicas de intolerância ao esforço durante a realização das diferentes intensidades do HG.

Perspectivas futuras

A avaliação da sensibilidade barorreflexa poderia nos ajudar a entender melhor os ajustes autonômicos no exercício isométrico realizado em diferentes posições e a saber se a DAC leva a algum comprometimento autonômico que justifique a não responsividade da PAS, PAD e da RVP nas diferentes posições. Além disso, o treinamento com exercício isométrico em pacientes com DAC poderia ser interessante a fim de saber se o mesmo reduziria a PA de repouso, assim como visto em trabalhos com hipertensos [5-7], e se produziria algum ajuste/adaptação autonômica. Ainda, o

percentual de CVM mais comumente utilizado na literatura é 30% [5, 6, 38] sendo que a comparação desse percentual com outras contrações isométricas submáximas poderia explicar se a intensidade da CVM aplicada em treinamento também é um determinante das respostas CV em pacientes com DAC.

3.5 CONCLUSÃO

Concluiu-se que a postura adotada para realização das contrações submáximas isométricas influencia as respostas CV. Menor estresse CV foi observado na posição SUP para o grupo saudável e pior responsividade da PAS, PAD e RVP às diferentes posições de exercício foi observado no grupo de pacientes com DAC. Adicionalmente, nas intensidades estudadas durante testes de HG, com um grupo DAC clinicamente estável, e em vigência de fármacos, a avaliação proposta mostrou-se segura pois nenhuma manifestação clínica de intolerância ao esforço foi apresentada.

3.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams MA, Haskell WL, Ades PA et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2007; 116:572-84.
2. Iellamo F, Pizzinelli P, Massaro M et al. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. *Circulation*. 1999; 100:27-32.
3. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36:533-53.
4. Ratamess NA, Alvar BA, Evetoch TK et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Mar;41(3):687-708.
5. Kelley GA, Kelley KS. Isometric handgrip exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010. 28:411–418.
6. Owen A, Wiles J, Swaine I. Effect of isometric exercise on resting blood pressure: a meta analysis. *J Hum Hypertens*. 2010; 24:796–800.
7. Millar PJ, Levy AS, McGowan CL et al. Isometric handgrip training lowers blood pressure and increases heart rate complexity in medicated hypertensive patients. *Scand J Med Sci Sports*. 2013; 23:620-626.
8. McGowan CL, Visocchi A, Faulkner M et al. Isometric handgrip training improves local flow-mediated dilation in medicated hypertensives. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 98:355–362.
9. Taylor AC, McCartney N, Kamath MV et al. Isometric Training Lowers Resting Blood Pressure and Modulates Autonomic Control. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 2:251-256.
10. Gálvez JM, Alonso JP, Sangrador LA et al. Effect of muscle mass and intensity of isometric contraction on heart rate. *J Appl. Physiol*. 2000; 88:487–492.
11. Iellamo F, Massro M, Raimondi G et al. Role of muscular factors in cardiorespiratory responses to static exercise: contribution of reflex mechanisms. *J Appl Physiol*. 1999; 86:174-180.
12. Gandevia SC, Hobbs SF. Cardiovascular responses to static exercise in man: central and reflex contributions. *J Physiol*. 1990; 430, 105-117.
13. Mitchell JH. Cardiovascular control during exercise: central and reflex neural mechanisms. *Am J Cardiol* . 1985; 55:34-41.
14. Maciel BC, Gallo L Jr, Marin-Neto JA, Terra-Filho J, Manço JC. Efficacy of pharmacological blockade of cardiac parasympathetic system with atropine in normal men. *Braz J Med Biol Res*. 1989; 2:225-232.
15. Maciel BC, Gallo L Jr, Marin-Neto JA, Martins LE. Autonomic nervous control of the heart rate during isometric exercise in normal men. *Pflugers Arch*. 1987, 408: 173-177.

16. Martin CE, Shaver JA, Leon DF, Thompson ME, Reddy PS, Leonard JJ. Autonomic mechanisms in hemodynamic responses to isometric exercise. *J Clin Invest*, v.54, p.104-115, 1974.
17. Iellamo F, Legramante JM, Raimondi G, Castrucci F, Damiani, Foti C, Peruzzi G, Caruso I. Effects of isokinetic, isotonic and isometric submaximal exercise on heart rate and blood pressure. *Eur J Appl Physiol*, 1997, 75:89-96.
18. Hugget DL, Elliott ID, Overend TJ, Vandervoort AA. Comparison of heart rate and blood pressure increase during isokinetics eccentric versus isometric exercise in older adults. *J Aging Phys Acta*, 2004, 12:157-169.
19. Goodwin GM, McCloskey DI, Mitchell JH. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol*. 1972; 226:173-190.
20. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Karjalainen JJ et al. Impact of type 2 diabetes on cardiac autonomic responses to sympathetic stimuli in patients with coronary artery disease. *Auton Neurosci: Basic Clin* 2013; 179:142–147.
21. Katritsis DG, Korovesis S, Karvouni E et al. Handgrip-enhanced myocardial fractional flow reserve for assessment of coronary artery stenosis Demosthenes G. *Am Heart J*. 2006; 151:1-7.
22. Leite PH, Melo RC, Mello MF et al. Heart rate responses during isometric exercises in patients undergoing a phase III cardiac rehabilitation program. *Rev Bras Fisioter*. 2010; 14:383-389.
23. Perez JE, Cintròn G, Gonzalez M et al. Hemodynamic response to isometric handgrip in acute myocardial infarction. *Chest*. 1980; 2:194-197.
24. Manolas J, Chrysochoou C, Kastelanos S et al. Identification of patients with coronary artery disease by assessing diastolic abnormalities during isometric exercise. *Clin Cardiol*. 2001; 24:735-743.
25. Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA et al. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *J Physiol*. 1999; 517:617-628.
26. Legramante JM, Massaro M, Raimondi G et al. Effect of postural changes on cardiovascular responses to static exercise in hypertensive human beings. *J Hypertens*. 1999. 17:99–105.
27. Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR et al. Influence of posture on the Valsalva manoeuvre. *Clin Sci*. 2001; 100:433–440.
28. Vogel ER, Corfits J, Sandroni P et al. Effect of position on valsalva maneuver: supine versus 20 degree position. *J Clin Neurophysiol*. 2008; 25:313–316.
29. Taylor CE, Willie K, Atkinson G et al. Postural influences on the mechanical and neural components of the cardiovagal baroreflex. *Acta Physiol*. 2013; 208:66-73.
30. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position standart quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011, 43:1334-59.
31. Balady GJ, Arena R, Sietsema K et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010, 122:191-225.

32. Gaffney FA, Sjogaard G, Saltin B. Cardiovascular and metabolic responses to static contraction in man. *Acta Physiol Scand.* 1990; 138:249-258.
33. Malfatti CA, Rodrigues SY, Takahashi ACM et al. *Rev Bras Fisioter.* 2006; 10:51-57.
34. Kaufman MP, Hayes SG. The Exercise Pressor Reflex. *Clin Auton Res.* 2002; 12:429-439.
35. Schibye B, Mitchell JH, Payne FC et al. Blood pressure and heart rate response to static exercise in relation to electromyographic activity and force development. *Acta Physiol Scand.* 1981; 113:61-66.
36. Petrofsky J, Prowse M, Remigio W et al. The use of an isometric handgrip test to show autonomic damage in people with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2009; 11:361-368.
37. Evrengul H, Tanriverdi H, Kose S et al. The relationship between heart rate recovery and heart rate variability in coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006; 11:154-62.
38. Millar PJ, MacDonald MJ, McCartney N. Effects of Isometric Handgrip Protocol on Blood Pressure and Neurocardiac Modulation. *Int J Sports Med.* 2011; 32:174-180.
39. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996; 93:1043-65.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

De forma geral esta tese teve como objetivo explorar as respostas autonômicas e CV de pacientes com DAC durante repouso, manobra postural ativa e exercício isométrico realizado em diferentes posturas a fim de elucidar questões ainda não respondidas na literatura científica em relação às questões metodológicas na análise da SBR e sua relação com o espessamento da camada média-íntima bem como auxiliar com informações sobre a segurança na aplicação/prescrição de protocolos de exercício isométrico nesta população.

Apesar de exercícios isométricos não serem amplamente prescritos em programas de reabilitação CV o presente estudo observou que pacientes com DAC clinicamente estáveis, e em vigência de fármacos apresentam uma resposta CV adequada em relação aos valores de pico e recuperação pós exercício independente das intensidades de contrações isométricas submáximas realizadas. Entretanto, uma baixa responsividade em relação às posturas foi observada, o que pode estar relacionada a possíveis comprometimentos autonômicos periféricos ou ao uso de medicações que influenciam a resistência vascular periférica.

Como perspectiva futura e com objetivo de elucidar essa baixa responsividade em relação à postura, a análise do acoplamento cardiovascular, ou seja, da interação entre as flutuações espontâneas do período cardíaco e da pressão arterial sistólica pode nos trazer informações sobre o controle cardiovascular por meio da sensibilidade barorreflexa, sobretudo durante o exercício isométrico realizado em diferentes percentuais submáximos. Além disso, a análise da variabilidade do intervalo QT, que reflete a ativação simpática cardíaca, poderia também trazer informações quanto a modulação simpática durante e após diferentes intensidades de contração isométrica.

5. ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO

5.1 Auxílio na coleta e análise dos dados que compuseram a dissertação de mestrado de Marcele Marcele Stephanie de Souza Buto bem como participação no artigo intitulado: “*Analysis of heart period and systolic blood pressure variabilities in frailty syndrome*”, que foi submetido ao periódico *Journal of Geriatric Physical Therapy*

5.2 Auxílio na coleta e análise dos dados que compõem o projeto de pós doutorado de Rodrigo Polaquini Simões.

5.3 Doutorado Sanduíche

O doutorado sanduíche foi realizado por um período de seis meses (janeiro a junho de 2015), com o Prof. Dr. Alberto Porta junto ao Laboratório de Modelagem de Sistemas Complexos, da Universidade de Milão, Itália e estava vinculado a um projeto CAPES-PVE (Professor Visitante Especial) intitulado: “Análise da complexidade na avaliação das oscilações cardiovasculares e postural com o envelhecimento” sob coordenação da Profa. Dra. Aparecida Maria Catai. Durante o período do doutorado sanduíche aprendi a analisar (processamento de dados) e interpretar dados sobre a variabilidade do intervalo QT, pertencentes ao projeto de envelhecimento citado acima bem como diferentes formas de analisar a sensibilidade barorreflexa, inseridas no estudo I da presente tese. Além disso, frequentei e acompanhei experimentos no Laboratório de Síncope do hospital *Fondazione Salvatore Maugeri*, em que avaliamos a variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial de 20 atletas de meia maratona durante *tilt* teste.

5.4 Participação no artigo, aceito para publicação no periódico Plos One, intitulado: “*Cardiovascular variability analysis and baroreflex estimation in patients with type 2 diabetes in absence of any manifest neuropathy*”, cujo autores são Moura-Tonello SCG, Porta A, Marchi A, Fagundes AA, Francisco CO, Rehder-Santos P, Milan J, Simões RP, Gois MO, Catai AM.

APÊNDICE A**Comprovante de submissão do Estudo I a PLOS ONE**

Relationship between carotid intima-media thickness and baroreflex sensitivity in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes mellitus

● PLOS ONE: Notification of co-authorship on manuscript - [EMID:861dba1a655c7833]

● **PLOS ONE** <em@editorialmanager.com>

Fev 22 em 7:35 PM ★

Para Mariana de Oliveira Gois

PONE-D-16-07674

Relationship between carotid intima-media thickness and baroreflex sensitivity in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes mellitus

Mrs Aparecida Maria Catai

Dear Ms Mariana Gois,

You are receiving this email because you have been listed as an author on a manuscript recently submitted to PLOS ONE and entitled "Relationship between carotid intima-media thickness and baroreflex sensitivity in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes mellitus".

The corresponding author for the submission process is: Mrs Aparecida Maria Catai

The full author list for the submission is: Mariana de Oliveira Gois; Alberto Porta; Rodrigo Polaquini Simões; Vandeni Clarice Kunz; Patricia Driusso; Humberto Sadanobu Hirakawa; Beatrice De Maria; Andrea Marchi; Aparecida Maria Catai

If you are not aware of this submission, or if you should not be listed as a co-author, then please contact the journal office at plosone@plos.org.

Kind regards,
PLOS ONE
<http://pone.edmgr.com/>

Relationship between carotid intima-media thickness and baroreflex sensitivity in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes mellitus

Mariana de Oliveira Gois¹, Alberto Porta^{2,3}, Rodrigo Polaquini Simões¹,
Vandeni Clarice Kunz⁴, Patricia Driusso¹, Humberto Sadanobu Hirakawa¹,
Beatrice De Maria^{5,6}, Andrea Marchi^{6,7}, Aparecida Maria Catai¹

¹Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil

²Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy

³Department of cardiothoracic, Vascular Anesthesia and Intensive Care, IRCCS, Policlinico San Donato, Milan, Italy

⁴Adventist University Center of São Paulo, Engenheiro Coelho, São Paulo, Brazil

⁵IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Milan, Italy

⁶Department of Electronic Information and Bioengineering, Politecnico di Milano, Milan, Italy

⁷Department of Emergency and Intensive Care, San Gerardo Hospital, Monza, Italy

Running title: BRS estimates in CAD patients

Corresponding author:

Prof. Aparecida Maria Catai, PhD
Department of Physical Therapy
Cardiovascular Physical Therapy Laboratory
Nucleus of Research in Physical Exercise
Federal University of Sao Carlos - UFSCar
Rodovia Washington Luís, Km 235,
São Carlos, SP, Brasil, CEP: 13565-905.

Tel: +55 16 3351-8705

Fax: +55 16 3306-6707

e-mail: mcatai@ufscar.br

Abstract

Introduction: the carotid intima-media thickness (CIMT) was found to be correlated with baroreflex sensitivity (BRS) evaluated from spontaneous fluctuations of heart period and systolic arterial pressure. However, this relation was detected over limited ranges of BRS values and it is unclear whether it holds even when the interval of BRS is enlarged by including very low BRS values derived from subjects with impaired baroreflex control. **Methods:** the study evaluates the correlation between CIMT and BRS in healthy (H, n=19), coronary artery disease (CAD, n=18), CAD patients with type 2 diabetes mellitus (CAD-DM, n=19) at resting in supine position (REST) and during active standing (STAND). The CIMT was assessed at REST over the right and left common carotid arteries. BRS was estimated with a large set of methods including time-domain, spectral, cross-spectral and model-based techniques. **Results:** we found: i) CAD and CAD-DM groups featured higher values of CIMT; ii) BRS decreased in CAD and CAD-DM groups and STAND induced an additional decrease; iii) a significant association between BRS and CIMT was found when H, CAD and CAD-DM individuals were pooled together, while this relation disappeared when the groups were considered individually; iv) this finding held regardless of the method with the notable exception of spectral technique. **Conclusion:** we conclude that the relation between CIMT and BRS holds even when considering a wide range of BRS values, thus supporting the idea that the noninvasive estimate of BRS could be utilized to track modifications of cardiac baroreflex control that might be related to modifications of the vascular properties of the vessels.

Keywords: heart rate variability, arterial pressure, active standing, autonomic nervous system, cardiovascular control.

APÊNDICE B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade Federal de São Carlos – UFSCar
 Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico – NUPEF
 Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PESQUISA: “Estudo das oscilações cardiovasculares em repouso e durante exercício isométrico de coronariopatas com e sem diabetes mellitus”.

RESPONSÁVEIS PELO PROJETO:

ORIENTADOR: Profa. Dra. Aparecida Maria Catai

PÓS DOUTORANDO: Dr. Rodrigo Polaquini Simões e Dra. Vandeni Clarice Kunz

DOUTORANDA: Ms. Mariana de Oliveira Gois

As informações contidas nesta folha, fornecidas por APARECIDA MARIA CATAI têm por objetivo firmar acordo escrito com o voluntário para participação na pesquisa acima referida, autorizando sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos a que será submetido.

1) Natureza da pesquisa: Você é convidado a participar desta pesquisa, que tem como objetivo comparar respostas do coração durante a realização de exercício de preensão palmar (handgrip) realizado em diferentes posturas (deitado, sentado e em pé) e em diferentes percentuais de força. O intuito da realização destes exercícios é analisar e comparar as respostas de variáveis como frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), resistência vascular periférica (RVP), débito cardíaco (DC) e volume de ejeção (VE) de pacientes com doença arterial coronária (doença obstrutiva do coração) com e sem diabetes mellitus (DM) e de saudáveis. A divulgação deste projeto para recrutamento dos voluntários está sendo realizada por meio de distribuição de folhetos em locais públicos (campus da UFSCar e da cidade de São Carlos) e divulgação por rádio e internet.

2) Participantes da pesquisa: 45 homens, de 45 a 65 anos. Para fazer parte deste grupo você não pode ser tabagista, fazer consumo de bebida alcoólica, drogas ou de medicamentos, ter alguma doença neurológica ou pulmonar ou presença de lesão músculo-tendínea ou osteoarticular nos membros superiores e/ou coluna que impeçam a realização do exercício de preensão palmar.

3) Envolvimento na pesquisa: Ao participar deste estudo você deverá permitir que algumas avaliações sejam realizadas e deverá responder alguns questionários sobre atividade física e condições gerais de sua saúde. O procedimento será realizado conforme sua disponibilidade e pelos menos 24 horas de descanso entre as sessões de exercício serão priorizadas. Na primeira sessão você comparecerá a Unidade de Saúde e Escola (USE) para realização de teste ergométrico com cardiologista e, se nenhuma alteração nos traçados do coração for identificada, você poderá dar continuidade as avaliações. Após teste ergométrico realizaremos as seguintes avaliações: teste cardiopulmonar na bicicleta ergométrica para avaliação do consumo de oxigênio, ultrassom de carótida com médico especialista para verificar presença ou ausência de placas na artéria do pescoço, exames de sangue (hemograma, perfil lipídico, uréia, creatinina e glicemia de jejum), exame do coração em repouso e exercício de preensão palmar (6 dias). Cada sessão terá duração de aproximadamente uma hora e meia, podendo ser mais breve em alguns dias.

4) Sobre as coletas: Os testes serão marcados com antecedência e serão realizadas no Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico (NUPEF) – Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, respeitando o horário das 13:00 às 18:00 horas.

5) Protocolo experimental: os protocolos experimentais dizem respeito aos dias em que você fará o exercício de preensão palmar. O exercício será realizado em 6 dias, 2 dias em cada postura (deitado, sentado e em pé). Primeiramente nós iremos avaliar a sua força máxima de preensão palmar, você deverá fazer o máximo de força que conseguir em 5 segundos conforme as instruções que serão passadas, repetiremos essa avaliação 3 vezes, com intervalo de 5 minutos entre elas. Posteriormente avaliaremos o tempo que você conseguirá manter sua força em percentuais da força máxima (15, 30, 45 e 60%). Você deverá manter o máximo de tempo possível que conseguir e para a manutenção do valor correto de força colocaremos um espelho em sua frente para você visualizar o valor da força que precisará manter. Dois percentuais de força serão realizados em cada dia, com intervalo de 10 minutos entre os percentuais e, de pelos menos 24 horas (1 dia) e máximo de 96 horas entre as sessões (4 dias).

6) Riscos e desconforto: Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética na Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Brasília – DF. Você poderá sentir dor muscular, como as que ocorrem normalmente após uma atividade de exercícios, caracterizando uma situação comum que não acarretará problemas a sua saúde. O monitoramento de todas as variáveis descritas e a prescrição individualizada do exercício minimiza a possibilidade de intercorrências cardiovasculares como aumento excessivo da pressão arterial e frequência cardíaca ou presença de arritmias cardíacas durante o exercício. Caso algum destes sinais surgirem durante o exercício, ou se você apresentar sensações como tontura, palidez, sudorese intensa, dor ou qualquer outro sinal ou sintoma o exercício será interrompido imediatamente.

7) Confidencialidade: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Seus dados serão identificados com um código, e não com seu nome. Apenas os membros da pesquisa terão conhecimento dos dados, assegurando assim sua privacidade.

8) Benefícios: Ao participar desta pesquisa você realizará exames que além de serem de alto custo e difícil disponibilidade, poderá saber sobre sua condição de saúde em repouso e em exercício, o que é importante para prescrição de exercícios e manutenção de sua saúde.

9) Pagamento: Você não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e, nada será pago por sua participação.

10) Liberdade de recusar ou retirar o consentimento: Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem penalizações.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir a participação do voluntário nesta pesquisa. Portanto, preencha os itens que seguem:

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, RG _____

após a leitura e compreensão destas informações, entendo que a minha participação, é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum.

Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

São Carlos, _____/_____/_____

Telefone para contato: _____

Assinatura do voluntário: _____

Assinatura do Orientador: _____

Assinatura do Pesquisador: _____

Contato dos pesquisadores:

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai – mcatai@ufscar.br – 16 3351-8705

Dr. Rodrigo Polaquini Simões - rpssimoes@yahoo.com.br – 16 9185-776

Dra. Vandeni Clarice Kunz – vandenikunz@yahoo.com.br – 19 8269-7950

Ms. Mariana de Oliveira Gois – marigois@yahoo.com.br – 16 9759-2594

APÊNDICE C

Comprovante de submissão do Estudo II a British Journal of Sports Medicine

Cardiovascular responses to submaximal isometric handgrip on coronary artery

disease: effects of posture

● British Journal of Sports Medicine - bjsports-2016-096227 ★

Dear Ms. de Oliveira Gois:

Your manuscript entitled "Cardiovascular responses to submaximal isometric handgrip on coronary artery disease: effects of posture" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in British Journal of Sports Medicine.

Your manuscript ID is bjsports-2016-096227.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/bjism> and edit your user information as appropriate.

Please check that all author names are correctly entered as this will be the name displayed in any PubMed search.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/bjism>.

We are constantly trying to find ways of improving the peer review system and continually monitor processes and methods by including article submissions and reviews in our research. If you do not wish your paper or review entered into a our peer review research programme, please let us know by emailing bjism@bmjgroup.com as soon as possible.

Any individuals listed as co-authors on this manuscript are copied into this submission confirmation email. If you believe that you have received this email in error, please contact the Editorial Office.

Thank you for submitting your manuscript to British Journal of Sports Medicine.

Best regards,

Cardiovascular responses to submaximal isometric handgrip on coronary artery disease: effects of posture

Mariana de Oliveira Gois¹, Rodrigo Polaquini Simões¹,
Vandeni Clarice Kunz², Alberto Porta³⁻⁴, Carlos Marcelo Pastre³, Aparecida Maria
Catai¹

1. Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil
2. Adventist University Center of São Paulo, Engenheiro Coelho, São Paulo, Brazil
3. Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy
4. Department of cardiothoracic, Vascular Anesthesia and Intensive Care, IRCCS, Policlinico San Donato, Milan, Italy
5. Department of Physical Therapy, UNESP - Univ Estadual Paulista, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil.

Corresponding author: Prof. Aparecida Maria Catai, PhD. Department of Physical Therapy. Cardiovascular Physical Therapy Laboratory, Nucleus of Research in Physical Exercise. Federal University of Sao Carlos – UFSCar. Rodovia Washington Luís, Km 235, São Carlos, SP, Brasil, CEP: 13565-905. Tel: +55 16 3351-8705; Fax: +55 16 3306-6707. e-mail: mcatai@ufscar.br

Abstract

The magnitude of cardiovascular (CV) responses to isometric submaximal handgrip (HG) contractions performed in different positions in coronary artery disease (CAD) patients is not well elucidated. The purpose of this study was to verify the cardiovascular responses to isometric submaximal HG performed in different positions in CAD patients. We evaluated 15 patients with CAD and 15 control subjects (CG). Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR) and peripheral vascular resistance (PVR) were measured during rest (baseline), exercise (peak value) and recovery in the 1st minute (REC1) and in the 9st (REC9). The subjects performed isometric contractions at 15, 30, 45 and 60% of maximum voluntary contraction (MVC) until exhaustion in SUPINE, SEAT and STAND positions with dominant hand. The main findings of this study were: i) the submaximal contractions increased the SBP, DBP, HR and PVR when compared to baseline, REC1 and REC9 in both groups; ii) the SBP peak was higher in CAD; iii) lower values of SBP, DBP, HR, PVR were observed in SUPINE when compared to SEAT and STAND for the CG; SBP, DBP and PVR do not respond to the different positions for the CAD group. In conclusion, lower CV stress was observed in SUPINE for the CG while the CAD group had a worse SBP, DBP and PVR responsiveness regarding to the different exercise positions.

Key-words: coronary artery disease, isometric exercise, autonomic nervous system, blood pressure, heart rate.

ANEXO A

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo das oscilações cardiovasculares em repouso e durante exercício isométrico de coronariopatas com e sem diabetes mellitus

Pesquisador: Aparecida Maria Catai

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13287613.0.0000.5504

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

Patrocinador Principal: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior ((CAPES))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 311.260

Data da Relatoria: 13/08/2013

Apresentação do Projeto:

O estudo proposto é caracterizado como estudo de intervenção em que avaliaremos a influência de diferentes posturas (supino, sentado e em pé) e percentuais (15, 30, 45 e 60%) de contração voluntária máxima (CVM) do exercício de preensão palmar (handgrip) em pacientes com DAC, com e sem DM, e em saudáveis sobre as respostas da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), débito cardíaco (DC), volume de ejeção (VE) e resistência vascular periférica (RVP). O estudo será composto por 45 homens, do gênero masculino, com faixa etária entre 45 e 65 anos, que serão divididos em três grupos: pacientes com doença arterial coronária (DAC) sem diabetes mellitus (DM), (DAC; n=15), pacientes com DAC com DM (DAC-DM; n=15) e indivíduos saudáveis (SAU; n=15). Será realizado, após avaliação inicial, teste ergométrico clínico com cardiologista, teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em bicicleta ergométrica para avaliação da capacidade funcional aeróbica dos pacientes, ultrassom de carótida para mensuração da espessura da camada médio-intimal e da pulsatilidade da artéria e exames laboratoriais (bioquímicos do sangue: hemograma, perfil lipídico, creatinina, uréia, ácido úrico, glicemia de jejum e hemoglobina glicada). Serão excluídos os pacientes que apresentarem teste ergométrico clínico com alterações eletrocardiográficas (infradesnivelamento do segmento ST maior que 2 mm, arritmias

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 311.260

ventriculares e supra-ventriculares, taquicardia supraventricular sustentada ou não sustentada, taquicardia atrial, fibrilação atrial e bloqueios atrioventriculares) ou sintoma de angina induzida por esforço; sujeitos com índice de massa corpórea maior que 35

kg/m²; sujeitos com hipertensão arterial e diabetes mellitus não controladas; sujeitos que não completarem todas as avaliações e sujeitos com séries temporais (iR-R e pressão) com ruídos que impossibilitem a avaliação das mesmas. Para os pacientes com DM serão realizadas 3 avaliações clínicas do sistema nervoso autônomo para exclusão de neuropatia autônômica cardiovascular: manobra postural ativa para avaliação de hipotensão

postural, manobra de Valsalva e manobra de acentuação de arritmia sinusal respiratória. A avaliação das respostas cardiovasculares (FC, PAS, PAD, PAM, DC, VE e RVP) durante exercício isométrico (handgrip) acontecerá durante 3 posturas diferentes: supino, sentado e em pé, que serão randomizadas. Inicialmente os sujeitos permanecerão em repouso por 10 minutos e, após o mesmo, serão realizadas 3 CVM de 5 segundos cada, com descanso de 5 minutos entre as contrações. O maior valor de CVM será utilizado para prescrever os percentuais de 15, 30, 45 e 60% em que os indivíduos realizarão até a exaustão. Dois percentuais serão sorteados para cada dia de teste e o menor percentual será sempre realizado primeiro, com intervalo de pelo menos 10 minutos entre as contrações ou até que os valores das variáveis retornem aos valores basais. Para realização dos percentuais será oferecido aos sujeitos feedback visual por meio de espelho para que a manutenção da força nos percentuais sorteados sejam adequados.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a influência de diferentes posturas (supino, sentado e em pé) e percentuais (15, 30, 45 e 60%) de contração voluntária máxima (CVM) do exercício de preensão palmar (handgrip) em pacientes com DAC, com e sem DM, e em saudáveis sobre as respostas da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), débito cardíaco (DC), volume de ejeção (VE) e resistência vascular periférica (RVP).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados. O pesquisador avalia com detalhamento os riscos, propõe maneiras de minimizá-los e de lidar com possíveis intercorrências. Descreve os benefícios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa relevante para a área em questão.

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 311.260

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados. O pesquisador contempla no orçamento financeiro os gastos que terá com o transporte dos sujeitos.

Recomendações:

Vide conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado aprovado. O pesquisador atendeu às pendências do Parecer anterior.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO CARLOS, 21 de Junho de 2013

Assinador por:
Maria Isabel Ruiz Beretta
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

UF: SP

Município: SAO CARLOS

CEP: 13.565-905

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br