



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

NAYARA YAMADA TAMBURÚS

**AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS, METABÓLICAS,
MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS
DA APOB E DA ECA, EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA E/OU FATORES DE RISCO SUBMETIDOS AO
TREINAMENTO FÍSICO INTERVALADO**

SÃO CARLOS

2015

NAYARA YAMADA TAMBURÚS

**AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS, METABÓLICAS,
MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS
DA APOB E DA ECA, EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA E/OU FATORES DE RISCO SUBMETIDOS AO
TREINAMENTO FÍSICO INTERVALADO**

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, na área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

Orientadora: Profa. Dra. Ester da Silva

SÃO CARLOS

2015

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

T156av Tamburús, Nayara Yamada.
Avaliação das variáveis cardiorrespiratórias, metabólicas, marcadores inflamatórios e dos polimorfismos genéticos da APOB e da ECA, em pacientes com doença arterial coronariana e/ou fatores de risco submetidos ao treinamento físico intervalado / Nayara Yamada Tamburús. -- São Carlos : UFSCar, 2015.
133 f.

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

1. Fisioterapia. 2. Treinamento físico. 3. Limiar de anaerobiose ventilatório. 4. Doença arterial coronariana. 5. Sistema cardiovascular. 6. Fisioterapia cardiovascular. I. Título.

CDD: 615.82 (20^a)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado da candidata Nayara Yamada Tamburís, realizada em 16/04/2015:

Profa. Dra. Ester da Silva
UFSCar

Prof. Dr. Rodrigo Polaquini Simões
UFSCar

Prof. Dr. Michel Silva Reis
UFRJ

Profa. Dra. Vera Lucia dos Santos Alves
FCMSC-SP

Profa. Dra. Raquel Rodrigues Britto
UFMG

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular / Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico da Universidade Federal de São Carlos e no Laboratório de Performance Humana da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Metodista de Piracicaba, com apoio financeiro do CNPq (Processo 483032/2012-0 131594/2011-7) e CAPES.

Dedico este trabalho a Profa. Dra. Ester da Silva, como forma de retribuição à seriedade com a pesquisa científica e por me deixar como exemplo, o seu empenho acadêmico. São esses atributos que à torna uma professora tão especial.

Não se trata de dar mais anos
a vida, mas sim mais vida aos
anos... (Collado, 1993).

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela sua presença constante guiando meus passos, me iluminando sempre em minhas decisões, e colocando em meu caminho pessoas boníssimas que me ajudaram nesta conquista.

Aos meus pais Aquibaldo Henrique Tamburús e Teruko Yamada Tamburús, e as minhas Dayane Yamada Tamburús e Amanda Yamada Tamburús, pelas inúmeras provas de amor incondicional que tem me dado durante toda a vida, pelo incentivo e apoio em todas as minhas atividades, e por proporcionarem a constituição de um ambiente familiar único, do qual eu me orgulho de fazer parte. Tenho certeza que poderei contar com vocês sempre.

À professora orientadora, Dra. Ester da Silva, pela seriedade e competência na minha condução pelos caminhos da pesquisa e principalmente pela oportunidade oferecida. Meu eterno e imenso agradecimento pelos seus ensinamentos e atenção durante estes sete anos de convivência, os quais acrescentaram tanto em minha vida profissional. Sua dedicação com os alunos e com a pesquisa é surpreendente!!!.

À professora, Dra. Rozangela Verlengia pela grande colaboração e disposição em dedicar seu tempo nas análises relacionadas à biologia molecular, e pela contribuição na elaboração do terceiro estudo.

À professora Dra. Aparecida Maria Catai por disponibilizar seu laboratório, possibilitando assim, a finalização das coletas, e pela contribuição intelectual nos trabalhos desenvolvidos em conjunto.

À professora Dra. Eloisa Tudella e aos seus alunos por nos acolher na sala de estudos do Departamento de Fisioterapia.

Aos membros da banca de qualificação e final, pela nobre leitura e pela grande contribuição intelectual na finalização deste trabalho.

Aos meus grandes amigos de laboratório: Antonio Roberto Zamunér, Carolina Pieroni Andrade, Meire Forti, Thalita Fonseca de França, Letícia Ramos de Souza, Mário Luiz Capelossi de Oliveira, e aos que já passaram pelo laboratório: Elie Fiógbe, Vandeni Clarice Kunz, Ana Cristina Silva Rebelo, Mariana Robrigues Salviati, Roberta Fernanda Lopes de Paula, Tarcísio Augusto Gonçalves Nery, Daiane Cristina Cristofolletti, que sempre estiveram dispostos a ajudar. Amigos assim são raros, mas podem crer, são reais... Obrigada pela força, pela torcida, apoio e companhia, que tornaram mais fácil e prazerosa a realização deste trabalho. Espero de coração que nossa amizade dure por muito tempo.

Aos meus amigos que não fazem parte da rotina acadêmica, mas que estiveram na torcida dando suporte nessa fase da minha vida. Vocês sabem que podem contar comigo sempre! Essas amizades valem muito pra mim. Muito obrigada por tudo.

Aos médicos, enfermeiras e secretárias do Centro de Hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos e Piracicaba, por permitirem a triagem dos voluntários.

Ao CNPq e à CAPES pelo apoio financeiro, o que possibilitou a realização deste estudo.

A todos os amigos do Departamento de Fisioterapia da UFSCar e da UNIMEP, obrigada pelos momentos de alegria e descontração.

A todos os funcionários do PPG-Ft e do Departamento de Fisioterapia da UFSCar.

A todos os voluntários que participaram do estudo. Obrigada pela confiança e por fazerem parte da rotina de vocês.

Agradeço a todos que de alguma maneira contribuíram para minha formação profissional e pessoal, durante todo esse período.

RESUMO

O treinamento físico intervalado (TFI) tem sido fortemente recomendado, combinado com a terapia farmacológica, para o manejo da doença arterial coronariana (DAC) e controle dos fatores de risco cardiovascular. Entretanto, ainda há controvérsias com relação ao melhor protocolo a ser utilizado. Neste sentido, os protocolos de TFI preconizados a partir do limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) pode ser uma estratégia efetiva e segura para determinar a intensidade de treinamento físico, além de ser capaz de promover melhora da capacidade funcional aeróbia, do perfil metabólico, da modulação autonômica cardíaca e redução de marcadores inflamatórios. Além disso, as respostas adaptativas promovidas pelo TFI podem diferir entre os indivíduos. Parte dessa variabilidade biológica pode ser explicada pelos polimorfismos genéticos envolvidos na síntese de proteínas estruturais e enzimas circulantes. Baseado neste contexto, esta tese envolveu três estudos. O primeiro e o segundo estudo foram conduzidos para investigar se o TFI, baseado em intensidades entre 70 a 110% da potência obtida no LAV, pode ser uma estratégia que contribua efetivamente para o ganho da capacidade funcional aeróbia e melhora do perfil metabólico; e se há uma relação entre a melhora da modulação autonômica da frequência com a redução da proteína C-reativa (PCR-us) em pacientes com DAC e/ou fatores de risco cardiovascular. Os resultados do primeiro estudo mostram que, o programa de TFI promoveu aumento da capacidade funcional aeróbia e redução da massa corporal e do índice de massa corporal. Já o segundo estudo, verificou que aumento da modulação autonômica parassimpática foi associado com a redução dos níveis de PCR-us após o programa de TFI. Diante desses achados, o terceiro estudo foi dedicado no sentido de investigar a melhora da capacidade funcional aeróbia e as mudanças do perfil lipídico, frente ao TFI, em relação aos polimorfismos do gene da apolipoproteína B (*APOB*) e da enzima conversora de angiotensina (*ECA*). Neste estudo, foi observado que o aumento da capacidade funcional aeróbia foi associado com a presença do alelo I do gene da *ECA*, enquanto que o aumento dos níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL), ao longo do tempo, foi evidenciado nos pacientes com o polimorfismo -7673G>A do gene da *APOB*. Considerando os achados apresentados nos três estudos, o TFI proposto promoveu melhora da modulação autonômica cardíaca, aumento da capacidade funcional aeróbia, redução da inflamação e melhora do perfil metabólico. Tais benefícios sobre o sistema cardiovascular e metabólico contribuem efetivamente o controle dos fatores de risco cardiovascular, uma vez que a atenção primária à saúde tem se tornado uma estratégia efetiva para o manejo da DAC. Além disso, o protocolo de TFI vislumbra novas possibilidades para a reabilitação cardíaca no que concerne a prescrição do TFI individualizado.

Palavras-chave: treinamento físico intervalado; limiar de anaerobiose ventilatório; doença arterial coronariana; sistema cardiovascular; polimorfismos genéticos; marcador inflamatório.

ABSTRACT

Interval training (IT), combined with pharmacological therapy, has been strongly recommended for the management of coronary artery disease (CAD) and control of cardiovascular risk factors. However, the best protocol to be used is still unclear. In this regard, the IT protocols based on ventilatory anaerobic threshold (VAT) can be an effective and safe strategy to prescribe the intensity of the exercise training as well as to promote improvement of the aerobic functional capacity, metabolic profile, cardiac autonomic modulation and to reduce inflammatory markers. Moreover, the adaptive responses to IT may differ between individuals. Part of this biological variability may be explained by the genetic polymorphisms involved in the synthesis of structural proteins or on the circulation enzymes. Based on this context, this thesis involved three studies. The first and second studies were conducted to investigate if the IT, based on intensities between 70 and 110% of the workload obtained in the VAT, could be effective to improve functional aerobic capacity and metabolic profile. Moreover, it was investigated if there was a relationship between the improvement in cardiac autonomic modulation with the reduction of the C-reactive protein (CRP) in patients with CAD and/or cardiovascular risk factors. The results of the first study showed that the IT program increased aerobic functional capacity and reduced body mass and body mass index. The second study found that after the IT program, there was an increase of the parasympathetic autonomic modulation that was associated with a reduction in CRP levels. Given these findings, the third study was designed to investigate the improvement of the functional aerobic capacity and changes in lipid profile induced by IT, in relation to the apolipoprotein B (*APOB*) and the angiotensin-converting enzyme (*ACE*) genes polymorphisms. In this study, it was observed that the increase of the functional aerobic capacity was associated with the presence of the *ACE* I allele, whereas patients with polymorphism -7673G>A, in the *APOB* gene, presented increase of the low-density lipoprotein (LDL) levels over time. Considering the findings from these studies, the IT protocol promoted improvement of cardiac autonomic modulation, increase of aerobic functional capacity, reduction of inflammation e improvement of metabolic profile. These benefits on the cardiovascular and metabolic systems contribute to control of cardiovascular risk factors and primary and secondary prevention of CAD. Moreover, this IT protocol provides new possibilities on cardiac rehabilitation field, with respect to exercise training prescription at the VAT level.

Keywords: interval training; ventilatory anaerobic threshold; coronary disease; cardiovascular system; genetics polymorphisms; inflammatory biomarker.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

METODOLOGIA

Figura 1: Fluxograma geral dos participantes.....	25
Figura 2: Fluxograma do planejamento geral dos estudos.....	27
Figura 3: Ilustração do protocolo de treinamento físico intervalado.....	32
Figura 4: Representação esquemática do teste de esforço descontínuo e do tipo degrau.....	33
Figura 5: Ilustração da coleta da frequência cardíaca, batimento a batimento, de um paciente durante o teste de exercício descontínuo e do tipo degrau. A linha de tendência identifica a perda de estabilidade (primeira inclinação positiva) da frequência cardíaca.....	34

ESTUDO I

Figura 6: Fluxograma do estudo.....	54
Figura 7: Correlação entre as mudanças do VO_{2LAV} (ΔVO_{2LAV}) com a VO_2 (A), potência (B) e frequência cardíaca (C) da linha de base obtidos no limiar de anaerobiose ventilatório.....	62

ESTUDO II

Figura 8: Fluxograma do estudo.....	79
--	----

ESTUDO III

Figura 9: Fluxograma do estudo.....	109
Figura 10: Ilustração da variação do VO_2 (A) e da potência (B) no limiar de anaerobiose ventilatório de acordo com os genótipos I/D do gene da <i>ECA</i>	120

LISTA DE TABELAS

ESTUDO I

- Tabela 1:** Idade, dados antropométricos, eventos cardíacos, número de artérias coronárias comprometidas, medicamentos e fatores de risco dos grupos estudados..... 56
- Tabela 2:** Variáveis antropométricas, hemodinâmicas em repouso e metabólicas dos grupos estudados..... 58
- Tabela 3:** Variáveis cardiorrespiratórias obtidas no limiar de anaerobiose do teste de exercício cardiopulmonar..... 60

ESTUDO II

- Tabela 1:** Características clínicas dos grupos estudados..... 80
- Tabela 2:** Variáveis antropométricas e hemodinâmicas em repouso, índices da variabilidade da frequência cardíaca e proteína C-reativa ultrasensível, dos grupos estudados..... 88
- Tabela 3:** Análise de covariância (ANCOVA) e regressão linear dos índices da VFC e PCR-us com as covariáveis, dos grupos treinado e controle..... 90

ESTUDO III

- Tabela 1:** Dados antropométricos e hemodinâmicos, eventos cardíacos, número de artérias coronárias comprometidas, medicamentos, fatores de risco e frequências alélicas dos grupos estudados.... 111
- Tabela 2:** Características antropométricas, perfil lipídico e variáveis cardiorrespiratórias, obtidas no limiar de anaerobiose, do grupo treinado e do controle avaliados na linha de base e após 16 semanas..... 113
- Tabela 3:** Dados do perfil lipídico, na linha de base e pós 16semanas, do grupo treinado e controle de acordo com o polimorfismo - 12669C>T (rs1042031) do gene da *APOB*..... 115
- Tabela 4:** Dados do perfil lipídico, linha de base e pós 16semanas, do grupo treinado e controle de acordo com o polimorfismo - 7376G>A (rs693) do gene *APOB*..... 117
- Tabela 5:** Variáveis cardiorrespiratórias obtidas no limiar de anaerobiose ventilatório, na linha de base e após 16 semanas, do grupo treinado e controle de acordo com os genótipos I/D do gene *ECA*..... 119

LISTA DE ABREVIATURAS

0V	Padrão sem variação
1V	Padrão com uma variação
2VS	Padrão com duas variações similares
2VD	Padrão com duas variações diferentes
-7376G>A	Localização da troca da guanina pela adenina
-12669C>T	Localização da troca da citosina pela timina
AA	Homozigoto para o alelo A
AF	Alta frequência
ANCOVA	Análise de variância
APOB	Apolipoproteína B
APOB-100	Apolipoproteína B100
Borg CR-10	Escala de percepção de esforço de Borg com 10 categorias de intensidade de exercício físico
Borg-MMII	Percepção de esforço para os membros inferiores
Borg-R	Percepção de esforço para a respiração
BF	Baixa frequência
CC	Homozigoto para o alelo C
CT	Heterozigoto
DAC	Doença arterial coronariana
DAC-C	Grupo com doença arterial coronariana - controle
DAC-T	Grupo com doença arterial coronariana - treinado
DD	Homozigoto para o alelo D
DP	Duplo produto
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
ES	Tamanho de efeito
FC	Frequência cardíaca
FC _{max}	Frequência cardíaca máxima
FR	Fator de risco
FR-C	Grupo com fatores de risco cardiovascular - controle

FR-T	Grupo com fatores de risco cardiovascular - treinado
GG	Homozigoto para o alelo G
GA	Heterozigoto
II	Homozigoto para o alelo I
IC	Intervalo de confiança
ID	Heterozigoto
ICP	Intervenção coronária percutânea
I/D	Inserção/deleção
IM	Infarto do miocárdio
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
HDL	Lipoproteína de alta densidade
Hz	Hertz
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LAV	Liminar de anaerobiose ventilatório
MBF	Muito baixa frequência
ON	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Reação em cadeia polimerase
PCR-us	Proteína C-reativa
Pos16	Após 16 semanas de treinamento físico intervalado/ou seguimento
R	Coeficiente de correlação
r^2	Coeficiente de determinação
iRR	Intervalos R-R
RM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
TT	Homozigoto para o alelo T
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
TED-D	Teste de esforço descontínuo e do tipo degrau
TFI	Treinamento físico intervalado
Um	Unidades normalizadas

VCO_2	Produção de dióxido de carbono
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VO_2	Consumo de oxigênio
VO_{2LAV}	Consumo de oxigênio obtidos no limiar de anaerobiose ventilatório
VO_{2max}	Consumo de oxigênio máximo
VO_2/FC	Pulso de oxigênio
χ^2	Qui-quadrado
W	Watts

SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO	18
2. METODOLOGIA	24
2.1. Aspectos éticos do estudo	25
2.2. Casuística	25
2.3. Planejamento geral dos estudos e procedimentos experimentais	27
2.4. Exames bioquímicos de sangue	28
2.5. Captação e análise da variabilidade da frequência cardíaca	29
2.6. Teste de exercício cardiopulmonar	31
2.7. Programa de treinamento físico intervalado	32
2.8. Genotipagem	35
REFERÊNCIAS	37
3. ESTUDO I	43
3.1. INTRODUÇÃO	46
3.2. MATERIAIS E MÉTODOS	47
3.3. RESULTADOS	54
3.4. DISCUSSÃO	63
3.5. CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS	69
4. ESTUDO II	73
4.1. INTRODUÇÃO	76
4.2. MATERIAIS E MÉTODOS	77
4.3. RESULTADOS	85
4.4. DISCUSSÃO	90
4.5. CONCLUSÃO	94
REFERÊNCIAS	95
5. ESTUDO III	98
5.1. INTRODUÇÃO	100
5.2. MATERIAIS E MÉTODOS	101
5.3. RESULTADOS	108
5.4. DISCUSSÃO	119
5.5. CONCLUSÃO	122
REFERÊNCIAS	123

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS	126
7. ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO	129
ANEXO I	132

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) é uma doença crônica, progressiva e sistêmica, e caracteriza-se por ser de natureza multifatorial. O processo aterosclerótico, presente na DAC, está relacionado com as respostas inflamatórias exacerbadas que ocorrem devido a injúria no endotélio e no músculo liso das artérias, acometendo principalmente a camada íntima das artérias (1, 2). Além disso, o desenvolvimento e a progressão da DAC estão diretamente relacionados à exposição aos fatores de risco cardiovasculares modificáveis, como a dislipidemia (3), hipertensão arterial sistêmica (4), obesidade (4), diabetes (5) e sedentarismo, e aos não modificáveis, como a idade, gênero e perfil genético (6).

Dentre a variedade de alterações no sistema cardiovascular promovidas pela DAC e pelos fatores de risco cardiovascular, podemos destacar a disfunção autonômica cardíaca, a qual resulta no predomínio da modulação autonômica simpática e redução da modulação autonômica parassimpática (7, 8). Não obstante, vários estudos têm verificado que alterações na modulação autonômica cardíaca, avaliada a partir da variabilidade da frequência, podem estar relacionadas com os altos níveis circulantes de biomarcadores inflamatórios (9-11), sendo um desses a proteína C-reativa. Essa abordagem, bem como os mecanismos envolvidos nessa relação foi levantada por Tracey (12) e Borovikova et al. (13). Esses autores verificaram que as citocinas pró-inflamatórias são moduladas pelo sistema nervoso autonômico, através da via anti-inflamatória colinérgica. Esta via inerva vários componentes do sistema imune, e a estimulação do vago promove a inibição da produção de citocinas

pró-inflamatórias nos macrófagos, resultando assim, em um efeito anti-inflamatório.

Embora os avanços no tratamento intervencionista e farmacológico tenham contribuído para a redução dos fatores de risco cardiovascular, o Ministério da Saúde (DATASUS) e a *World Health Organization*, estimam que no Brasil e no mundo, a DAC ainda é a principal causa de morbidade e de 30% da mortalidade no ano de 2011.

Considerando o estado atual da DAC e das doenças cardiovasculares, uma série de avanços na prevenção dos primeiros eventos cardíacos tem sido adotada. Com exceção da idade, do perfil genético e do gênero, as mudanças comportamentais associadas ao tratamento farmacológico têm causado grande impacto na prevenção da DAC (14, 15).

Dentre as medidas primárias e secundárias de atenção à saúde, o treinamento físico destaca-se como uma estratégia fortemente recomendada, combinado com a terapia farmacológica, para o manejo da DAC e controle dos fatores de risco cardiovascular (16-18). Isso se deve aos inúmeros benefícios clínicos relevantes que o treinamento físico proporciona, não somente para o controle dos fatores de risco, mas também na melhora da função cardíaca (17), no aumento da tolerância ao esforço físico (19), na melhora da qualidade de vida e na redução dos biomarcadores inflamatórios (20, 21). Contudo, apesar da literatura apresentar resultados promissores sobre o efeito do treinamento físico, vários estudos ainda tem como foco principal investigar qual a modalidade e a intensidade de treinamento físico é a mais adequada (22, 23). Dessa forma, a efetividade de um programa de treinamento físico depende da adequada prescrição, considerando a combinação de seus componentes

(intensidade, duração, frequência e progressão) e da condição clínica e funcional do paciente (14, 17, 23).

Ensaio clínico (19, 24-26) e revisões sistemáticas (16, 22) nesta área, propõe o treinamento físico contínuo e moderado nas intervenções de programas de reabilitação cardíaca. Entretanto, o treinamento físico intervalado (TFI) tem sido implementado visando aplicar altas, moderadas e baixas intensidades de treinamento físico com intervalos ativos variando as cargas (27-30). Esse tipo de protocolo (intervalado) tem como objetivo aprimorar a capacidade de diferentes sistemas de transferência de energia (aeróbio ou anaeróbio) (27-29, 31). Apesar de a literatura afirmar que, o TFI com altas intensidades é seguro e que seus benefícios são dose-dependente, ainda há controvérsias com relação ao melhor protocolo a ser utilizado. Além disso, ainda não há uma padronização dos parâmetros fisiológicos que justifique qual é a intensidade de treinamento ideal para a prescrição do TFI, bem como o tempo de intervalo de exercício físico e recuperação, os quais devem ser adaptados para uma ampla heterogeneidade de pacientes submetidos à reabilitação cardíaca.

Deve-se destacar ainda que, tradicionalmente, a intensidade de treinamento físico baseia-se exclusivamente em porcentagens fixas do consumo de oxigênio (VO_{2max}) ou frequência cardíaca máxima (FC_{max}) (31-33). Entretanto, esses parâmetros podem ser limitados pelo uso de betabloqueadores, fadiga precoce dos membros inferiores, tolerância limitada ao exercício físico e/ou superestimulação da intensidade de treinamento, o que explica diferentes respostas adaptativas (31, 32). Por outro lado, o limiar de anaerobiose ventilatório (LAV), descrito por Wasserman (34), tem sido o melhor

parâmetro para prescrição da intensidade do treinamento físico. A partir do LAV podem-se obter informações mais precisas das variáveis cardiorrespiratórias, de estresse físico e da demanda metabólica durante o exercício físico (34, 35), para determinar e prescrever a intensidade de treinamento físico de forma segura e objetiva (31, 36).

Baseado neste contexto foi desenvolvido dois estudos. No primeiro estudo, identificamos a necessidade de investigar se o TFI, baseado em intensidades entre 70 a 110% da potência obtida no LAV, pode ser uma estratégia que contribua efetivamente para o ganho da capacidade funcional aeróbia e melhora do perfil metabólico em pacientes com DAC e/ou fatores de risco. **Estudo I: “Efeitos do treinamento físico intervalado baseado no limiar de anaerobiose ventilatório sobre a capacidade funcional aeróbia e perfil metabólico: ensaio clínico randomizado na doença arterial coronariana”.**

A partir dos resultados obtidos no Estudo I, identificamos a necessidade de investigar a relação entre os índices da variabilidade da FC (VFC) com a proteína C-reativa em pacientes com DAC e/ou fatores de risco cardiovascular, submetidos ao treinamento físico intervalado. **Estudo II: “Treinamento físico intervalado baseado no limiar de anaerobiose ventilatório aumenta a modulação vagal cardíaca e reduz a proteína C-reativa ultrasensível: ensaio clínico randomizado na doença arterial coronariana”.**

Tendo em vista que no estudo I, alguns pacientes responderam ao programa de TFI e outros não, o terceiro estudo foi direcionado no sentido de investigar se a variabilidade das respostas adaptativas ao TFI, tanto da capacidade funcional aeróbia quanto do perfil lipídico, pode ser atribuída em

parte, aos sítios polimórficos dos genes envolvidos na síntese das proteínas estruturais e das enzimas.

Diante da diversidade das respostas adaptativas ao treinamento físico, o perfil biomolecular tem sido estudado para entender essa variabilidade fisiológica. Dentre os polimorfismos genéticos, o da enzima conversora de angiotensina (*ECA*) baseia-se na presença (inserção – I) ou ausência (deleção – D) de 287 pares de base no intron 16. Esse polimorfismo tem demonstrado forte associação com as respostas fisiológicas adaptativas, tais como a melhora desempenho aeróbio para o alelo I (37, 38) e melhora da força muscular (39, 40) e desempenho anaeróbio para o alelo D (41). Para o desenvolvimento da DAC, o polimorfismo do gene da apolipoproteína B (*APOB*) tem sido associado com níveis elevados de colesterol total, triglicérides e LDL (42, 43), em vários grupos populacionais, particularmente os polimorfismos -12669C>T (rs1042031) e o -7673G>A (rs693).

Essa promissora área de conhecimento tem se destacado, basicamente, por considerar que o polimorfismo genético pode ser um fator importante para as respostas adaptativas promovidas pelo treinamento físico, em indivíduos saudáveis e cardiopatas. Entretanto, ainda não está claro se as mudanças no perfil lipídico e na capacidade funcional aeróbia frente ao treinamento físico estão associadas com os polimorfismos dos genes da *APOB* e da *ECA*, em pacientes com DAC e/ou com fatores de risco cardiovascular. Assim, o terceiro estudo foi desenvolvido: **Estudo III: “Avaliação dos polimorfismos do gene da *APOB* e da *ECA* sobre o perfil lipídico e a capacidade funcional aeróbia em pacientes com doença arterial coronariana submetidos ao treinamento físico intervalado: estudo preliminar”**.

2. METODOLOGIA

2. METODOLOGIA

A metodologia utilizada em comum entre os três estudos envolveu os subitens 2.1, 2.3, 2.6 e 2.7 desta sessão. Além desses, os subitens 2.4, 2.5 e 2.8 foram utilizados somente no estudo I, II e no III, respectivamente.

2.1. Aspectos éticos do estudo

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Metodista de Piracicaba (protocolo 34/12 – anexo I) e registrado no ClinicalTrials.gov sob número NCT02313831. Este estudo foi conduzido de acordo com critérios adotados pelo CONSORT (44).

Os voluntários foram informados e esclarecidos a respeito dos objetivos e sobre os procedimentos experimentais a serem utilizados neste estudo. Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da sua participação no estudo.

2.2. Casuística

Inicialmente foram entrevistados 149 pacientes do gênero masculino com suspeita de DAC para verificar os critérios de elegibilidade. Todos os pacientes foram triados no Centro de Hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia de Piracicaba e São Carlos. Após a angiografia coronariana, foram inclusos no estudo 68 pacientes. Desta amostra, 34 pacientes apresentaram obstrução coronariana >50% em uma ou mais artérias coronárias, e foram submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirúrgica (RM); 34 pacientes não apresentaram obstrução coronariana, angiograficamente documentada, e sem histórico de infarto do miocárdio (IM), ICP e RM. O fluxograma da amostra está apresentado na figura 1.

Para atender os critérios de inclusão os pacientes deveriam apresentar deveriam três ou mais fatores de risco cardiovascular como: obesidade (índice de massa corporal (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$), baixo nível de atividade física de acordo com o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) versão 6 (45), hipertensão, diabetes mellitus (tipo 2 – não usuários de insulina), dislipidemia, IM >6 meses, ICP e/ou RM >3 meses. Os critérios de exclusão foram arritmias cardíacas, doença pulmonar obstrutiva crônica, angina instável, doenças osteomusculares, diabetes mellitus (usuários de insulina), falência renal, seqüela de acidente vascular encefálico, angina instável e incapacidade de realizar o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) até o nível do LAV.

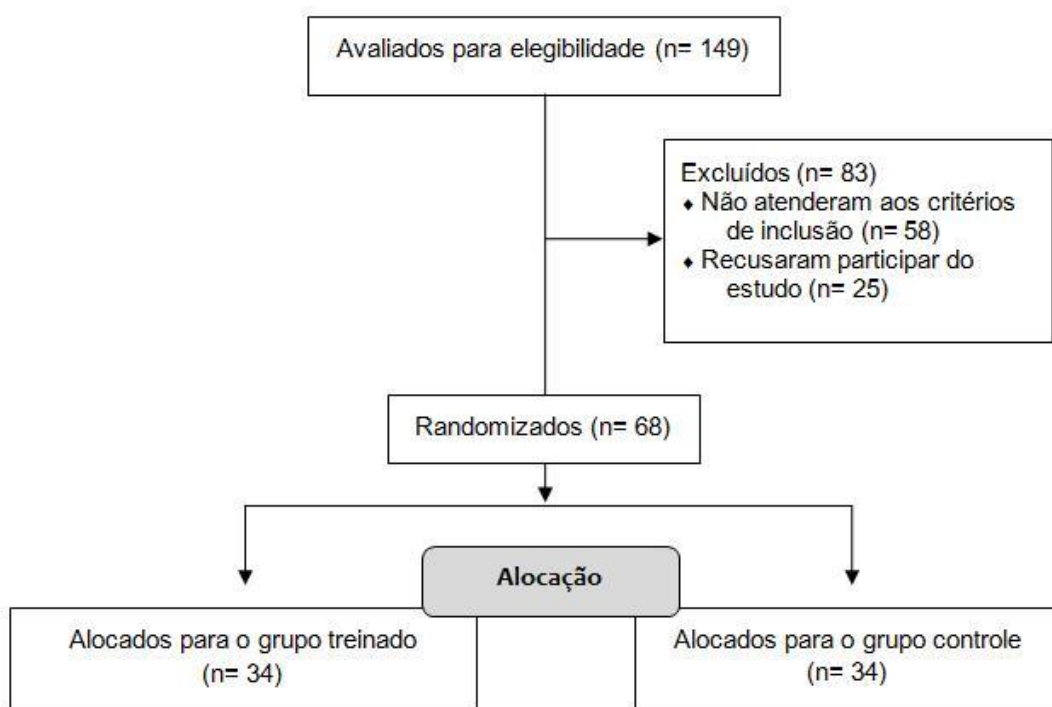


Figura 1: Fluxograma geral dos participantes.

2.3. Planejamento geral dos estudos e procedimentos experimentais

Antes do início do programa de TFI, os pacientes compareceram ao laboratório em quatro ocasiões (figura 2):

- Na primeira visita, a ficha de avaliação (dados pessoais, hábitos de vida e alimentares, antecedentes familiares, história atual e progressiva de doença), a anamnese e o questionário IPAQ foram preenchidas e os dados antropométricos, como peso e massa corporal, foram coletados. Os pacientes foram instruídos a não consumir bebidas estimulantes (café, chás, refrigerantes) e alcoólicas, e não realizar atividade física extenuante, 24 h antes dos testes. Além disso, todos os sujeitos foram familiarizados com os equipamentos e protocolos experimentais a fim de reduzir a ansiedade.
- Na segunda visita, os pacientes repousaram por aproximadamente 15 minutos para que houvesse estabilização da FC e da pressão arterial (PA) em seus valores basais. Em seguida foi realizado um eletrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivações na postura supina e sentado e durante apneia e hiperventilação. Posteriormente, foi realizado o teste ergométrico máximo ou sintoma limitado (protocolo Bruce modificado), acompanhado por um cardiologista, para avaliação de possíveis alterações eletrocardiográficas que contra indicasse a participação no estudo e para estratificar o risco de realizar atividade física. Para realização do teste ergométrico houve suspensão do uso de betabloqueadores por três dias. Ainda nessa visita, os pacientes foram randomizados em grupo treinado ou controle. A randomização foi pela sequência de uma proporção de 1:1, realizada por um pesquisador independente que não estava envolvido no

recrutamento dos pacientes. Códigos de alocação estavam numerados sequencialmente em envelopes selado e opacos pelo mesmo investigador que criou a sequência de randomização.

- Na terceira visita, foi feita a coleta de sangue (para realização dos exames bioquímicos de sangue e extração do DNA genômico) após jejum de 12 horas. No mesmo dia foram realizados a captação da FC na postura supina e o TECP submáximo, sob vigência dos medicamentos de uso diário. Os pacientes foram entrevistados e examinados, previamente antes dos testes, para conferir as condições de saúde e para confirmar se todos haviam seguido as instruções dadas na primeira visita.
- Na quarta visita, o grupo treinado e controle foram reavaliados após 16 semanas, sendo que, o grupo submetido ao programa de TFI realizou os testes 48 horas após a última sessão de exercício físico.

Todos os testes foram realizados de manhã entre 8h e 11h. A temperatura da sala de teste foi mantida a 23°C e a umidade relativa do ar entre 40% e 60%.

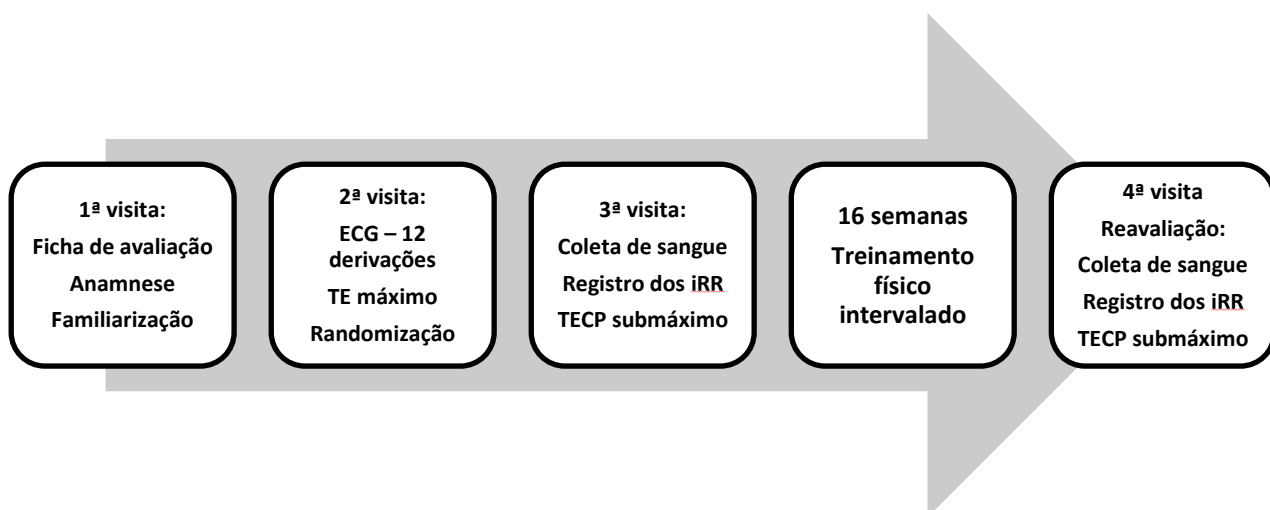


Figura 2: Fluxograma do planejamento geral dos estudos.

2.4. Exames bioquímicos de sangue

Após jejum de 12 horas, as amostras de sangue venoso foram coletadas para analisar: hemograma completo, creatinina (método enzimático colorimétrico), glicemia (método colorimétrico), colesterol total (método colorimétrico), lipoproteína de alta (HDL) (método enzimático precipitante) e baixa (LDL) densidade (fórmula de Friedewald), triglicérides (método enzimático), proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us) (método de nefelometria) e apolipoproteínas A1 e B (método de nefelometria).

2.5. Captação e análise da variabilidade da frequência cardíaca

A FC e os intervalos RR de cada paciente foram captados digitalmente durante 15 minutos utilizando um sistema de telemetria, validado previamente por Gamelin et al. (46), que consiste em um transmissor colocado sobre o tórax do paciente e um monitor de FC (Polar® S810i; Polar Electro, Oy, Kempele, Finland). As coletas foram realizadas com os pacientes na postura supina, enquanto respiravam espontaneamente. Ao final da coleta, os dados foram transferidos para o computador.

Os pacientes foram solicitados a não conversar ou se movimentar, evitando alterações e artefatos na coleta dos RR. Após a transferência dos dados para o computador, a série de RR foi analisada e qualquer interferência foi observada.

Os pacientes que apresentassem frequência respiratória abaixo de 9 rpm (0,15 Hz) durante a postura supina eram excluídos, garantindo portanto, que não houvesse influência da respiração na banda de baixa frequência (BF, 0,04-0,15 Hz) (47).

Para a análise da variabilidade da frequência (VFC) foram selecionados 256 batimentos consecutivos do trecho de maior estabilidade, a partir da região central. Os trechos iniciais e finais dos intervalos RR foram desconsiderados. A mesma sequência de intervalos RR foi considerada tanto para análise espectral (48) quanto para a análise simbólica (49).

A análise espectral consistiu na aplicação da Transformada Rápida de Fourier ao conjunto de dados da série temporal (47, 48). Pelos componentes do espectro de potência foram obtidas as bandas de muito baixa frequência (MBF= 0,003 a 0,04Hz), de baixa frequência (BF= 0,04 a 0,15Hz) e de alta frequência (AF= 0,15 a 0,4Hz). A normalização foi realizada a partir da divisão da potência absoluta de um dado componente ms^2 (BF ou AF) pelo espectro de potência total subtraindo o componente de MBF e multiplicando por 100. As bandas de AF e BF representam a atuação dos componentes vagal e simpático no controle da FC, respectivamente.

Na análise simbólica, a série completa dos intervalos RR (ou seja, 256 batimentos) é distribuída uniformemente em seis níveis e cada batimento recebe um símbolo (de 0 a 5). Posteriormente, os padrões (sequências de 3 símbolos) são construídos a partir da sequência de símbolos, e agrupados em quatro famílias: 1) padrões sem variação (0V), 2) padrões com uma variação (1V), 3) padrões com duas variações similares (2VS), e 4) padrões com duas variações diferentes (2VD). A porcentagem de aparecimento de cada família foi calculada. Estudos prévios utilizando bloqueio farmacológico (50) e durante *tilt test* (50, 51) encontraram que o índice 0V% representa a modulação autonômica cardíaca simpática, e o índice 2VD% representa a modulação cardíaca vagal.

2.6. Teste de exercício cardiopulmonar

Todos os pacientes foram submetidos ao TECP submáximo, com protocolo do tipo rampa, em ciclo ergômetro com frenagem eletromagnética (LODE BV – Corival V2, Groningen, Netherlands) para determinar o LAV antes e após 16 semanas.

O incremento de potência foi determinado individualmente, de acordo com a fórmula proposta por Wasserman et al. (34) (Incremento de potência (W) = [(estatura – idade) x 20] – [150 + (6 x massa corporal)]/100), além de considerar a capacidade funcional relatada e o nível de atividade física (IPAQ) de cada paciente. O protocolo do TECP consistiu-se em 1 minuto de repouso; 4 minutos de exercício físico sem carga seguido de incremento de potência até atingir a FC submáxima (85% da FC máxima - corrigida pelo uso de betabloqueadores) (52) ou o LAV (determinado visualmente a partir da perda de paralelismo entre o VO_2 e VCO_2) (53, 54). As variáveis ventilatórias e metabólicas foram obtidas respiração a respiração a partir de um sistema de análise de gases (CPX-D, Medical Graphics, St. Paul, MN, USA). A cada dois minutos, os pacientes foram questionados sobre a fadiga muscular dos membros inferiores (Borg-MMII) e sobre a fadiga respiratória (Borg-R) de acordo com a escala de percepção de esforço, Borg CR-10 (19). O ECG de 12 derivações e a FC foram monitorizados durante todo o teste (Welch Allyn CardioPerfect Workstation, Skaneateles Falls, NY), e a PA foi mensurada manualmente.

O LAV foi determinado pela perda do paralelismo entre o VO_2 e VCO_2 analisado visualmente por três observadores treinados. Foi considerada a média dos dados obtidos como o valor do LAV, de acordo com a metodologia

descrita por Zamunér et al. (53) e Higa et al. (54). Esse critério coincide com aumento do VE/VO_2 , sem elevação concomitante do VE/VCO_2 , bem como com o ponto de inflexão no qual se observa o incremento desproporcional do VCO_2 ao VO_2 , pelo método do *V-slope* (55).

2.7. Programa de treinamento físico intervalado

O programa de TFI foi individualizado e realizado durante 16 semanas, na frequência de três vezes semanais. As intensidades de treinamento físico foram baseadas na potência atingida no LAV (70%, 80%, 100% e 110%) (56, 57). Cada sessão de treinamento físico teve duração de aproximadamente 60 min, e foi dividida em três partes: **1) Aquecimento (10 minutos):** alongamentos, exercícios calistênicos de baixa a moderada intensidade (movimentos livres de membros superiores e inferiores e de rotação de tronco) e caminhada leve; **2) Protocolo de treinamento físico (30-40 minutos):** o treinamento físico foi realizado em cicloergômetro e dividido em seis níveis de intensidade (figura 2): Nível 1: 5 minutos de exercício físico a 80% da potência atingida no LAV; Níveis 2 e 4: 5 minutos com progressão até 10 minutos de exercício físico a 100% da potência atingida no LAV; Níveis 3 e 5: 5 minutos de exercício físico a 110% da potência atingida no LAV; Nível 6: 5 min de exercício físico a 70% da potência atingida no LAV. A escala de Borg CR-10 foi utilizada para mensurar a percepção de esforço em cada nível de exercício físico (58). As intensidades entre 70% e 80% da potência atingida no LAV foram aplicadas com o objetivo de ativar o metabolismo predominantemente aeróbio. Enquanto que as intensidades correspondentes a 100% e 110% da potência atingida no LAV foram aplicadas para ativar o metabolismo aeróbio e anaeróbio. A porcentagem FC durante o exercício físico foi de acordo com da FC atingida no

LAV (80% a 120% da FC_{LAV}) Caso houvesse necessidade, o ajuste da potência, no cicloergômetro, seria realizado para garantir que os pacientes exercitassem na intensidade estabelecida de acordo com o protocolo; **3) Desaquecimento (10 min):** alongamentos e exercícios respiratórios, a fim de retornar os valores de FC e da PA as condições basais. Durante as sessões de treinamento físico, a PA foi aferida pelo método auscultatório e a FC foi monitorizada por frequencímetro (Polar® S810i; Polar Electro, Oy, Kempele, Finland) e/ou monitor cardíaco.

Os pacientes do grupo controle foram contatados por telefone, mensalmente, para verificar se houve mudança nos medicamentos e para obter informações sobre suas condições de saúde. Além disso, todos os pacientes inclusos no estudo foram instruídos a manter seus hábitos alimentares e suas atividades de vida diária.

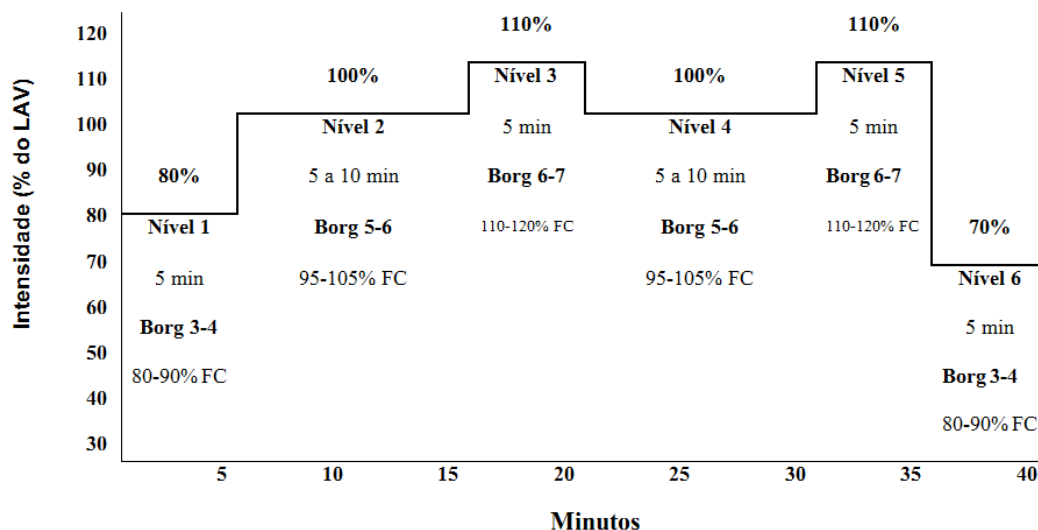


Figura 3: Ilustração do protocolo de treinamento físico intervalado. LAV = limiar de anaerbiose ventilatório; %FC= porcentagem da frequência cardíaca atingida no limiar de anaerbiose ventilatório.

A cada quatro semanas de TFI, a intensidade de treinamento físico foi reajustada. Para isso, os pacientes do grupo treinado foram submetidos a um teste de esforço descontínuo e do tipo degrau (TED-D) realizado em cicloergômetro, a fim de determinar o limiar de anaerobiose a partir da resposta da FC (56, 57). O TED-D consistiu na aplicação de cargas constantes, com duração de 5 min cada. No degrau 1, foi estabelecida a potência atingida no LAV do TECP. Para as demais cargas (degrau 2, 3 e 4) foram estabelecidas potências variando 10 W de uma carga para a seguinte (figura 3). Entre um degrau e o seguinte, foi estabelecido um período variável de recuperação passiva para que a FC e a PA retornasse aos valores próximos da condição inicial, só então, o próximo degrau ou carga foi iniciado. A ordem de realização dos degraus foi sempre do menor valor de potência para o maior.

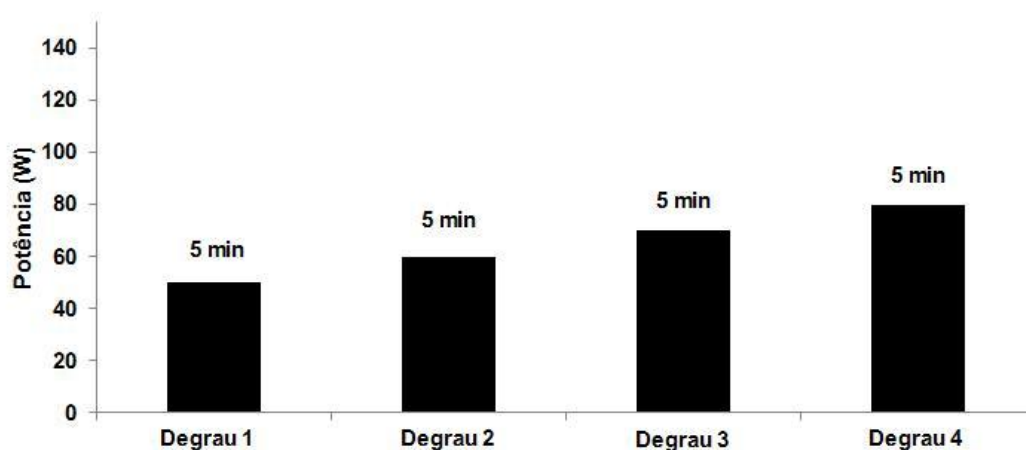


Figura 4: Representação esquemática do teste de esforço descontínuo e do tipo degrau.

A FC foi coletada, batimento a batimento, durante todo o TED-D por meio de freqüecímetro (Polar® S810i; Polar Electro, Oy, Kempele, Finland). Os dados da FC, em cada carga aplicada, foram analisados visualmente, o que possibilitou identificar a perda da estabilidade da FC (inclinação negativa, estável ou positiva em função do tempo). Segundo Sirol et al. (56) e Pithon et

al. (57), a potência correspondente ao limiar de anaerbiose pode ser determinada a partir da inclinação positiva da FC (figura 4). Assim, a intensidade de treinamento físico foi ajustada, baseada na potência correspondente à inclinação positiva da FC.

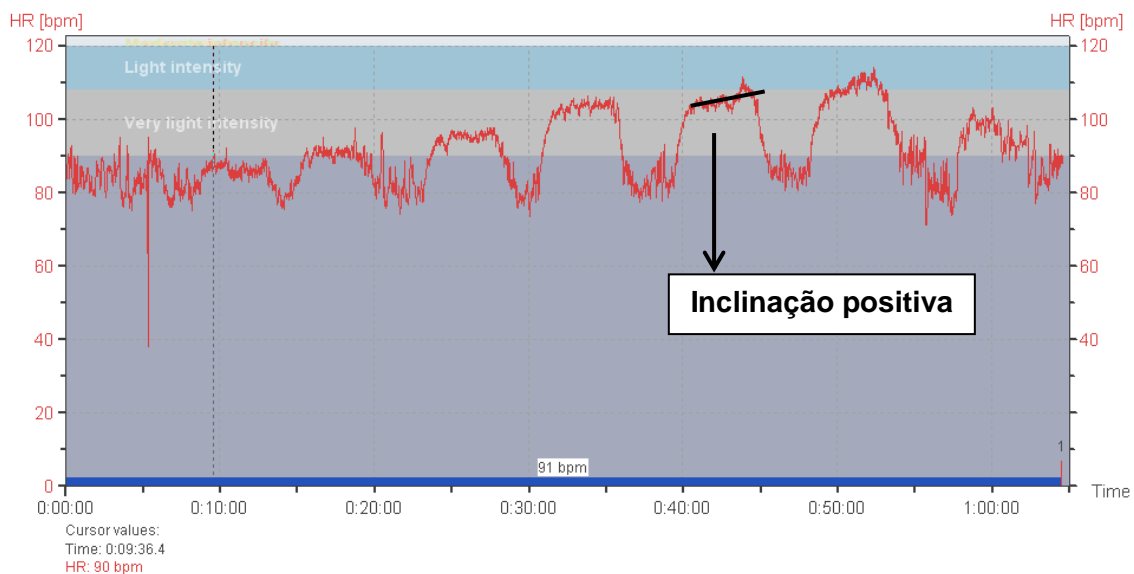


Figura 5: Ilustração da coleta da frequência cardíaca, batimento a batimento, de um paciente durante o teste de exercício descontínuo e do tipo degrau. A linha de tendência identifica a perda de estabilidade, ou seja, a primeira inclinação positiva da frequência cardíaca.

2.8. Genotipagem

A extração do DNA foi realizada a partir do sangue com anticoagulante (EDTA) utilizando-se o “*illustra blood genomic Prep Mini Spin Kit*” (GE HealthCare, USA) a partir das instruções dadas pelo fabricante.

O polimorfismo do gene da *APOB* foi identificado utilizando o método *TaqMan* por meio da reação em cadeia polimerase (PCR) em tempo real. Os ensaios ocorreram em um termociclador automático (ABI 7500 fast, Applied Biosystems, USA), utilizando o reagente *TaqMan universal PCR master mix*

(Applied Biosystem, USA) sondas específicas para cada polimorfismo [APOB: rs1042031 (-12669C>T) e rs693 (-7673G>A)] e 20 ng de DNA genômico. Os dados da fluorescência obtidos para cada placa foram analisados em um programa específico para esse fim (SDS 2.1; Applied Biosystems). Cada sonda alélica foi marcada com o fluoróforo VIC ou FAM. A presença somente do fluoróforo VIC indicou homozigose para o alelo "C" no rs1042031 (-12669C>T) e o "A" no rs693 (-7673G>A); a presença somente do fluoróforo FAM indicou homozigose para o alelo "T" no rs1042031 (-12669C>T) e o "G" no rs693 (-7673G>A); a presença de ambos os fluoróforos, VIC e FAM, indicou heterozigose.

O polimorfismo do gene da *ECA* (rs1799752) foi identificado por meio da PCR, e a análise do tamanho do fragmento foi realizada como descrita previamente por Verlengia et al. (59). Os ensaios ocorreram em um termociclador para PCR (T-Gradient, Whatman Biometra, Germany) e os fragmentos foram visualizados em gel de agarose a 1,5% após eletroforese. Um segundo ensaio foi feito nas amostras classificadas como DD, para evitar erros de classificação das amostras ID (59).

A confirmação dos genótipos ocorreu a partir da reanálise de 10% das amostras, selecionadas randomicamente. Todas as genotipagens foram realizadas pelo mesmo pesquisador que desconhecia os dados dos sujeitos.

REFERÊNCIAS

1. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-8.
2. Gudbjartsson T, Andersen K, Danielsen R, Geirsson A, Thorgeirsson G. [Review on coronary artery disease - Part I: Epidemiology, pathophysiology, clinical presentation and work-up.]. *Laeknabladid*. 2014;100(12):667-76.
3. Rana JS, Visser ME, Arsenault BJ, Després JP, Stroes ES, Kastelein JJ, et al. Metabolic dyslipidemia and risk of future coronary heart disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Int J Cardiol*. 2010;143(3):399-404.
4. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Trimarco B, Mancia G, Pogue J, et al. Systolic and Diastolic Blood Pressure Changes in Relation With Myocardial Infarction and Stroke in Patients With Coronary Artery Disease. *Hypertension*. 2014.
5. Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H, Zheng H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:19.
6. Scheuner MT. Genetic evaluation for coronary artery disease. *Genet Med*. 2003;5(4):269-85.
7. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(6):438-44.
8. Kunz VC, Souza RB, Takahashi AC, 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(6):503-10.
9. von Känel R, Carney RM, Zhao S, Whooley MA. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(3):241-7.
10. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(10):1305-12.
11. Lanza GA, Sgueglia GA, Cianflone D, Rebuffi AG, Angeloni G, Sestito A, et al. Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2006;97(12):1702-6.

12. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-9.
13. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458-62.
14. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(5):1005-33.
15. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2005;143(9):659-72.
16. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(10):682-92.
17. Oldridge N. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: meta-analysis outcomes revisited. *Future Cardiol*. 2012;8(5):729-51.
18. Onishi T, Shimada K, Sunayama S, Ohmura H, Sumide T, Masaki Y, et al. Effects of cardiac rehabilitation in patients with metabolic syndrome after coronary artery bypass grafting. *J Cardiol*. 2009;53(3):381-7.
19. Soleimani A, Abbasi A, Salarifar M, Kassaian E, Zeinali AM, Alidoosti M, et al. Effect of different sessions of cardiac rehabilitation on exercise capacity in patients with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45(2):171-8.
20. Shepherd CW, While AE. Cardiac rehabilitation and quality of life: a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2012;49(6):755-71.
21. Seki E, Watanabe Y, Shimada K, Sunayama S, Onishi T, Kawakami K, et al. Effects of a phase III cardiac rehabilitation program on physical status and lipid profiles in elderly patients with coronary artery disease: Juntendo Cardiac Rehabilitation Program (J-CARP). *Circ J*. 2008;72(8):1230-4.
22. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, van Buuren F, Takken T, Börjesson M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(6):1333-56.

23. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(3):442-67.
24. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, Beckers PJ, Coeckelberghs E, Cornelissen VA, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol.* 2015;179:203-10.
25. Moholdt TT, Amundsen BH, Rustad LA, Wahba A, Løvø KT, Gullikstad LR, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *Am Heart J.* 2009;158(6):1031-7.
26. Tschentscher M, Eichinger J, Egger A, Droese S, Schönfelder M, Niebauer J. High-intensity interval training is not superior to other forms of endurance training during cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2014.
27. Pattyn N, Coeckelberghs E, Buys R, Cornelissen VA, Vanhees L. Aerobic interval training vs. moderate continuous training in coronary artery disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2014;44(5):687-700.
28. Cornish AK, Broadbent S, Cheema BS. Interval training for patients with coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(4):579-89.
29. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval Training Versus Continuous Exercise in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2014.
30. Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med.* 2012;42(7):587-605.
31. Hofmann P, Tschakert G. Special needs to prescribe exercise intensity for scientific studies. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:209302.
32. Mann T, Lamberts RP, Lambert MI. Methods of prescribing relative exercise intensity: physiological and practical considerations. *Sports Med.* 2013;43(7):613-25.

33. Sebastian LA, Reeder S, Williams M. Determining Target Heart Rate for Exercising in a Cardiac Rehabilitation Program: A Retrospective Study. *J Cardiovasc Nurs.* 2014.
34. Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed: Williams and Wilkins, Philadelphia; 1999.
35. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001;104(14):1694-740.
36. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Kouidi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(3):249-67.
37. Defoor J, Vanhees L, Martens K, Matthijs G, Van Vlerken A, Zielinska D, et al. The CAREGENE study: ACE gene I/D polymorphism and effect of physical training on aerobic power in coronary artery disease. *Heart.* 2006;92(4):527-8.
38. Montgomery H, Clarkson P, Barnard M, Bell J, Brynes A, Dollery C, et al. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet.* 1999;353(9152):541-5.
39. Cerit M, Colakoglu M, Erdogan M, Berdeli A, Cam FS. Relationship between ace genotype and short duration aerobic performance development. *Eur J Appl Physiol.* 2006;98(5):461-5.
40. Folland J, Leach B, Little T, Hawker K, Myerson S, Montgomery H, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. *Exp Physiol.* 2000;85(5):575-9.
41. Cam S, Colakoglu M, Colakoglu S, Sekuri C, Berdeli A. ACE I/D gene polymorphism and aerobic endurance development in response to training in a non-elite female cohort. *J Sports Med Phys Fitness.* 2007;47(2):234-8.
42. Machado MO, Hirata MH, Bertolami MC, Hirata RD. Apo B gene haplotype is associated with lipid profile of higher risk for coronary heart disease in Caucasian Brazilian men. *J Clin Lab Anal.* 2001;15(1):19-24.
43. Chiodini BD, Barlera S, Franzosi MG, Beceiro VL, Inrona M, Tognoni G. APO B gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2003;167(2):355-66.

44. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med.* 2010;7(3):e1000251.
45. Hallal PC, Victora CG. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):556.
46. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(5):887-93.
47. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354-81.
48. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84(2):482-92.
49. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001;48(11):1282-91.
50. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation.* 2005;112(4):465-70.
51. Porta A, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N, Gneccchi-Ruscione T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(1):H702-8.
52. *Cardiologia SBd.* [Guidelines for cardiac rehabilitation]. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(5):431-40.
53. Zamunér AR, Catai AM, Martins LE, Sakabe DI, Da Silva E. Identification and agreement of first turn point by mathematical analysis applied to heart rate, carbon dioxide output and electromyography. *Braz J Phys Ther.* 2013;17(6):614-22.
54. Higa MN, Silva E, Neves VF, Catai AM, Gallo L, Silva de Sá MF. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(4):501-8.
55. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. *Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific*

statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.

56. Sirol FN, Sakabe DI, Catai AM, Milan LA, Martins LEB, Silva E. Comparasion of power output and heart rate levels in anaerobic threshold determinations by two indirect methods. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2005;9(2):7.

57. Pithon KR, Martins LEB, Gallo Jr L, Catai AM, Silva E. Comparison of cardiorespiratory responses between constant and incremental load exercises below, above and at the ventilatory anaerobic threshold. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2006;10(2):6.

58. Borg G. **Borg's perceived exertion and pain scales**. Illinois1998.

59. Verlengia R, Rebelo AC, Crisp AH, Kunz VC, Dos Santos Carneiro Cordeiro MA, Hirata MH, et al. Lack of Association Between ACE Indel Polymorphism and Cardiorespiratory Fitness in Physically Active and Sedentary Young Women. *Asian J Sports Med*. 2014;5(3):e22768.

3. ESTUDO I

(versão em português)

Treinamento físico intervalado baseado no limiar de anaerobiose ventilatório melhora a capacidade funcional aeróbia e o perfil metabólico: ensaio clínico randomizado na doença arterial coronariana.

Autores: Nayara Yamada Tamburús; Vandeni Clarice Kunz; Mariana Rodrigues Salviati; Viviane Castello Simões, Aparecida Maria Catai, Ester da Silva.

Artigo submetido à revista *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* (Fator de impacto: 1,94).

Resumo

Introdução: O treinamento físico tem sido o componente principal na reabilitação cardíaca. Porém, ainda não está claro se o treinamento físico intervalado (TFI) baseado no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) pode ser efetivo para promover a melhora da capacidade funcional aeróbia e do perfil metabólico em pacientes com e sem doença arterial coronariana (DAC).

Objetivos: Investigar os efeitos do TFI, com intensidades baseadas entre 70 a 110% da potência atingida no LAV, sobre a capacidade funcional aeróbia e o perfil metabólico de pacientes com DAC e/ou fatores de risco (FR) cardiovascular. **Desenho:** Ensaio clínico randomizado e controlado.

População: Sessenta e quatro pacientes (FR, n= 32; DAC, n= 32) foram randomizados em grupo treinado (FR-T, n= 15; DAC-T, n= 15) ou em grupo controle (FR-C, n= 17; DAC-C, n=17). **Métodos:** Todos os pacientes realizaram o teste de esforço cardiopulmonar submáximo para determinar o LAV a partir das variáveis cardiorrespiratórias. As amostras de sangue foram coletadas para analisar o perfil lipídico e glicêmico. O grupo treinado foi submetido a um programa de TFI, realizado três vezes por semana (50 a 60 min cada sessão de exercício e a intensidade de treinamento foi entre 70 a 110% da potência atingida no LAV), durante 16 semanas. **Resultados:** Após o TFI, o consumo de oxigênio (VO_{2LAV}) e a potência em Watts (W) aumentaram significativamente, enquanto que, a massa corporal e o índice de massa corporal (IMC) reduziram significativamente nos grupos treinados ($p<0,05$). Nos grupos controles, o VO_{2LAV} e frequência cardíaca diminuiram significativamente ($p<0,05$). O perfil lipídico e o glicêmico não diferiram significativamente nos grupos treinado e controle. Porém, a lipoproteína de baixa densidade (LDL) aumentou após 16

semanas, independentemente do grupo treinado ou controle ($p < 0,05$). A variância do VO_{2LAV} (ΔVO_{2LAV}) foi correlacionada com os valores do VO_{2LAV} ($r = -0,57$, $p < 0,05$) e da potência ($r = -0,52$, $p < 0,05$) da linha de base. **Conclusão:** O TFI prescrito com intensidades baseadas no LAV promoveu melhora da capacidade funcional aeróbia e redução da massa corporal e do IMC de pacientes com DAC e/ou com fatores de risco cardiovascular. **Impacto na Reabilitação Clínica:** Este protocolo traz novas possibilidades para a reabilitação cardíaca no que concerne à prescrição do TFI individualizado. **Palavras-chave:** doença coronária, exercício físico, limiar de anaerobiose.

3.1. INTRODUÇÃO

O treinamento físico tem sido o componente principal na reabilitação cardíaca e fortemente recomendado, combinado com a terapia farmacológica, para o manejo da doença arterial coronariana (DAC) e controle dos fatores de risco cardiovascular (1).

Embora as evidências confirmem os benefícios do treinamento físico sobre o sistema cardiovascular e metabólico, vários estudos ainda têm como prioridade principal investigar qual a modalidade e intensidade de treinamento físico é a mais adequada para otimizar o ganho da capacidade funcional aeróbia (2, 3). Para pacientes com DAC, o protocolo de treinamento físico contínuo com intensidade moderada progressiva (60 a 80% da frequência cardíaca máxima ($FC_{máx}$)) tem sido comumente utilizado em ensaios clínicos, contribuindo para a redução dos fatores de risco cardiovascular (4, 5), para a melhora da qualidade de vida (5, 6) e para o aumento da capacidade funcional aeróbia (7).

Por outro lado, no que se refere ao treinamento físico intervalado (TFI), ainda há controvérsias com relação ao melhor protocolo a ser utilizado. Alguns estudos relatam que o TFI de alta intensidade (90-95% da $FC_{máx}$) é mais efetivo em termos de ganho de capacidade funcional aeróbia se comparado ao treinamento contínuo e moderado (8-10). Entretanto, Moholdt et al. (11) e Tschentscher et al. (12) verificaram que o ganho da capacidade funcional aeróbia não diferiu entre o TFI de alta intensidade e o treinamento físico contínuo de moderada intensidade. Além da divergência de resultados nos estudos supracitados, ainda não há uma padronização da duração e da

intensidade de treinamento ideal para cada intervalo de exercício físico, considerando os ajustes dos parâmetros fisiológicos.

Neste sentido os protocolos de TFI podem ser preconizados a partir do limiar de anaerobiose ventilatório (LAV), por ser um parâmetro que reflete a transição do metabolismo aeróbio para anaeróbio, a partir do primeiro ponto de perda da linearidade entre as variáveis ventilatórias (consumo de oxigênio (VO_2) e dióxido de carbono (VCO_2)) durante o esforço submáximo (2, 13, 14). Além disso, as variáveis cardiorrespiratórias, obtidas no LAV, nos permite obter informações sobre a demanda metabólica durante o exercício físico (15, 16), o que contribui para determinar e prescrever a intensidade de treinamento físico de forma segura e objetiva (14, 17).

Baseado nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi investigar o efeito do TFI, com intensidades baseadas entre 70 a 110% da potência em Watts (W) obtida no LAV, sobre a capacidade funcional aeróbia e sobre o perfil metabólico de pacientes com DAC e/ou fatores de risco cardiovascular. A hipótese do estudo foi que o TFI proposto promove aumento da capacidade funcional aeróbia e redução do perfil metabólico.

3.2. MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo e participantes

O estudo foi do tipo ensaio clínico randomizado e controlado realizado entre fevereiro 2011 e maio de 2014 na Universidade Federal de São Carlos e na Universidade Metodista de Piracicaba. Foram entrevistados 139 pacientes do gênero masculino, sendo que 64 pacientes foram considerados elegíveis para o estudo. Todos os pacientes foram submetidos à angiografia coronariana no Centro de Hemodinâmica do Hospital local, para investigação clínica de

presença de DAC. O grupo DAC foi composto por 32 pacientes, com diagnóstico de obstrução coronariana >50% em uma ou mais artérias coronárias, submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) e/ou cirúrgica de revascularização do miocárdio (RM). O grupo FR foi composto por 32 pacientes sem evidência de obstrução coronariana, angiograficamente documentada, e sem histórico de infarto do miocárdio (IM), ICP ou RM.

Para atender os critérios de inclusão os pacientes deveriam apresentar deveriam três ou mais fatores de risco cardiovascular como: obesidade (índice de massa corporal (IMC) >30 kg/m²), baixo nível de atividade física de acordo com o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) versão 6 (18), hipertensão, diabetes mellitus (tipo 2 – não usuários de insulina), dislipidemia, IM >6 meses, ICP e/ou RM >3 meses. Os critérios de exclusão foram arritmias cardíacas, doença pulmonar obstrutiva crônica, angina instável, doenças osteomusculares, diabetes mellitus (usuários de insulina), falência renal, seqüela de acidente vascular encefálico, angina instável e incapacidade de realizar o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) até o nível do LAV.

Todos os pacientes foram submetidos a um teste de esforço físico máximo com protocolo de Bruce em esteira ergométrica, com acompanhamento de um cardiologista, o qual teve como objetivo estratificar o risco em realizar atividade física. O teste de esforço seria interrompido quando os pacientes apresentassem sinais ou sintomas limitados (palidez, sudorese intensa, náusea, vômitos, exaustão física, turvação visual, dispneia e resposta anormal da pressão arterial sistólica e da FC com o incremento de velocidade e inclinação). Em seguida, os pacientes com FR foram distribuídos aleatoriamente em grupo treinado (FR-T, n= 15) ou grupo controle (FR-C, n=

17). A mesma distribuição foi adotada para os pacientes com DAC, portanto, em grupo treinado (DAC-T, n= 15) ou controle (DAC-C, n= 17).

A randomização foi realizada pela sequência de uma proporção de 1:1, realizada por um pesquisador independente que não estava envolvido no recrutamento dos pacientes. Códigos de alocação estavam numerados sequencialmente em envelopes selado e opacos pelo mesmo investigador que criou a sequência de randomização.

As variáveis de desfecho principal foram o VO_2 ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e a potência (W) atingidos no LAV após o 16 semanas de TFI. A variável de desfecho secundária foi a melhora do perfil metabólico.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (protocolo 34/12) e registrado no ClinicalTrials.gov sob número NCT02313831. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento antes da participação no estudo.

Procedimentos experimentais

Antes do início do programa de TFI, os pacientes compareceram ao laboratório em duas ocasiões. Na primeira visita, foi realizada a avaliação, anamnese e familiarização com os equipamentos e protocolo experimental para reduzir a ansiedade. Os pacientes foram instruídos a evitar bebidas estimulantes (café, chás, refrigerantes) e alcoólicas, além de atividade física extenuante, 24 h antes dos testes. Na segunda visita, foi realizada a coleta de sangue no laboratório de análises clínicas. Após a coleta, os pacientes foram entrevistados para confirmar se todos haviam seguido as instruções dadas previamente ao início dos testes, e foram examinadas as condições de saúde. Em seguida, os pacientes repousaram aproximadamente 15 minutos para que

a FC e PA estabilizassem, permitindo assim, a execução do teste e exercício cardiopulmonar (TECP) submáximo.

Após 16 semanas, os quatro grupos foram reavaliados, sendo que, os dois grupos submetidos ao TFI foram submetidos aos testes 48 horas após a última sessão de TFI.

Exames bioquímicos de sangue

Após jejum de 12 horas, as amostras de sangue venoso foram coletadas para analisar o perfil metabólico: glicemia, colesterol total, lipoproteína de alta (HDL) e baixa (LDL) densidade e triglicérides.

Teste de exercício cardiopulmonar

Cada paciente foi submetido ao TECP submáximo, com protocolo do tipo rampa, em ciclo ergômetro com frenagem eletromagnética (LODE BV – Corival V2, Groningen, Netherlands) para determinar o LAV antes e após 16 semanas. Todos os testes foram realizados de manhã. A temperatura da sala de teste foi mantida a 23°C e a umidade relativa do ar entre 40% e 60%.

O incremento de potência foi determinado individualmente, de acordo com a fórmula proposta por Wasserman et al. (16) (Incremento de potência (W) = [(estatura – idade) x 20] – [150 + (6 x massa corporal)]/100). O protocolo do TECP consistiu-se em 1 minuto de repouso; 4 minutos de exercício físico sem carga seguido de incremento de potência até atingir a FC submáxima (85% da FC máxima - corrigida pelo uso de betabloqueadores) ou o LAV (determinado visualmente a partir da perda de paralelismo entre o VO_2 e VCO_2). As variáveis ventilatórias e metabólicas foram obtidas respiração a respiração a partir de um sistema de análise de gases (CPX-D, Medical Graphics, St. Paul, MN, USA). A cada dois minutos, os pacientes foram questionados sobre a fadiga muscular

dos membros inferiores (Borg-MMII) e sobre a fadiga respiratória (Borg-R) de acordo com a escala de percepção de esforço, Borg CR-10 (19). O eletrocardiograma com 12 derivações e a FC foram monitorizados durante todo o teste (Welch Allyn CardioPerfect Workstation, Skaneateles Falls, NY), e a PA foi mensurada manualmente.

O LAV foi determinado pela perda do paralelismo entre o VO_2 e VCO_2 analisado visualmente por três observadores treinados. Foi considerada a média dos dados obtidos como o valor do LAV, de acordo com a metodologia descrita por Zamunér et al. (13) e Higa et al. (20).

Programa de treinamento físico intervalado

O programa de TFI foi individualizado e realizado durante 16 semanas, na frequência de três vezes semanais. As intensidades de treinamento físico, consideradas de moderada a alta, foram baseadas na potência atingida no LAV (70%, 80%, 100% e 110%) (21, 22). Cada sessão de treinamento físico teve duração de aproximadamente 60 minutos, e foi dividida em três partes: **1) Aquecimento** (10 minutos): alongamentos, exercícios calistênicos baixa a moderada intensidade (movimentos livres de membros superiores e inferiores e de rotação de tronco) e caminhada leve; **2) Protocolo de treinamento físico** (30-40 minutos): o treinamento físico foi realizado em cicloergômetro e dividido em seis níveis de intensidade: Nível 1: 5 minutos de exercício físico a 80% da potência atingida no LAV; Níveis 2 e 4: 5 minutos com progressão até 10 minutos de exercício físico a 100% da potência atingida no LAV; Níveis 3 e 5: 5 minutos de exercício físico a 110% da potência atingida no LAV; Nível 6: 5 minutos de exercício físico a 70% da potência atingida no LAV. A escala de Borg CR-10 foi utilizada para mensurar a percepção de esforço em cada nível

de exercício físico. As intensidades entre 70% e 80% da potência atingida no LAV foram aplicadas com o objetivo de ativar o metabolismo predominantemente aeróbio. Enquanto que as intensidades correspondentes a 100% e 110% da potência atingida no LAV foram aplicadas para ativar o metabolismo aeróbio e anaeróbio. Caso houvesse necessidade, o ajuste da potência no cicloergômetro era realizado para garantir que os pacientes exercitassem na intensidade estabelecida de acordo com o protocolo; **3) Desaquecimento** (10 minutos): alongamentos e exercícios respiratórios, a fim de retornar os valores de FC e da PA às condições basais. Durante as sessões de treinamento físico, a PA foi aferida pelo método auscultatório e a FC foi monitorizada por frequencímetro (Polar® S810i; Polar Electro, Oy, Kempele, Finland) e monitor cardíaco.

Os pacientes do grupo controle foram contatados por telefone, mensalmente, para verificar se houve mudança nos medicamentos e para obter informações sobre suas condições de saúde. Além disso, todos os pacientes dos quatro grupos foram instruídos a manter seus hábitos alimentares e suas atividades de vida diária.

A cada quatro semanas de TFI, a intensidade de treinamento físico foi reajustada. Para isso, os pacientes do grupo treinado foram submetidos a um teste de esforço descontínuo e do tipo degrau (TED-D) realizado em cicloergômetro, a fim de determinar o limiar de anaerobiose a partir da resposta da FC, de acordo com a metodologia proposta por Sirol et al. (21) e Pithon et al. (22).

Análise estatística

O cálculo amostral baseou-se nos resultados obtidos no estudo de Currie et al. (23), o qual revelou um aumento de $2,1 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ no VO_2 obtido no LAV. O software GPower (versão 3.1) foi utilizado para calcular o tamanho da amostra e indicou que 10 pacientes por grupo seria suficiente para detectar mudanças no VO_2 ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), considerando nível de significância de 0,05, teste bicaudal e poder de teste de 0,80. A normalidade dos dados foi verificada a partir do teste de Shapiro-Wilk. Os dados estão apresentados em média e desvio padrão.

As características da amostra, na linha de base, foram comparadas entre os grupos FR e DAC a partir do teste t de *Student* (idade e as características antropométricas) e de Qui-quadrado (características clínicas (RM, IM, ICP e número de artérias comprometidas), medicamentos e fatores de risco cardiovascular).

A análise de variância (ANOVA *three-way*) de medidas repetidas, seguida de *post-hoc* de Bonferroni, foi aplicada para comparar as variáveis antropométricas, hemodinâmicas em repouso, perfil lipídico e variáveis cardiorrespiratórias de acordo com os três fatores: grupo (treinado e controle), presença de DAC (FR vs DAC) e tempo (linha de base vs pós 16 semanas). Porém, não houve interação entre grupo \times presença da DAC \times tempo para nenhuma das variáveis estudadas. Assim, foi aplicada a análise de ANOVA *two-way*, medidas repetidas seguida de *post-hoc* de Bonferroni, para verificar a diferença entre os grupos (treinado e controle) e tempo (linha de base e pós 16 semanas) para as variáveis antropométricas, hemodinâmicas em repouso, perfil lipídico e variáveis cardiorrespiratórias do grupo FR e DAC,

separadamente. Quando foi observada interação significativa grupo x tempo, os efeitos principais não foram considerados e as comparações múltiplas foram realizadas. A análise de covariância (ANCOVA) foi aplicada para comparar as mudanças no perfil lipídico e glicêmico (covariável, hipolipêmicos e hipoglicêmicos) e nas variáveis cardiorrespiratórias (covariáveis, betabloqueadores e eventos cardíacos (IM, RM e ICP)) após o TFI entre os grupos.

O tamanho de efeito (ES) foi calculado sobre as variáveis estudadas a partir do método de Cohen'd (24). Os critérios empregados para interpretação foram: valores $>0,2$ a $0,5$ = ES pequeno; $>0,5$ a $0,8$ = ES médio; e $>0,8$ = ES grande.

A correlação de Pearson foi usada para avaliar a associação entre o VO_{2LAV} , potência e FC_{LAV} da linha de base e o ΔVO_{2LAV} (valores pós TFI menos valores da linha de base). Os coeficientes de correlação foram calculados ($r= 0$ a $0,30$ - correlação fraca; $r= 0,31$ a $0,70$ - correlação moderada; $r= >0,71$ - correlação forte). Além disso, a regressão linear múltipla foi aplicada para identificar e determinar se o VO_{2LAV} , potência e FC_{LAV} , da linha de base foram variáveis preditoras da variação do ΔVO_{2LAV} (valores pós TFI menos valores da linha de base) em resposta ao TFI. O nível de significância estabelecido foi de $p<0,05$.

As análises foram processadas usando os softwares STATISTICA versão 7.0 e SPSS versão 17.0.

3.3. RESULTADOS

A figura 5 ilustra o fluxograma do estudo. Cento e trinta e nove pacientes foram entrevistados para o estudo, dos quais 64 foram considerados elegíveis

e concordaram participar do estudo. Após a randomização, todos os pacientes completaram as etapas do estudo.

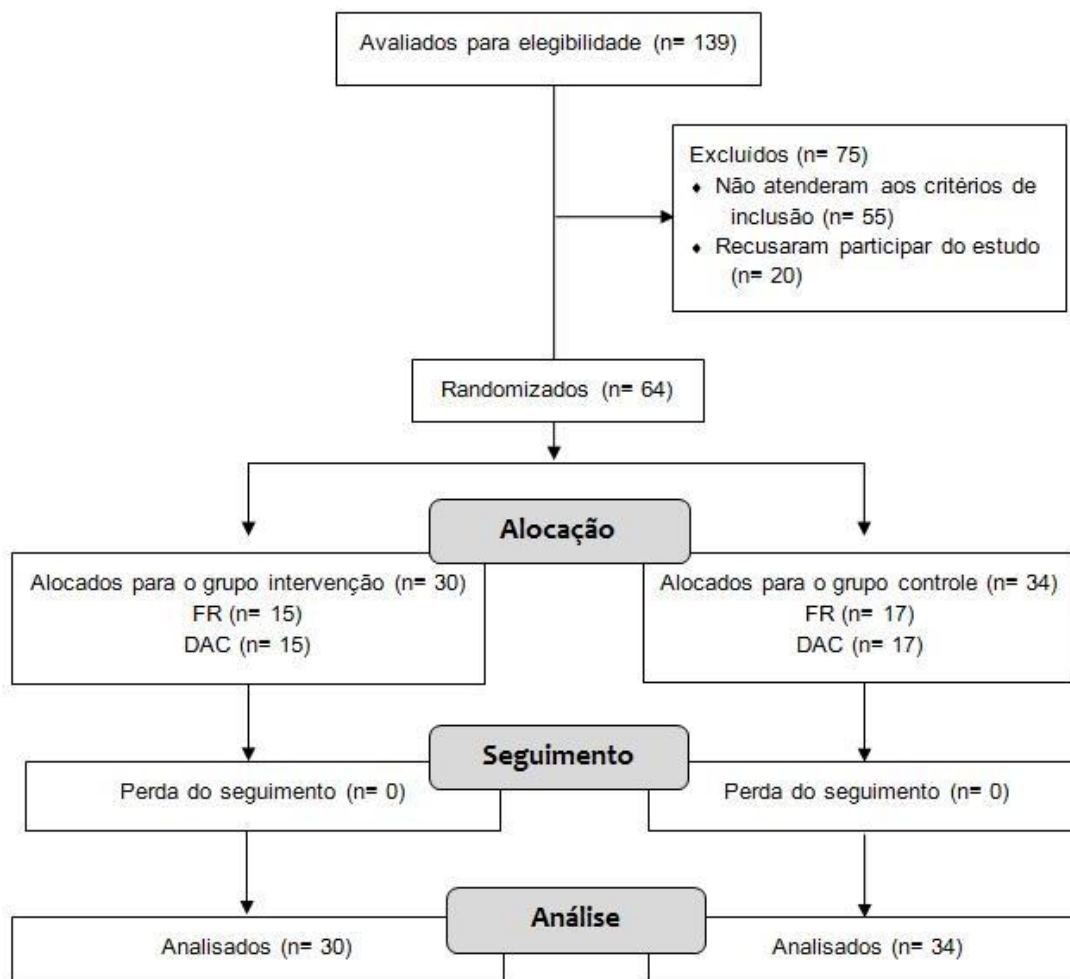


Figura 6: Fluxograma do estudo. FR= pacientes com fatores de risco; DAC= pacientes com doença arterial coronariana.

As características da amostra estudada estão apresentadas na tabela 1. Os eventos cardíacos, medicamentos e fatores de risco cardiovascular diferiram significativamente entre os grupos FR e DAC, sendo que, o grupo DAC apresentou maior número de pacientes com IM, ICP, dislipidemia, uso betabloqueadores, hipolipemiantes e antiplaquetários em relação ao grupo FR ($p < 0,05$).

Tabela 1: Características da amostra na linha de base.

Variáveis	FR (n=32)	DAC (n=32)	p
Idade (anos)	56,50 ± 6,86	56,37 ± 6,87	0,94
Massa corporal (kg)	82,71 ± 13,55	82,31 ± 13,47	0,90
Estatura (cm)	170,03 ± 6,56	169,47 ± 6,80	0,73
IMC (kg/m ²)	28,48 ± 3,92	28,56 ± 3,82	0,93
Eventos cardíacos - números de pacientes			
IM	0	18	<0,0001
RM	0	5	0,05
ICP	0	28	<0,0001
Nº de artérias comprometidas			
Uniarterial	0	8	0,001
Biarterial	0	6	0,05
Multiarterial	0	18	<0,0001
Medicamentos – números de pacientes			
Betabloqueadores	14	24	0,01
Inibidores da ECA	20	23	0,42
Hipolipemiantes	13	31	<0,0001
Diuréticos	6	5	0,74
Antiplaquetários	14	32	<0,0001
Hipoglicemiantes	4	6	0,74
Fatores de risco – números de pacientes			
Tabagismo	6	6	1,0
Dislipidemia	18	32	<0,0001
Hipertensão	20	25	0,17
Sobrepeso / obesidade	25	25	1,0
Diabetes mellitus	4	7	0,32

Valores representados em média ± DP. FR = pacientes com fatores de risco cardiovascular; DAC = pacientes com doença arterial coronariana; n = número de pacientes; IM = infarto do miocárdio; RM = cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea; ECA = enzima conversora de angiotensina. Teste t de Student e teste de Qui-quadrado

Na tabela 2 estão apresentadas as variáveis antropométricas, hemodinâmicas e metabólicas dos grupos FR e DAC na linha de base, e a média das diferenças (valores após 16 semanas menos a linha de base) com 95% de intervalo de confiança (IC). Houve interação significativa entre grupo \times tempo para a massa corporal e para o IMC ($p < 0,05$). Pela análise de comparação múltipla, os grupos treinados (FR-T e DAC-T) apresentaram redução da massa corporal e do IMC, após o TFI. Por outro lado, os grupos controles (FR-C e DAC-C) apresentaram aumento significativo da massa corporal e do IMC, após 16 semanas. Para as variáveis metabólicas, foi encontrado efeito principal de tempo para a LDL, no grupo FR. Assim, independentemente do grupo treinado e controle, os níveis da LDL aumentaram significativamente após 16 semanas, em relação à linha de base.

Tabela 2: Variáveis antropométricas, hemodinâmicas em repouso e metabólicas dos grupos estudados.

Variáveis	FR treinado (n= 15)			FR controle (n= 17)			G	T	GxT
	Linha de base	Média da diferença (95% IC)	ES	Linha de base	Média da diferença (95% IC)	ES			
Massa corporal (kg)	84,16 ± 13,00	-2,09 (-3,39; -0,78)**	0,16	81,42 ± 14,29	1,00 (-0,22; 2,22)	0,06	0,80	0,22	0,001
IMC (kg/m ²)	28,68 ± 3,78	-0,62 (-1,01; -0,22)**	0,16	28,30 ± 4,16	0,43 (-0,06; 0,80)*	0,09	0,92	0,47	<0,001
PAS (mmHg)	126,33 ± 10,25	-5,66 (-12,37; 1,03)	0,45	128,35 ± 14,40	1,41 (-4,88; 7,70)	0,09	0,19	0,35	0,12
PAD (mmHg)	82,87 ± 9,33	-6,06 (-11,79; -0,34)	0,59	83,06 ± 6,19	0,88 (-4,49; 6,26)	0,09	0,18	0,18	0,08
FC (bpm)	65,53 ± 10,84	-1,53 (-6,36; 3,29)	0,14	65,94 ± 14,00	-0,41 (-4,95; 4,12)	0,03	0,79	0,55	0,73
DP (bpm.mmHg)	8.282,80 ± 1.550,09	-570,13 (-1.277,78; 137,52)	0,37	8.482,41 ± 2.032,94	64,11 (-600,60; 728,84)	0,03	0,37	0,29	0,19
Glicemia (mg/dL)	99,60 ± 15,55	-8,13 (-22,46; 6,20)	0,55	97,47 ± 37,06	-1,82 (-15,28; 11,64)	0,05	0,87	0,30	0,51
Triglicérides (mg/dL)	112,07 ± 53,02	-17,80 (-47,94; 12,34)	0,37	136,63 ± 53,22	0,93 (-28,25; 30,12)	0,01	0,06	0,41	0,39
Colesterol total (mg/dL)	174,33 ± 38,33	8,26 (-8,55; 25,08)	0,19	171,18 ± 36,66	3,31 (-12,97; 19,59)	0,08	0,50	0,32	0,66
HDL (mg/dL)	50,33 ± 17,76	-0,20 (-3,59; 3,19)	0,00	41,47 ± 10,51	0,80 (-2,48; 4,08)	0,07	0,07	0,79	0,66
LDL (mg/dL)	90,89 ± 24,50	24,93 (5,82; 44,03)	0,85	100,10 ± 31,35	2,97 (-15,52; 21,47)	0,09	0,83	0,04	0,10
DAC treinado (n= 15)			DAC controle (n= 17)						
Massa corporal (kg)	81,59 ± 16,68	-1,29 (-2,87; 0,28)*	0,07	82,94 ± 10,36	0,88 (-0,69; 2,46)	0,08	0,67	0,14	0,04
IMC (kg/m ²)	28,77 ± 4,91	-0,54 (-1,07; -0,01)*	0,11	28,38 ± 2,67	0,36 (-0,16; 0,89)	0,13	0,98	0,24	0,02
PAS (mmHg)	133,20 ± 17,56	-7,06 (-13,35; -0,77)	0,45	123,88 ± 13,63	-0,46 (-6,75; 5,82)	0,03	0,78	0,09	0,14
PAD (mmHg)	84,87 ± 10,19	-5,06 (-9,98; -0,15)	0,49	80,03 ± 10,03	-0,76 (-5,68; 4,14)	0,07	0,30	0,09	0,21
FC (bpm)	62,93 ± 11,97	-1,26 (-5,91; 3,38)	0,11	64,29 ± 11,48	-1,66 (-6,31; 2,98)	0,13	0,54	0,36	0,90
DP (bpm.mmHg)	8.417,07 ± 2.056,69	-616,00 (-1.468,33; 236,33)	0,33	7.926,53 ± 1.463,01	-186,20 (-1.038,53; 666,13)	0,11	0,65	0,18	0,47
Glicemia (mg/dL)	103,27 ± 17,27	-12,46 (-24,23; -0,70)	0,80	111,12 ± 35,45	2,00 (-9,76; 13,76)	0,05	0,10	0,20	0,08
Triglicérides (mg/dL)	145,20 ± 71,68	-25,00 (-77,97; 27,97)	0,37	193,12 ± 131,44	-44,26 (-97,24; 8,71)	0,38	0,12	0,06	0,60
Colesterol total (mg/dL)	164,20 ± 48,46	5,73 (-20,42; 31,89)	0,12	174,59 ± 40,44	-2,80 (-28,96; 23,36)	0,07	0,61	0,87	0,64
HDL (mg/dL)	37,47 ± 7,55	4,80 (-0,87; 10,47)	0,52	39,94 ± 8,02	2,13 (-3,54; 7,81)	0,18	0,55	0,08	0,50
LDL (mg/dL)	100,29 ± 37,50	15,16 (-11,45; 41,79)	0,40	86,73 ± 43,69	13,62 (-12,99; 40,25)	0,35	0,16	0,12	0,93

Valores apresentados em média ± DP; Média das diferenças (pós 16 semanas menos linha de base); IC= intervalo de confiança; FR= pacientes com fatores de risco; DAC= pacientes com doença arterial coronariana; IMC= índice de massa corporal; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; FC= frequência cardíaca; DP= duplo produto; HDL= lipoproteína de alta densidade; LDL= lipoproteína de baixa densidade. G= efeito principal de grupo; T= efeito principal de tempo; GxT= interação. ANOVA two-way. *p < 0,05= comparação intragrupo; **p<0,01= comparação intragrupo. ANOVA two-way – medidas repetidas (*pos hoc* de Boferroni).

Os dados referentes às variáveis cardiorrespiratórias obtidas no LAV estão apresentados na tabela 3. Foi observada interação significativa grupo \times tempo para o VO_{2LAV} e potência no grupo FR e DAC ($p < 0,05$). As análises de comparações múltiplas revelaram que, após o TFI, houve aumento significativo do VO_{2LAV} e da potência nos grupos treinados, e redução significativa somente do VO_{2LAV} nos grupos controles ($p < 0,05$), em relação à linha de base. Além disso, no grupo DAC foi encontrado efeito principal significativo de grupo, indicando maior VO_{2LAV} , FC_{LAV} e potência no grupo DAC-T, em relação ao grupo DAC-C ($p < 0,05$). Pela análise do tamanho do efeito, observa-se que o VO_{2LAV} apresentou valores de magnitude de efeito moderado em ambos os grupos treinados, enquanto que a potência apresentou magnitude de efeito grande para o grupo FR-T, e moderada para o grupo DAC-T.

Tabela 3: Variáveis cardiorrespiratórias obtidas no limiar de anaerobiose do teste de exercício cardiopulmonar.

Variáveis	FR treinado (n= 15)			FR Controle (n= 17)			G	T	G x T
	Linha de base	Média das diferenças (95% de IC)	ES	Linha de base	Média das diferenças (95% de IC)	ES	p	p	p
VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	12,99 ± 3,57	1,95 (0,66; 3,24)**	0,70	13,71 ± 1,99	-1,43 (-2,64; -0,22)*	0,72	0,27	0,55	<0,001
VO ₂ (L.min ⁻¹)	1,12 ± 0,33	0,08 (-0,03; 0,20)	0,37	1,12 ± 0,26	-0,11 (-0,22; -0,006)*	0,50	0,24	0,71	0,01
FC (bpm)	103,33 ± 14,04	2,46 (-4,82; 9,76)	0,23	108,71 ± 20,05	-6,23 (-13,08; 0,61)	0,34	0,84	0,44	0,08
Potência (W)	77,33 ± 30,18	23,00 (11,99; 34,00)***	0,85	86,41 ± 22,25	-6,17 (-16,51; 4,15)	0,29	0,49	0,03	<0,001
VO ₂ /FC	10,33 ± 2,02	1,20 (0,44; 1,95)	0,48	10,46 ± 2,52	1,72 (1,01; 2,43)	0,25	0,69	0,31	0,31
PAS (mmHg)	166,27 ± 18,58	-1,46 (-10,10; 7,17)	0,02	167,00 ± 22,44	0,52 (-7,58; 8,64)	0,02	0,79	0,87	0,73
PAD (mmHg)	92,00 ± 10,21	-3,66 (-8,51; 1,18)	0,36	95,18 ± 12,50	0,23 (-4,32; 4,79)	0,02	0,15	0,30	0,24
DP (bpm.mmHg)	17.180,00 ± 2.955,60	328,06 (-1.460,05; 2.116,18)	0,11	18.352,59 ± 5.010,40	-973,94 (-2.653,59; 705,70)	0,20	0,69	0,59	0,28
Borg-R	4,80 ± 2,60	-0,40 (-1,45; 0,65)	0,34	3,47 ± 2,15	0,79 (-0,19; 1,78)	0,31	0,58	0,58	0,10
Borg-MMII	4,27 ± 2,15	-1,00 (-2,46; 0,46)	0,10	4,06 ± 2,51	0,70 (-0,67; 2,08)	0,33	0,45	0,76	0,09
DAC treinado (n= 15) vs DAC controle (n= 17)									
VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	13,83 ± 1,76	1,51 (-2,89; -0,14)*	0,60	11,98 ± 3,14	-1,86 (-3,23; -0,48)*†	0,62	0,001	0,75	0,001
VO ₂ (L.min ⁻¹)	1,10 ± 0,24	0,13 (0,007; 0,25)*	0,37	0,98 ± 0,22	-0,14 (-0,26; -0,01)*†	0,50	0,006	0,68	0,003
FC (bpm)	101,07 ± 15,88	-1,33 (-7,84; 5,17)	0,08	98,29 ± 21,86	-8,00 (-14,51; -1,48)†	0,37	0,02	0,25	0,14
Potência (W)	80,73 ± 17,18	12,40 (1,04; 23,76)*	0,61	74,47 ± 17,26	-9,73 (-21,09; 1,62)†	0,66	0,004	0,69	0,009
VO ₂ /FC	11,15 ± 2,35	0,98 (-0,002; 1,97)	0,37	10,20 ± 2,30	1,79 (0,80; 2,77)	0,44	0,89	0,43	0,31
PAS (mmHg)	169,13 ± 22,20	-0,80 (-9,86; 8,26)	0,04	155,71 ± 19,85	0,73 (-8,33; 9,80)	0,17	0,36	0,70	0,80
PAD (mmHg)	90,67 ± 11,00	-0,66 (-6,38; 5,05)	0,06	92,12 ± 12,84	-0,73 (-6,45; 4,98)	0,15	0,43	0,93	0,98
DP (bpm.mmHg)	17227.60±4220.86	-327,26 (-1.853,80; 1.199,27)	0,07	15452.65 ± 4498.73	-1.214,20(-2.740,74; 313, 34)	0,28	0,06	0,26	0,40
Borg-R	4,88 ± 1,74	-0,70 (-1,64; 0,24)	0,36	3,97 ± 2,53	-0,03 (-0,97; 0,91)	0,03	0,62	0,52	0,31
Borg-MMII	4,87 ± 1,55	-0,63 (-1,64; 0,37)	0,37	3,97 ± 2,31	-0,30 (-1,30; 0,70)	0,11	0,74	0,61	0,63

Valores apresentados em média ± DP; Média das diferenças (pós 16 semanas menos linha de base); IC= intervalo de confiança; FR= pacientes com fatores de risco cardiovascular DAC= pacientes com doença arterial coronariana; IMC= índice de massa corporal; PAS= pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC= frequência cardíaca; DP = duplo produto; VO₂ = consumo de oxigênio; VO₂/FC= pulso de oxigênio; escala de Borg para membros inferiores (Borg-MMII) e respiração (Borg-R). G= efeito principal de grupo; T= efeito principal de tempo; GxT= interação. ANOVA two-way – medidas repetidas (pos hoc de Boferroni). *p < 0,05= comparação intragrupo; **p < 0,01= comparação intragrupo; ***p < 0,001= comparação intragrupo †p <0,001 = comparação intergrupo.

Verifica-se que houve correlação entre a variação do VO_{2LAV} (ΔVO_{2LAV}) com o VO_{2LAV} (figura 6A) e com a potência (W) da linha de base (figura 6B) ($p < 0,05$). Porém, a FC_{LAV} (figura 6C) não apresentou correlação significativa com a variação do VO_{2LAV} ($p > 0,05$). Para explicar a ΔVO_{2LAV} em resposta ao TFI, o VO_{2LAV} e a potência da linha de base foram incluídos no modelo de regressão linear múltipla. A partir deste modelo, a combinação das duas variáveis contribui na ΔVO_{2LAV} ($r = 0,52$, $r^2 = 0,27$, *Standard Error of the Estimate* = 2,26, $p < 0,05$).

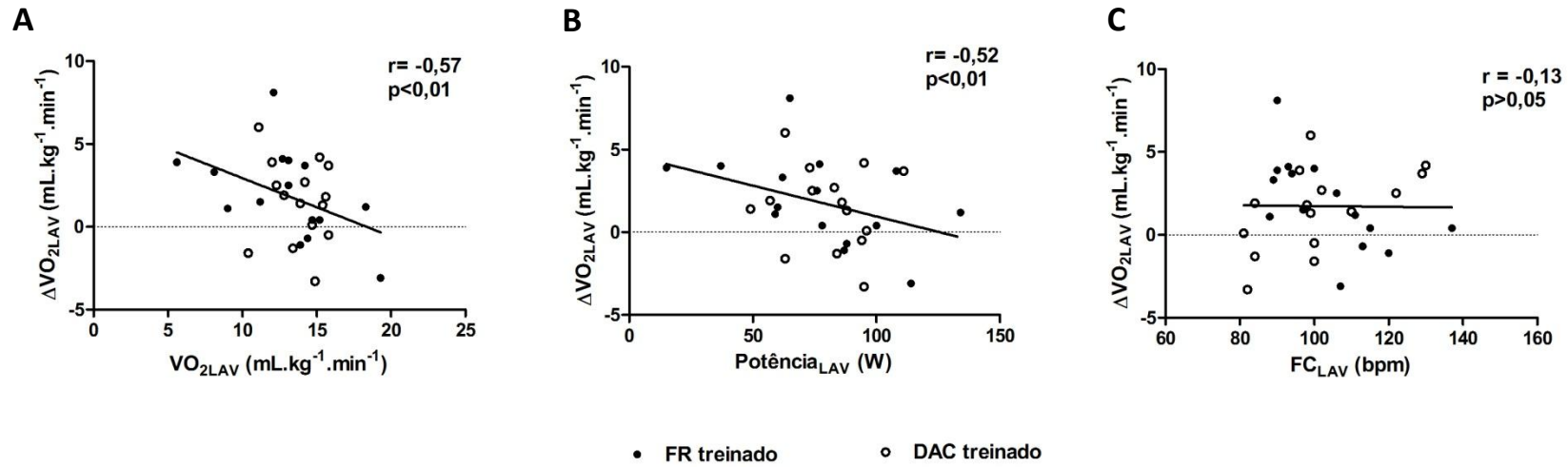


Figura 6: Correlação entre as mudanças no consumo de oxigênio (ΔVO_{2LAV}) com a VO_2 (A), potência (B) e frequência cardíaca (C) da linha de base obtidos no limiar de anaerobiose ventilatório.

3.4. DISCUSSÃO

Os resultados deste ensaio clínico controlado e randomizado mostram que o TFI, em intensidades baseadas no LAV, promoveu aumento da capacidade funcional aeróbia e redução da massa corporal e do IMC de pacientes com DAC e de pacientes com fatores de risco cardiovascular.

Considerando que a intensidade de treinamento é um dos parâmetros que pode ser manipulado nos protocolos de treinamento físico, a sua quantificação de forma adequada irá garantir a sobrecarga fisiológica do sistema cardiovascular e metabólico de forma efetiva e segura. Nossos resultados indicam que, a intensidade de treinamento estabelecida entre 70% e 110% da potência atingida no LAV, foi capaz de estimular suficientemente o sistema cardiovascular e metabólico, a fim de promover aumento do VO_{2LAV} e da potência, em Watts, em ambos os grupos treinados. Portanto, as adaptações periféricas foram as que contribuíram para a melhora da capacidade funcional aeróbia, da tolerância ao exercício e da eficiência mecânica durante o esforço submáximo (9).

Outro fator considerado determinante, associado ao aumento do VO_{2LAV} foi que, os pacientes que obtiveram menores valores de VO_{2LAV} e de potência (W), na linha de base, foram os que apresentam maiores ganhos na capacidade funcional aeróbia após o período de TFI (figura 6). Assim, a combinação destas variáveis contribuiu com 27% no ganho do VO_{2LAV} .

Destaca-se ainda, que as intervenções ICP ou de RM, as quais o grupo DAC-T foi submetido, podem ter proporcionado condições clínicas favoráveis (melhora da sintomatologia e da tolerância ao exercício físico) a fim de promover adaptações fisiológicas semelhantes ao grupo FR-T, frente o

programa de TFI. Prévios estudos demonstraram que, os pacientes submetidos à ICP apresentaram aumento da capacidade funcional entre 16% (26) a 20% (27) após o treinamento físico em pacientes com DAC. Além disso, Belardinelli et al. (27) verificaram que após ICP, o grupo submetido ao programa de treinamento físico apresentou menores eventos cardíacos e readmissão hospitalar. Assim, tem sido considerado de fundamental importância a inclusão de um programa de treinamento físico para redução da progressão da DAC (26, 27).

Uma série de estudos refere que o TFI de alta intensidade é o mais efetivo para promover adaptações fisiológicas, em relação ao treinamento contínuo e moderado (8-11). Esta resposta favorável pode ser atribuída à maior intensidade, uma vez que as adaptações fisiológicas são dose-dependentes. Além disso, o TFI de alta intensidade leva a uma maior sobrecarga dos sistemas cardiovascular e metabólico, ao sistema endotelial, e das funções mitocondriais no tecido do músculo esquelético. Vale salientar que, nesses estudos, a intensidade de treinamento físico baseia-se exclusivamente em porcentagens fixas do VO_{2max} e da FC_{max} . Entretanto, neste caso deve ser considerado o uso de betabloqueadores, assim como a fadiga precoce dos membros inferiores e a tolerância limitada ao exercício físico. Além disso, altas intensidades de treinamento físico não são bem toleradas por longos períodos, além de expor o paciente à exaustão física extrema e à hiperventilação, o que pode refletir em diferentes respostas adaptativas. Embora o programa de TFI proposto no presente apresente similaridades em relação com treinamento físico contínuo e moderado, em termos de intensidade. Propusemos períodos intermitentes, com intensidades capaz de ativar o metabolismo aeróbio (70% e

80% da potência atingida no LAV) e o metabolismo anaeróbio (100% e 110% da potência atingida no LAV).

Neste sentido, os resultados do presente estudo mostram que a magnitude de aumento do VO_{2LAV} e da potência estão próximos aos achados de Currie et al. (23) e Iellamo et al. (28). Porém, ambos os estudos aplicaram um programa de TFI de alta intensidade (90-95% da $FC_{máx}$) durante 12 semanas, enquanto que o nosso, o TFI foi baseado na potência atingida no LAV. Portanto, o programa de TFI proposto no presente estudo, apresenta algumas vantagens em relação à padronização de porcentagens fixas do VO_{2max} e da $FC_{máx}$, tendo em vista que as intensidades baseadas em porcentagens da potência atingida no LAV, considera a demanda metabólica e o estado funcional do paciente durante o exercício (14, 17)

Diante disso, ressaltamos que as potências correspondentes a 100 e 110% do LAV, propostas para este programa de TFI, foram bem toleradas pelos pacientes e não apresentaram sinais ou sintomas que limitassem o exercício (palidez, sudorese padrões incomuns, náuseas, vômitos, exaustão física, turvação visual, dispneia ou resposta anormal da PA sistólica e da FC).

Outros pontos relevantes deste estudo foram a monitorização da FC e a supervisão do exercício físico durante todas as sessões, as quais permitiram quantificar diariamente a intensidade de treinamento físico e as respostas adaptativas em cada potência. Além da monitorização da FC, a escala de Borg foi utilizada em todos os níveis do protocolo de TFI. Embora esta escala, seja um parâmetro subjetivo, nas intensidades correspondentes a 100% e 110% do VO_{2LAV} , nossos pacientes apresentaram escores entre 5-7, ou seja, "pesado e muito pesado". Esta observação é concordante com artigos publicados

recentemente (29,30), nos quais os autores concluíram que valores próximos a 5 foram relacionados com o VO_2 e a potência atingidos no LAV do TECP. Assim, os escores da escala de Borg foram confiáveis e refletem a intensidade do exercício no nível do LAV.

Os benefícios do treinamento físico sobre o perfil metabólico têm sido reportados em vários estudos (4,31). Embora a redução da glicemia não foi significativa no grupo DAC após o TFI, observa-se que o tamanho do efeito revelou-se grande. Este achado pode ser considerado clinicamente relevante para o controle da DAC e dos fatores de risco associados. A redução da massa corporal e do IMC foi significativa em ambos os grupos treinados, porém as mudanças nas variáveis antropométricas não refletiram na melhora significativa do perfil lipídico. Em relação ao aumento da LDL no grupo FR treinado e no FR controle, não há uma explicação racional que justifique este achado. Dessa forma, pode-se sugerir que 16 semanas de TFI pode ter sido insuficiente para promover mudanças significativas no perfil lipídico. Além disso, o tamanho da amostra e ausência de controle alimentar pode ter contribuído para estes resultados (32,33).

Indubitavelmente, o treinamento físico é de fundamental importância para reversão precoce dos fatores de risco que contribuem para a extensão da DAC. Esses achados são de grande relevância clínica, uma vez que as evidências relacionam o aumento da capacidade funcional aeróbia com a redução da mortalidade e aumento da sobrevida em pacientes cardiopatas (36). Portanto, o protocolo de TFI proposto no presente estudo, pode ser seguramente aplicado nessa população para promover aumento da capacidade funcional aeróbia, sem expor os pacientes aos riscos inerentes à prática de TFI

de alta intensidade. Assim, consideramos que TFI baseado no LAV pode ser utilizado como mais uma estratégia para futuros programas de reabilitação cardíaca, como uma terapia não farmacológica para o controle da evolução da DAC e manejo dos fatores de risco cardiovascular.

Limitações do estudo

As adaptações fisiológicas proporcionadas pelo TFI proposto limitam os resultados para pacientes do gênero masculino, com DAC e/ou com fatores de risco cardiovascular, o que impossibilita a generalização destes resultados em mulheres e em outras doenças cardíacas. O tempo mínimo para promover adaptações fisiológicas clinicamente relevantes não foi determinado. Assim, estudos futuros são necessários para elucidar este aspecto. Além disso, os hábitos alimentares não foram controlados no grupo treinado e controle. Portanto, há necessidade de verificar se mudanças nos hábitos alimentares, bem como, um período superior a 16 semanas de TFI podem promover redução significativa do perfil lipídico, da glicemia e das variáveis hemodinâmicas em repouso. Vale ressaltar também que o tratamento farmacológico da DAC e controle de fatores de risco cardiovascular, diversos tipos de hipolipemiantes são prescritos. Tal fato pode influenciar na resposta do perfil lipídico frente o treinamento físico.

3.5. CONCLUSÃO

O TFI baseado no LAV foi efetivo para promover melhora da capacidade funcional aeróbia e redução da massa corporal e do IMC de pacientes com DAC e/ou fatores de risco cardiovascular. Dessa forma, esse estudo traz novas

possibilidades para a reabilitação cardíaca no que concerne à prescrição do TFI individualizado e a sua aceitação pelos pacientes.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Agradecimentos

Este estudo teve suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [Processos: 483032/2012-0, 478601/2010-7, 308348/2009-5 e 131594/2011-7] e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

1. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116(10):682-92.
2. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(3):442-67.
3. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, van Buuren F, Takken T, Börjesson M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(6):1333-56.
4. Seki E, Watanabe Y, Shimada K, Sunayama S, Onishi T, Kawakami K, et al. Effects of a phase III cardiac rehabilitation program on physical status and lipid profiles in elderly patients with coronary artery disease: Juntendo Cardiac Rehabilitation Program (J-CARP). *Circ J.* 2008;72(8):1230-4.
5. Conraads VM, Van Craenenbroeck EM, Pattyn N, Cornelissen VA, Beckers PJ, Coeckelberghs E, et al. Rationale and design of a randomized trial on the effectiveness of aerobic interval training in patients with coronary artery disease: the SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3532-6.
6. Shepherd CW, While AE. Cardiac rehabilitation and quality of life: a systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2012;49(6):755-71.
7. Keteyian SJ, Hibner BA, Bronsteen K, Kerrigan D, Aldred HA, Reasons LM, et al. Greater improvement in cardiorespiratory fitness using higher-intensity interval training in the standard cardiac rehabilitation setting. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014;34(2):98-105.
8. Cornish AK, Broadbent S, Cheema BS. Interval training for patients with coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(4):579-89.
9. Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med.* 2012;42(7):587-605.

10. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval Training Versus Continuous Exercise in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2014.
11. Moholdt TT, Amundsen BH, Rustad LA, Wahba A, Løvø KT, Gullikstad LR, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *Am Heart J.* 2009;158(6):1031-7.
12. Tschentscher M, Eichinger J, Egger A, Droese S, Schönfelder M, Niebauer J. High-intensity interval training is not superior to other forms of endurance training during cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2014.
13. Zamunér AR, Catai AM, Martins LE, Sakabe DI, Da Silva E. Identification and agreement of first turn point by mathematical analysis applied to heart rate, carbon dioxide output and electromyography. *Braz J Phys Ther.* 2013;17(6):614-22.
14. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Kouidi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(3):249-67.
15. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001;104(14):1694-740.
16. Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed: Williams and Wilkins, Philadelphia; 1999.
17. Hofmann P, Tschakert G. Special needs to prescribe exercise intensity for scientific studies. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:209302.
18. Hallal PC, Victora CG. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):556.
19. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. *Human Kinetics [Internet].* 1998.
20. Higa MN, Silva E, Neves VF, Catai AM, Gallo L, Silva de Sá MF. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(4):501-8.

21. Sirol FN, Sakabe DI, Catai AM, Milan LA, Martins LEB, Silva E. Comparison of power output and heart rate levels in anaerobic threshold determinations by two indirect methods. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2005;9(2):7.
22. Pithon KR, Martins LEB, Gallo Jr L, Catai AM, Silva E. Comparison of cardiorespiratory responses between constant and incremental load exercises below, above and at the ventilatory anaerobic threshold. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2006;10(2):6.
23. Currie KD, Dubberley JB, McKelvie RS, MacDonald MJ. Low-volume, high-intensity interval training in patients with CAD. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(8):1436-42.
24. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Illinois 1988.
25. Bäck M, Wennerblom B, Wittboldt S, Cider A. Effects of high frequency exercise in patients before and after elective percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2008;7(4):307-13.
26. Belardinelli R, Paolini I, Cianci G, Piva R, Georgiou D, Purcaro A. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1891-900.
27. Munk PS, Staal EM, Butt N, Isaksen K, Larsen AI. High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation. *Am Heart J*. 2009;158(5):734-41.
28. Currie KD. Effects of acute and chronic low-volume high-intensity interval exercise on cardiovascular health in patients with coronary artery disease. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013;38(3):359.
29. Iellamo F, Manzi V, Caminiti G, Vitale C, Castagna C, Massaro M, et al. Matched dose interval and continuous exercise training induce similar cardiorespiratory and metabolic adaptations in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2561-5.
30. Zamunér AR, Moreno MA, Camargo TM, Graetz JP, Rebelo AC, Tamburús NY, et al. Assessment of Subjective Perceived Exertion at the Anaerobic Threshold with the Borg CR-10 Scale. *J Sports Sci Med*. 2011;10(1):130-6.

31. Forti M, Zamunér AR, Kunz VC, Salviati MR, Nery TAG, Silva E. Ratings of perceived exertion at anaerobic threshold in patients with coronary artery disease. *Fioterap Pesq*. 2014;7.
32. Gayda M, Brun C, Juneau M, Levesque S, Nigam A. Long-term cardiac rehabilitation and exercise training programs improve metabolic parameters in metabolic syndrome patients with and without coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(2):142-51.
33. Onishi T, Shimada K, Sunayama S, Ohmura H, Sumide T, Masaki Y, et al. Effects of cardiac rehabilitation in patients with metabolic syndrome after coronary artery bypass grafting. *J Cardiol*. 2009;53(3):381-7.
34. Thompson PD, Tsongalis GJ, Seip RL, Bilbie C, Miles M, Zoeller R, et al. Apolipoprotein E genotype and changes in serum lipids and maximal oxygen uptake with exercise training. *Metabolism*. 2004;53(2):193-202.
35. Seip RL, Otvos J, Bilbie C, Tsongalis GJ, Miles M, Zoeller R, et al. The effect of apolipoprotein E genotype on serum lipoprotein particle response to exercise. *Atherosclerosis*. 2006;188(1):126-33.
36. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*. 2008;156(2):292-300.

4. ESTUDO II

(versão em português)

Treinamento físico intervalado baseado no limiar de anaerobiose ventilatório aumenta a modulação vagal cardíaca e reduz a proteína C-reativa ultrasensível: ensaio clínico randomizado na doença arterial coronariana.

Autores: Nayara Yamada Tamburús, Roberta Fernanda Lopes de Paula, Vandeni Clarice Kunz, Marcelo de Castro César, Marlene Aparecida Moreno, Ester da Silva.

Artigo submetido à revista *Brazilian Journal of Physical Therapy* (Fator de impacto 0,97).

RESUMO

Fundamento: A disfunção autonômica e a atividade inflamatória estão envolvidas no desenvolvimento e progressão da doença arterial coronariana (DAC), e o treinamento físico é capaz de promover benefícios no sistema cardiovascular. O presente estudo avaliou o efeito do treinamento físico intervalado (TFI) baseado no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) sobre os índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e sobre os níveis da proteína C-reativa (PCR-us) de pacientes com DAC e/ou fatores de risco cardiovascular (FR). **Métodos:** Quarenta e dois pacientes, do gênero masculino (idade $57,88 \pm 6,20$ anos), foram divididos em dois grupos treinados, DAC-T (n= 12) e FR-T (n= 10), ou dois grupos controles, DAC-C (n= 10) e FR-C (n=10). A frequência cardíaca e os intervalos RR (posição supina em repouso), o teste de exercício cardiopulmonar e os níveis de PCR-us foram mensurados antes e após o TFI. A VFC foi analisada a partir da análise espectral e simbólica. Os grupos DAC-T e FR-T foram submetidos ao TFI supervisionado, realizado três vezes por semana nas intensidades correspondentes ao LAV. **Resultados:** O grupo FR-T apresentou redução da modulação simpática cardíaca e da PCR-us ($p < 0,02$), e aumento da modulação parassimpática ($p < 0,02$). O grupo DAC-T apresentou aumento da modulação parassimpática e redução da PCR-us, da pressão arterial sistólica e diastólica ($p < 0,02$). Ambos os grupos controles exibiram aumento dos níveis de PCR-us ($p < 0,02$). Houve correlação forte e significativa entre a modulação simpática e parassimpática com os níveis de PCR-us. **Conclusão:** O TFI baseado no LAV promoveu melhora na modulação autonômica cardíaca, evidenciado pelo

aumento da modulação parassimpática e redução da modulação simpática, associado à redução da PCR-us.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02313831.

Palavras-chave: doença coronária; exercício físico; proteína C-reativa, variabilidade da frequência cardíaca.

4.1. INTRODUÇÃO

A disfunção autonômica e o aumento dos níveis circulantes de marcadores inflamatórios são fatores de risco relacionados com a etiologia da doença arterial coronariana (DAC) (1) e com outras doenças cardiovasculares (2). Recentemente, a relação entre o sistema nervoso autonômico (SNA) e os marcadores inflamatórios tem sido cada vez mais explorada (1, 3). Alguns estudos verificaram que níveis elevados de proteína C-reativa ultrassensível (PCR-us) estão associados a menor modulação parassimpática cardíaca em pacientes com DAC, bem como com o aumento do risco de eventos cardiovasculares e progressão da DAC (1, 3). Por outro lado, a estimulação do sistema nervoso parassimpático, através do nervo vago, é capaz de inibir a inflamação e suprimir a síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias (4).

Dentre os inúmeros benefícios do treinamento físico aeróbio, podemos destacar as adaptações autonômicas (5), evidenciadas pelo aumento da modulação parassimpática e redução da modulação simpática. Vários tipos de protocolos de treinamento físico têm sido aplicados, porém, o treinamento físico intervalado (TFI) tem se destacado consideravelmente para o tratamento de pacientes com DAC (6, 7). Alguns estudos sugerem que nessa população, o TFI de alta intensidade promove adaptações cardiovasculares superiores em relação ao treinamento físico contínuo, de baixa ou moderada intensidade (8, 9). Em relação às adaptações autonômicas, Currie et al.(7) verificaram que o treinamento físico moderado promove melhora da função autonômica cardíaca similar ao TFI de alta intensidade. Por outro lado, Munk et al.(10) mostraram que o TFI de alta intensidade foi o mais efetivo, o que resultou em maiores índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

Com base nos achados mencionados acima, evidências clínicas sobre os efeitos do TFI, em intensidades próximas ao limiar anaeróbio ventilatório (LAV), sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) ainda são escassas. Além disso, ainda não está claro se o aumento da modulação parassimpática cardíaca pode estar relacionado com a redução da PCR após um programa TFI.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do TFI baseado no LAV, sobre os índices de VFC e os níveis de PCR-us em pacientes com DAC e/ou fatores de risco cardiovascular (FR). A hipótese do presente estudo foi que, o programa TFI proposto promoverá aumento da modulação parassimpática e diminuição da modulação simpática, sendo estas associadas à diminuição dos níveis circulantes de PCR-us.

4.2. MATERIAIS E MÉTODOS

Participantes

O estudo foi do tipo ensaio clínico randomizado (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02313831). Uma amostra composta por 102 pacientes, do gênero masculino, foi entrevistada e considerada elegível para o estudo. Todos os pacientes foram submetidos à angiografia coronariana no Centro de Hemodinâmica de Piracicaba do Hospital Santa Isabel. De acordo com os resultados angiocoronariográficos, os pacientes foram divididos em: grupo DAC, ou seja, pacientes com obstrução coronariana >50% em uma ou mais artérias coronárias, submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (RM); grupo FR, ou seja, pacientes sem obstrução coronariana (angiograficamente documentada) e sem histórico de infarto do miocárdio (IM), ICP ou RM. Todos os pacientes apresentaram três

ou mais fatores de risco cardiovascular como obesidade (índice de massa corporal (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$), hipertensão, diabetes mellitus (tipo 2 – não usuários de insulina), dislipidemia, tabagismo e estilo de vida sedentarismo de acordo com o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) versão 6. Foram considerados critérios de exclusão IM <6 meses, ICP e RM <3 meses, arritmias frequentes, doenças pulmonares, angina instável, doenças osteomusculares, neoplasias, diabetes mellitus insulino-dependentes, neoplasia, falência renal e seqüela de acidente vascular encefálico.

Foram incluídos neste estudo, quarenta e dois pacientes (22 com DAC e 20 com FR) O fluxograma do estudo está apresentado na figura 7, e as características da amostra estão descritas na tabela 1. Todos os pacientes foram submetidos a um eletrocardiograma de 12 derivações em repouso e a um teste de ergométrico máximo com protocolo Bruce em esteira ergométrica, o qual foi realizado por um cardiologista. Essa avaliação clínica teve como objetivo examinar os parâmetros eletrocardiográficos durante o exercício físico e estratificar o risco para realização de atividade física. Em seguida, os pacientes foram randomizados em quatro grupos: dois grupos treinados (12 pacientes com DAC (DAC-T) e 10 pacientes com FR (FR-T)) ou dois grupos controles (10 pacientes com DAC (DAC-C) e 10 pacientes com FR (FR-C)).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (protocolo 34/12) e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento antes da participação no estudo.

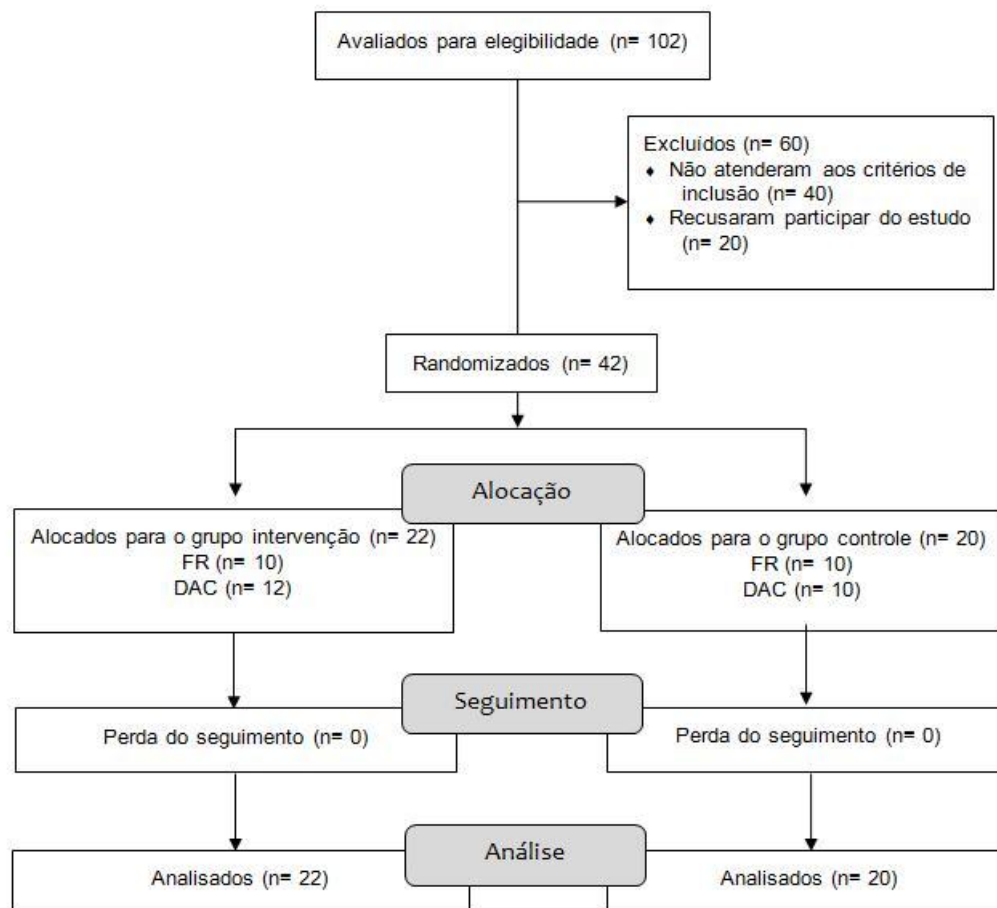


Figura 7: Fluxograma do estudo. FR = pacientes com fatores de risco; DAC = pacientes com doença arterial coronariana.

Tabela 1: Características clínicas dos grupos estudados.

Variáveis	Treinado		Controle	
	FR (n=10)	DAC (n=12)	FR (n=10)	DAC (n=10)
Idade (anos)	58,9 ± 4,0	56,2 ± 7,4	56,3 ± 6,2	60,4 ± 6,1
Características clínicas – número de pacientes (%)				
Infarto do miocárdio	0(0,0%)	4(33,3%)	0(0,0%)	2(20,0%)
Cirurgia de revascularização do miocárdio	0(0,0%)	4(33,3%)	0(0,0%)	4(40,0%)
Intervenção coronária percutânea	0(0,0%)	8(66,6%)	0(0,0%)	6(60,0%)
Medicamentos - número de pacientes (%)				
Betabloqueadores	4(40,0%)	7(58,3%)	4(40,0%)	5(50,0%)
Inibidores da ECA	3(30,0%)	7(58,3%)	7(70,0%)	4(40,0%)
Estatinas	5(50,0%)	10(83,3%)	2(20,0%)	8(80,0%)
Diuréticos	1(20,0%)	3(25,0%)	2(20,0%)	2(20,0%)
Antiplaquetários	4(40,0%)	10(83,3%)	6(60,0%)	9(90,0%)
Hipoglicemiantes	0(0,0%)	1(8,3%)	2(20,0%)	2(20,0%)
Fatores de risco - número de pacientes (%)				
Tabagismo	1(10,0%)	3(25,0%)	3(30,0%)	1(10,0%)
Estilo de vida sedentário (IPAQ)	10(100,0%)	12(100,0%)	10(100,0%)	10(100,0%)
Dislipidemia	7(70,0%)	10(83,3%)	3(30,0%)	9(90,0%)
Hipertensão (140/90 mHg)	5(50,0%)	8(66,6%)	7(70,0%)	7(70,0%)
Obesidade (IMC ≥30 kg/m ²)	1(10,0%)	5(41,6%)	3(30,0%)	3(30,0%)
Diabetes mellitus	0(0,0%)	1(8,3%)	2(20,0%)	2(20,0%)
Metabólicas				
Triglicérides (mg/dL)	119,9 ± 59,1	154,2 ± 70,0	138,8 ± 44,4	153,1 ± 74,0
Colesterol total (mg/dL)	177,7 ± 46,7	172,2 ± 50,1	164,8 ± 24,0	171,6 ± 22,1
Glicemia (mg/dL)	93,2 ± 7,5	98,2 ± 10,9	90,0 ± 10,0	97,2 ± 12,1
HDL (mg/dL)	48,1 ± 20,1	40,7 ± 10,5	39,9 ± 11,6	39,1 ± 9,8
LDL (mg/dL)	97,2 ± 29,5	105,6 ± 34,3	100,7 ± 17,9	98,7 ± 26,4
Limiar de anaerobiose ventilatório				
VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	14,5 ± 2,4	13,50 ± 2,14	14,38 ± 2,06	13,15 ± 3,33
VO ₂ (L.min ⁻¹)	1,15 ± 0,24	1,12 ± 0,25	1,14 ± 0,28	1,08 ± 0,20
FC (bpm)	105,6 ± 15,1	106,9 ± 12,7	115,7 ± 22,3	103,4 ± 24,4
Potência (W)	82,6 ± 28,0	80,2 ± 6,8	84,3 ± 24,3	81,7 ± 17,3

Valores apresentados em média ± DP, exceto quando indicado. DAC = pacientes com doença arterial coronariana; FR = pacientes com fatores de risco cardiovascular; ECA = enzima conversora de angiotensina; IPAQ = Questionário Internacional de Atividade Física; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; VO₂ = consumo de oxigênio; HR = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto; W = watts.

Procedimentos experimentais

Todos os procedimentos foram realizados no período da manhã. A temperatura da sala de testes foi mantida em 23°C e a umidade relativa do ar entre 40% e 60%. Antes dos procedimentos experimentais, todos os sujeitos foram familiarizados com os equipamentos e com o protocolo experimental para reduzir a ansiedade. Os pacientes foram instruídos a não consumir bebidas estimulantes (café, chás, refrigerantes) e alcoólicas, além de não realizarem atividade física extenuante, 24 h antes dos testes.

Exames bioquímicos de sangue

Após jejum de 12 horas, as amostras de sangue venoso foram coletadas para analisar os seguintes parâmetros: glicemia, colesterol total, lipoproteína de alta (HDL) e baixa (LDL) densidade, triglicérides e PCR-us.

Captação e análise da VFC

A FC e os intervalos RR de cada paciente foram captados digitalmente durante 15 minutos utilizando um sistema de telemetria, validado previamente por Gamelin et al. (11), que consiste em transmissor colocado sobre o tórax do paciente e um monitor de FC (Polar® S810i; Polar Electro, Oy, Kempele, Finland). As coletas foram realizadas na postura supina, enquanto os pacientes respiravam espontaneamente (\approx 14 ciclos respiratórios por minuto).

Após transferir os dados para o computador, 256 batimentos consecutivos do trecho de maior estabilidade foram selecionados, a partir da região central. Os trechos iniciais e finais dos intervalos RR foram desconsiderados. A mesma sequência de intervalos RR foi considerada tanto para análise espectral quanto para a análise simbólica. A VFC foi analisada por

meio da análise espectral (12) e simbólica (13), as quais foram previamente descritas e validadas.

Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

Cada paciente foi submetido ao TECP submáximo, com protocolo do tipo rampa, em ciclo ergômetro com frenagem eletromagnética (LODE BV – Corival V2, Groningen, Netherlands) para determinar o LAV antes do TFI.

O incremento de potência foi determinado individualmente de acordo com a fórmula proposta por Wasserman et al. (14) (Incremento de potência (W) = [(estatura – idade) x 20] – [150 + (6 x massa corporal)]/100). O protocolo do TECP consistiu-se em 1 minuto de repouso; 4 minutos de exercício físico sem carga seguido de incremento de potência. O teste foi interrompido quando os pacientes atingissem a FC submáxima (85% da FC máxima – corrigida pelo uso de betabloqueadores) (15) ou o LAV (determinado visualmente a partir da perda de paralelismo entre o VO_2 e VCO_2). As variáveis ventilatórias e metabólicas foram obtidas respiração a respiração a partir de um sistema de análise de gases (CPX-D, Medical Graphics, St. Paul, MN, USA). A FC foi monitorizada durante todo o teste a partir do registro eletrocardiográfico com 12 derivações (Welch Allyn CardioPerfect Workstation, Skaneateles Falls, NY) e a PA foi mensurada manualmente.

O LAV foi determinado pela perda do paralelismo entre o VO_2 e VCO_2 analisado visualmente por três observadores treinados. Foi considerada a média dos dados obtidos como o valor do LAV, de acordo com a metodologia descrita por Zamunér et al. (16) e Higa et al. (17).

Programa de treinamento físico intervalado

O programa de TFI foi individualizado e realizado durante 16 semanas, na frequência de três vezes semanais. Cada sessão de exercício físico teve duração de aproximadamente 60 minutos e foi dividida em: **1) Aquecimento** (10 minutos): alongamentos, exercícios calistênicos de baixa a moderada intensidade (movimentos livres de membros superiores e inferiores e de rotação de tronco) e caminhada leve; **2) Protocolo de treinamento físico:** o treinamento físico foi realizado em cicloergômetro (30-40 min) (18, 19) e dividido em 6 níveis: Nível 1: 5 minutos de exercício físico a 80% da potência atingida no LAV; Níveis 2 e 4: 5 minutos com progressão para 10 minutos de exercício físico a 100% da potência atingidas no LAV; Níveis 3 e 5: 5 minutos de exercício físico a 110% da potência atingidas no LAV; Nível 6: 5 minutos de exercício físico a 70% da potência atingidas no LAV. A escala de Borg CR-10 foi utilizada para mensurar a percepção de esforço em cada nível de exercício físico. As intensidades foram intercaladas com o objetivo de ativar o metabolismo aeróbio e anaeróbio; **3) Desaquecimento** (10 minutos) consistiu de alongamentos e exercícios respiratórios, a fim de retornar os valores da PA e FC as condições basais. Durante a sessão de exercício físico foram usados monitores de FC (Polar® S810i; Polar Electro, Oy, Kempele, Finlândia) para garantir que os pacientes exercitassem na intensidade de treinamento físico alvo.

A cada quatro semanas de TFI, a intensidade de treinamento físico foi reajustada. Para isso, os pacientes do grupo treinado foram submetidos a um teste de esforço descontínuo e do tipo degrau (TED-D) realizado em cicloergômetro, a fim de determinar o limiar de anaerobiose a partir da resposta

da FC, de acordo com a metodologia proposta por Sirol et al. (18) e Pithon et al. (19).

A FC foi coletada (Polar® S810i; Polar Electro, Oy, Kempele, Finland), batimento a batimento, durante todo o TED-D. Os dados da FC, em cada carga aplicada, foram analisados visualmente, o que possibilitou identificar a perda da estabilidade da FC (inclinação negativa, estável ou positiva em função do tempo). Segundo Sirol et al. (18) e Pithon et al. (18), a potência correspondente ao LAV pode ser determinada a partir da inclinação positiva da FC. Assim, a intensidade de treinamento físico, no LAV, foi ajustada, baseada na potência correspondente à inclinação positiva da FC.

Análise estatística

O cálculo amostral foi realizado a partir de um estudo piloto ($n=6$), e o software utilizado foi o GPower (versão 3.1), para isso foi estabelecido um nível de significância de 5% (teste bicaudal) e poder de teste de 80%, de acordo com o estudo de Lara Fernandes et al. (20). A PCR-us foi considerada a variável de desfecho para o cálculo amostral e a partir da análise de variância (medidas repetidas) foi identificado um tamanho de efeito considerado grande ($ES=0,77$). Assim, foi sugerido 10 pacientes em cada grupo.

A normalidade dos dados foi verificada a partir do teste de Shapiro-Wilk. As características clínicas, na linha de base, estão apresentadas como médias e desvio padrão. As variáveis hemodinâmicas em repouso, os índices da VFC e a PCR-us estão apresentadas em mediana (desvio interquartilico). O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação intergrupo, e o teste de Wilcoxon foi empregado para comparação intragrupo. As comparações múltiplas foram ajustadas a partir da correção de Bonferroni, portanto, o nível de significância

estabelecido foi de $p < 0,02$. O tamanho do efeito (ES) foi calculado utilizando o método de Cohen d (21). Os critérios usados para interpretação foram: valores $> 0,2$ a $0,5$ = ES pequeno, $> 0,5$ a $0,8$ = ES médio, e $> 0,8$ = ES grande.

A análise de covariância (ANCOVA) e a regressão linear foram aplicadas para avaliar a relação entre os índices da VFC e a PCR-us (variável dependente) com as covariáveis (variável independente - características clínicas, medicamentos e fatores de risco da tabela 1). A associação entre os índices da VFC e a PCR-us foi analisada a partir da correlação parcial ajustada às seguintes covariáveis: características clínicas, medicamentos e fatores de risco, que apresentaram relação significativa a partir da ANCOVA. Os coeficientes de correlação foram calculados ($r = 0,40$ a $0,50$ - correlação fraca; $r = 0,6$ a $0,7$ - correlação moderada; $r = > 0,8$ - correlação forte). O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$ ($\alpha = 5\%$).

Todas as análises foram processadas utilizando os softwares STATISTICA versão 7.0 e R versão 2.9.0.

4.3. RESULTADOS

Variáveis antropométricas e hemodinâmicas em repouso, índices da variabilidade da frequência cardíaca e proteína C-reativa ultrasensível.

As variáveis antropométricas não diferiram após 16 semanas em relação à linha de base, nos grupos treinados e controles. Na linha de base, a PA sistólica e diastólica e a FC também não diferiram entre os grupos treinados e os controles ($p > 0,02$). Após o TFI, a PA sistólica e diastólica reduziram significativamente no grupo DAC-T ($p < 0,02$). Além disso, a PA sistólica ($p < 0,02$) e diastólica ($p < 0,02$) apresentaram valores menores no grupo FR-T comparado com o grupo FR-C. As mudanças na PA sistólica e diastólica apresentaram

grande tamanho de efeito. As variáveis dos grupos controles não revelaram mudanças significativas após 16 semanas ($p>0,02$) (tabela 2).

Na linha de base, os índices da VFC não diferiram significativamente entre os grupos treinados e controles (0V% e 2VD%; BFun e AFun). Após o TFI, o grupo FR-T apresentou redução dos valores de 0V% (modulação simpática) ($p<0,02$), enquanto que o grupo DAC-T, os índices BFun e 0V% não revelaram diferenças significantes ($p>0,02$). Ambos os grupos treinados apresentaram tamanho de efeito considerado médio para a variável 0V%. Além disso, o grupo FR-T apresentou valores maiores de BFun e 0V% em relação ao grupo FR-C ($p>0,02$) (tabela 2).

Em relação à modulação parassimpática, apenas o índice 2VD% aumentou significativamente nos grupos FR-T e DAC-T ($p<0,02$) após TFI. Em ambos os grupos treinados, o tamanho do efeito para o índice 2VD% foi considerado médio. Além disso, os índices AFun e 2VD% foram maiores no grupos FR-T comparado ao grupo FR-C ($p<0,02$), enquanto que no grupo DAC-T, os índices AFun e 2VD% não diferiram significativamente dos encontrados no grupo DAC-C ($p>0,02$). Os grupos controles não apresentaram mudanças significativas nos índices da VFC após 16 semanas (tabela 2).

A PCR-us não apresentou diferença significativa entre os grupos, na linha de base. Após o TFI, os níveis de PCR-us diminuíram significativamente nos grupos FR-T e DAC-T ($p<0,02$), e aumentaram significativamente nos grupos controles ($p<0,02$). No grupo FR-T, a magnitude de tamanho de efeito foi pequena, enquanto no grupo DAC-T o tamanho do efeito foi considerado médio. Na comparação intergrupo (após o TFI), os valores de PCR-us foram menores no grupo FR-T em relação ao grupo FR-C ($p<0,02$) (tabela 2).

Tabela 2: Variáveis antropométricas e hemodinâmicas em repouso, índices da variabilidade da frequência cardíaca e proteína C-reativa ultrasensível, dos grupos estudados.

Variáveis	Treinado				Controle				Treinado vs Controle	
	Linha de base	Pós16	p	ES	Linha de base	Pós16	p	ES	p (linha de base)	p (pós16)
	FR-T (n= 10)				FR-C (n= 10)					
Estatura (cm)	169(7)	-	-		169(8)	-	-		-	-
Massa corporal (kg)	79,2(8,8)	78,0(12,6)	0,03	0,26	74,0(21,0)	77,5(24,6)	0,30	0,05	0,73	0,73
IMC (kg/m ²)	26,7(2,5)	26,1(2,7)	0,03	0,41	26,3(5,6)	27,5(5,4)	0,30	0,14	0,79	0,73
PAS (mmHg)	130(17,5)	120(7,5)	0,03	0,67	127(9,5)	130(11,2)	0,05	0,53	0,85	0,01
PAD (mmHg)	85(10)	80(3,7)	0,03	0,76	89(10)	88(8,7)	0,22	0,33	0,85	0,008
FC (bpm)	61(17)	67(11)	0,79	0,03	63(11)	66(14)	0,08	0,41	0,91	0,57
Índices da VFC										
BF (un)	0,55(0,24)	0,46(0,24)	0,28	0,36	0,63(0,39)	0,73(0,07)	0,20	0,62	0,68	0,002
AF (un)	0,44(0,24)	0,53(0,24)	0,28	0,36	0,36(0,39)	0,26(0,07)	0,20	0,62	0,68	0,002
0V%	29,2(20,2)	14,7(19,6)	0,009	0,67	25,0(10,5)	31,1(9,2)	0,24	0,22	0,63	0,01
2VD%	16,8(10,5)	24,2(14,3)	0,005	0,76	12,2(23,4)	10,3(6,1)	0,18	0,64	0,73	0,01
Marcador inflamatório										
PCR-us (mg/dL)	0,18(1,0)	0,04(0,05)	0,01	0,37	0,55(0,72)	1,15(1,02)	0,009	1,05	0,27	0,008
	DAC-T (n= 12)				DAC-C (n= 10)					
Estatura (cm)	167(12,2)	-	-		171(10,5)	-	-		-	-
Massa corporal (kg)	82(23,7)	79(26,0)	0,03	0,28	86,5(16,4)	85,5(15,5)	0,93	0,02	0,82	0,65
IMC (kg/m ²)	29,0(5,7)	29,3(4,9)	0,04	0,23	27,9(4,1)	28,4(6,4)	0,49	0,08	0,82	0,80
PAS (mmHg)	130(10)	120(2,5)	0,005	0,86	130(23,7)	140(17,5)	0,03	0,40	0,34	0,14
PAD (mmHg)	90(10)	80(2,5)	0,01	1,09	85(10)	90(10)	0,42	0,22	0,49	0,04
FC (bpm)	63(13)	72(12)	0,15	0,52	60(9)	57(6)	0,06	0,24	0,45	0,97
Índices da VFC										
BF (un)	0,61(0,31)	0,58(0,13)	0,23	0,35	0,60(0,22)	0,55(0,21)	0,28	0,24	0,45	0,87
AF (un)	0,38(0,31)	0,41(0,13)	0,23	0,35	0,39(0,22)	0,44(0,21)	0,28	0,24	0,45	0,87
0V%	35,7(29,6)	25,9(13,5)	0,09	0,50	22,5(14,2)	25,4(17,1)	0,07	0,61	0,10	0,82
2VD%	12,5(9,7)	19,0(13,0)	0,004	0,71	21,2(27,1)	16,2(13,1)	0,05	0,58	0,10	0,67
Marcador inflamatório										
PCR-us (mg/dL)	1,2(1,1)	0,7(0,6)	0,01	0,63	0,9(0,5)	1,1(0,4)	0,006	0,43	0,18	0,22

Dados apresentados em mediana (desvio interquartilico). FR-T= fator de risco treinado; DAC-T= doença arterial coronariana treinado; RF-C= fator de risco controle; DAC-C= doença arterial coronariana controle; ES= tamanho de efeito; IMC= índice de massa corporal; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; FC= frequência cardíaca; VFC= variabilidade da frequência cardíaca; BF= baixa frequência; AF= alta frequência; un= unidades normalizadas; 0V%= porcentagem de padrões sem variação; 2VD%= porcentagem de padrões com duas variações diferentes; PCR-us= proteína C-reativa ultrasensível. Nível de significância= p<0,02

Análise de covariância (ANCOVA) e regressão linear

A regressão linear verificou a associação entre os medicamentos e fatores de risco com PCR-us e os índices simbólicos. O uso de betabloqueadores explicou 51% da variância do índice 0V% no grupo FR-T ($p < 0,05$), ao passo que, no grupo DAC-T, 65% da variância do índice 0V% foi explicada pelo uso de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), dislipidemia e hipertensão ($p < 0,05$). Em relação ao índice 2VD%, 62% de sua variância foram explicados pelo o uso de betabloqueadores, inibidores da ECA e dislipidemia ($p < 0,05$). As covariáveis que explicaram 50% da variância da PCR-us foram ICP, inibidores da ECA, hipolipemiantes e dislipidemia somente no grupo DAC-T ($p < 0,05$).

No grupo FR-C, o uso de betabloqueadores, a hipertensão e a obesidade justificaram 69% da variância do índice 2VD% ($p < 0,05$). Já no grupo DAC-C, 64% da variância do índice 0V% se deu pela presença de dislipidemia, hipertensão e obesidade ($p < 0,05$). Todos os modelos atenderam às hipóteses de homocedasticidade e normalidade dos resíduos (tabela 3).

Tabela 3: Análise de covariância (ANCOVA) e regressão linear dos índices da VFC e PCR-us com as covariáveis, dos grupos treinado e controle.

Grupos	Variáveis	Covariáveis	p	Intercepto	Estimativa	r ²
FR-T	0V%	Betabloqueador	0,02	28,96	-14,69	0.51
		Betabloqueador	0,04	38,03	-17,43	0.65
	0V%	Inibidores da ECA	0,03		- 12,78	
		Dislipidemia	0,005		10,14	
		Hipertensão	0,01		18,41	
DAC-T	2VD%	Betabloqueador	0,02	9,48	10,74	0.62
		Inibidores da ECA	0,04		11,22	
		Dislipidemia	0,007		- 5,65	
	PCR-us	Inibidores da ECA	0,04	1,17	-9,25	0.50
		Hipolipemiantes	0,03		-0,18	
		ICP	0,01		-0,20	
FR-C	2VD%	Betabloqueador	0,04	48,07	-3,41	0.69
		Hipertensão	0,02		3,20	
		Obesidade	0,04		3,15	
DAC-C	0V%	Dislipidemia	0,02	48,24	20,41	0.64
		Hipertensão	0,03		11,84	
		Obesidade	0,04		0,85	

r² = coeficiente de determinação; 0V% = porcentagem de padrão sem variação; 2VD% = porcentagem de padrão com duas variações diferentes; PCR-us = proteína C-reativa ultrasensível; ECA = enzima conversora de angiotensina; FR-T = grupo fator de risco – treinado; DAC-T = grupo doença arterial coronariana – treinado; FR-C = grupo fator de risco – controle; DAC-C = grupo doença arterial coronariana – controle; ICP = intervenção coronária percutânea;. Nível de significância de p<0,05.

Correlação entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca e a proteína C-reativa

Foi encontrada correlação significativa e positiva entre o 0V% (modulação simpática) e a PCR-us na linha de base (DAC-T, $r = 0,78$; FR-T, $r = 0,85$; $p < 0,001$) e após TFI (DAC-T, $r = 0,80$; FR-T, $r = 0,97$; $p < 0,001$). Quanto ao 2VD% (modulação parassimpática), foi encontrada correlação significativa e negativa com a PCR-us na linha de base (DAC-T, $r = -0,74$; FR-T, $r = -0,78$; $p < 0,001$) e após o TFI (DAC-T, $r = -0,75$; FR-T, $r = -0,86$; $p < 0,001$). Os índices da análise espectral não apresentaram correlação significativa com PCR-us ($p > 0,05$).

4.4. DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que o TFI, prescrito com intensidades baseadas no LAV, promoveu melhora na modulação autonômica da FC, bem como redução dos níveis de PCR-us. Além disso, o presente estudo mostrou que a PCR-us foi positivamente relacionada com a modulação simpática e negativamente com a modulação parassimpática.

Nota-se que, o TFI promoveu aumento da modulação parassimpática em ambos os grupos, FR-T e DAC-T, enquanto que a redução da modulação simpática foi observada somente no grupo FR-T. Prévios estudos demonstraram que o treinamento físico promove redução da eferência neural simpática no nó sinoatrial, levando assim, ao aumento da modulação parassimpática (22, 23). Outros mecanismos mediadores que justificam o aumento da modulação vagal, frente o TFI, é o aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico e redução da expressão da angiotensina II (24). O óxido nítrico (ON), amplamente reconhecido como um mecanismo de controle endotelial,

pode atuar como um modulador vagal. Neste caso, o ON exerce um efeito facilitador sobre a atividade mediada pelo barorreflexo e aumentando assim, a atividade vagal central e periférica (25).

No que se refere aos aspectos metodológicos de análise da VFC, a análise simbólica foi capaz de identificar as adaptações autonômicas, embora o mesmo não tenha ocorrido com os índices espectrais. Este método, combinado com os lineares, pode melhorar o potencial da análise da VFC. Além disso, este achado foi importante para determinar a aplicabilidade da análise simbólica como ferramenta para avaliar as adaptações autonômicas cardíaca, induzidas pelo TFI.

A redução dos níveis de PCR-us foi observada em ambos os grupos treinados. Particularmente no grupo FR-T, a redução da PCR, após o TFI, pode contribuir para redução do risco de DAC. Já o grupo DAC-T mostrou uma magnitude de redução dos níveis PCR maior em relação ao grupo FR-T, ou seja, os benefícios do TFI foram mais evidentes neste grupo. Este achado foi consistente com estudos anteriores, os quais mostraram que independente do gênero ou fatores de risco associados, os indivíduos fisicamente ativos apresentam menores níveis de PCR em aos indivíduos com um estilo de vida sedentário (26-28).

De acordo com a literatura, o aumento da modulação parassimpática pode desempenhar inibição da resposta inflamatória observada em indivíduos treinados (26, 27, 29). Os autores desses estudos acreditam que um dos mecanismos alternativos, envolvidos na redução dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias, é através da via anti-inflamatória colinérgica (4). Nessa via, a acetilcolina induz a inibição da síntese e liberação de citocinas

pró-inflamatórias, produzidas pelos macrófagos e outras células produtoras de citocinas, através ativação do receptor nicotínico alfa 7 (nAChR α 7) expresso na membrana plasmática destas células do sistema imune (4).

Singh et al. (30) encontraram correlação entre os índices lineares de VFC, que refletem modulação autonômica simpática, e a PCR-us. Esses autores consideram que a ativação simpática promove um aumento da concentração de catecolaminas circulantes, estimulando a síntese e liberação de citocinas pro-inflamatória. No caso do presente estudo, a redução da modulação autonômica simpática de FC no grupo FR-T, evidenciada pela redução do índice 0V% após o TFI, pode ser considerada uma via importante que contribuiu para a redução dos níveis de PCR-us.

Considerando-se que, os fatores de risco cardiovascular e os medicamentos podem afetar a VFC e a PCR, a análise de covariância e a regressão linear mostraram que os fatores de risco cardiovasculares como a dislipidemia, hipertensão e obesidade refletem negativamente nos índices 0V% (modulação simpática) e 2VD% (modulação parassimpática) nos grupos treinado e controle. Portanto, o TFI representa uma abordagem terapêutica não farmacológica importante, que deve ser incluído no programa de reabilitação cardíaca de pacientes com DAC, tendo em vista os seus benefícios na redução de fatores de risco e prevenção da DAC. Por outro lado, os medicamentos, tais como betabloqueador e inibidor da ECA, podem atenuar a vasoconstrição e modulação simpática, melhorando a modulação autonômica da FC (31). O hipolipemiante e o inibidor da ECA possuem efeitos benéficos sobre PCR, pois o controle do perfil lipídico e da pressão arterial pode atenuar o desenvolvimento da aterosclerose (32).

Outro aspecto importante que deve ser destacado foi que, a partir da análise de correlação pôde-se verificar a relação entre os índices de VFC e a PCR-us, ajustado de acordo com variáveis clínicas (angioplastia > 3 meses), o uso de medicamentos (betabloqueadores, inibidores de conversão da angiotensina-enzima e agentes hipolipemiantes), e fatores de risco cardiovascular (hipertensão, dislipidemia e obesidade). Nossos resultados mostraram que a redução dos níveis de PCR-us foi negativamente associada ao aumento modulação autonômica parassimpática (2VD%) e à redução da modulação autonômica simpática (0V%). Esses achados sugerem que há uma relação de causalidade entre a modulação parassimpática e a PCR-us, e que a via anti-inflamatória colinérgica e as propriedades anti-inflamatórias podem ser ativadas com o TFI.

Em relação à PA, ambos os grupos treinados apresentaram redução da PA sistólica e diastólica em repouso após TFI. Vários mecanismos podem estar envolvidos na redução da pressão arterial, tais como o decréscimo da ativação simpática nas células do músculo liso da parede arterial, e um possível aumento na biodisponibilidade do ON, o qual diminui a resistência vascular periférica (25, 33).

Assim, consideramos que os resultados desse estudo oferecem novas possibilidades no âmbito de reabilitação cardíaca, em relação à programação de treinamento físico baseado no LAV. Além disso, os parâmetros cardiorrespiratórios obtidos no LAV são de fundamental importância clínica para diagnóstico, prescrição de exercício físico, avaliação e reavaliação da capacidade aeróbia funcional e acompanhamento do desenvolvimento dos pacientes durante o programa de TFI.

Limitações do estudo

As adaptações autonômicas proporcionadas pelo TFI limitam os resultados para pacientes do gênero masculino, com DAC e/ou com fatores de risco cardiovascular, o que impossibilita a generalização destes resultados em mulheres e em outras doenças cardíacas. Outras limitações foram: o pequeno tamanho da amostra e o fato do presente estudo não ter incluído um grupo com sujeitos saudáveis. O grupo saudável seria importante, tendo em vista que os índices simbólicos e a PCR-us apresentam uma alta variabilidade interindividual. Outros marcadores inflamatórios, tais como a interleucina-6, fibrinogênio, molécula de adesão intercelular-1 e soro amiloide A, bem como o ecocardiograma, não foram avaliados.

4.5. CONCLUSÃO

O programa de TFI, baseado no LAV, promoveu melhora na modulação autonômica cardíaca, evidenciada pelo aumento da modulação parassimpática e diminuição da modulação simpática, associada com a redução da PCR-us.

Agradecimentos

Este estudo teve suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [Processos: 483032/2012-0, 478601/2010-7, 308348/2009-5 e 131594/2011-7] e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Os autores agradecem o Prof. Dr. Alberto Porta, por disponibilizar o programa de análise dos índices simbólicos.

REFERÊNCIAS

1. von Känel R, Carney RM, Zhao S, Whooley MA. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(3):241-7.
2. Taçoy G, Açıkgöz K, Kocaman SA, Ozdemir M, Cengel A. Is there a relationship between obesity, heart rate variability and inflammatory parameters in heart failure? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11(2):118-24.
3. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(10):1305-12.
4. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-9.
5. Nolan RP, Jong P, Barry-Bianchi SM, Tanaka TH, Floras JS. Effects of drug, biobehavioral and exercise therapies on heart rate variability in coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(4):386-96.
6. Cornish AK, Broadbent S, Cheema BS. Interval training for patients with coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(4):579-89.
7. Currie KD, Rosen LM, Millar PJ, McKelvie RS, Macdonald MJ. Heart rate recovery and heart rate variability are unchanged in patients with coronary artery disease following 12 weeks of high-intensity interval and moderate-intensity endurance exercise training. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013;38(6):644-50.
8. Warburton DE, McKenzie DC, Haykowsky MJ, Taylor A, Shoemaker P, Ignaszewski AP, et al. Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;95(9):1080-4.
9. Currie KD, Dubberley JB, McKelvie RS, MacDonald MJ. Low-volume, high-intensity interval training in patients with CAD. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(8):1436-42.
10. Munk PS, Butt N, Larsen AI. High-intensity interval exercise training improves heart rate variability in patients following percutaneous coronary intervention for angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2010;145(2):312-4.

11. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(5):887-93.
12. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84(2):482-92.
13. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001;48(11):1282-91.
14. Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed: Williams and Wilkins, Philadelphia; 1999.
15. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001;104(14):1694-740.
16. Zamunér AR, Catai AM, Martins LE, Sakabe DI, Da Silva E. Identification and agreement of first turn point by mathematical analysis applied to heart rate, carbon dioxide output and electromyography. *Braz J Phys Ther.* 2013;17(6):614-22.
17. Higa MN, Silva E, Neves VF, Catai AM, Gallo L, Silva de Sá MF. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(4):501-8.
18. Sirol FN, Sakabe DI, Catai AM, Milan LA, Martins LEB, Silva E. Comparasion of power output and heart rate levels in anaerobic threshold determinations by two indirect methods. *Brazilian Journal of Physical Therapy.* 2005;9(2):7.
19. Pithon KR, Martins LEB, Gallo Jr L, Catai AM, Silva E. Comparison of cardiorespiratory responses between constant and incremental load exercises below, above and at the ventilatory anaerobic threshold. *Brazilian Journal of Physical Therapy.* 2006;10(2):6.
20. Lara Fernandes J, Serrano CV, Toledo F, Hunziker MF, Zamperini A, Teo FH, et al. Acute and chronic effects of exercise on inflammatory markers and B-type natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(1):77-84.
21. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Illinois 1988.

22. Blomqvist CG, Saltin B. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol.* 1983;45:169-89.
23. Dixon EM, Kamath MV, McCartney N, Fallen EL. Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls. *Cardiovasc Res.* 1992;26(7):713-9.
24. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol.* 2010;26(6):303-12.
25. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training--what's the link? *Exp Physiol.* 2002;87(4):423-35.
26. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol.* 2005;100(1):93-9.
27. Soares-Miranda L, Negrao CE, Antunes-Correa LM, Nobre TS, Silva P, Santos R, et al. High levels of C-reactive protein are associated with reduced vagal modulation and low physical activity in young adults. *Scand J Med Sci Sports.* 2012;22(2):278-84.
28. Hamer M, Steptoe A. Association between physical fitness, parasympathetic control, and proinflammatory responses to mental stress. *Psychosom Med.* 2007;69(7):660-6.
29. Heffernan KS, Jae SY, Vieira VJ, Iwamoto GA, Wilund KR, Woods JA, et al. C-reactive protein and cardiac vagal activity following resistance exercise training in young African-American and white men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(4):R1098-105.
30. Singh P, Hawkey LC, McDade TW, Cacioppo JT, Masi CM. Autonomic tone and C-reactive protein: a prospective population-based study. *Clin Auton Res.* 2009;19(6):367-74.
31. Bilchick KC, Berger RD. Heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(6):691-4.
32. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev.* 2006;24(1):33-50.
33. Luk TH, Dai YL, Siu CW, Yiu KH, Chan HT, Lee SW, et al. Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(4):830-9.

5. ESTUDO III

(versão em português)

Avaliação dos polimorfismos do gene da *APOB* e da *ECA* sobre o perfil lipídico e a capacidade funcional aeróbia em pacientes com doença arterial coronariana submetidos ao treinamento físico intervalado: estudo preliminar

Autores: Nayara Yamada Tamburús, Rozangela Verlengia, Vandeni Clarice Kunz, Marcelo de Castro César, Ester da Silva.

Artigo submetido à revista *Clinical Genetics* (Fator de impacto: 3,65).

Resumo

Fundamento: O treinamento físico tem sido fortemente recomendado como tratamento não farmacológico na doença arterial coronariana (DAC). No entanto, a resposta ao treinamento físico difere entre os indivíduos, e os polimorfismos genéticos têm sido estudados para entender essa variabilidade biológica. Portanto, o objetivo do estudo foi avaliar o efeito do treinamento físico intervalado (TFI) sobre o perfil lipídico e a capacidade aeróbia funcional, em relação ao polimorfismo do gene apolipoproteína B (*APOB*) e da enzima conversora de angiotensina (*ECA*) em paciente com DAC e/ou com fatores de risco cardiovascular (FR). **Métodos:** Sessenta e seis homens, com DAC e/ou com FR, foram randomizados em grupo treinado (n = 32) ou grupo controle (n = 34). Todos os pacientes foram submetidos ao teste de exercício cardiopulmonar (TECP) e à avaliação do perfil lipídico, antes e após 16 semanas. O TECP foi realizado para determinar o limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) a partir das variáveis cardiorrespiratórias. Os polimorfismos do gene da *APOB*, -12669C>T (rs1042031) e -7673G>A (rs693), foram identificados pelo método de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. O polimorfismo I/D do gene da *ECA* (rs1799752) foi identificado por meio da PCR, a partir da análise do tamanho do fragmento. O programa de TFI foi realizado três vezes por semana, com a intensidade entre 70 a 110% do LAV e duração de 60 minutos, durante 16 semanas. **Resultados:** Houve aumento dos níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL), após 16 semanas, no grupo treinado e controle com o genótipo GA+AA (-7673G>A) do gene da *APOB* (p<0,05). O VO_{2LAV} e potência aumentaram no grupo treinado, enquanto que, no grupo controle, houve redução (p <0,05). Além disso, os grupos treinados com os genótipos II e ID do gene da *ECA* foram os que apresentaram aumento de VO_{2LAV} e da potência. **Conclusões:** A presença do alelo I do gene da *ECA* foi associada ao aumento da capacidade funcional aeróbia, após o TFI. Em relação ao perfil lipídico, o aumento dos níveis da LDL foi evidenciado ao longo do tempo, nos pacientes com o polimorfismo variante (-7673G>A) gene da *APOB*. **ClinicalTrials.gov:** NCT02313831

Palavras-chave: treinamento físico, lipídios, gene da *ECA*, gene da *APOB*, polimorfismo, capacidade aeróbia.

5.1. INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) é considerada uma patologia multifatorial influenciada por uma ampla gama de fatores de risco modificáveis (dislipidemia, hipertensão, obesidade, diabetes e sedentarismo) e não modificáveis (idade e perfil genético) (1). O treinamento físico tem sido fortemente recomendado para o manejo da DAC e para o controle dos fatores de risco modificáveis, no âmbito da reabilitação cardíaca, tendo em vista os inúmeros benefícios sobre o sistema cardiovascular e controle dos fatores de risco modificáveis (2). Ensaio clínicos randomizados e metanálises demonstraram que o treinamento físico intervalado (TFI) tem sido indicado para essa população, pela sua efetividade na melhora da capacidade funcional aeróbia e do perfil lipídico, quando comparado ao treinamento físico contínuo e moderado (3, 4). Entretanto, há uma variabilidade das respostas adaptativas e das mudanças do perfil lipídico ao treinamento físico. Uma das estratégias para explicar esta variabilidade interindividual é o estudo de polimorfismos genéticos envolvidos na síntese de proteínas estruturais e enzimas.

Dentre os inúmeros polimorfismos, o do gene da apolipoproteína B (*APOB*) tem sido associado às concentrações plasmáticas dos lípidos na DAC. Particularmente, os polimorfismos *12669C>T*, (rs1042031 - troca da citosina pela timina) localizado no exon 29 do gene da *APOB*, e o *-7376G>A*, (rs693 - troca da guanina pela adenina) localizado no exon 26, têm sido relacionados a maiores níveis de colesterol total, triglicérides e LDL (5, 6) em vários grupos populacionais.

Outro polimorfismo extensivamente estudado é o da enzima conversora de angiotensina (*ECA*). Alguns estudos referem que a presença (inserção – I)

ou ausência (deleção – D) de 287 pares de bases no intron 16 apresenta forte associação com as respostas fisiológicas adaptativas (7-9). Uma série de estudos mostra que o alelo I está relacionado com a melhora do desempenho aeróbio após um programa de treinamento físico (7, 10). Por outro lado, o alelo D tem sido associado com maior ganho de força muscular (9, 11) e desempenho anaeróbio (8).

Baseado neste contexto, ainda não está claro se pacientes com DAC e/ou fatores de risco cardiovascular, submetidos a um programa de TFI, as mudanças no perfil lipídico são diferentes em relação aos polimorfismos do gene da *APOB*, 12669C>T (rs1042031) e o -7376G>A (rs693), e se a melhora da capacidade funcional aeróbia está associada ao alelo I do gene da *ECA*. Portanto, o objetivo deste estudo preliminar foi avaliar o efeito do TFI sobre a capacidade aeróbia funcional e o perfil lipídico, em relação ao polimorfismo do gene da *APOB* e da *ECA* em paciente com DAC e/ou com fatores de risco cardiovascular.

5.2. MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo e sujeitos

O estudo foi do tipo ensaio clínico randomizado e controlado, desenvolvido entre fevereiro de 2011 e maio de 2014 na Universidade Federal de São Carlos e na Universidade Metodista de Piracicaba. Foram entrevistados 149 homens, da região sudeste do Brasil, sendo que 68 pacientes (34 pacientes com DAC e 34 pacientes sem DAC) foram considerados elegíveis para o estudo. Todos os pacientes apresentaram três ou mais fatores de risco cardiovascular como: obesidade (índice de massa corporal (IMC) >30 kg/m²), baixo nível de atividade física de acordo com o Questionário Internacional de

Atividade Física (IPAQ) versão 6, hipertensão, diabetes mellitus (tipo 2 – não usuários de insulina) e dislipidemia. Os critérios de exclusão foram infarto do miocárdio (IM) <6 meses, intervenção coronária percutânea (ICP) e revascularização do miocárdio (RM) <3 meses, arritmias cardíacas, doença pulmonar obstrutiva crônica, angina instável, doenças osteomusculares, diabetes mellitus (usuários de insulina), falência renal, sequela de acidente vascular encefálico, angina instável e incapacidade de realizar o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) até o nível do limiar de anaerobiose ventilatório (LAV).

Os pacientes incluídos no estudo foram distribuídos aleatoriamente em grupo treinado (n= 34) ou grupo controle (n= 34). A sequência de randomização, com uma proporção de 1:1, foi realizada por um pesquisador independente que não estava envolvido no recrutamento dos pacientes. Códigos de alocação estavam numerados sequencialmente em envelopes selado e opacos pelo mesmo investigador que criou a sequência de randomização.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (protocolo 34/12) e registrado no ClinicalTrials.gov sob número NCT02313831. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento antes da participação no estudo.

Procedimentos experimentais

Antes do início do programa de TFI, os pacientes compareceram ao laboratório em duas ocasiões. Na primeira visita, foi realizada a avaliação, anamnese e familiarização com os equipamentos e protocolo experimental para reduzir a ansiedade. Os pacientes foram instruídos a não consumir

bebidas estimulantes (café, chás, refrigerantes) e alcoólicas, e não realizar atividade física extenuante, 24 h antes dos testes. Na segunda visita, foi realizada a coleta de sangue no laboratório de análises clínicas e, logo após, os pacientes foram entrevistados para confirmar se todos haviam seguido as instruções dadas previamente antes do início dos testes. Além disso, foram cuidadosamente examinadas as condições de saúde. Em seguida, os pacientes repousaram aproximadamente 15 minutos para que a frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) estabilizassem, para que o teste exercício cardiopulmonar submáximo (TECP) pudesse ser iniciado.

Após 16 semanas, os quatro grupos foram reavaliados, sendo que, os dois grupos submetidos ao TFI foram submetidos aos testes 48 horas após a última sessão de TFI.

Perfil lipídico

Após jejum de 12 horas, as amostras de sangue venoso foram coletadas para analisar o perfil lipídico: colesterol total, lipoproteína de alta (HDL) e baixa (LDL) densidade, triglicérides e as apolipoproteínas A1 e B.

Teste de exercício cardiopulmonar

Cada paciente foi submetido ao TECP submáximo, com protocolo do tipo rampa, em ciclo ergômetro com frenagem eletromagnética (LODE BV – Corival V2, Groningen, Netherlands) para determinar o LAV antes e após 16 semanas. Todos os testes foram realizados de manhã (entre 08:00h e 11:00h). A temperatura da sala de teste foi mantida à 23°C e a umidade relativa do ar entre 40% e 60%.

O incremento de potência foi determinado individualmente, de acordo com a fórmula proposta por Wasserman et al. (12) (Incremento de potência (W) = [(estatura – idade) x 20] – [150 + (6 x massa corporal)]/100). O protocolo do TECP consistiu-se de 1 minuto de repouso; 4 minutos de exercício sem carga seguido de incremento de potência até atingir a FC submáxima (85% da FC máxima - corrigida pelo uso de betabloqueadores) ou o LAV (determinado visualmente a partir da perda de paralelismo entre o VO_2 e VCO_2). As variáveis ventilatórias e metabólicas foram obtidas respiração a respiração a partir de um sistema de análise de gases (CPX-D, Medical Graphics, St. Paul, MN, USA). O eletrocardiograma com 12 derivações e a FC foram monitorizados durante todo o teste (Welch Allyn CardioPerfect Workstation, Skaneateles Falls, NY), e a PA foi mensurada manualmente.

O LAV foi determinado pela perda do paralelismo entre o VO_2 e VCO_2 analisado visualmente por três observadores treinados. Foi considerada a média dos dados obtidos como o valor do LAV, de acordo com a metodologia descrita por Zamuner et al. (13) e Higa et al. (14).

Genotipagem

A extração do DNA foi realizada a partir do sangue com anticoagulante (EDTA) utilizando-se o “*illustra blood genomic Prep Mini Spin Kit*” (GE HealthCare, USA) a partir das instruções dadas pelo fabricante. O polimorfismo do gene da *APOB* foi identificado utilizando o método *TaqMan* por meio da reação em cadeia polimerase (PCR) em tempo real. Os ensaios ocorreram em um termociclador automático (ABI 7500 fast, Applied Biosystems, USA), utilizando o reagente *TaqMan universal PCR master mix* (Applied Biosystem, USA) sondas específicas para cada polimorfismo [APOB: rs1042031 (-

12669C>T) e rs693 (-7673G>A)] e 20 ng de DNA genômico. Os dados da fluorescência obtidos para cada placa foram analisados em um programa específico para esse fim (SDS 2.1; Applied Biosystems). Cada sonda alélica foi marcada com o fluoróforo VIC ou FAM. A presença somente do fluoróforo VIC indicou homozigose para o alelo “C” no rs1042031 (-12669C>T) e o “A” no rs693 (-7673G>A); a presença somente do fluoróforo FAM indicou homozigose para o alelo “T” no rs1042031 (-12669C>T) e o “G” no rs693 (-7673G>A); a presença de ambos os fluoróforos, VIC e FAM, indicou heterozigose. O polimorfismo do gene da *ECA* (rs1799752) foi identificado por meio da PCR, e a análise do tamanho do fragmento foi realizada como descrita previamente por Verlengia et al. (15). Os ensaios ocorreram em um termociclador para PCR (T-Gradient, Whatman Biometra, Germany) e os fragmentos foram visualizados em gel de agarose a 1,5% após eletroforese. Um segundo ensaio foi realizado nas amostras classificadas como DD, para evitar erros de classificação das amostras ID (15). A confirmação dos genótipos foi ocorreu a partir da reanálise de 10% das amostras, selecionadas randomicamente. Todas as genotipagens foram processadas pelo mesmo pesquisador que desconhecia os dados dos sujeitos.

Programa de treinamento físico intervalado

O programa de TFI foi individualizado e realizado durante 16 semanas, na frequência de três vezes semanais. As intensidades de treinamento físico, consideradas de moderada a alta, foram baseadas na potência atingida no LAV (70%, 80%, 100% e 110%) (16, 17). Cada sessão de treinamento físico teve duração de aproximadamente 60 minutos e foi dividida em três partes: **1) Aquecimento** (10 minutos): alongamentos, exercícios calistênicos de baixa a

moderada intensidade (movimentos livres de membros superiores e inferiores e de rotação de tronco) e caminhada leve; **2) Protocolo de treinamento físico** (30-40 minutos): o treinamento físico foi realizado em cicloergômetro e dividido em seis níveis de intensidade: Nível 1: 5 min exercício físico a 80% da potência atingida no LAV; Níveis 2 e 4: 5 minutos com progressão até 10 min de exercício físico a 100% da potência atingida no LAV; Níveis 3 e 5: 5 minutos de exercício físico a 110% da potência atingida no LAV; Nível 6: 5 minutos de exercício físico a 70% da potência atingida no LAV. A escala de Borg CR-10 foi utilizada para mensurar a percepção de esforço em cada nível de exercício físico. As intensidades intervaladas foram aplicadas com o objetivo de ativar o metabolismo aeróbio e anaeróbio. Caso houvesse necessidade, o ajuste da potência no cicloergômetro seria feito para garantir que os pacientes exercitassem na intensidade estabelecida de acordo com o protocolo; **3) Desaquecimento** (10 min): alongamentos e exercícios respiratórios, afim de retornar os valores de FC e da PA às condições basais. Durante as sessões de treinamento físico, a PA foi aferida pelo método auscultatório e a FC foi monitorizada por frequencímetro (Polar® S810i; Polar Electro, Oy, Kempele, Finland) e monitor cardíaco.

A cada quatro semanas de TFI, a intensidade de treinamento físico foi reajustada. Para isso, os pacientes do grupo treinado foram submetidos a um teste de esforço descontínuo e do tipo degrau (TED-D) realizado em cicloergômetro, a fim de determinar o limiar de anaerobiose a partir da resposta da FC, de acordo com a metodologia proposta por Sirol et al. (16) e Pithon et al. (17).

Os pacientes do grupo controle foram contatados por telefone, mensalmente, para verificar se houve mudança nos medicamentos e para obter informações sobre suas condições de saúde. Além disso, todos os pacientes dos quatro grupos foram instruídos a manter seus hábitos alimentares e suas atividades de vida diária.

Análise estatística

Após a análise do polimorfismo, os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o genótipo: -12669C>T (rs1042031) (CC, CT e TT), -7376G>A (rs693) (CC, GA ou AA) e I/D (rs1799752) (II, ID e DD). As frequências alélicas e a distribuição dos genótipos foram determinadas pela contagem direta dos alelos e o equilíbrio de Hardy-Weinberg foi verificado por meio do teste de Qui-quadrado utilizando o software Arlequin v3.11, que usa o algoritmo da maximização da expectativa (18). O teste t de *Student* foi usado para comparar a idade e as variáveis hemodinâmicas, e para as variáveis categóricas foi empregado o teste de Qui-quadrado. A análise de variância *two-way* – medidas repetidas (grupo (treinado e controle) × tempo (linha de base e após 16 semanas)), seguida de *post-hoc* de Bonferroni, foi usada para comparar as diferenças das variáveis antropométricas, perfil lipídico e variáveis cardiorrespiratórias. A análise de variância *three-way* (grupo × genótipo × tempo) foi utilizada para comparar as variáveis antropométricas, hemodinâmicas em repouso, metabólicas e cardiorrespiratórias. Quando foi observada interação significativa, os efeitos principais não foram considerados e as comparações múltiplas foram realizadas. A relação entre as variáveis cardiorrespiratórias e os genótipos da *ECA* foi analisada pela correlação de

Pearson. Os coeficientes de correlação foram calculados ($r = 0,40$ a $0,50$ - correlação fraca; $r = 0,6$ a $0,7$ - correlação moderada; $r > 0,8$ - correlação forte).

5.3. RESULTADOS

A figura 8 ilustra o fluxograma do estudo. Cento e quarenta e nove pacientes foram entrevistados, dos quais 68 pacientes foram considerados elegíveis e concordaram participar do estudo. Após a randomização, dois pacientes desistiram de fazer parte da intervenção.

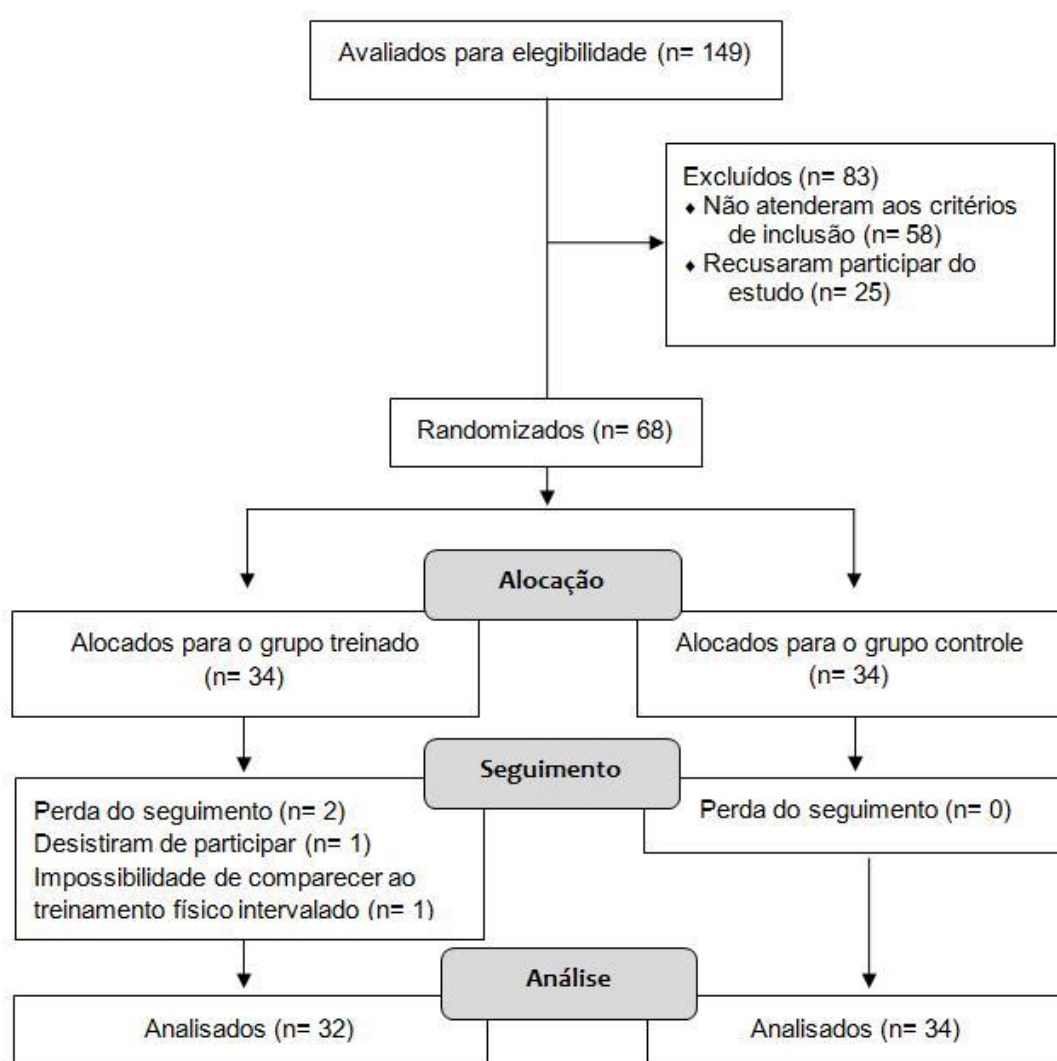


Figura 8: Fluxograma do estudo.

Verifica-se na tabela 1, que não houve diferenças significantes para a idade, variáveis hemodinâmicas, características clínicas e medicação entre os grupos estudados ($p > 0,05$). A dosagem dos medicamentos em uso não foi alterada durante o estudo. As distribuições genótípicas estavam de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg no grupo treinado (-12669C>A $\chi^2 = 0,05$, $p = 0,81$; -7376C>A $\chi^2 = 0,008$, $p = 0,92$; I/D $\chi^2 = 2,33$, $p = 0,12$) e no grupo controle (-1266C>A $\chi^2 = 0,003$, $p = 0,95$; -7376C>A $\chi^2 = 0,003$, $p = 0,84$; I/D $\chi^2 = 0,0005$, $p = 0,98$). Os genótipos e frequências alélicas do gene da *APOB* e da *ECA* não diferiram entre o grupo treinado e controle ($p > 0,05$).

Tabela 1: Dados antropométricos e hemodinâmicos, eventos cardíacos, número de artérias coronárias comprometidas, medicamentos, fatores de risco e frequências alélicas dos grupos estudados.

	Treinado (n= 32)	Controle (n= 34)	p
Idade (anos)	57,84 ± 5,84	55,00 ± 7,28	0,08
PAS (mmHg)	129,78 ± 14,08	126,12 ± 13,99	0,29
PAD (mmHg)	84,25 ± 9,46	81,54 ± 8,35	0,22
FC (bpm)	64,22 ± 10,94	65,12 ± 12,64	0,75
Eventos cardíacos – números de pacientes			
IM	7	14	0,15
RM	4	1	0,19
ICP	14	17	0,79
Nº de coronárias comprometidas – número de pacientes			
Uniarterial	4	2	0,42
Biarterial	2	4	0,67
Multiarterial	9	10	0,87
Medicamentos - número de pacientes			
Betabloqueadores	16	23	0,22
Inibidores da ECA	20	23	0,85
Hipolipemiantes	22	23	0,86
Diuréticos	6	5	0,91
Antiplaquetários	21	26	0,48
Hipoglicemiantes	3	7	0,30
Fatores de risco - número de pacientes			
Tabagismo	5	7	0,75
Dislipidemia	24	25	0,88
Hipertensão	22	22	0,93
Sobrepeso / obesidade	21	25	0,66
Diabetes mellitus	5	7	0,75
Frequências alélicas			
-7673G>A (rs603) (alelo A)	28 (43%)	21 (30%)	0,17
-12669C>T (rs1042031) (alelo T)	17 (26%)	16 (23%)	0,84
I/D rs1799752 (alelo D)	36 (56%)	39 (52%)	0,96

Valores representados em média ± DP, exceto quando indicado. n = número de pacientes; IMC = índice de massa corporal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; IM = infarto do miocárdio; RM = cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; ECA = enzima conversora de angiotensina; -7673G>A= localização da troca da guanina pela adenina; -12669C>T= localização da troca da citosina pela timina; I/D= inserção/deleção; rs= referência do polimorfismo.

A tabela 2 apresenta as características antropométricas, o perfil lipídico e as variáveis cardiorrespiratórias obtidas no LAV. Foi observada interação significativa entre grupo x tempo para a massa corporal ($F_{1,62} = 22,90$; $p < 0,001$) e IMC ($F_{1,62} = 16,40$; $p < 0,001$). Pela análise de comparação múltipla, o grupo treinado apresentou redução significativa da massa corporal e do IMC, enquanto que, o grupo controle apresentou aumento significativo ($p < 0,05$). Em relação ao perfil lipídico, não foi encontrada interação significativa entre grupo x tempo, porém foi observado efeito principal de tempo para os níveis de LDL ($F_{1,62} = 6,98$; $p = 0,01$) e apolipoproteína B ($F_{1,62} = 5,20$; $p = 0,02$). Assim, independentemente do grupo treinado ou controle, os níveis da apolipoproteína B diminuíram ($p < 0,05$), enquanto que os níveis da LDL aumentaram ($p < 0,05$) após 16 semanas.

Nas variáveis cardiorrespiratórias obtidas no LAV foi observada interação significativa grupo x tempo para o VO_{2LAV} ($F_{1,62} = 30,21$, $p < 0,001$), a potência ($F_{1,62} = 25,43$, $p < 0,001$) e a FC_{LAV} ($F_{1,62} = 6,40$, $p = 0,01$). As análises de comparações múltiplas revelaram que, houve aumento significativo do VO_{2LAV} e da potência no grupo treinado, após o TFI ($p < 0,05$). Por outro lado, o grupo controle apresentou redução significativa do VO_{2LAV} , da potência e da FC_{LAV} ($p < 0,05$). Além disso, o grupo treinado apresentou maior VO_{2LAV} e potência em comparação ao grupo controle, após o TFI ($p < 0,05$).

Tabela 2: Características antropométricas, perfil lipídico e variáveis cardiorrespiratórias, obtidas no limiar de anaerobiose, do grupo treinado e do controle avaliados na linha de base e após 16 semanas.

	Treinado (n= 32)			Controle (n= 34)		
	Linha de base	Pós16	Média das diferenças (95% IC)	Linha de base	Pós16	Média das diferenças (95% IC)
Antropometria						
Massa corporal (kg)	82,66 ± 14,89	80,17 ± 14,11***	-1,75 (-2,70; -0,81)	82,18 ± 12,31	82,95 ± 13,02**	0,77 (0,002; 1,89)
Estatura (cm)	169,63 ± 7,01	--	--	169,97 ± 6,21	--	--
IMC (kg/m ²)	28,61 ± 4,36	27,89 ± 4,34***	-0,62 (-0,92; -0,32)	28,34 ± 3,44	28,69 ± 3,72**	0,35 (0,09; 0,70)
Perfil lipídico						
TG (mg/dL)	127,56 ± 62,33	111,44 ± 56,34	-16,12 (-45,22; 12,97)	165,73 ± 103,87	141,66 ± 60,05	-25,13 (-44,74; 13,65)
CT (mg/dL)	169,81 ± 41,88	176,38 ± 41,52	6,57 (-9,98; 22,50)	172,88 ± 38,05	170,84 ± 34,23	-2,04 (-17,37; 12,86)
HDL (mg/dL)	44,63 ± 14,87	46,09 ± 12,32	1,46 (-0,56; 6,40)	40,71 ± 9,24	42,12 ± 11,70	1,41 (-1,94; 4,54)
LDL (mg/dL)	95,88 ± 30,54	114,58 ± 34,01	18,70 (-0,30; 34,64)	93,21 ± 38,22	103,63 ± 30,07	10,42 (-7,57; 24,95)
ApoA1 (mg/dL)	138,28 ± 18,48	137,93 ± 16,33	-0,35 (-7,64; 7,04)	127,94 ± 18,36	126,27 ± 19,40	-1,67 (-8,75; 4,91)
ApoB (mg/dL)	96,48 ± 27,63	87,49 ± 20,19	-8,99 (-21,35; -2,05)	98,06 ± 26,44	93,03 ± 19,74	-5,03 (-15,33; 2,63)
Limiar de anaerobiose ventilatório						
VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	13,59 ± 3,18	15,53 ± 3,46***†	2,05 (1,10; 3,00)	12,84 ± 2,73	11,27 ± 2,55**	-1,57 (-2,58; -0,68)
VO ₂ (L.min ⁻¹)	1,09 ± 0,24	1,24 ± 0,32***†	0,16 (0,08; 0,24)	1,05 ± 0,24	0,93 ± 0,24**	-0,12 (-0,20; -0,04)
FC (bpm)	103,31 ± 15,96	104,34 ± 16,20	1,25 (-3,39; 5,89)	103,50 ± 21,32	96,72 ± 16,70**	-6,78 (-11,70; -2,41)
Potência (W)	80,16 ± 24,04	98,53 ± 26,22***†	19,06 (11,52; 26,60)	80,44 ± 20,52	72,41 ± 19,03*	-8,03 (-15,38; -0,30)
PAS (mmHg)	167,84 ± 19,67	166,78 ± 16,41	-0,75 (-6,49; 4,99)	161,35 ± 21,64	163,00 ± 21,28	1,65 (-5,12; 6,37)
PAD (mmHg)	91,56 ± 10,22	89,53 ± 9,87	-2,03 (-5,47; 1,41)	93,65 ± 12,57	94,28 ± 10,44	-0,63 (-3,66; 3,22)

Valores apresentados em média ± DP (Linha de base e Pós16); Média das diferenças (valores Pós16 menos valores linha de base) com 95% de intervalo de confiança (IC); IMC = índice de massa corporal; TG = triglicérides; CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; ApoA1 = apolipoproteína A1; ApoB = apolipoproteína B; VO₂ = consumo de oxigênio; VCO₂ = produção de dióxido de carbono; W = watts; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca. ANOVA *two-way* – medidas repetidas.

* p < 0,05 – linha de base vs pós16

** p < 0,01 – linha de base vs pós16

*** p < 0,001 – linha de base vs pós16

† p < 0,05 – linha de base (treinado) vs linha de base (controle); pós16 (treinado) vs pós16 (controle)

As tabelas 3 e 4 apresentam os dados do perfil lipídico, na linha de base e após 16 semanas, de acordo com genótipos do polimorfismo $-12669C>T$ (rs1042031) e $-7673G>A$ (rs693) do gene da *APOB*, respectivamente. Considerando o número pequeno de pacientes com o genótipo TT ($-12669C>T$) e com o genótipo AA ($-7673G>A$), ambos foram respectivamente combinados com o genótipo CT ($-12669C>T$) (modelo co-dominante) e com o genótipo GA ($-7673G>A$) (modelo dominante).

No o polimorfismo $-12669C>T$ do gene da *APOB* (tabela 3), o perfil lipídico, na linha de base, não diferiu significativamente entre os genótipos (CC vs CT+TT) ($p>0.05$). Além disso, não foi observada interação significativa entre grupo \times genótipo \times tempo para nenhuma das variáveis estudadas ($p>0,05$). Entretanto, foi encontrado efeito principal de tempo para os níveis de LDL ($F_{1,62} = 6,68$, $p = 0,01$). Assim, independentemente do grupo e genótipo, a LDL aumentou significativamente, após 16 semanas ($p<0,05$). O efeito de grupo foi encontrado para os níveis de triglicérides ($F_{1,62} = 4,54$, $p = 0,01$). Assim, independentemente do genótipo e tempo, os níveis de triglicérides foram maiores no grupo controle em relação ao grupo treinado.

Tabela 3: Dados do perfil lipídico, na linha de base e pós 16semanas, do grupo treinado e controle de acordo com o polimorfismo -12669C>T (rs1042031) do gene da APOB.

Genótipos	Total (n= 66)		Treinado (n= 32)		Controle (n= 34)		
	Linha de base	Linha de base	Pós16	Média das diferenças	Linha de base	Pós16	Média das diferenças
CC	n= 36	n= 17		(95% IC)	n= 19		(95% IC)
TG (mg/dL)	139,49 ± 94,29	111,12 ± 66,94	105,18 ± 60,24	-5,97 (-32,21; 44,09)	166,28 ± 109,54	153,59 ± 72,42	-12,69 (-56,80; 19,50)
CT (mg/dL)	175,17 ± 42,68	172,82 ± 46,11	188,12 ± 47,25	15,29 (-4,02; 34,61)	175,06 ± 40,50	178,06 ± 28,91	3,00 (-17,96; 20,67)
HDL (mg/dL)	43,92 ± 14,29	47,35 ± 18,25	47,29 ± 14,36	-0,059 (-4,38; 4,50)	40,56 ± 9,10	41,93 ± 10,94	1,37 (-3,51; 5,37)
LDL (mg/dL)	96,10 ± 36,08	95,82 ± 33,48	123,76 ± 41,30	27,93 (6,92; 48,94)	96,63 ± 38,39	107,11 ± 22,64	10,48 (-10,27; 31,74)
ApoA1 (mg/dL)	135,53 ± 20,12	146,53 ± 17,24	145,69 ± 14,91	-0,84 (-9,79; 8,11)	125,78 ± 18,01	129,44 ± 21,31	3,66 (-6,28; 11,62)
ApoB (mg/dL)	95,07 ± 24,52	94,11 ± 27,81	90,10 ± 20,51	-4,00 (-15,89; 7,88)	95,20 ± 22,30	94,32 ± 19,35	-0,88 (-14,54; 9,23)
CT + TT	n= 30	n= 13+2			n= 13+2		
TG (mg/dL)	155,63 ± 79,40	146,20 ± 52,73	118,53 ± 52,74	-27,99 (-69,68; 12,95)	165,07 ± 100,44	131,71 ± 39,25	-33,36 (-50,55; 36,70)
CT (mg/dL)	166,87 ± 35,92	166,40 ± 37,81	163,07 ± 30,16	-3,33 (-23,89; 17,32)	165,33 ± 35,25	164,14 ± 39,82	-1,19 (-28,70; 15,47)
HDL (mg/dL)	41,03 ± 9,53	41,53 ± 9,45	44,73 ± 9,84	3,20 (-1,53; 7,93)	40,53 ± 9,92	42,93 ± 13,16	2,4 (-3,46; 6,69)
LDL (mg/dL)	92,53 ± 33,51	95,95 ± 28,00	104,17 ± 19,85	8,22 (-14,13; 30,58)	89,11 ± 38,95	100,16 ± 39,11	11,05 (-18,67; 29,36)
ApoA1 (mg/dL)	128,69 ± 17,65	126,58 ± 15,86	129,15 ± 13,44	2,56 (-6,96; 12,10)	130,80 ± 19,61	123,09 ± 17,55	-7,71 (-18,17; 2,31)
ApoB (mg/dL)	98,65 ± 30,15	96,53 ± 29,26	84,53 ± 20,12	-12,00 (-24,66; 0,65)	100,77 ± 31,89	92,54 ± 21,18	-8,23 (-24,04; 2,79)

Valores apresentados em média ± DP (Linha de base e Pós16); Média das diferenças (valores Pós16 menos valores linha de base) com 95% de intervalo de confiança (IC); CC = homocigoto para o alelo C; TT = homocigoto para o alelo T; CT = heterocigoto; CT+TT = combinação dos genótipos com a região polimórfica; TG = triglicérides; CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína baixa densidade; ApoA1 = apolipoproteína A1; ApoB = apolipoproteína B. ANOVA *three-way* – medidas repetidas.

Em relação ao polimorfismo -7673G>A do gene da *APOB* (tabela 4), o perfil lipídico, na linha de base, não diferiu significativamente entre os genótipos (GG vs GA+AA) ($p>0,05$). Além disso, não foi encontrada interação significativa entre grupo \times genótipo \times tempo para nenhuma das variáveis estudadas ($p>0,05$).

Entretanto, houve interação significativa entre genótipo \times tempo para os níveis da LDL ($F_{62}= 4,25$; $p= 0,04$). Pela análise de comparação múltipla, os níveis da LDL aumentaram significativamente, após 16 semanas, no grupo treinado e controle com o genótipo GA+AA ($p<0,05$). Foi encontrada também interação significativa entre grupo \times genótipo para os níveis da LDL ($F_{62}= 4,05$; $p= 0,04$) e para os níveis da apolipoproteína B ($F_{62}= 4,00$; $p= 0,04$). Pela análise de comparação múltipla, tanto na linha de base como após 16 semanas, os níveis da LDL foram maiores no grupo treinado em relação ao grupo controle com genótipo GA+AA ($p<0,05$), enquanto que, os níveis de apolipoproteína B foram menores no grupo treinado em relação ao grupo controle com o genótipo AA ($p<0,05$).

Além disso, foi encontrado efeito principal de grupo para os níveis de triglicérides ($F_{1,62} = 4.53$, $p = 0,03$) e de apolipoproteína A1 ($F_{1,62} = 4,88$, $p = 0,03$). Portanto, independentemente do tempo e genótipo, os níveis de triglicérides foram maiores no grupo controle em relação ao grupo treinado, e os níveis de apolipoproteína A1 foram maiores no grupo treinado em relação ao grupo controle ($p<0,05$).

Tabela 4: Dados do perfil lipídico, linha de base e pós 16semanas, do grupo treinado e controle de acordo com o polimorfismo -7376G>A (rs693) do gene *APOB*.

Genótipos	Total (n= 66)		Treinado (n= 32)		Controle (n= 34)		
	Linha de base	Linha de base	Pós16	Média das diferenças	Linha de base	Pós16	Média das diferenças
GG	n= 26	n= 10		(95% IC)	n= 16		(95% IC)
TG (mg/dL)	137,46 ± 68,59	126,80 ± 55,69	105,00 ± 29,30	-21,80 (-75,47; 27,90)	144,13 ± 76,53	146,13 ± 70,90	2,00 (-27,64; 52,44)
CT (mg/dL)	167,12 ± 39,77	153,30 ± 47,44	157,60 ± 32,31	4,30 (-20,84; 33,28)	175,75 ± 32,84	166,47 ± 34,14	-9,28 (-28,63; 13,29)
HDL (mg/dL)	39,19 ± 9,11	38,70 ± 7,06	44,30 ± 10,00	5,60 (-0,82; 11,26)	39,50 ± 10,40	41,67 ± 13,81	2,17 (-2,74; 6,61)
LDL (mg/dL)	102,15 ± 30,39	91,48 ± 34,16	102,32 ± 32,28	10,84 (-13,84; 42,73)	108,83 ± 26,75	101,79 ± 29,76	-7,04 (-29,26; 14,55)
ApoA1 (mg/dL)	129,16 ± 15,77	131,78 ± 12,15	131,02 ± 13,08	-0,76 (-11,79; 13,39)	127,69 ± 17,69	123,35 ± 17,64	-4,34 (-14,09; 5,41)
ApoB (mg/dL)	101,99 ± 29,27	93,00 ± 29,75	79,45 ± 12,81	-13,55 (-1,94; 30,05)	107,05 ± 28,68†	94,62 ± 18,18†	-12,43 (-25,58; -0,80)
GA + AA	N= 40	n= 16+6			n= 15+3		
TG (mg/dL)	153,26 ± 98,38	127,91 ± 66,37	114,36±65,49	-13,54 (-46,61; 19,51)	186,06 ± 123,20	137,71 ± 50,54	-48,35 (-79,57; 0,51)
CT (mg/dL)	174,18 ± 39,86	177,32 ± 37,89	184,91±43,06	7,59 (-9,72; 24,90)	170,33 ± 42,94	174,71 ± 34,88	4,38 (-17,49; 24,43)
HDL-C (mg/dL)	44,83 ± 13,72	47,32 ± 16,75	46,91±13,38	-0,49 (-4,27; 3,45)	41,78 ± 8,22	42,52 ± 9,88	0,74 (-4,16; 5,20)
LDL-C (mg/dL)	89,44 ± 36,34	97,88 ± 29,38†	120,15±34,01*†	22,26 (4,17; 40,36)	78,52 ± 42,17	105,34 ± 31,22*	26,82 (2,24; 46,06)
ApoA1 (mg/dL)	135,19 ± 20,61	140,94 ± 20,15	141,08±16,95	0,13 (-7,92; 8,19)	128,17 ± 19,44	128,85 ± 21,03	0,68 (-9,26; 10,25)
ApoB (mg/dL)	94,38 ± 25,09	97,90 ± 27,31	91,14±22,07	-6,75 (-16,99; 3,47)	90,08 ± 22,08	91,63 ± 21,48	1,55 (-11,57; 13,21)

Valores apresentados em média ± DP (Linha de base e Pós16); Média das diferenças (valores Pós16 menos valores linha de base) com 95% de intervalo de confiança (IC); GG = homocigoto para o alelo G; AA = homocigoto para o alelo A; GA = heterocigoto; GA+AA = combinação dos genótipos com a região polimórfica; TG = triglicérides; CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína baixa densidade; ApoA1 = apolipoproteína A1; ApoB = apolipoproteína B. ANOVA *three-way* – medidas repetidas.

* p < 0,05 – linha de base vs pós16

† p < 0,05 – linha de base (treinado) vs linha de base (controle); pós16 (treinado) vs pós16 (controle)

A tabela 5 apresenta as variáveis cardiorrespiratórias, obtidas no LAV, de acordo com os genótipos I/D do gene da *ECA*, na linha de base e após 16 semanas. Foi observada interação significativa entre grupo x genótipo x tempo para o VO_{2LAV} ($F_{1,62} = 4,387$, $p = 0.01$), para a potência ($F_{1,62} = 6,801$, $p = 0.002$) e para a FC_{LAV} ($F_{1,62} = 3,890$, $p = 0.02$). Após o TFI, o grupo treinado com os genótipos II e ID apresentaram aumento do VO_{2LAV} e da potência, enquanto que, o grupo treinado com o genótipo DD, todas as variáveis estudadas não diferiram após o TFI em relação à linha de base ($p > 0,05$). O grupo controle com os genótipos II e DD apresentaram redução significativa do VO_{2LAV} e da FC_{LAV} ($p < 0,05$). Além disso, o grupo treinado com o genótipo II apresentou maior magnitude de aumento do VO_{2LAV} e da potência, em resposta ao TFI, comparado aos outros genótipos ($p < 0,05$).

Verifica-se ainda que no grupo treinado, a variação do VO_2 ($r = -0,36$; $p = 0,03$ – figura 9A) e da potência ($r = -0,52$; $p = 0,003$ – figura 9B), no LAV, foram correlacionadas com o polimorfismo I/D do gene da *ECA*.

Tabela 5: Variáveis cardiorrespiratórias obtidas no limiar de anaerobiose ventilatório, na linha de base e após 16 semanas, do grupo treinado e controle de acordo com os genótipos I/D do gene ECA.

Genótipos	Total (n= 66)		Treinado (n= 32)		Controle (n= 34)		
	Linha de base	Linha de base	Pós16	Média da diferença	Linha de base	Pós16	Média da diferença
II	n= 13	N= 6		(95% IC)	N=7		(95% IC)
VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	13,16 ± 4,15	12,65 ± 5,62	17,07 ± 5,70***†	4,41 (2,32; 6,51)#	13,60 ± 2,77	11,23 ± 2,43**	-2,37 (-4,79; -0,60)
VO ₂ (L.min ⁻¹)	1,09 ± 0,24	1,09 ± 0,30	1,46 ± 0,35***†	0,37 (0,19; 0,55)	1,09 ± 0,20	0,89 ± 0,24**	-0,20 (-0,38; -0,02)
FC (bpm)	104,69 ± 19,29	104,17 ± 18,84	114,00 ± 15,48	9,83 (-0,32; 19,99)	105,14 ± 21,17	95,33 ± 18,37**	-9,81 (-24,32; -4,00)
Potência (W)	75,62 ± 24,69	70,00 ± 32,54	117,83 ± 23,95***†	47,83 (32,11; 63,55)#,∞	80,43 ± 16,67	62,83 ± 16,08	-17,60 (-30,71; 0,71)
PAS (mmHg)	169,23 ± 18,35	175,00 ± 20,74	178,33 ± 9,83	3,33 (-9,93; 16,60)	164,29 ± 15,92	165,00 ± 20,74	0,71 (-16,60; 9,93)
PAD (mmHg)	96,92 ± 13,93	97,50 ± 11,73	101,57 ± 7,53	4,16 (-3,56; 11,89)	96,43 ± 16,51	93,33 ± 10,33	-3,10 (-15,22; 0,22)
ID	n= 35	N= 20			N= 15		
VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	12,79 ± 2,48	13,51 ± 2,55	15,45 ± 3,21**†	1,42 (0,27; 2,57)	11,67 ± 2,22	11,00 ± 2,75	-0,67 (-2,00; 0,73)
VO ₂ (L.min ⁻¹)	1,06 ± 0,26	1,11 ± 0,26	1,26 ± 0,31*†	0,10 (0,005; 0,20)	1,00 ± 0,29	0,93 ± 0,26	-0,07 (-0,19; 0,04)
FC (bpm)	101,26 ± 19,27	105,82 ± 15,97	105,94 ± 15,45	0,20 (-5,36; 5,76)	99,87 ± 22,49	98,07 ± 20,19	-1,80 (-7,07; 6,22)
Potência (W)	81,71 ± 22,97	82,24 ± 23,52	98,18 ± 28,05*†	12,25 (3,64; 20,85)	79,13 ± 24,78	76,57 ± 21,53	-2,56 (-13,43; 7,14)
PAS (mmHg)	164,06 ± 23,87	173,00 ± 20,11	168,65 ± 15,41	-2,55 (-9,81; 4,71)	157,27 ± 26,43	164,50 ± 26,61	7,23 (-1,97; 15,40)
PAD (mmHg)	91,86 ± 10,54	94,41 ± 8,15	89,71 ± 8,38	-4,00 (-8,23; 0,23)	91,33 ± 11,90	93,50 ± 11,57	2,17 (-2,98; 7,13)
DD	n= 18	N= 6			N= 12		
VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	14,06 ± 2,79	14,42 ± 2,74	15,57 ± 0,55†	1,81 (-0,27; 3,91)	13,88 ± 2,92	11,61 ± 2,56**	-2,27 (-3,74; -0,78)
VO ₂ (L.min ⁻¹)	1,07 ± 0,22	1,05 ± 0,24	1,12 ± 0,22	0,13 (-0,04; 0,31)	1,09 ± 0,22	0,94 ± 0,23*	-0,15 (-0,27; -0,02)
FC (bpm)	106,67 ± 17,87	105,83 ± 10,63	100,83 ± 11,97	-3,83 (-13,99; 6,32)	107,08 ± 21,01	95,83 ± 12,09**	-11,25 (-18,43; -4,06)
Potência (W)	80,94 ± 19,10	78,67 ± 22,71	88,00 ± 16,22	13,00 (-2,71; 28,71)	82,08 ± 18,03	72,33 ± 16,82	-9,75 (-20,86; 1,36)
PAS (mmHg)	161,94 ± 15,91	156,33 ± 8,04	155,83 ± 14,97	1,16 (-12,10; 14,43)	164,75 ± 18,34	160,25 ± 15,19	-4,50 (-13,88; 4,88)
PAD (mmHg)	91,06 ± 11,15	83,33 ± 5,16	81,67 ± 4,08	-1,66 (-9,39; 6,06)	94,92 ± 11,46	95,67 ± 9,86	0,75 (-4,71; 6,21)

Valores apresentados em média ± DP (Linha de base e Pós16); Média das diferenças (valores Pós16 menos valores linha de base) com 95% de intervalo de confiança (IC); II = homocigoto para o alelo I; DD = homocigoto para o alelo D; ID = heterocigoto; ECA = enzima conversora de angiotensina; VO₂ = consumo de oxigênio; VCO₂ = produção de dióxido de carbono; W = watts; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca.

* p < 0,05 – linha de base vs pós16; ** p < 0,01 – linha de base vs pós16; *** p < 0,001 - linha de base vs pós16

† p < 0,05 – linha de base (treinado) vs linha de base (controle); pós16 (treinado) vs pós16 (controle)

p < 0,05 - genótipo II vs ID

∞ p < 0,05 - genótipo II vs ID e DD

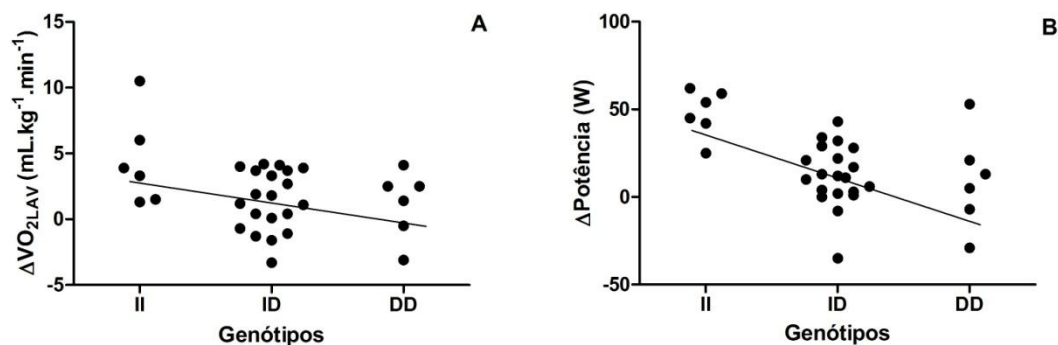


Figura 9: Ilustração da variação do VO_2 (A) e da potência (B) no limiar de anaerobiose ventilatório de acordo com os genótipos I/D do gene da *ECA*.

5.4. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que o aumento dos níveis da LDL, após 16 semanas, foi evidenciado no grupo treinado e controle com polimorfismo -7376G>A (rs693) do gene da *APOB*. Após o programa de TFI, o aumento da capacidade funcional aeróbia, observado no grupo treinado, foi associado com a presença do alelo I do polimorfismo do gene da *ECA* (rs1799752).

Em nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo que forneceu evidências sobre as mudanças no perfil lipídico frente um programa de TFI, em pacientes com DAC e/ou fatores de risco, em relação aos polimorfismos -7376G>A e -12669C>T do gene da *APOB*. Vale ressaltar que o perfil lipídico, na linha de base e após 16 semanas, foi similar entre os genótipos do polimorfismo -7376G>A e do -12669C>T do gene da *APOB*. Porém, nossos resultados sugerem que a presença do polimorfismo -7376G>A pode estar envolvida no aumento dos níveis da LDL, após 16 semanas, no grupo treinado e no grupo controle com o genótipo GA+AA. Uma possível explicação pode ser atribuída às mudanças estruturais que ocorrem na apolipoproteína B100 (*APOB*-100), causada por esta variação, as quais podem comprometer a

afinidade da interação dessa apolipoproteína com os receptores da LDL, levando assim, ao acúmulo da LDL na circulação (19).

Entretanto, vale salientar que o polimorfismo -7376G>A do gene da *APOB* é uma mutação silenciosa, ou seja, uma variação que não altera a sequência de aminoácidos da apolipoproteína B. Considerando que, este polimorfismo não poderia comprometer diretamente o metabolismo lipídico, Chiodini et al (6) e Bolkholdt et al. (20) sugerem que polimorfismo -7376G>A pode estar em desequilíbrio de ligação com outras variações genéticas que afetam a região de afinidade de interação do receptor da LDL.

Com relação ao polimorfismo -12669C>T, a troca da citosina pela timina leva a uma alteração na sequência de aminoácidos, a qual pode comprometer a estrutura terciária da apolipoproteína B e sua interação com a LDL. Apesar de a literatura apresentar claras evidências sobre a associação entre o polimorfismo do gene da *APOB* com alterações no perfil lipídico, especificamente com a da LDL (6, 20-22). Estudos avaliando a funcionalidade dos domínios estruturais da proteína APOB-100, destacam que esta mutação ocorre nos aminoácidos 4154, ou seja, após o sítio de ligação, compreendida entre os aminoácidos 3130-3630, em que apresenta potencial interação com o receptor da LDL (19, 23, 24). Portanto, tal fato explicaria a ausência de mudanças significativas dos níveis da LDL nesse polimorfismo.

Em relação ao polimorfismo I/D do gene da *ECA*, o presente estudo mostrou que VO_{2LAV} e a potência, na linha de base, foram similares entre os genótipos I/D do gene da *ECA*. Após o TFI, o aumento do VO_{2LAV} e da potência foi observado na presença do alelo I. Além disso, o grupo treinado com o genótipo II demonstrou maior resposta adaptativa, a qual pode ser evidenciada

pela maior magnitude aumento do VO_{2LAV} e potência em relação ao grupo com genótipo ID.

Estudos prévios, envolvendo indivíduos saudáveis, demonstraram claras evidências de que, o alelo I está relacionado com melhor desempenho aeróbio bem como, melhor resposta ao treinamento aeróbio (8, 9). Porém, em cardiopatas, os estudos ainda são controversos em relação ao alelo I e as mudanças ocorridas no VO_{2max} dependentes desse alelo (7, 25). Além disso, esses estudos basearam-se no aumento do VO_{2max} , o que para pacientes cardiopatas, esse parâmetro apresenta dificuldades em definir o desempenho máximo (7, 25).

No presente estudo, a capacidade funcional aeróbia foi avaliada a partir dos parâmetros cardiorrespiratórios obtidos no LAV durante o teste de esforço submáximo. Portanto, nossos resultados mostram que o alelo I pode ser um importante modulador para aumento do VO_2 e da potência no LAV.

Considerando que a ECA faz parte do sistema renina angiotensina, a qual pode ser encontrada tanto no sistema cardiovascular como em vários outros tecidos, alguns mecanismos fisiológicos têm sido sugeridos para explicar causalidade em relação a maior resposta adaptativa atribuída ao alelo I. Um deles considera que a menor quantidade de ECA circulante pode reduzir a degradação da bradicinina, e aumentar a biodisponibilidade de óxido nítrico, melhorando assim, a eficiência da respiração mitocondrial e o ajuste na regulação local do metabolismo aeróbio (7, 26). Além disso, Zhang et al. (27) encontraram que a presença do alelo I pode estar associada com o aumento da porcentagem de fibras do tipo I no músculo esquelético, o que permite maior desempenho aeróbio e melhora da eficiência mecânica e metabólica.

Este estudo apresenta algumas limitações, as quais devem ser mencionadas. Os pacientes com DAC e/ou fatores de risco cardiovascular eram tratados com medicamentos, como betabloqueadores e inibidores da ECA, que podem alterar os níveis circulantes de ECA. O mesmo acontece com os pacientes tratados com hipolipemiantes. Este é um estudo preliminar devido o tamanho de a amostra ser relativamente pequena para um estudo genético, assim, vislumbramos dar continuidade. Além disso, os pacientes foram randomizados em grupo treinado e controle, o que não permitiu uma distribuição mais homogênea entre os polimorfismos estudados.

5.5. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, inferimos que a presença do alelo I do gene da *ECA* está associada ao aumento da capacidade funcional aeróbia, após o TFI. Em relação o perfil lipídico, o aumento dos níveis da LDL, após 16 semanas, foi evidenciado nos pacientes com o polimorfismo (-7673G>A) gene da *APOB*. Assim, estes resultados fornecem uma explicação parcial para variabilidade nas respostas adaptativas ao TFI em pacientes com DAC e/ou fatores de risco cardiovascular.

Agradecimentos

Este estudo teve suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [Processos: 483032/2012-0, 478601/2010-7, 308348/2009-5 e 131594/2011-7] e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

1. Scheuner MT. Genetic evaluation for coronary artery disease. *Genet Med* 2003; 5: 269-285.
2. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 1333-1356.
3. Cornish AK, Broadbent S, Cheema BS. Interval training for patients with coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 579-589.
4. Pattyn N, Coeckelberghs E, Buys R et al. Aerobic interval training vs. moderate continuous training in coronary artery disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014; 44: 687-700.
5. Machado MO, Hirata MH, Bertolami MC et al. Apo B gene haplotype is associated with lipid profile of higher risk for coronary heart disease in Caucasian Brazilian men. *J Clin Lab Anal* 2001; 15: 19-24.
6. Chiodini BD, Barlera S, Franzosi MG et al. APO B gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2003; 167: 355-366.
7. Defoor J, Vanhees L, Martens K et al. The CAREGENE study: ACE gene I/D polymorphism and effect of physical training on aerobic power in coronary artery disease. *Heart* 2006; 92: 527-528.
8. Cam S, Colakoglu M, Colakoglu S et al. ACE I/D gene polymorphism and aerobic endurance development in response to training in a non-elite female cohort. *J Sports Med Phys Fitness* 2007; 47: 234-238.
9. Cerit M, Colakoglu M, Erdogan M et al. Relationship between ace genotype and short duration aerobic performance development. *Eur J Appl Physiol* 2006; 98: 461-465.
10. Montgomery H, Clarkson P, Barnard M et al. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet* 1999; 353: 541-545.
11. Folland J, Leach B, Little T et al. Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. *Exp Physiol* 2000; 85: 575-579.
12. Wasserman K, Hansen JE, Sue D et al. Principles of exercise testing and interpretation. Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999.
13. Zamunér AR, Catai AM, Martins LE et al. Identification and agreement of first turn point by mathematical analysis applied to heart rate, carbon dioxide output and electromyography. *Braz J Phys Ther* 2013; 17: 614-622.

14. Higa MN, Silva E, Neves VF et al. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 501-508.
15. Verlengia R, Rebelo AC, Crisp AH et al. Lack of Association Between ACE Indel Polymorphism and Cardiorespiratory Fitness in Physically Active and Sedentary Young Women. *Asian J Sports Med* 2014; 5: e22768.
16. Sirol FN, Sakabe DI, Catai AM et al. Comparasion of power output and heart rate levels in anaerobic threshold determinations by two indirect methods. *Brazilian Journal of Physical Therapy* 2005; 9: 7.
17. Pithon KR, Martins LEB, Gallo Jr L et al. Comparison of cardiorespiratory responses between constant and incremental load exercises below, above and at the ventilatory anaerobic threshold. *Brazilian Journal of Physical Therapy* 2006; 10: 6.
18. Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. *Evol Bioinform Online* 2005; 1: 47-50.
19. Borén J, Ekström U, Agren B et al. The molecular mechanism for the genetic disorder familial defective apolipoprotein B100. *J Biol Chem* 2001; 276: 9214-9218.
20. Boekholdt SM, Peters RJ, Fountoulaki K et al. Molecular variation at the apolipoprotein B gene locus in relation to lipids and cardiovascular disease: a systematic meta-analysis. *Hum Genet* 2003; 113: 417-425.
21. Huang G, Zhong H, Re HM et al. Coalition of DNA polymorphisms of ApoB and ApoAI genes is related with coronary artery disease in Kazaks. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9: 33-37.
22. Liu YL, Zhang YB, Li Y et al. Correlation between the Xba I polymorphism of apoB gene and serum lipid profiles in Li ethnic group. *Asian Pac J Trop Med* 2014; 7: 63-66.
23. Knott TJ, Pease RJ, Powell LM et al. Complete protein sequence and identification of structural domains of human apolipoprotein B. *Nature* 1986; 323: 734-738.
24. Yang CY, Chen SH, Ganturco SH et al. Sequence, structure, receptor binding domains, and internal repeat of human apolipoprotein B-100. *Nature*, Vol. 323, 1986: 738-742.
25. Iwanaga Y, Nishi I, Ono K et al. Angiotensin-converting enzyme genotype is not associated with exercise capacity or the training effect of cardiac rehabilitation in patients after acute myocardial infarction. *Circulation Journal* 2005; 69: 5.

26. Woods DR, World M, Rayson MP et al. Endurance enhancement related to the human angiotensin I-converting enzyme I-D polymorphism is not due to differences in the cardiorespiratory response to training. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86: 240-244.
27. Zhang B, Sakai T, Miura S et al. Association of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism with the depressor response to mild exercise therapy in patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Genet* 2002; 62: 328-333.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

6. Considerações finais e desdobramentos futuros

O primeiro estudo revelou que o programa de TFI promoveu aumento da capacidade funcional aeróbia e redução da massa corporal e IMC de pacientes com DAC e/ou fatores de risco cardiovascular. Os efeitos multifatoriais sobre o sistema cardiovascular e metabólico contribuem efetivamente para o manejo da DAC, mas principalmente para o controle dos fatores de risco cardiovascular e prognóstico favorável, uma vez que a atenção primária à saúde tem se tornado cada vez mais evidente. O segundo estudo, por sua vez, fornece evidências clínicas sobre a melhora da função autonômica cardíaca e sua potencial relação com a redução da inflamação crônica observada em pacientes com DAC e/ou fatores de risco cardiovasculares submetidos a um programa de TFI. Além disso, o protocolo de TFI, aplicado no presente estudo, vislumbra novas possibilidades para a reabilitação cardíaca no que concerne a prescrição do TFI individualizado.

Com relação ao perfil biomolecular, o terceiro estudo mostrou que presença dos polimorfismos genéticos, selecionados (*APOB* e *ECA*) para este estudo, permitiu-nos fornecer explicações em relação à contribuição do perfil genético sobre as mudanças ocorridas no perfil lipídico e na capacidade funcional aeróbia frente um programa de TFI em pacientes com DAC e/ou fatores de risco cardiovascular, frente um programa de TFI.

Como desdobramentos futuros, consideramos:

- A necessidade de introduzir programas de treinamento físico, o mais breve possível após a ICP e/ou RM, a fim de otimizar o progresso do tratamento clínico e a recuperação do paciente às suas atividades de vida diária.

- O controle dos hábitos alimentares associado a um programa de treinamento físico parece-nos ser uma estratégia essencial para que haja redução significativa do perfil lipídico e glicêmico nessa população.
- Outra abordagem que faz parte da reabilitação cardíaca é o processo educativo durante o período de reabilitação cardíaca.
- Apesar da alta aderência ao programa de TFI apresentada no presente, vários estudos apontam baixa participação e aderência aos programas de reabilitação cardíaca. Os motivos apontados como barreiras podem ter caráter pessoal ou profissional. Para isso, a aplicação de uma escala de barreiras pode ser utilizada para examinar os motivos que levam os pacientes com problemas cardiovasculares a não utilizarem a RC, mesmo quando esse tratamento é indicado por profissionais de saúde.
- A avaliação das adaptações morfofuncionais do coração e a inclusão de um programa de treinamento físico moderado e contínuo e/ou treinamento intervalado de alta intensidade podem enriquecer os achados do presente estudo.

7. ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO

7. Atividades realizadas durante o Doutorado

Durante o período de realização do Doutorado (Março de 2011 à Abril de 2015) foram desenvolvidas atividades relacionadas aos projetos de pesquisa de responsabilidade da Profa. Dra. Ester da Silva, sendo elas:

- Co-orientação informal da aluna de iniciação científica Carolina de Andrade Pieroni no período de 01/2011 a 01/2012, a qual desenvolveu o projeto intitulado “Associação entre a modulação autonômica da frequência cardíaca e o perfil lipídico de mulheres jovens usuárias ou não de contraceptivos orais”.
- Co-orientação informal da aluna de iniciação científica Carolina de Andrade Pieroni no período de 02/2012 a 11/2012, a qual desenvolveu o projeto intitulado “Influência do treinamento físico aeróbio intermitente sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca em pacientes com doença arterial coronariana”.

Publicações não relacionadas à tese de doutorado:

- TAMBURUS, N. Y.; REBELLO, A. C. S.; CESAR, M. C.; CATAI, A. M.; TAKAHASHI, A. C. M.; ANDRADE, C. P.; PORTA, A.; SILVA, E. Relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e vo2pico em mulheres ativas. Revista Brasileira de Medicina do Esporte (Impresso), v. 20, p. 354-358, 2014.
- REBELO, ANA CRISTINA S.; VERLENGIA, ROZANGELA; KUNZ, VANDENI C.; TAMBURUS, NAYARA Y.; SILVA DE SÁ, MARCOS FELIPE; HIRATA, ROSARIO D.C. ; CERDA, ALVARO; HIRATA, MARIO H.; DA SILVA, ESTER. Association of estrogen receptor alpha gene

polymorphisms with autonomic modulation of heart rate in users and nonusers of oral contraceptives. *Contraception* (Stoneham), v. 88, p. 183-188, 2013.

- REBELO, ANA CRISTINA; VERLENGIA, ROZANGELA; KUNZ, VANDENI ; TAMBURUS, N. Y.; CERDA, ALVAR ; HIRATA, ROSARIO; HIRATA, MARIO; SILVA, ESTER. Lack of Association of Estrogen Receptor Alpha Gene Polymorphisms with Cardiorespiratory and Metabolic Variables in Young Women. *International Journal of Molecular Sciences* (Online), v. 13, p. 13691-13703, 2012.
- ZAMUNÉR, A. R.; MORENO, M. A.; CAMARGO, T. M.; GRAETZ, J. P. ; REBELLO, A. C. S.; TAMBURUS, N. Y.; SILVA, E. Assessment of subjective perceived exertion at the anaerobic threshold with the Borg CR-10 scale. *Journal of Sports Science and Medicine*, v. 10, p. 130-136, 2011.
- REBELLO, A. C. S.; TAMBURUS, N. Y.; SALVIATI, M. R.; CELANTE, V. S.; TAKAHASHI, A. C. M.; SÁ, M. F. S.; CATAI, A. M.; SILVA, E. Influence of third-generation oral contraceptives on the complexity analysis and symbolic dynamics of heart rate variability. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, v. 6, p. 289-297, 2011.
- Capítulo de livro publicado: SILVA, E.; REBELLO, A. C. S.; TAMBURUS, N. Y.; SALVIATI, M. R.; SANTOS, M. C. S.; ZUTTIN, R. S. Spectral analysis of heart rate variability in women.. *Fourier Transform Applications / Book 3*. 1ed. Rijeka: In Tech, 2012, v. 1, p. 169-180.

ANEXO I

Parecer do Comitê de Ética

Certificado

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "*Influência do treinamento físico aeróbio intervalado sobre variáveis cardiorrespiratórias, metabólicas e marcadores inflamatórios em pacientes com diferentes graus de obstrução arterial coronariana*", sob o protocolo n^o 34/12, da pesquisadora *Profa. Ester da Silva* esta de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS, de 10/10/1996, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - UNIMEP.

We certify that the research project with title "*Influence of physical training on aerobic intervals cardiorespiratory variables, metabolic and inflammatory markers in patients with different degrees of coronary artery obstruction*", protocol n^o 34/12, by Researcher *Profa. Ester da Silva* is in agreement with the Resolution 196/96 from Conselho Nacional de Saúde/MS and was approved by the Ethical Committee in Research at the Methodist University of Piracicaba - UNIMEP.



Prof. Rodrigo Batagello
Coordenador CEP - UNIMEP

Piracicaba, 22 de maio de 2012