



UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

**Análise não linear da modulação autonômica da frequência cardíaca
de voluntários de meia idade com doença arterial coronariana e
saudáveis**

Raquel Bressan de Souza

2010

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

RAQUEL BRESSAN DE SOUZA

ANÁLISE NÃO LINEAR DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE VOLUNTÁRIOS DE MEIA IDADE COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E SAUDÁVEIS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, da Universidade Metodista de Piracicaba, para obtenção do título de Mestre em Fisioterapia. Área de concentração: Intervenção Fisioterapêutica. Linha de pesquisa: Processos de Intervenções Fisioterapêuticas nos Sistemas Cardiovascular, Respiratório, Muscular e Metabólico.

Orientadora: Profª Drª Ester da Silva

PIRACICABA
2010

Ficha Catalográfica

Souza, Raquel Bressan de

Análise não linear da modulação autonômica da frequência cardíaca de voluntários de meia idade com doença arterial coronariana e saudáveis. Piracicaba, 2010

84p.

Orientadora: Profª Drª Ester da Silva

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Universidade Metodista de Piracicaba.

1. Variabilidade da frequência cardíaca. 2. Entropia de Shannon. 3. Análise simbólica. 4. Doença arterial coronariana. 5. Betabloqueador. I. Silva, Ester da. II. Universidade Metodista de Piracicaba, Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. III. Título.

Os membros da Banca Examinadora da Defesa de Dissertação de Mestrado de **RAQUEL BRESSAN DE SOUZA** apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, em Sessão Pública realizada em Aos doze dias do mês de março de 2010, consideraram o(a) candidato(a) aprovado(a).

BANCA EXAMINADORA:


Profa. Dra. Ester da Silva - UNIMEP


Profa. Dra. Marlene Aparecida Moreno - UNIMEP


Profa. Dra. Aparecida Maria Catai - UFSCAR

Dedico este trabalho, com muito amor e carinho, aos meus queridos pais, Tereza e João Carlos, por toda uma vida de amor e dedicação, sempre me incentivando e apoiando a realizar meus projetos de vida, não medindo esforços para isso. Vocês sempre me ensinaram que a vida é cheia de obstáculos, mas temos condições e garra para superá-los. Tudo o que sou e o que tenho devo a vocês. Com amor!

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da Vida, pela saúde, pela minha família, pela sua presença constante guiando meus passos, me iluminando, me amparando e me protegendo, para que eu pudesse ter a oportunidade de chegar até aqui.

Aos meus pais Tereza e João Carlos, pelo amor, confiança, paciência, pelo cuidado e apoio, pelo incentivo nas horas difíceis e pela compressão em tantos momentos de ausência.

Ao meu grande irmão Leonardo pelo amor, amizade e pelos momentos de descontração que juntos vivenciamos. Tenho certeza que poderei contar com você para o que der e vier, meu Maninho.

Aos meus avôs, Gema e Octávio, pelo incentivo e pelas orações realizadas, pedindo proteção pela minha saúde e pelo sucesso deste trabalho. Amo vocês!

Ao meu querido namorado Neto, por apoiar sempre minhas decisões, ajudando-me a superar as dificuldades da distância e todas as demais encontradas nesses dois anos.

A professora orientadora e amiga, Dr^a Ester da Silva, que me introduziu no conhecimento científico e contribuiu para minha formação profissional. Obrigada pelos ensinamentos, os quais nunca serão esquecidos e que serão aprimorados e repassados. Sou muito grata pela oportunidade de ter trabalhado ao seu lado, e pela credibilidade depositada em mim.

A amiga e co-orientadora Ft. Ms. Vandeni Clarice Kunz, pela grande colaboração neste trabalho, ensinamentos, incentivo e palavras de conforto.

Ao Prof^o Alberto Porta, por disponibilizar o programa de rotina de análise da variabilidade da frequência cardíaca, bem como aos seus

colaboradores do departamento Scienze Precliniche, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy.

A Profª Drª Aparecida Maria Catai e Aniele Takahashi, por abrir as portas do Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico (NUPEF) do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) para o aprendizado de novos métodos de análise da variabilidade da frequência cardíaca.

As parceiras de pesquisa: Taís M. Camargo, Mariana Salviatti, Vanessa S. Celante, e a Profª Drª Marlene A. Moreno por terem participado ativamente deste trabalho. Agradeço, de coração, todo o apoio e ajuda despendidas.

Aos médicos Dr. Luiz Antônio Gubolino e a toda sua equipe, do setor da Hemodinâmica do Hospital dos Fornecedores de Cana de Piracicaba (HFC) e ao Dr. Paulo Eduardo Serra, do HFC de Piracicaba, pelo auxílio e apoio.

A Diretoria do HFC de Piracicaba por autorizar a nossa entrada no hospital para o desenvolvimento dessa pesquisa.

A toda equipe médica, enfermagem e secretárias do setor da Hemodinâmica do HFC de Piracicaba, pela ajuda e paciência.

Aos meus queridos voluntários pelo carinho, paciência e compreensão. Obrigada por colaborarem com este trabalho, pois sem o auxílio de vocês esse não seria possível. A todos vocês meu imenso respeito, carinho e gratidão!

Aos meus familiares que sempre me incentivaram a realizar meus sonhos, pelo apoio e compreensão.

A todos os meus amigos, os que se encontravam distantes e aos que estavam perto, especialmente a Nayara, pela força, companhia, palavras incentivadoras e confortáveis. Adoro vocês!

Aos colegas e amigos do Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Provas Funcionais da UNIMEP: Aninha, Roberta, Keila, Beto, Juliana, pela ajuda e atenção e por compartilhar os bons momentos vividos naquele ambiente.

A todos os amigos do Mestrado em Fisioterapia da UNIMEP, sintam-se contemplados nos meus agradecimentos por, terem, de alguma forma, compartilhado comigo os momentos dessa caminhada.

A todos os professores e funcionários da UNIMEP, que contribuem para o crescimento deste curso, possibilitando que a Fisioterapia seja uma profissão admirada e respeitada por todos.

A coordenadora do curso de Fisioterapia da UNIMEP, Dra. Maria Silvia Pires de Campos, e a coordenadora da clínica de Fisioterapia da UNIMEP, Ms. Izabel Baraldi, bem como a todos os funcionários, pela paciência, compreensão e apoio na realização desta pesquisa.

À CAPES, pela bolsa cedida, colaborando, dessa forma, com a realização desta pesquisa, e ao CNPq, pelo apoio financeiro ao projeto de pesquisa.

A todas as pessoas, que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, o meu sincero

Muito obrigada!

“Bem aventurado o homem que acha sabedoria e adquire conhecimento; porque melhor é o lucro que ela dá do que o da prata, e melhor a sua renda do que o ouro mais fino”

(Provérbios – cap.3; v.13-14)

RESUMO

A proposta desse estudo foi avaliar e comparar a modulação autonômica da FC de voluntários de meia idade com DAC, usuários ou não de betabloqueadores, e de saudáveis. **Metodologia:** Foram estudados 68 homens, divididos em quatro grupos, dois grupos de voluntários com DAC com obstrução \geq 50%, usuários ou não de betabloqueador (DAC+CB, n=17 e DAC+SB, n=17, respectivamente); outro grupo com DAC, apresentando obstrução $<$ 50% não usuários de betabloqueador (DAC-SB, n=17), e um grupo de indivíduos saudáveis (SAU, n=17). O registro dos batimentos cardíacos para o cálculo da variabilidade da FC (VFC) foi feito por meio do Frequencímetro Polar® modelo S810i, em repouso na postura supina. A análise da VFC foi realizada por meio de métodos não lineares, pelos cálculos da entropia de Shannon (ES) e padrões da análise simbólica, 0V e 2VD. Para análise estatística foram utilizados testes não-paramétricos de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e de Levy ($p < 0,05$). **Resultados:** A idade e as características antropométricas de todos os grupos foram similares. Comparando, as variáveis obtidas por meio da análise da VFC dos grupos DAC+CB e DAC+SB, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os mesmos. Porém, foi verificado por comparação múltipla intragrupo, que a ES do grupo DAC+CB foi maior para os voluntários submetidos a angioplastia ($p=0,009$), com obstrução nas artérias diagonais ($p=0,03$), e em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) ($p=0,002$). Neste mesmo grupo, o padrão 0V% foi menor para os voluntários que foram submetidos a angioplastia ($p=0,04$) e faziam uso de iECA ($p=0,003$). Na comparação múltipla intergrupo, os voluntários do grupo DAC+CB que não foram submetidos a angioplastia, e que não faziam uso de iECA, apresentaram maiores valores de ES ($p=0,016$ e $p=0,026$, respectivamente), comparado com o grupo DAC+SB. Em relação aos grupos não usuários de betabloqueadores, encontramos maiores valores ($p < 0,001$) de ES para os voluntários do grupo SAU (3,61) comparando com o grupo DAC+SB (3,25), bem como porcentagem maior ($p < 0,001$) de 0V para o grupo DAC+SB (31,44) comparando com o grupo SAU (21,10). Verificou-se também que o padrão 2VD foi maior ($p < 0,05$) para o grupo SAU (19,09) em relação aos grupos DAC+SB (12,71) e DAC-SB (10,70). Pela análise múltipla, os voluntários do grupo DAC+SB que não possuíam as seguintes características clínicas: obstrução coronariana uniarterial, história familiar de DAC, tabagismo e etilismo, apresentaram menores valores de ES ($p=0,03$, $p=0,04$, $p=0,027$ e $p=0,04$, respectivamente), comparando com os voluntários do grupo SAU. Na análise do padrão 0V%, o grupo DAC+SB apresentou maiores valores, em relação a não presenças das mesmas características clínicas, incluindo também o não uso de diuréticos ($p=0,008$, $p=0,014$, $p=0,045$, $p=0,046$ e $p=0,045$ respectivamente), comparando com os voluntários saudáveis. **Conclusão:** Quando os dados são analisados sem levar em consideração os dados clínicos, observamos que o betabloqueador não influenciou na resposta da complexidade da série dos iR-R e nem em relação a modulação simpática e parassimpática, mas considerando a angioplastia prévia e o uso de inibidores da ECA, esses aumentaram a complexidade da série dos iR-R e diminuíram a modulação simpática. Verificamos também, que quanto maior o grau de comprometimento da DAC, menor a complexidade da série dos iR-R e modulação vagal e maior modulação simpática.

Palavras chave: Variabilidade da frequência cardíaca, entropia de Shannon, análise simbólica, doença arterial coronariana, betabloqueador.

1.1 ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate and compare the autonomic modulation of HR in middle-aged volunteers with CAD, users and non-users of beta-blockers, and in healthy volunteers. **Methods:** The study comprised 68 men divided into four groups, two groups of volunteers with $\geq 50\%$ obstructive CAD, users and non-users of beta-blocker (CAD+CB, $n=17$ and CAD+SB, $n=17$, respectively); another group with $<50\%$ obstructive CAD, non-users of beta-blockers (DAC-SB, $n=17$), and a group of healthy volunteers (HEALTHY, $n=17$). The heartbeat was recorded at rest in the supine position using a Polar S810i rate meter to calculate the heart rate variability (HRV). The HRV was analyzed using nonlinear methods, based on calculations of Shannon's entropy (SE) and symbolic analysis patterns, 0V and 2UV. Statistical analyses were based on the Mann-Whitney, Kruskal-Wallis and Levy nonparametric tests ($p<0.05$). **Results:** The age and anthropometric characteristics of the four groups were similar. A comparison of the variables determined by the analysis of the HRV of the DAC+CB and DAC+SB groups showed no statistically significant difference. However, a multiple intragroup comparison indicated that the SE of the DAC+CB group was higher in volunteers who had undergone angioplasty ($p=0.009$), volunteers with obstruction of diagonal arteries ($p=0.03$), and users of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors ($p=0.002$). In the same group, the 0V% pattern was lower in volunteers who had undergone angioplasty ($p=0.04$) and in users of ACE inhibitors ($p=0.003$). In the multiple intergroup comparison, the volunteers of the CAD+CB group who had not been subjected to angioplasty and non-users of ACE inhibitors showed higher SE values ($p=0.016$ and $p=0.026$, respectively), than the CAD+SB group. With regard to the groups not using beta-blockers, the HEALTHY volunteers showed higher values of SE (3.61) than the CAD+SB group (3.25), while CAD+SB group showed a higher percentage of 0V (31.44) than the HEALTHY group (21.1). It was also the pattern 2UV% was higher ($p < 0.05$) than the group HEALTHY (19.09) than the CAD+SB (12.71) and CAD-SB groups (10.70). The multiple analysis indicated that the volunteers in group CAD+SB who did not show the clinical characteristics of single-vessel coronary obstruction, a family history of CAD, smoking and alcoholism presented lower values of SE ($p=0.03$, $p=0.04$, $p=0.027$, $p=0.04$, respectively) than the HEALTHY group. In the analysis of the 0V% pattern, the CAD+SB group showed higher values in relation to the absence of these clinical characteristics, including non-use of diuretics ($p=0.008$, $p=0.014$, $p=0.045$, $p=0.046$ and $p=0.045$ respectively), than the healthy volunteers. **Conclusion:** In HRV analysis, when data are analyzed without considering the clinical data, we found that beta-blockers did not influence the response of the complexity of the sample of R-R intervals and also in relation the sympathetic and parasympathetic modulation, but considering the previous angioplasty and use of ACE inhibitors, these increase the complexity of the sample of R-R intervals and decreased sympathetic modulation. We also note that higher the degree of impairment of the DAC, lower the complexity of the sample of R-R intervals and vagal modulation and higher sympathetic modulation.

Key words: Heart rate variability, Shannon entropy, symbolic analysis, coronary artery disease, beta-blockers.

1.2 SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	18
2.1. Objetivo geral	18
2.2. Objetivos específicos	18
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
3.1. Casuística	2 19
3.2. Aspectos éticos do estudo	3 19
3.3. Cálculo Amostral	20
3.4. Critérios de Seleção da Amostra	20
3.5. Divisão da Amostra	23
3.6. Procedimento experimental	24
3.7. Protocolo experimental	25
3.7.1. Variáveis cardiovasculares	26
3.7.1.1. Avaliação da pressão arterial sistêmica	26
3.7.1.2. Captação da frequência cardíaca (FC) e dos intervalos R-R (iR-R)	26
3.8. Metodologia de análise	28
3.8.1. Análise da resposta da frequência cardíaca e de sua variabilidade pelos métodos não lineares	29
3.9. Metodologia estatística	34

4. RESULTADOS	36
4.1. Casuística	36
4.2. Variáveis cardiovasculares e respiratória em repouso	39
4.3. Análise da VFC por meio de métodos não lineares	40
4.4. Interações entre os dados clínicos, fatores de risco e medicamentos em uso e as variáveis obtidas por meio da análise da VFC dos voluntários estudados	42
5. DISCUSSÃO	48
6. CONCLUSÃO	56
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
REFERÊNCIAS	58
ANEXO I	65
ANEXO II	67
ANEXO III	69
APÊNDICE I	73
APÊNDICE II	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%

Porcentagem

1° Q	Primeiro quartil (25%)
3° Q	Terceiro quartil (75%)
0V	Padrão sem variação
1V	Padrão com uma variação
2VS	Padrão com duas variações similares
2VD	Padrão com duas variações diferentes
bpm	Batimentos por minuto
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DAC	Doença arterial coronariana
DAC+CB	Grupo com doença arterial coronariana com obstrução ≥ 50% em uso de betabloqueador
DAC+SB	Grupo com doença arterial coronariana com obstrução ≥ 50% não usuários de betabloqueador
DAC-SB	Grupo com doença arterial coronariana com obstrução < 50% não usuários de betabloqueador
DF	Domínio da frequência
DP	Desvio Padrão
DT	Domínio do tempo
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
ES	Entropia de Shannon
FC	Frequência cardíaca
FDP	Padrão de frequência determinista
FFT	Transformada rápida de Fourier
FR	Frequência respiratória
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HFC	Hospital dos Fornecedores de Cana
Hz	Hertz
IAM	Infarto agudo do miocárdio
iECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	International Physical Activity Questionarie
ipm	incursões por minuto
iR-R	Intervalos R-R
kg/m ²	Quilogramas por metro ao quadrado
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
mg	miligramas
mg/dl	Miligramas por decilitros
mmHg	Milímetros de mercúrio

ms	Milisegundos
ms ²	Milisegundo ao quadrado
ms ² /Hz	Milisegundo ao quadrado por hertz (valores absolutos)
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PDF	Probabilidade de função de densidade
PT	Potência total do espectro
SAU	Grupo saudável
UNIMEP	Universidade Metodista de Piracicaba
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

1 INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autonômico, a partir de suas fibras eferentes simpática lentas e parassimpática rápidas, modula a frequência cardíaca (FC) (Levi e Martim, 1979). A desigualdade entre a velocidade de transmissão nas vias colinérgicas e adrenérgicas dessas fibras, resultam em diferenças nas frequências de modulação desses sistemas no nó sinoatrial (Ribeiro, Brum e Ferrario, 1992).

Vários mecanismos de comandos centrais e neuro-humorais influenciam na modulação da FC, dentre eles a atividade dos centros respiratórios e vasomotores (Preiss e Polosa, 1974; Feldman et al., 1990), dos barorreflexos e quimiorreflexos (Malliani, 1991). Mecanismos centrais corticais envolvendo emoções também participam do controle da FC (Lavoie et al., 2004).

Nas últimas décadas, vários trabalhos vem sendo desenvolvidos com o objetivo de avaliar a relação entre a modulação do sistema nervoso autonômico da FC e mortalidade cardiovascular (Bigger et al., 1995; Task Force, 1996; Vanderlei et al., 2009).

Uma das formas de se avaliar a modulação do sistema nervoso autonômico cardíaco é por meio das flutuações periódicas da FC, observadas pelas variações dos intervalos R-R (iR-R), denominada variabilidade da FC (VFC) (Malliani et al., 1991; Task Force, 1996). Convencionalmente, a VFC tem sido analisada no domínio do tempo (DT) e da frequência (DF) a partir de métodos lineares (Akselrod et al., 1981; Longo, Ferreira e Correia, 1995; Malik, 1996; Task Force, 1996).

Por outro lado, a literatura refere que o comportamento da FC apresenta-se de maneira não linear, devido aos vários sistemas osciladores que atuam como entrada do sistema nervoso autonômico que, por sua vez, é o modulador da FC (Signorini, Marchetti e Cerutti, 2001). Essa aleatoriedade ou oscilações, habitualmente associadas a ruídos ou interação entre diversos componentes, correspondentes a dinâmicas não lineares, são detectadas por meio da aplicação de métodos concordantes (Gonçalves, 2004).

Dessa forma, tem sido proposto analisar a dinâmica da FC por métodos baseados na teoria do Caos (Goldberger et al., 2000; Freitas et al., 2009) e em dinâmicas não lineares, utilizando as análises da entropia de Shannon (ES) e análise simbólica, que são análises de complexidade da série dos iR-R (Porta et al., 2001; Guzzetti et al., 2005).

Segundo Porta et al. (2001), a ES calcula o grau de complexidade dos padrões da série dos iR-R. Estes padrões foram sucintamente determinados por Guzzetti et al. (2005) como agrupamento de símbolos dos iR-R, conhecidos também como padrões simbólicos, determinados pela análise simbólica. Porta et al. (2009), relatam que o estudo da complexidade da regulação cardíaca pode fornecer informações importantes sobre os mecanismos subjacentes de regulação. Assim, uma modificação dos índices de complexidade, pode predizer uma situação patológica, e uma depressão global do organismo.

Vários estudos da VFC, por métodos lineares, de voluntários que sofreram infarto agudo do miocárdio (IAM), considerado como doença arterial coronariana (DAC) na fase aguda, observaram disfunção da modulação autonômica da FC (Kleiger et al., 1987; Bigger et al., 1991; Pipilis et al., 1991;

Casolo et al., 1992; Bigger et al., 1995; La Rovere et al., 1998; Abildstrom et al., 2003), caracterizada pelo aumento da modulação simpática ou diminuição da modulação vagal, abordada na literatura como importante prognóstico para o aparecimento de eventos e mortalidade cardíaca (Wennerblom et al., 2000; Majercak, 2002; Yang, Chen e Kuo, 2008; Vanderlei et al., 2009).

Ling (2009), em seu estudo, utilizou como método de análise da VFC, a ES, e verificou que esta é menor em voluntários com DAC comparados com voluntários saudáveis, observando assim, que esses voluntários apresentam menor complexidade da série dos iR-R.

Em relação aos diferentes graus de obstrução das artérias coronarianas e o número de artérias obstruídas, não foram encontrados na literatura estudos que utilizaram a ES e a análise simbólica como forma de análise da VFC. Kuo e Chen (1998) utilizaram métodos lineares para comparar diferentes graus de comprometimento coronariano, em voluntários com obstrução acima e abaixo de 50%, obtendo maiores valores da VFC para os voluntários com menor grau de obstrução coronariana. Em relação ao número de artérias obstruídas, Hayano et al., 1990 verificaram maior disfunção autonômica da FC, pela menor modulação vagal, nos voluntários com DAC com obstrução multiarterial. Diante do exposto, verifica-se que pacientes com DAC apresentam uma disfunção do sistema nervoso autonômico cardíaco, que pode estar relacionada com o grau de obstrução das coronárias. Essa disfunção é resultante da diminuição da modulação vagal e aumento da modulação simpática (Wennerblom et al., 2000; Yang, Chen e Kuo, 2008).

No que se refere às pesquisas que relacionam a VFC ao uso de fármacos como os betabloqueadores, um dos principais tratamentos para a

DAC, tem sido referido que estes fármacos apresentam efeito direto sobre a modulação autonômica cardíaca, melhorando a função neuronal cardíaca (Lurje et al., 1997; Malfatto et al., 1998; Migliaro et al., 2001; Lampert et al., 2003), levando a uma redução da modulação simpática, permitindo a retomada vagal, observado por análises lineares (Yusuf et al., 1985; Cook et al., 1991; La Rovere et al., 1998). No entanto, na pesquisa da literatura realizada, não foi encontrado estudos que utilizam de métodos que avaliam a complexidade da série dos iR-R de voluntários com diferentes graus de obstrução da DAC e em uso ou não de betabloqueador.

Assim, temos como hipótese: 1) que os betabloqueadores contribuem para melhorar a complexidade da série dos iR-R e causam uma diminuição da modulação simpática e conseqüentemente aumento da modulação vagal, de pacientes com o mesmo grau de obstrução arterial coronariana; 2) que quanto maior a presença de dados clínicos relacionados a DAC, menor a complexidade da série dos iR-R, maior modulação simpática e menor a modulação vagal.

Dessa forma, justifica-se a importância de avaliar a VFC a partir de métodos não lineares como a ES e a análise simbólica de voluntários com DAC, em uso ou não de betabloqueadores, e sua interação com dados clínicos, com a perspectiva de quantificar a disfunção autonômica da modulação da FC.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar e comparar a modulação autonômica da FC de voluntários de meia idade com DAC e de saudáveis sedentários.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar a influência do uso de betabloqueador sobre a modulação autonômica da FC em voluntários que apresentam DAC com obstrução \geq que 50%.

Avaliar e comparar a modulação autonômica da FC de voluntários que apresentam DAC e que não fazem uso de betabloqueador com obstrução \geq que 50% e $<$ que 50% com voluntários saudáveis.

Analisar a interação intra e intergrupo entre os dados clínicos, fatores de risco e medicamentos em uso com as variáveis obtidas da análise da VFC.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

No período de maio a dezembro de 2009 foram triados 132 voluntários com DAC, submetidos ao exame de angiocoronariografia no setor da Hemodinâmica do Hospital dos Fornecedores de Cana da cidade de Piracicaba – SP, e 45 voluntários supostamente saudáveis, da comunidade de Piracicaba. Os mesmos foram submetidos à avaliação clínica composta de anamnese completa (hábitos de vida diários, história pregressa e familiar de patologias existentes) obtida a partir de uma ficha de avaliação adaptada de Silva e Catai (2000, p. 273).

3.2 Aspectos éticos do estudo

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP, protocolo nº 04/09 (Anexo I) e autorizada pelo Diretor Técnico do Hospital dos Fornecedores de Cana de Piracicaba – SP, por meio do Ofício 002/09 DT (Anexo II).

Todos os voluntários foram informados sobre os objetivos da pesquisa, os procedimentos experimentais aos quais seriam submetidos, do caráter não invasivo dos testes, bem como do fato destes não afetarem sua saúde. Foram também esclarecidos quanto ao sigilo das informações colhidas durante a realização do trabalho, resguardando suas identidades. Após concordarem em participar da pesquisa, cada voluntário leu e assinou o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice I), conforme a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

3.3 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado utilizando-se o aplicativo “GraphPad StatMate, versão 1.01i, 1998”, aplicado às variáveis da VFC obtidas da análise dos iR-R por meio de métodos não-lineares: ES, e os padrões 0V% e 2VD%, obtidos pela análise simbólica. O nível de confiança considerado foi de 95% e *power* de 80%, sendo sugerido o número de 17 voluntários para cada grupo.

3.4 Critérios de seleção da amostra

Para os voluntários com DAC foram inclusos aqueles com qualquer grau de estenose das artérias coronarianas, apresentando de uma a quatro artérias comprometidas, considerando: artéria descendente anterior, artéria coronária esquerda e direita, artéria circunflexa esquerda, ramos marginais e diagonais. Participaram também do estudo voluntários que apresentavam infarto do miocárdio e angioplastia prévia, há mais de 3 meses e cirurgia de revascularização do miocárdio há pelo menos 6 meses.

Foram considerados também para os voluntários com DAC, os fatores de risco predisponentes e causais. Os fatores predisponentes compreendem: obesidade, determinado pelo índice de massa corpórea (IMC), entre 30 e 35 kg/m²; tabagismo, considerando voluntários que fumam pelo menos 1 cigarro ao dia e/ou aqueles que pararam de fumar há menos de dois anos (Brasil, 2007); etilismo, considerado os voluntários que ingerem mais de 182 g de álcool por semana (Gaziano e Hennekens, 1995); baixo nível de atividade física semanal, verificada por meio do International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), versão 6 (Anexo II) (Pardini et al., 2001).

Já os fatores causais são os que estão diretamente relacionados com a DAC e foram considerados: história de hipertensão arterial sistêmica (HAS) até o estágio 1 (< 159/99 mmHg) (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2007) diagnosticada por um médico ou pelo uso de medicamentos anti-hipertensivos; história de dislipidemias, determinada pelo uso de hipolipemiantes ou os que apresentavam concentração plasmática elevada de colesterol total (>200mg/dl), de LDL colesterol (>100mg/dl), e de hipertrigliceridemia (>200mg/dl), ou concentrações plasmáticas reduzidas de HDL colesterol (<40mg/dl) (IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2007); história de diabetes *mellitus* determinada por medicamentos hipoglicêmicos, ou por apresentarem nível de glicemia de jejum > 126 mg/dl (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2007).

Dessa forma, do total de 132 voluntários triados com DAC, apenas 51 foram inclusos para o estudo da VFC, sendo os demais excluídos conforme expresso na Figura 1.

Em relação aos voluntários supostamente saudáveis, foram inclusos no estudo os que não apresentaram evidências de anormalidades em nenhum dos exames realizados e/ou doenças: eletrocardiograma (ECG) de repouso, exames bioquímicos laboratoriais; doenças cardiovasculares, respiratórias, osteomioarticulares e/ou metabólicas; não usuários de qualquer medicamento e não fossem etilistas, tabagistas ou usuários de drogas que causem dependência química. Assim, dos 45 voluntários supostamente saudáveis, triados da sociedade Piracicabana, somente 17 se enquadraram nos critérios de seleção da amostra, conforme apresentado na Figura 2.

Tanto para o grupo DAC, quanto para os saudáveis, não foram incluídos na pesquisa voluntários que apresentassem insuficiência renal (creatinina sérica > 2,0 mg/dl), hepática, hipotireoidismo não controlado e neoplasias.

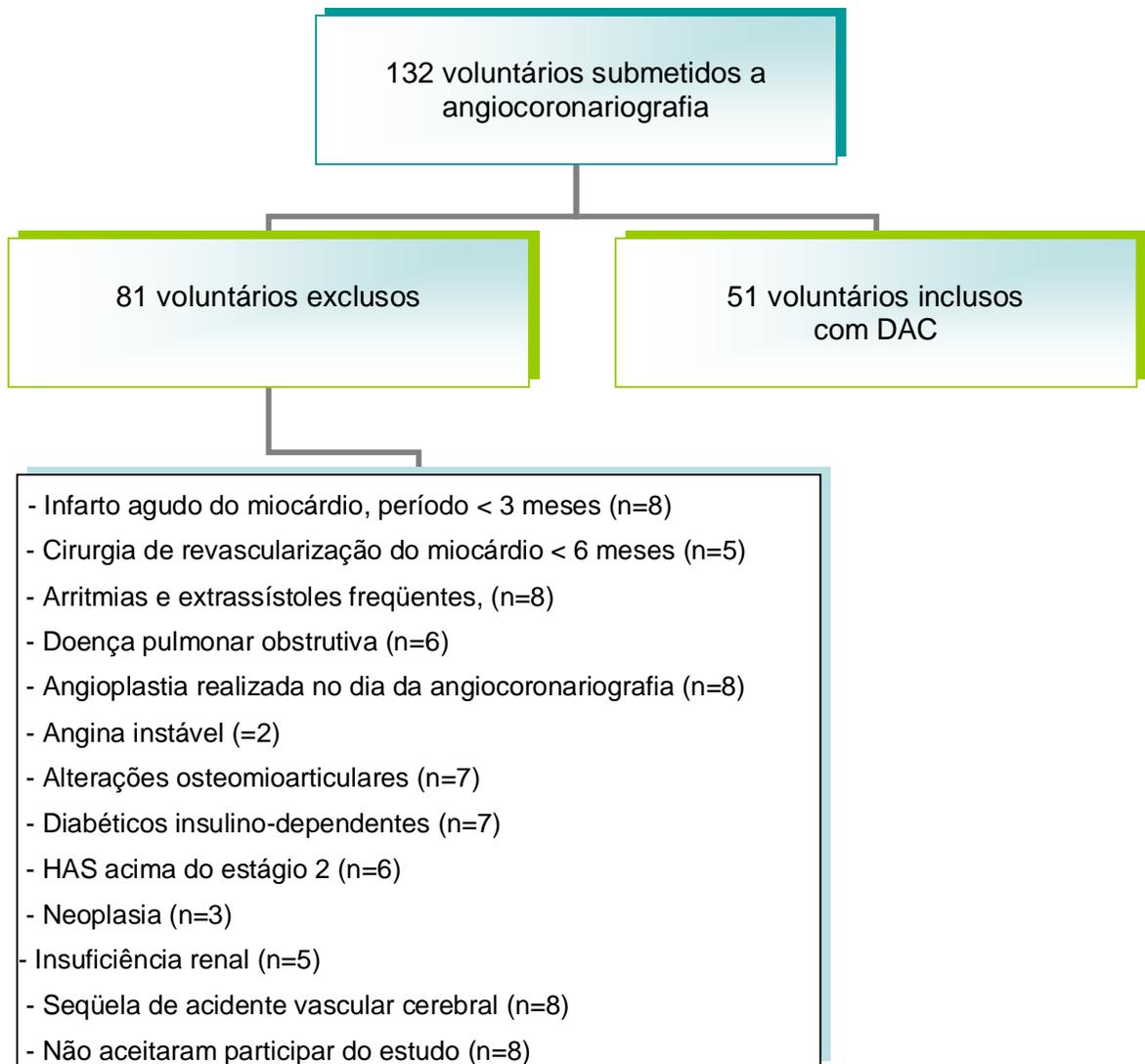


Figura 1 – Fluxograma representativo do processo de triagem dos voluntários com DAC.

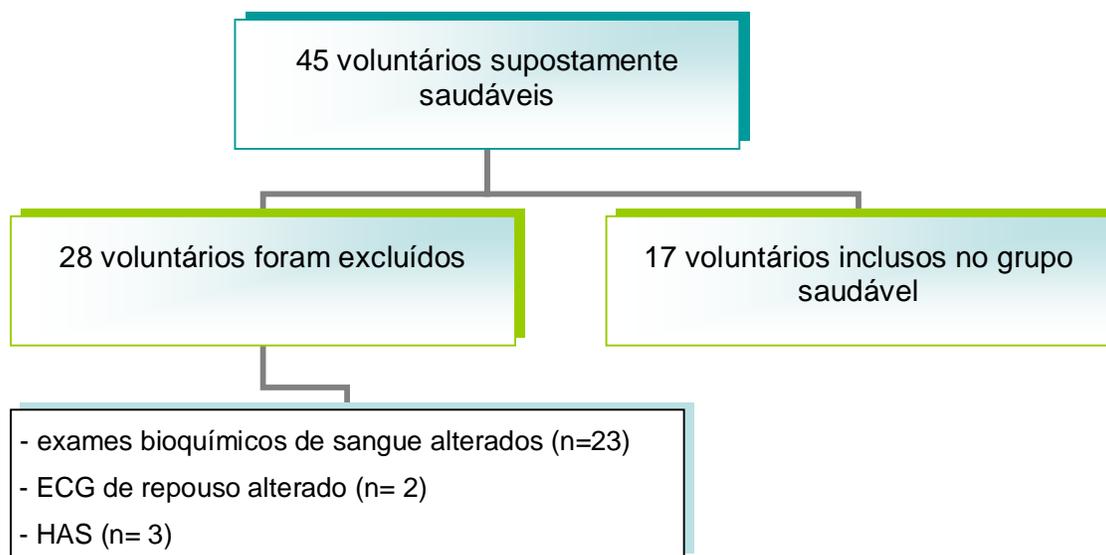


Figura 2 – Fluxograma representativo do processo de triagem dos voluntários saudáveis.

3.4 Divisão da amostra

Para os voluntários com DAC, a amostra foi dividida inicialmente em dois grupos: os voluntários que apresentaram obstrução coronariana maior ou igual a 50% em pelo menos uma artéria coronária, os quais foram considerados como grupo DAC positiva (DAC+). Um outro grupo foi composto por voluntários com obstrução do diâmetro luminal coronariano menor que 50% nas artérias comprometidas, identificado como grupo DAC negativa (DAC-), considerando-se uma DAC de grau leve, como determinado pelas Diretrizes de Doença Coronariana Crônica Angina Estável (2004).

O grupo DAC+ foi subdividido em dois grupos, levando-se em consideração o uso de betabloqueadores. Os voluntários em uso de betabloqueadores foram designados como DAC+CB e os voluntários que não fazem uso de betabloqueadores como DAC+SB.

O grupo com obstrução menor que 50% nas artérias comprometidas, e que não faz uso de betabloqueadores, foi denominado DAC-SB, e o grupo considerado saudável foi designado SAU, conforme a Figura 3:

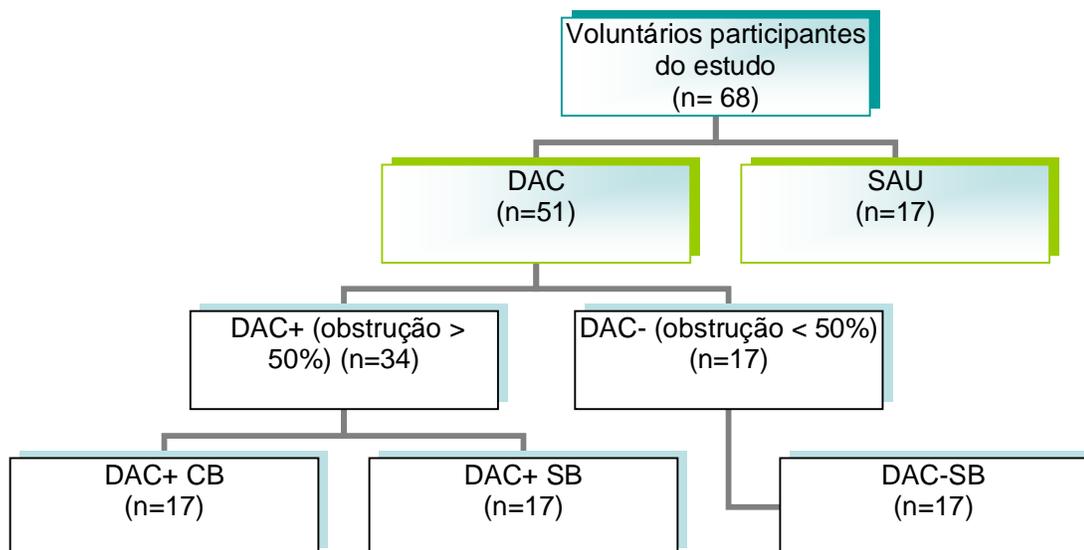


Figura 3 – Fluxograma representando a distribuição dos voluntários nos grupos.

3.6 Procedimento experimental

Todos os voluntários que atenderam aos critérios de inclusão foram encaminhados para o Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e de Provas Funcionais do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia, da Universidade Metodista de Piracicaba, para a avaliação da modulação autonômica da FC.

A preparação dos equipamentos, dos materiais e organização da sala foi sempre realizada com antecedência à chegada de cada voluntário. A temperatura ambiente foi controlada artificialmente, a partir de um condicionador de ar YORK[®] mantida entre 22°C a 24°C, a umidade relativa do

ar entre 40% e 60%, ambas aferidas por meio de um termo-higrômetro de leitura direta, e a pressão barométrica de 715 mmHg foi mensurada a partir do barômetro de Torricelli (INCOTERM[®], Porto Alegre, RS, Brasil).

Foi recomendado aos voluntários que não ingerissem bebidas alcoólicas e/ou estimulantes 24 horas antes do teste, que fizessem uma refeição leve pelo menos duas horas antes do teste, e que não realizassem atividade física extenuante no dia anterior.

Para todos os grupos, os protocolos foram realizados sempre pelos mesmos fisioterapeutas e procurou-se manter um trânsito mínimo de pessoas, no ambiente, durante a execução dos experimentos. Para reduzir a ansiedade e expectativa por parte dos voluntários, foram feitos procedimentos de familiarização dos mesmos com os equipamentos utilizados.

Previamente à execução do protocolo, o voluntário foi colocado em postura supina para limpeza da pele e se necessário, tricotomia na região de colocação da cinta com transmissor codificado.

Os experimentos foram realizados sempre no mesmo período do dia (manhã), para reduzir as influências das variações circadianas sobre o organismo.

3.7 Protocolo experimental

Os protocolos experimentais de todos os voluntários com DAC foram realizados do segundo ao quinto dia após o exame de angiocoronariografia.

3.7.1 Variáveis cardiovasculares

3.7.1.1 Avaliação da pressão arterial sistêmica

A PA (mmHg), foi aferida pelo método auscultatório de Korotkoff, utilizando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (WanMed, Sao Paulo, SP, Brasil) e um estetoscópio (Littman, St. Paul, MN, USA). Foram realizadas três medidas da PAS e PAD na postura supina, e considerado o valor médio das três medidas.

3.7.1.2 Captação da frequência cardíaca (FC) e dos intervalos R-R (iR-R)

Para a obtenção da FC e dos iR-R, utilizou-se um Freqüencímetro Polar modelo S810i® (*Polar Electro Co.Ltda. Kempele, Finland*). Este sistema tem incorporado um microprocessador para detectar, instantaneamente, a despolarização ventricular, correspondendo a onda R do ECG, com uma frequência de amostragem de 500 Hz e resolução temporal de 2 milissegundos (ms), deste modo, calculando a FC instantaneamente e armazenando os iR-R (Ruha, Sallinen, Nissilä, 1997). Os iR-R foram captados a partir de uma cinta com transmissor codificado, colocado na região do tórax, na altura do 5º espaço intercostal, transmitidos para o freqüencímetro onde foram gravados. Posteriormente a coleta dos dados, os iR-R gravados foram transferidos por meio de uma interface para um computador compatível, responsável pelo armazenamento e processamento dos sinais (Figura 4).

Esse sistema foi previamente validado para o estudo da VFC, nos DT e DF, quando comparado ao ECG padrão do Holter (Loimalla et al., 1999; Gamelin, Berthoin e Bosquet, 2006) e tem sido utilizado em vários estudos

recentes, tanto por métodos lineares (Gerritsen et al., 2003; Papa, 2004; Soares et al., 2005; Santos, 2006), quanto por métodos não lineares (Corrêa, 2006; Godoy et al., 2009).



Figura 4 – A: cinta com transmissor codificado; B: frequencímetro polar; C: interface. Ao lado, colocação da cinta no quinto espaço intercostal para captação da FC.

Para avaliar a modulação autonômica da FC a partir da VFC, os dados foram captados na condição de repouso. Os voluntários foram orientados a não conversar com os pesquisadores e após um período de 10 min de repouso, iniciou a coleta da FC, durante 15 min na postura supina (Figura 5).

Durante o período da coleta, foi orientado aos voluntários que mantivessem a respiração espontânea. O pesquisador responsável pela coleta observou e registrou o número de ciclos respiratórios por min, de cada voluntário, durante todo o período da coleta. Eram anotados também, quando necessário, os momentos em que os voluntários realizassem respirações mais profundas, apresentassem tosse, bocejo, ou seja, qualquer ação que poderia interferir na coleta dos dados.

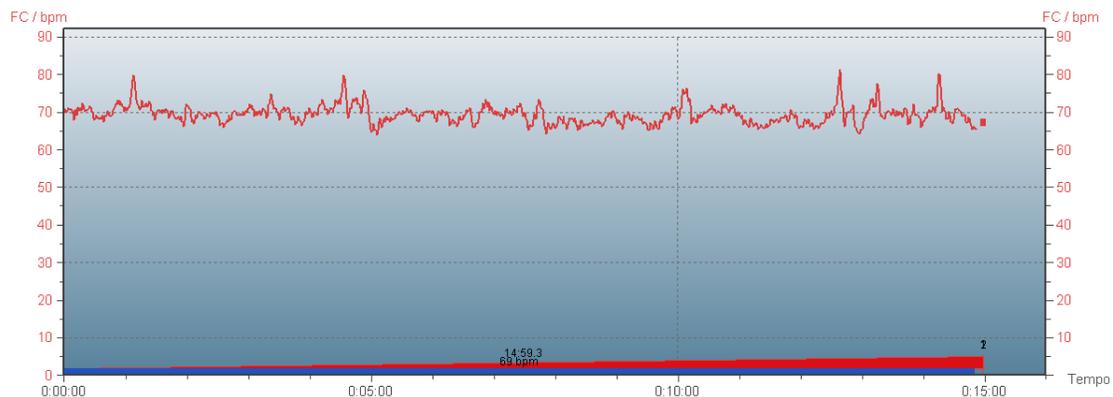


Figura 5 – Representação de um tacograma dos valores absolutos da FC (bpm) no software *Polar Precision Performace*, captado durante 15 minutos.

A idade e os dados antropométricos de todos os voluntários incluídos neste estudo estão apresentados em resultados (tabela 1). Os valores das variáveis cardiovasculares e respiratória, como PAS e PAD (mmHg), FC em batimentos por minuto (bpm), iR-R em milissegundos (ms) e frequência respiratória (FR) em incursões por minuto (ipm) estão apresentados nos resultados (tabela 3).

Os dados da angiocoronariografia e medicamentos utilizados pelos grupos DAC estão apresentados no Apêndice II (tabelas de 6 a 8).

3.8 Metodologia de análise

Inicialmente, foi realizada uma inspeção visual da distribuição dos iR-R (ms) obtidos nos 900 s de coleta nas condições de repouso supino, para eliminar os trechos que continham spikes, de modo a selecionar um intervalo que apresentasse maior estabilidade do traçado dos iR-R do ECG (Malik, 1996).

Para determinação exata do trecho de análise, levamos em consideração o número de pontos dos dados coletados. Para todas as análises utilizamos 300 pontos, correspondendo a um número de tempo variado, pois as respostas dos iR-R diferem para cada voluntário.

3.8.1 Análise da resposta da frequência cardíaca e de sua variabilidade pelos métodos não lineares

A análise da VFC pelo método não linear foi realizada a partir da análise simbólica e da ES, por meio do programa de rotina de análise desenvolvido pelo Prof. Alberto Porta e colaboradores do departamento Scienze Precliniche, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy (Porta et al., 2001).

A análise simbólica ou dinâmica simbólica foi calculada a partir dos seguintes passos: os iR-R são uniformemente distribuídos em 6 níveis (de 0 a 5), sendo que cada nível é identificado por um símbolo (no caso, um número), os quais são agrupados de 3 em 3, formando padrões simbólicos (Figura 6). Cada nível é definido como um padrão de frequência determinista (FDP), quando é observado com probabilidade $> 0,04$ na série original. Todos os agrupamentos dos símbolos formam quatro tipos de padrões diferentes: 1) padrões sem variação (0V, todos os três símbolos iguais formando três batimentos no mesmo plano, por exemplo, (3, 3, 3) ou (5, 5, 5)), 2) padrões com uma variação (1V, dois símbolos iguais e consecutivos, formando duas retas de batimentos, enquanto o restante é diferente, por exemplo, (2, 3, 3) ou (1, 1, 2)), 3) padrão com duas variações similares (2VS, os três símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente, por exemplo, (1,3,5) ou (5, 4, 3)) e 4) padrão com duas variação diferentes (2VD, o segundo símbolo é maior ou

menor do que os restantes formando um pico ou vale, por exemplo, (3, 4, 3) ou (3, 0, 2)). A escolha desta estratégia foi realizada por meio dos grupos de todos os padrões possíveis, em quatro categorias caracterizadas pelo conteúdo de frequências diferentes: 0V caracterizada apenas por padrões de baixas frequências (padrão constante); 1V e 2VS representados por padrões de alta e baixa frequências; e 2VD dominado por padrões de alta frequências (Porta et al., 2001) (Figura 7).

Guzzetti et al. (2005), em um de seus estudos, observaram que em voluntários saudáveis ocorre o aumento do padrão 0V e diminuição do padrão 2VD durante o teste de tilt e handgrip, condição caracterizada pelo aumento da modulação simpática e diminuição da modulação vagal. Nos padrões 1V e 2VS não houve nenhuma mudança significativa. Diante disso, no presente estudo, foi utilizado o padrão 0V que caracteriza a modulação simpática, e o padrão 2VD que caracteriza a modulação parassimpática (Guzzetti et al., 2005).

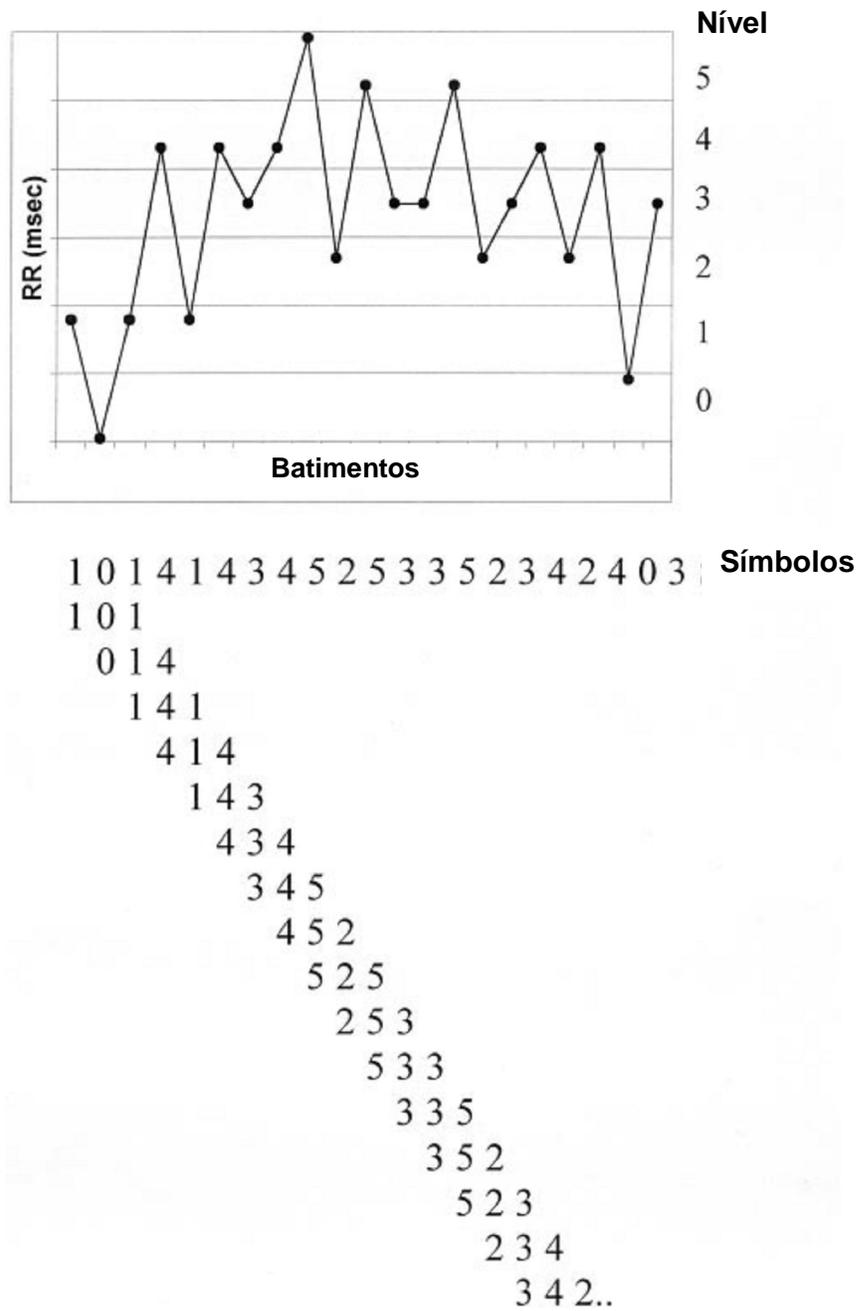


Figura 6. Síntese do método da análise simbólica. IR-R foram uniformemente distribuídos em 6 níveis (de 0 a 5), cada nível foi identificado por um símbolo (número), e estes foram agrupados de 3 em 3 formando padrões simbólicos

Fonte: Guzzetti et al., 2005 (adaptado).

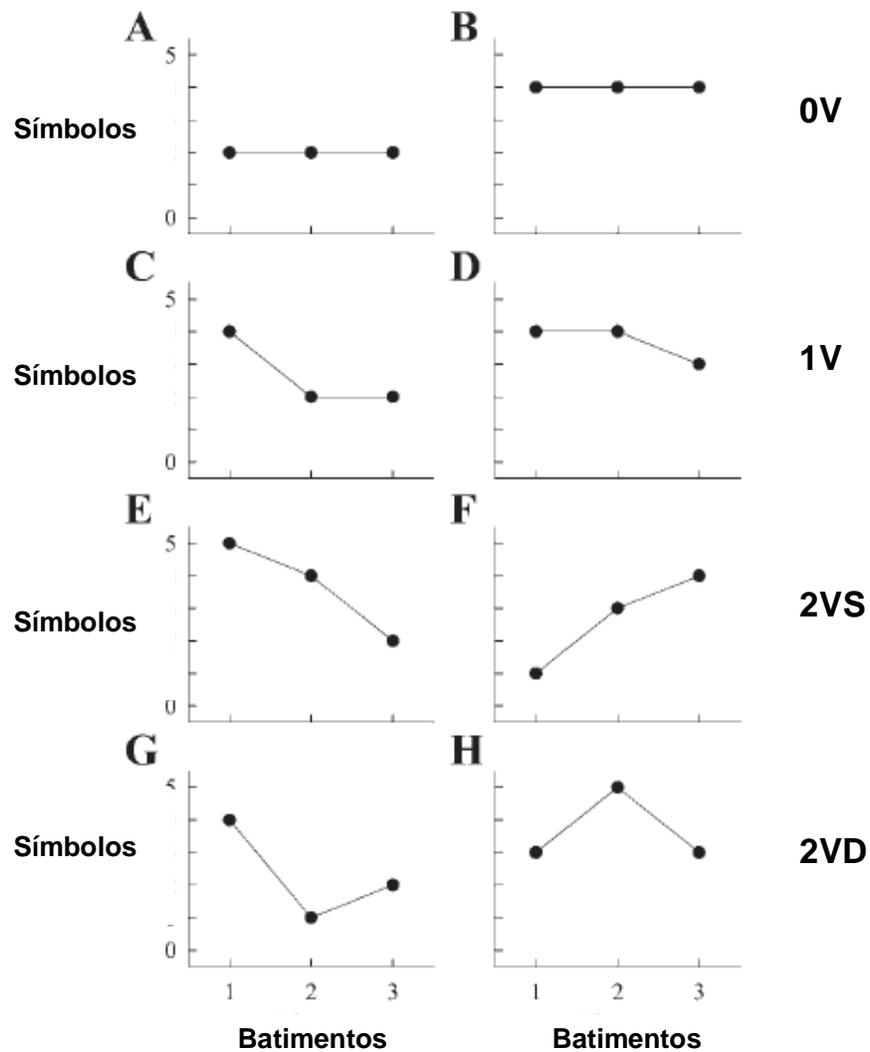


Figura 7 – Exemplos de padrões para categoria 0V (A e B), 1V (C e D), 2VS (E e F) e 2VD (G e H). (beats: batimentos; symbols: símbolos)

Fonte: Porta et al., 2007 (adaptado).

Outra análise não linear empregada foi a ES. Este método de análise difere dos índices tradicionais lineares da estimação da VFC, no sentido de que esta não se destina a avaliar a magnitude da VFC, mas sim calcula o grau de complexidade da distribuição da série dos iR-R (Porta et al., 2001).

Conforme a fórmula 1 utilizada para o cálculo da ES:

$$ES (L, \xi) = - \sum p(x_L^\xi) \cdot \log p(x_L^\xi)$$

Fórmula 1

sendo:

x = amostra de séries;

ξ = número de níveis pelos quais as amostras são distribuídas (fixo em 6);

L = sequência de amostra (fixo em 3).

Neste cálculo, o $p(x_L^\xi)$ representa a probabilidade do teste padrão x_L^ξ aproximado pela sua frequência da amostra e a soma é estendida para todos os testes padrões diferentes x_L^ξ . A ES é um índice que descreve a forma da distribuição dos testes padrões x_L^ξ . Certamente, a ES é maior quando a distribuição é uniforme (todos os padrões $N_p + 1$ estão distribuídos identicamente e a série carrega a quantidade de informação máxima). Ao contrário, ela é menor se um subconjunto dos testes padrões prováveis estiverem faltando ou forem infreqüentes (por exemplo, em uma distribuição de Gaussian) (Figura 8) (Porta et al., 2001).

Segundo Pineda (2006), a ES é explicada pela quantidade de informações geradas por um processo, onde são somadas todas as probabilidades de ocorrência de evento, multiplicadas pelo seu próprio logaritmo. A ES não é calculada diretamente sobre as amostras de série, mas sobre os padrões de comprimento L (ou seja, ordenam-se sequências de amostras L), medindo assim, a complexidade de distribuição da série de iR-R,

verificando, desta forma, se existem alguns padrões mais presentes do que outros.

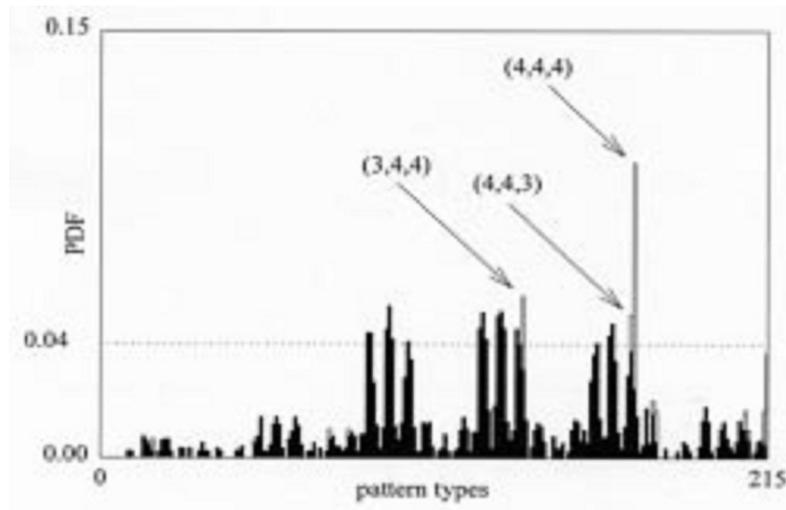


Figura 8 – Descrição dos processos para detecção dos padrões determinísticos freqüentes (FPDs). Um FPDs é encontrado se a probabilidade de função de densidade (PDF) é calculada sobre as séries originais (barras abertas) superando média [PDF] + 2 vezes os desvios padrões [PDV] calculado sobre 15 realizações de substituição de dados (barras pretas) e se o PDF for maior que 0,04 (linha pontilhada). Apenas três FPDs são detectados. (Pattern types: tipos de padrão).

Fonte: Porta et al., 2001.

3.9 Metodologia estatística

A análise de distribuição dos dados das variáveis estudadas mostrou que as mesmas não possuíam distribuição normal, analisadas a partir do teste de Kolmogorov-Smirnov. Foi aplicado também o teste de Cochran, para verificar a homogeneidade de variância da amostra, porém essa foi negativa. Dessa forma, foram utilizados testes estatísticos não paramétricos para a comparação dos dados.

Em nosso estudo, foram analisados a idade, características antropométricas, PAS e PAD (mmHg), FR (ipm), FC (bpm) e iR-R (ms) dos quatro grupos estudados. A análise não linear das séries dos iR-R (ms) foram analisadas pela ES e pelos padrões 0V e 2VD da análise simbólica referentes aos grupos DAC+CB, DAC+SB, DAC-SB e SAU, na condição de repouso, na postura supina. Para comparar as variáveis dos grupos DAC+CB e DAC+SB foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney e para comparar os grupos DAC+SB, DAC-SB e SAU foi aplicado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (comparação dos dados intergrupo), com post hoc de Dunn. Para avaliação da interação dos fatores de risco, o grau da doença e a VFC, utilizou-se o teste não paramétrico de Levy a partir do critério de Tukey e adaptado para comparações entre pares de medianas. Em todos os testes estatísticos utilizados nesse estudo, foi estabelecido o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Para análise descritiva dos dados, os resultados foram apresentados em mediana, 1º (25%) e 3º quartis (75%).

Todos os procedimentos estatísticos foram realizados a partir do aplicativo SAS: *Statistical Analysis System*, versão 8.2 e UNISTAT: *Statistical Package for Windows*, versão 5.0.

4 RESULTADOS

4.1 Casuística

Os voluntários dos quatro grupos estudados apresentaram idade e as características antropométricas semelhantes (Tabela 1):

Tabela 1. Idade e características antropométricas apresentadas em mediana, com 1° e 3° quartis, dos grupos DAC+CB, DAC+SB, DAC-SB e SAU.

Características	Grupo DAC+CB n=17	Grupo DAC+SB n=17	Grupo DAC-SB n=17	Grupo SAU n=17
Idade (anos)				
1° Q	54	54	48	51
Mediana	58	60	53	53
3° Q	68	64	58	56
Massa Corporal (kg)				
1° Q	69	67	63	72
Mediana	76	81	78	74
3° Q	84,5	87,5	95	81
Estatura (m)				
1° Q	1,61	1,62	1,68	1,72
Mediana	1,65	1,65	1,69	1,76
3° Q	1,76	1,75	1,72	1,78
IMC (kg/m²)				
1° Q	25,07	24,93	22,01	23,94
Mediana	28,21	30,03	29,79	24,82
3° Q	30,16	32,85	31,53	25

DAC: doença arterial coronariana; CB: em uso de betabloqueador; SB: sem uso de betabloqueador; DAC+: com obstrução \geq a 50%; DAC-: com obstrução $<$ que 50%; SAU: saudável; IMC: índice de massa corpórea; kg: quilogramas; m: metro; kg/m²: quilogramas por metro ao quadrado; 1°Q: primeiro quartil; 3° Q: terceiro quartil.

Na tabela 2 estão apresentadas as características clínicas, presença de fatores de risco e medicamentos em uso dos voluntários dos grupos estudados. Verifica-se que os grupos DAC com obstrução maior que 50% são os únicos que apresentam IAM prévio, revascularização cardíaca e angioplastia. No que se refere ao número e artérias obstruídas, observou-se que nesses mesmos grupos, há maior prevalência de obstrução multiarterial, em quanto que o grupo DAC- apresentou maior prevalência de obstrução uniarterial. Em relação as artérias obstruídas, tanto o grupo DAC+, como o DAC-, apresentaram maior prevalência de obstrução da artéria descendente anterior, seguido da artéria coronária direita.

Observando os grupos com DAC+, verificamos que os mesmos possuem maior prevalência de fatores de risco, e também fazem uso de maior número de medicamentos. Considerando os voluntários que usavam betabloqueadores, do grupo DAC+, 9 usavam atenolol com dose média de $37,5 \pm 15,31$ mg/dia, e 8 usavam o metoprolol com dose média de $64,28 \pm 34,93$ mg/dia. Todos utilizavam betabloqueadores por um período superior a 6 meses. Já no grupo de saudáveis, apenas 5 voluntários apresentavam sobrepeso (tabela 2).

Tabela 2. Número de ocorrências de dados clínicos, número e artérias obstruídas, fatores de risco e medicamentos em uso dos grupos DAC+CB (n=17), DAC+SB (n=17), DAC-SB (n=17) e SAU (n=17).

Características clínicas	DAC+CB	DAC+SB	DAC-SB	SAU
	sim/não	sim/não	sim/não	sim/não
Infarto do miocárdio >3 meses	6/11	3/14	—	—
Revasc do miocárdio >6 meses	4/13	5/12	—	—
Angioplastia >3 meses	10/7	5/12	—	—
<u>Nº de artérias obstruídas</u>				
Uniarterial	3/14	5/12	12/5	—
Biarterial	7/10	4/13	5/12	—
Multiarterial	7/10	8/9	—	—
<u>Local de obstrução</u>				
Artéria descendente anterior	15/2	14/3	12/5	—
Artéria coronária direita	9/8	10/7	6/11	—
Artéria circunflexa esquerda	5/12	4/13	—	—
Artérias marginais	5/12	7/10	4/13	—
Artérias diagonais	6/11	7/10	—	—
<u>Fatores de risco</u>				
História de HAS	15/2	15/2	6/11	—
História de Diabetes	7/10	8/9	1/16	—
História de Dislipidemia	15/2	10/7	8/9	—
História familiar para DAC	11/6	9/8	4/13	—
Sobrepeso (IMC entre 25 e 30 kg/m ²)	8/9	5/12	3/14	5/12
Obesidade (IMC > 30 kg/m ²)	5/12	8/9	8/9	—
Tabagismo	3/14	5/12	2/15	—
Etilista	2/15	2/15	3/14	—
<u>Medicamentos</u>				
Betabloqueadores	17/0	—	—	—
Inibidores da ECA	9/8	6/11	5/12	—
Hipolipemiantes	14/3	10/7	2/15	—
Hipoglicêmicos	4/13	5/12	—	—
Diuréticos	6/11	5/12	2/15	—
Antiplaquetário	16/1	15/2	3/14	—

DAC: doença arterial coronariana; CB: em uso de betabloqueador; SB: sem uso de betabloqueador; DAC+: com obstrução $\geq 50\%$; DAC-: com obstrução $< 50\%$; SAU: saudável; Revasc: revascularização; Nº: número; multiarterial: 3 ou 4 artérias obstruídas; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corpórea; kg/m²: quilogramas por metro ao quadrado; ECA: enzima conversora de angiotensina.

4.2 Variáveis cardiovasculares e respiratória em repouso

Na tabela 3 estão expressos os resultados da PAS e PAD (mmHg), FC (bpm), iR-R (ms) e FR(ipm) em repouso, na postura supina, dos grupos DAC+CB, DAC+SB, DAC-SB e SAU.

Em relação aos grupos DAC+CB e DAC+SB foi observado diferença estatisticamente significativa somente na variável da FC ($p < 0,01$). Comparando os grupos DAC+SB, DAC-SB e SAU, verificamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos DAC+SB e SAU nesta variável ($p < 0,05$). Para as demais variáveis, não houve diferença estatística significativa ($p > 0,05$).

Tabela 3. Valores das variáveis cardiovasculares e respiratória (PAS, PAD, FC, iR-R e FR) dos grupos DAC+CB, DAC+SB, DAC-SB e SAU.

Grupos	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)	iR-R (ms)	FR (ipm)
DAC+CB (n=17)					
1° Q	120	70	59	878	14
Mediana	130	80	62	964,58	15
3°Q	130	90	64	1060	18
DAC+SB (n=17)					
1° Q	130	80	65	720	14
Mediana	130	90	70**	940	15
3°Q	140	90	75	965	16
DAC-SB (n=17)					
1° Q	120	80	62	775	12
Mediana	130	80	68	847	14
3°Q	130	90	72	939,58	15
SAU (n=17)					
1° Q	110	80	59	907	13
Mediana	120	80	62#	939,58	15
3°Q	130	80	65	1012,5	16

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; iR-R: intervalos R-R; ms: milissegundos; FR: frequência respiratória; ipm: incursões por minuto; DAC: doença arterial coronariana; CB: em uso de betabloqueador; SB: sem uso de betabloqueador; DAC+: com obstrução \geq a 50%; DAC-: com obstrução $<$ que 50%; SAU: saudável; 1° Q: primeiro quartil; 3° Q: terceiro quartil.

DAC+CB vs DAC+SB (** $p < 0,01$)

DAC+SB vs SAU (# $p < 0,05$)

4.3 Análise da VFC por meio de métodos não lineares

Na figura 9 e 10 estão apresentados os resultados da análise não linear a partir da ES, e a porcentagem de aparecimento dos padrões da análise simbólica (0V% e 2VD%), dos grupos DAC+CB e DAC+SB, e dos grupos DAC+SB, DAC-SB e SAU, respectivamente.

Nos voluntários com DAC+ com obstrução $\geq 50\%$ em uso e não de betabloqueadores, verifica-se que tanto a complexidade da série de iR-R (figura 9a), como os percentuais dos padrões de variação (0V% e 2VD%) (figura 9b e 9c) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes ($p > 0,05$).

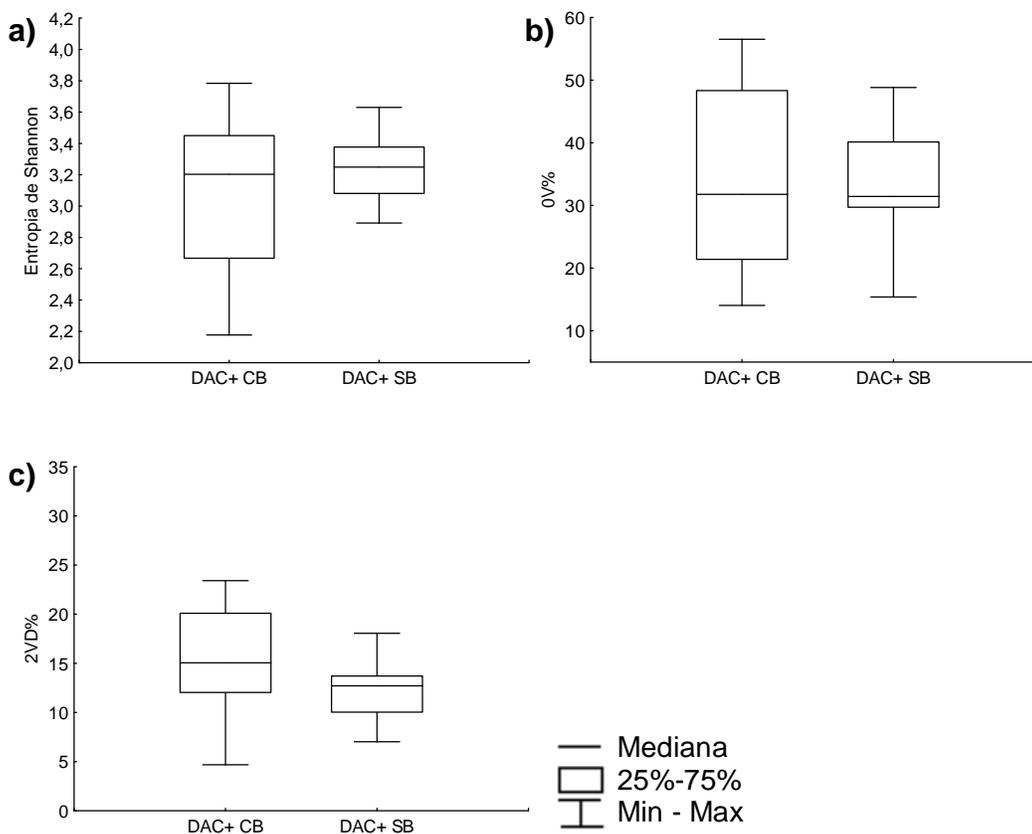


Figura 9 – Dados obtidos da análise não linear da VFC: a) entropia de Shannon, b) 0V% (percentual do padrão sem variação) e c) 2VD% (percentual do padrão com duas variações diferentes) dos grupos DAC+CB e DAC+SB.

Já em relação aos grupos não usuários de betabloqueadores, verificou-se na figura 10a que o grupo DAC+SB apresentou menor complexidade da série de iR-R em relação ao grupo SAU ($p < 0,05$). O grupo DAC-SB não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos DAC+SB e SAU ($p > 0,05$). No que se refere à análise simbólica, verifica-se na figura 10b que o padrão 0V%, que representa a modulação simpática da FC, o grupo DAC+SB apresentou maiores valores ($p < 0,05$) em relação ao grupo SAU. Já o grupo DAC-SB apresentou valores semelhantes aos grupos DAC+SB e SAU ($p > 0,05$). Verifica-se ainda, que na figura 10c o padrão 2VD%, o qual representa a modulação parassimpática da FC, foi maior para o grupo SAU ($p < 0,05$), em relação aos grupos DAC+SB e DAC-SB. O grupo DAC-SB não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo DAC+SB.

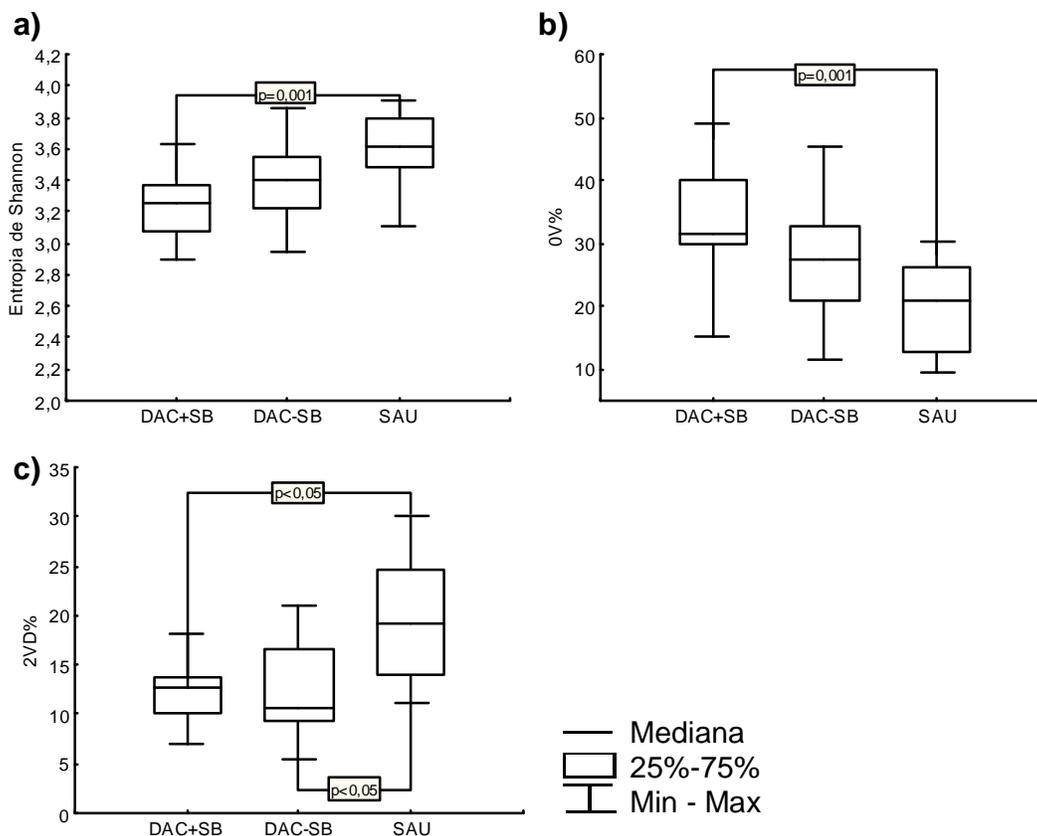


Figura 10 - Dados obtidos da análise não linear da VFC: a) entropia de Shannon, b) 0V% (percentual do padrão sem variação) e c) 2VD% (percentual do padrão com duas variações diferentes) dos grupos DAC+SB, DAC-SB e SAU.

4.4 Interações entre dados clínicos, fatores de risco e medicamentos em uso e as variáveis obtidas por meio da análise da VFC dos voluntários estudados

Na tabela 5 estão expressos os resultados dos testes de comparações múltiplas de medianas intragrupo, segundo as variáveis obtidas por meio da análise da VFC e a presença ou não de dados clínicos, fatores de risco e medicamentos em uso dos voluntários.

A ES da VFC dos voluntários do grupo DAC+CB, que foram submetidos à angioplastia há mais de 3 meses, foi significativamente maior ($p=0,009$), comparando com voluntários que não foram submetidos a este procedimento, e nesta mesma condição, o padrão 0V% foi inferior ($p=0,04$). Verifica-se ainda que a ES da VFC foi significativamente maior ($p=0,03$) para os voluntários do grupo DAC+CB que possuem obstrução nas artérias diagonais, em relação aos que não apresentaram obstrução nessas artérias. Porém, para os padrões 0V e 2VD não foi observado diferença estatística.

Em relação aos fármacos, apenas os voluntários do grupo DAC+CB e que faziam uso de inibidores da ECA, apresentaram uma diferença significativa da ES ($p=0,002$) e da 0V% ($p= 0,003$) em relação aos não usuários.

As características clínicas: história de IM > 3 meses, revascularização do miocárdio > 6 meses; o número de artérias obstruídas: uniarterial, biarterial e multiarterial; os locais de obstrução: artéria descendente anterior, artéria coronária direita, artéria circunflexa esquerda e artérias marginais, os fatores de risco: história de HAS, história de diabetes, história de dislipidemia, história familiar de DAC, sobrepeso, obesidade, tabagismo e etilismo; e os medicamentos: hipolipemiantes, hipoglicêmicos, diuréticos e antiplaquetários; não apresentaram diferença estatisticamente significante na interação com as variáveis obtidas pela análise da VFC, em nenhum dos grupos estudados.

Tabela 4. Dados das análises de comparações múltiplas de medianas intragrupo, segundo os dados das análises da VFC e a presença ou não das características clínicas, fatores de risco e medicamentos em uso.

Características clínicas	Variáveis da VFC		
	ES	0V%	2VD %
Infarto do miocárdio >3 meses	ns ^(*)	ns	ns
Revasc do miocárdio >6 meses	ns	ns	ns
Angioplastia >3 meses	DAC+CB (s) >DAC+CB (n) p = 0,009	DAC+CB (s) < DAC+CB(n) p = 0,04	ns
<u>Nº de artérias obstruídas</u>			
Uniarterial	ns	ns	ns
Biarterial	ns	ns	ns
Multiarterial	ns	ns	ns
<u>Local de obstrução</u>			
Artéria descendente anterior	ns	ns	ns
Artéria coronária direita	ns	ns	ns
Artéria circunflexa esquerda	ns	ns	ns
Artérias marginais	ns	ns	ns
Artérias diagonais	DAC+CB (s) >DAC+CB (n) p = 0,03	ns	ns
<u>Fatores de risco</u>			
História de HAS	ns	ns	ns
História de Diabetes	ns	ns	ns
História de Dislipidemia	ns	ns	ns
História familiar para DAC	ns	ns	ns
Sobrepeso (IMC entre 25 e 30 kg/m ²)	ns	ns	ns
Obesidade (IMC > 30 kg/m ²)	ns	ns	ns
Tabagismo	ns	ns	ns
Etilista	ns	ns	ns
<u>Medicamentos</u>			
Betabloqueador	ns	ns	ns
Inibidores da ECA	DAC+CB (s) >DAC+CB (n) p = 0,002	DAC+CB (s) < DAC+CB(n) p = 0,003	ns
Hipolipemiantes	ns	ns	ns
Hipoglicêmicos	ns	ns	ns
Diuréticos	ns	ns	ns
Antiplaquetário	ns	ns	ns

ES: entropia de Shannon; 0V%: padrão sem variação; 2VD%: padrão com duas variações diferentes; DAC+: doença arterial coronariana com obstrução \geq a 50%; CB: em uso de betabloqueador; s: voluntários que apresentam determinada característica clínica; n: voluntários que não apresentam determinada característica clínica; Revasc: revascularização; Nº: número; multiarterial: 3 ou 4 artérias obstruídas; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corpórea; kg/m²: quilogramas por metro ao quadrado; ECA: enzima conversora de angiotensina.

(*) ns = Não há diferença significativa entre “Grupo com presença de característica clínica” e “Grupo na ausência de característica clínica”.

Na tabela 6 estão expressos os resultados dos testes de comparações múltiplas de medianas entre os grupos, segundo os dados das análises da VFC e a presença ou não das características clínicas, fatores de risco e medicamentos em uso.

Os voluntários do grupo DAC+ que faziam uso de betabloqueador, mas que não foram submetidos à angioplastia e não usavam inibidores da ECA, apresentaram maiores valores de ES ($p=0,016$ e $p=0,027$, respectivamente) comparando com os voluntários do grupo DAC+SB, que também não apresentavam essas características clínicas. Porém, nos padrões 0V% e 2VD% não houve diferenças estatisticamente significante, na comparação entre esses dois grupos.

Os voluntários do grupo DAC+SB que não possuíam as seguintes características clínicas: obstrução coronariana uniarterial, história familiar de DAC, tabagismo e etilismo, apresentaram menores valores de ES estatisticamente significantes ($p=0,03$, $p=0,04$, $p=0,027$ e $p=0,04$, respectivamente), comparados com os voluntários do grupo SAU. Na análise do padrão 0V%, esses mesmos voluntários apresentaram maiores valores ($p=0,008$, $p=0,014$, $p=0,045$ e $p=0,046$, respectivamente) comparando com os voluntários saudáveis. Em relação ao padrão 2VD não foi observado diferença, bem como entre os voluntários que apresentavam as características citadas, e em nenhuma das outras interações de grupos (DAC+CB vs DAC+SB, DAC+SB vs DAC-SB, DAC-SB vs SAU).

Os não usuários de diuréticos, do grupo DAC+SB, apresentaram maiores valores do padrão 0V% ($p=0,045$), comparando com os voluntários

saudáveis. O mesmo não ocorreu entre os voluntários que utilizavam diuréticos, com a variável ES e o padrão 2VD, e entre as outras interações de grupos (DAC+SB vs DAC+CB, DAC+SB vs DAC-SB, DAC-SB vs SAU).

Na presença ou ausência das seguintes características clínicas: história de IM > 3 meses, revascularização do miocárdio > 6 meses; o número de artérias obstruídas: biarterial e multiarterial; e os locais de obstrução: artéria descendente anterior, artéria coronária direita, artéria circunflexa esquerda, artérias marginais e artérias diagonais; os fatores de risco: história de HAS, história de diabetes, história de dislipidemia, sobrepeso, obesidade; e os medicamentos: hipolipemiantes, hipoglicêmicos e antiplaquetários, não houve diferença estatisticamente significativa na interação entre a ES, e os padrões 0V e 2VD, e entre as quatro interações de grupos (DAC+SB vs DAC+CB, DAC+SB vs DAC-SB, DAC+SB vs SAU, DAC-SB vs SAU).

Tabela 5. Dados das análises de comparações múltiplas de medianas entre os grupos, segundo os dados das análises da VFC e da presença ou não das características clínicas, fatores de risco e medicamentos em uso.

Características clínicas	Variáveis da VFC		
	ES	0V%	2VD%
Infarto do miocárdio >3 meses	ns (*)	ns	ns
Revasc do miocárdio >6 meses	ns	ns	ns
Angioplastia >3 meses NÃO	DAC+CB > DAC+SB p = 0,016	ns	ns
<u>Nº de artérias obstruídas</u>			
uniarterial NÃO	SAU > DAC+SB p = 0,03	SAU < DAC+SB p = 0,008	ns
biarterial	ns	ns	ns
multiarterial	ns	ns	ns
<u>Local de obstrução</u>			
Artéria descendente anterior	ns	ns	ns
Artéria coronária direita	ns	ns	ns
Artéria circunflexa esquerda	ns	ns	ns
Artérias marginais	ns	ns	ns
Artérias diagonais	ns	ns	ns
<u>Fatores de risco</u>			
História de HAS	ns	ns	ns
História de Diabetes	ns	ns	ns
História de Dislipidemia	ns	ns	ns
História familiar para DAC NÃO	SAU > DAC+SB p = 0,04	SAU < DAC+SB p = 0,014	ns
Sobrepeso (IMC entre 25 e 30 kg/m ²)	ns	ns	ns
Obesidade (IMC > 30 kg/m ²)	ns	ns	ns
Tabagismo NÃO	SAU > DAC+SB p = 0,027	SAU < DAC+SB p = 0,045	ns
Etilista NÃO	SAU > DAC+SB p = 0,04	SAU < DAC+SB p = 0,046	ns
<u>Medicamentos</u>			
Betabloqueador	ns	ns	ns
Inibidores da ECA NÃO	DAC+CB > DAC+SB p = 0,027	ns	ns
Hipolipemiantes	ns	ns	ns
Hipoglicêmicos	ns	ns	ns
Diuréticos NÃO	ns	SAU < DAC+SB p = 0,045	ns
Antiplaquetário	ns	ns	ns

ES: entropia de Shannon; 0V%: padrão sem variação; 2VD%: padrão com duas variações diferentes; DAC: doença arterial coronariana; CB: em uso de betabloqueador; SB: sem uso de betabloqueador; DAC+: com obstrução \geq a 50%; DAC-: com obstrução < que 50%; SAU: saudável; NÃO: considerados somente os voluntários que não apresentaram determinadas características clínicas; Revasc: revascularização; Nº: número; multiarterial: 3 ou 4 artérias obstruídas; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corpórea; kg/m²: quilogramas por metro ao quadrado; ECA: enzima conversora de angiotensina.

(*) ns = Não há diferença significativa entre “Grupo com presença de característica clínica” e “Grupo na ausência de característica clínica”.

5 DISCUSSÃO

O uso de métodos não invasivos para quantificar a modulação autonômica da FC ganhou maior importância em um contexto clínico, devido ao baixo custo dos equipamentos e as metodologias de análises matemáticas e estatísticas lineares e não lineares empregadas (Task Force, 1996; Porta et al., 2001; Guzzetti et al., 2005; Moraes Filho e Ribeiro, 2005; Aydinlar et al., 2009; Vanderlei, 2009).

Neste estudo foram utilizados curtos períodos de captação dos iR-R (300 pontos), para a análise da VFC por métodos não lineares, utilizando-se da ES e padrões obtidos por meio da análise simbólica (0V e 2VD). Comparamos a modulação autonômica da FC de voluntários que apresentavam DAC com obstrução \geq que 50%, em uso ou não de betabloqueadores, e entre voluntários com obstrução \geq que 50%, $<$ que 50% sem uso de betabloqueadores e saudáveis.

Vale ressaltar, que dentre os critérios de inclusão para caracterizar a amostra, estabeleceu-se que a idade dos voluntários dos grupos deveria ser semelhante. Pois, segundo estudos que utilizaram-se de métodos lineares, verificaram que, com o avanço da idade, os índices da VFC diminuem (Ribeiro, Brum e Ferrario, 1992; Sakabe et al., 2004; Melo et al., 2005; Paschoal et al., 2006).

Os voluntários do presente estudo, faziam uso de betabloqueadores, atenolol ($37,5 \pm 15,31$ mg/dia) e metoprolol ($64,28 \pm 34,93$ mg/dia). Segundo o estudo de Lurje et al. (1997), esses betabloqueadores não interferem na modulação autonômica da FC de coronariopatas.

Pela análise não linear, ES e análise simbólica (0V% e 2VD%), sem considerar as características clínicas, os resultados mostram que a VFC dos grupos com DAC+, em uso ou não de betabloqueadores, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Dessa forma verificamos que o betabloqueador não interferiu na modulação autonômica da FC.

Esses resultados diferem dos encontrados por Montano et al. (1994), La Rovere et al. (1998), Malfatto et al. (1998), Abildstrom et al. (2003), que analisaram a VFC por métodos lineares, e verificaram que os betabloqueadores reduzem a modulação simpática, promovendo a retomada parassimpática, aumentando, dessa forma, a VFC. Porém, vale ressaltar que esses autores não levaram em consideração as características clínicas, as demais medicações em uso e os fatores de risco presentes na amostra. Levando em consideração que nem todos os voluntários desse estudo apresentavam dados clínicos, fatores de risco e medicamentos em uso semelhantes, consideramos importante a aplicação de métodos de análise que consideram todos esses fatores.

Tratando-se somente do grupo DAC+CB, os resultados obtidos das análises de comparações múltiplas de medianas, em relação às variáveis obtidas da análise da VFC e a presença ou não das características clínicas, fatores de risco e medicamentos em uso, observou-se que os voluntários que possuíam história de angioplastia prévia, uso de inibidores da ECA e obstrução de artérias diagonais, obtiveram maiores valores de ES, mostrando que essas características influenciaram para o aumento da complexidade da série dos iR-R. Além disso, foi observado que os voluntários que não foram submetidos à angioplastia prévia e não faziam uso de inibidores da ECA apresentaram

maiores valores do padrão 0V, que representa aumento da modulação simpática.

Dessa forma, podemos observar que os voluntários do grupo DAC com obstrução $\geq 50\%$ em uso de betabloqueadores, que realizaram angioplastia coronariana num período prévio a 3 meses, apresentaram uma maior complexidade da série dos iR-R, quando comparados aos voluntários que não realizaram o mesmo procedimento, o que pode ser atribuído a tendência de normalização da VFC que ocorre após esse procedimento. Verificamos também que os voluntários deste mesmo grupo, que não realizaram esse mesmo procedimento, apresentaram maior modulação simpática do que aqueles que foram submetidas a angioplastia.

Segundo Aydinlar et al. (2009), imediatamente após a angioplastia coronariana ocorre reperfusão do miocárdio, podendo causar isquemia miocárdica transitória e influenciar na modulação autonômica cardíaca. Logo após a angioplastia, a VFC diminui, ocorrendo aumento da modulação simpática (Janowska-Kulińska et al., 2009), mas após 3 meses desse procedimento, há uma recuperação da modulação autonômica da FC, observada por meio da recuperação da modulação parassimpática (Szwoch et al., 2009).

Outro fator a ser considerado, é o uso de inibidores da ECA, que são fármacos indicados para tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca, e para pacientes com alto risco cardiovascular. É importante ressaltar que esse fármaco impede a conversão de angiotensina I para angiotensina II, pelo fato de ser antagonista ao receptor angiotensina1, inibindo as funções da angiotensina II, das quais podemos citar duas delas, a vasoconstrição e a ativação simpática

(Carvalho et al., 2005). Com isso, os inibidores da ECA permitem que ocorra uma recuperação significativa das variáveis da VFC, observadas por métodos lineares, para valores próximos ao de voluntários saudáveis, o que implica em melhora da modulação autonômica da FC e um prognóstico cardiovascular satisfatório (Menezes, Moreira e Daher, 2004). Nossos achados são concordantes com os desses autores, pois os voluntários do grupo DAC com obstrução $\geq 50\%$ em uso de betabloqueadores, que utilizavam-se de inibidores da ECA, apresentaram maior complexidade da série dos iR-R do que os voluntários deste mesmo grupo, porém não usuários deste fármaco. Verificamos também, que os voluntários deste mesmo grupo, que não faziam uso de inibidores da ECA, apresentaram maior modulação simpática do que aqueles que faziam uso deste fármaco.

Já em relação à obstrução dos ramos diagonais, não foi encontrado na literatura, que esse acometimento possa aumentar a complexidade da série dos iR-R. Porém, verificamos que entre os 6 voluntários do grupo DAC com obstrução $\geq 50\%$ em uso de betabloqueador, que apresentaram obstrução dos ramos diagonais, todos foram submetidos a angioplastia prévia e 3 faziam uso de inibidores da ECA, enquanto que entre os 11 voluntários que não apresentaram obstrução desses ramos arteriais, somente 4 tinham sido submetidos a angioplastia prévia e 6 faziam uso de inibidores da ECA.

Sendo assim, observa-se que todos os voluntários que apresentaram obstrução dos ramos diagonais também tinham sido submetidos à angioplastia, e esse fato pode ter contribuído para o aumento da complexidade da série dos iR-R desses voluntários.

Considerando a ausência de angioplastia prévia, para os voluntários com obstrução \geq que 50%, observamos que o grupo que faz uso de betabloqueadores, apresentou maiores valores de ES, comparado ao grupo que não faz o uso desse fármaco (tabela 6). A maior complexidade do sinal da FC também foi observada nos voluntários do grupo DAC+CB, e que não faziam uso de inibidores da ECA, em relação aos voluntários do grupo DAC+SB, que também não utilizavam este fármaco, o que pode ser atribuído ao uso de betabloqueador. Assim, ressalta-se a importância de avaliar a interação das variáveis obtidas pela VFC com a ausência de angioplastia prévia e o não uso de inibidores da ECA entre os voluntários em uso de betabloqueadores. Sendo assim, foi possível verificar que o betabloqueador pode ter contribuído para o aumento da complexidade da série dos iR-R desses voluntários. Segundo diversos trabalhos da literatura, os betabloqueadores apresentam efeito direto sobre a modulação autonômica da FC, dessa forma, melhorando a função neuronal cardíaca (Lurje et al., 1997; Migliaro et al., 2001; Lampert et al., 2003).

Observamos também, que o grupo DAC \geq 50% de obstrução, em uso de betabloqueadores, apresentou um maior número de fatores de risco e de obstruções biarteriais, comparado aos voluntários que apresentam o mesmo grau de obstrução coronariana, não usuários de betabloqueadores (tabela 2). Hayano et al. (1990) avaliaram a VFC por métodos lineares e observaram que voluntários com DAC, em uso e não de betabloqueadores, que possuíam obstrução uniarterial, apresentaram maior modulação vagal do que voluntários com duas ou mais artérias obstruídas, independente de qual artéria era acometida, o que não foi observado em nossos achados.

O principal achado da avaliação da modulação autonômica da FC foi em relação a maior VFC do grupo SAU em relação ao grupo DAC $\geq 50\%$ não usuários de betabloqueadores. Assim, a redução da VFC nos voluntários com DAC pode ser atribuída ao grau da doença, uma vez que o grupo DAC com obstrução $\geq 50\%$, não usuários de betabloqueador, apresenta valores menores de ES. Isso demonstra que esta doença leva a uma diminuição da complexidade da série dos iR-R, o que é concordante com a literatura. Resultado similar foi observado no estudo de Ling (2009), que utilizou da análise de ES para avaliar a VFC, e verificou que esta é menor em voluntários com DAC comparados com voluntários saudáveis. Segundo Porta et al. (2001), baixos índices de complexidade, podem predizer situações patológicas, e uma depressão global do organismo, e este é o caso da amostra de nosso estudo.

Levando em consideração os padrões 0V% e 2VD%, os quais representam a modulação simpática e parassimpática, respectivamente (Guzzetti et al., 2005). Nossos resultados mostram que os voluntários saudáveis apresentam menor modulação simpática (0V%) em relação aos voluntários do grupo DAC+SB, e maior modulação vagal (2VD%), em relação aos voluntários dos grupos DAC+ e DAC- não usuários de betabloqueadores. Esses achados são concordantes com os estudos de Casolo et al., 1992; Bigger et al., 1995; La Rovere et al., 1998; Abildstrom et al., 2003, que verificaram, por métodos lineares, que a insuficiência coronariana, leva a disfunção da modulação autonômica da FC, caracterizada pelo aumento da modulação simpática ou diminuição da modulação vagal. Sendo assim, um importante prognóstico para o aparecimento de eventos e mortalidade cardíaca (Wennerblom et al., 2000; Majercak, 2002; Yang, Chen e Kuo, 2008).

Em nossos achados, verificamos que os voluntários com maior grau de obstrução coronariana obtiveram menor complexidade da série dos iR-R, bem como maior modulação simpática (0V%), comparados aos voluntários saudáveis. No que se refere à modulação vagal, os voluntários saudáveis apresentaram maiores valores (2VD%) em relação aos grupos DAC+SB e DAC-SB. Vale ressaltar que nossos resultados mostram que a disfunção autonômica da FC está relacionada com o grau de comprometimento coronariano. Esses achados são concordantes com o estudo de Kuo e Chen (1998), os quais utilizaram métodos lineares para comparar diferentes graus de comprometimento coronariano, em voluntários com obstrução coronariana severa e leve, encontrando menor modulação vagal e maior modulação simpática para os voluntários com grau de comprometimento severo.

Na análise de interação entre os dados da análise não linear e a não presença de alterações clínicas, assim como tabagismo, etilismo, história familiar de DAC e presença de obstrução uniarterial, foi observado que os voluntários saudáveis apresentaram maiores valores de complexidade da série dos iR-R sinal da FC em relação aos voluntários com DAC+ não usuários de betabloqueadores. Na análise simbólica (0V%) dos voluntários do grupo DAC com obstrução \geq que 50%, que não apresentavam os fatores acima referidos e não faziam uso de diuréticos, observamos que os mesmos apresentaram valores maiores que o grupo saudável, refletindo maior modulação simpática. Esses resultados mostram que, mesmo na ausência dos fatores acima referidos, os voluntários com DAC+ não usuários de betabloqueadores apresentaram menor modulação autonômica da FC em relação ao grupo SAU.

No que se refere ao grupo DAC-SB, observamos de modo geral que este apresentou menor modulação parassimpática em relação aos voluntários saudáveis. Porém, na análise de interação da não presença de dados clínicos, fatores de risco e medicamentos em uso com as variáveis da VFC, o grupo DAC-SB apresentou resultados semelhantes aos dos grupos DAC+SB e SAU.

Diversos estudos, que utilizaram de métodos lineares, demonstram que o risco de mortalidade e eventos cardíacos são altos para os indivíduos que apresentam diminuição da VFC (Huikuri e Mäkikallio, 2001; Task Force, 1996; Kleiger et al., 1987; Quintana et al., 1997; Forslund et al., 2002; Weber et al., 1999). Assim como em estudo com métodos não lineares, foi observado que modificações nos índices de complexidade da série dos iR-R, também podem prever situações patológicas e uma depressão global do organismo (Porta et al., 2001). Dessa forma, os resultados do presente estudo mostram que os grupos DAC+CB e DAC+SB apresentam alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares.

Assim, nossos resultados mostram que a avaliação da modulação autonômica da FC, pela entropia de Shannon e análise simbólica, torna-se relevante para a avaliação precoce e estratificação de risco de doenças cardíacas. Porém, são necessários mais estudos utilizando-se desses métodos não lineares, para estudar diferentes graus da DAC e o efeito de fármacos como os betabloqueadores e os inibidores da ECA sobre a modulação autonômica da FC.

6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos por meio da análise da entropia de Shannon e análise simbólica podemos concluir que:

- quando os dados são analisados sem levar em consideração os dados clínicos, fatores de risco e medicamentos em uso, em relação ao uso ou não de betabloqueador não foi evidenciado que o mesmo influenciou na resposta da complexidade da série dos iR-R e nem em relação a modulação simpática e parassimpática.
- considerando a angioplastia prévia e o uso de inibidores da ECA, esses aumentam a complexidade da série dos iR-R e diminuem a modulação simpática.
- quanto maior o grau de comprometimento da DAC, menor a complexidade da série dos iR-R, maior modulação simpática e menor modulação parassimpática.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os resultados deste estudo, é importante relatar que o grupo de pesquisa pretende dar continuidade às investigações, com voluntários acometidos por DAC, o que permitirá futuramente avaliar uma amostra mais homogênea. Outro fator importante seria acrescentar mais um grupo DAC com obstrução coronariana < 50% em uso de betabloqueadores.

Evidencia-se a necessidade de realizar mais estudos, utilizando-se de métodos não lineares para a análise da VFC, de indivíduos com coronariopatias, como a DAC, pois esses estudos ainda são escassos na literatura.

Alguns dos voluntários triados para esta pesquisa já estão participando também de um programa fisioterapêutico de reabilitação cardíaca, a fim de verificar a influência desse treinamento sobre a modulação autonômica da FC, associado à conduta médica.

Assim, diante do exposto, podemos considerar que a VFC é um método confiável para analisar a modulação da FC nos diferentes graus da DAC, sendo também um recurso importante para verificar, de uma forma geral, a saúde destes voluntário. Desse modo, pode-se planejar melhor a conduta fisioterapêutica e médica, visando melhores condições de saúde dos mesmos.

REFERÊNCIAS*

Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E, Torp-Pedersen C, Nyvad O, Wachtell K, et al. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; 14(2): 168-73.

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981. 213(1504): 220-2.

Aydinlar A, Şentürk T, Özdemir B, Kaderli AA, Aydın Ö. Effect of percutaneous transluminal coronary angioplasty on QT dispersion and heart rate variability parameters. *Cardiovasc J Afr*. 2009; 20(4): 240-4.

Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18(7): 1643-9.

Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 91(7): 1936-43.

Brasil. Ministério da Saúde. Controle do tabagismo no Brasil. Iglesias R, Jha P, Pinto M, Silva VLC, Godinho J. 2007.

Carvalho MHC, Colaço AL, Silva LBB, Salgado MCO. Aspectos farmacológicos dos inibidores da ECA e dos receptores de angiotensina II. *Rev Bras Hipertens*. 2005; 12(2): 97-102.

Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, et al. Heart rate variability during the acute phase on myocardial infarction. *Circulation*. 1992; 85(6): 2073-9.

Cook JR, Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17(2): 480-4.

* Baseadas na norma do Internacional Committee of Medical Journal Editors - Grupo de Vancouver; 2005. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Corrêa RP. Variabilidade da frequência cardíaca no Domínio do Caos como preditora de infecções pulmonares em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio [tese]. São José do Rio Preto: FMSJRP; 2006.

Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. Editora Dia Graphic. Rio de Janeiro. 2007.

Diretrizes de Doença Coronariana Crônica Angina Estável. Arq Bras Cardiol. 2004; 83 Suppl II: 1-43.

Feldman JL, Smith JC, Ellenberger HH, Connelly CA, Liu G, Greer JJ, et al. Neurogenesis of respiratory rhythm and pattern: emerging concepts. Am J Physiol. 1990; 259: R879-86.

Forslund L, Björkander I, Ericson M, Held C, Kahan T, Rehnqvist N, et al. Prognostic implications of autonomic function assessed by analyses of catecholamines and heart rate variability in stable angina pectoris. Heart. 2002; 87(5): 415-22.

Freitas U, Roulin E, Muir JF, Letellier C. Identifying chaos from heart rate: The right task? Chaos. 2009; 19(2): 028505.

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.

Gaziano JM, Hennekens C. Royal colleges' advice on alcohol consumption: maintaining existing limits seems justified on current evidence. Br Med J. 1995; 311(6996): 3-4.

Gerritsen J, Voorde BJ, Dekker JM, Kingma R, Kostense PJ, Bouter LM, et al. Measures of cardiovascular autonomic nervous function: agreement, reproducibility, and reference values in middle age and elderly subjects. Diabetologia. 2003; 46(3): 330-8.

Godoy MF, Takakura IT, Correa PR, Machado MN, Miranda RC, Brandi AC. Preoperative nonlinear behavior in heart rate variability predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. Med Sci Monit. 2009; 15(3): CR117-122.

Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. Circulation, 2000; 101(23): E215-20.

Gonçalves HMSLM. Caracterização da variabilidade da frequência cardíaca através de métodos lineares e não-lineares [dissertação]. Campo Alegre: FCUP; 2004.

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.

Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama K, et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation*. 1990; 81(4): 1217-24.

Huikuri HV, Mäkikallio TH. Heart rate variability in ischemic heart disease. *Auton Neurosci*. 2001; 90: 95-101.

IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras de Cardiol*. 2007; 88 Suppl I: 1-19.

Janowska-Kulińska A, Torzyńska K, Markiewicz-Grochowalska A, Sowińska A, Majewski M, Jerzykowska O, et al. Changes in heart rate variability caused by coronary angioplasty depend on the localization of coronary lesions. *Kardiologia Pol*. 2009; 67(2): 130-8.

Kleiger RE, Miller P, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. The Multicenter Post-infarction Research Group. *Am J Cardiol*. 1987; 59(4): 256-62.

Kuo CD, Chen GY. Comparison of three recumbent positions on vagal and sympathetic modulation using spectral heart rate variability in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998; 81(4): 392-6.

Lampert R, Ickovics JR, Viscoli CJ, Horwitz RI, Lee FA. Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the beta-blocker heart attack trial. *Am J Cardiol*. 2003; 91(2): 137-42.

La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*. 1998; 351(9101): 478-84.

Lavoie KL, Fleet RP, Laurin C, Arsenault A, Miller SB, Bacon SL. Heart rate variability in coronary artery disease patients with and without panic disorder. *Psychiatry Res.* 2004; 128(3): 289-99.

Levi MN, Martin PJ. Neural control of heart. In: Berne RM, editor. *Handbook of Physiology*. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1979. p. 586-7.

Ling LY. Uso combinado de métodos de dinâmica não-linear e redes neurais na avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em diferentes situações clínicas [dissertação]. São José dos Campos: INPE; 2009.

Loimalla A, Sieevanen H, Laukkanen R, Parkka J, Vuori I, Huikuri H. Accuracy of a novel real-time microprocessor QRS detector for a hear rate variability assessment. *Clin Physiol.*1999; 19(1): 84-8.

Longo A, Ferreira D, Correia MJ. Variabilidade da frequência cardíaca. *Rev Port Cardiol.* 1995; 14(3): 241-62.

Lurje L, Wennerblon B, Tygesen H, Karlsson T, Hjalmarson. Heart rate variability after acute myocardial in patients treated with atenolol and metoprolol. *Int J Cardiol.* 1997; 60(2): 157-64.

Majercak I. The use of heart rate variability in cardiology. *Bratisl Lek Listy.* 2002; 103(10): 368-77.

Malfatto G, Facchini M, Sala L, Branzi G, Bragato R, Leonetti G. Effects of Cardiac Rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998; 81(7): 834-40.

Malik M. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996; 93(5): 1043-1065.

Malliani A, Pagan A, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991; 84(2): 482-492.

Melo RC, Santos MD, Silva E, Quiterio RJ, Moreno MA, Reis MS, et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38(9): 1331-8.

Menezes Jr AS, Moreira HG, Daher MT. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, antes e depois do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina II. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83(2): 165-8.

Migliaro ER, Contreras P, Bech S, Etxagibel A, Castro M, Ricca R, et al. Relative influence of age, resting heart rate and sedentary life style in short-term analysis of heart rate variability. *Braz J Med Biol Res.* 2001; 34(4): 493-500.

Montano N, Ruscone T, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation.* 1994; 90(4): 1826-31.

Moraes Filho RS, Ribeiro JP. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo em condições fisiológicas e patológicas. *HCPA.* 2005; 25(3): 99-106.

Papa V. Estudo da intervenção fisioterapêutica em pacientes na fase aguda do infarto do miocárdico. Resposta da frequência cardíaca nos domínios do tempo e da frequência e da pressão arterial sistêmica [dissertação]. Ribeirão Preto: USP; 2004.

Pardini R, Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade E, Braggion G, et al. Validação do questionário internacional de nível de atividade física (IPAC – versão 6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. *Rev Bras Ciên e Mov.* 2001. 9(3): 45-51.

Paschoal MA, Volanti VM, Pires CS, Fernandes FC. Variabilidade da frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. *Rev Bras Fisioter.* 2006; 10(4): 413-9.

Pineda JOC. A entropia Segundo Claude Shannon: o desenvolvimento do conceito fundamental da teoria da informação [dissertação]. São Paulo: UCSP; 2006.

Pipilis A, Flather M, Ormerod O, Sleight P. Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with side and clinical course. *Am J Cardiol.* 1991; 67(13): 1137-9.

Porta A, Di Rienzo MD, Wessel N, Kurths J. Addressing the complexity of cardiovascular regulation. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci.* 2009; 367(1892): 1215-8.

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.

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.

Preiss G, Polosa C. Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves. *Am J Physiol.* 1974; 226(3): 724-30.

Quintana M, Storck N, Lindblad LE, Lindvall K, Ericson M. Heart rate variability as a means of assessing prognosis after acute myocardial infarction: a 3-year follow-up study. *Eur Heart J.* 1997; 18: 789-97.

Ribeiro MP, Brum JM, Ferrario CM. Análise espectral da frequência cardíaca: conceitos básicos e aplicação clínica. *Arq Bras Cardiol.* 1992; 59(2): 141-9.

Ruha A, Sallinen S, Nissilä S. A real-time microprocessor QRS detector system with a 1-ms timing accuracy for the measurement of ambulatory HRV. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1997; 44(3): 159-167.

Sakabe DI, Catai AM, Neves VFC, Oliveira L, Sá MFS, Azevedo GD, Gallo JR L, Martins LEB, Silva E. Análise da modulação autonômica do coração durante condições de repouso em homens de meia-idade e mulheres pós-menopausa. *Rev Bras Fisioter.* 2004. 8(1): 89-95.

Santos MDB. Efeito da intervenção fisioterapêutica na modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes com infarto agudo do miocárdio: fase I da reabilitação cardiovascular [dissertação]. São Carlos: UFSCar; 2006.

Signorini MG, Marchetti F, Cerutti S. Applying Nonlinear Noise Reduction in the Analysis of Heart Rate Variability. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2001; 20(2): 59-68.

Silva E, Catai AM. Fisioterapia Cardiovascular na fase tardia: fase III da reabilitação cardiovascular. In: Regenga MM, editor. *Fisioterapia em cardiologia: da UTI a Reabilitação.* São Paulo: Rocca, 2000.

Soares PPS, Moreno AM, Cravo SLD, Nobrega ACL. Coronary artery bypass surgery longitudinal evaluation of the autonomic cardiovascular function. *J Crit Care.* 2005; 9(2): R124-R131.

Szwoch M, Ambroch-Dorniak K, Sominka D, Dorniak W, Danitowicz-Szymanowicz L, Krassowski W, Raczak G. Comparison the effects of recanalisation of chronic total occlusion of the right and left coronary arteries on the autonomic nervous system function. *Kardiol Pol.* 2009; 67(5): 467-74.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996; 93(5): 1043-65.

V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2007; 89(3): e24-78.

Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009; 24(2): 205-17.

Weber F, Schneider H, Arnim T, Urbaszek W (TIBBS Investigators Group, Total Ischemic Burden Bisoprolol Study). Heart rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris: influence of drug therapy and prognostic value. *Eur Heart J.* 1999; 20: 38-50.

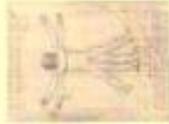
Wennerblom B, Lurje L, Tygesen H, Vahisalo R, Hjalmarson Å. Patients with uncomplicated coronary artery disease have reduced heart rate variability mainly affecting vagal tone. *Heart.* 2000; 83(3): 290-4.

Yang JL, Chen GY, Kuo CD. Comparison of effect of 5 recumbent positions on autonomic nervous modulation in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2008; 72(6): 902-8.

Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985; 27(5): 335-71.

ANEXO I

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIMEP



CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação dos marcadores inflamatórios, polimorfismos genéticos e variáveis cardiovasculares e ventilatórias em pacientes com fatores de risco para doença arterial coronariana**" do protocolo nº. **04/09**, da Pesquisadora **Profª. Drª. Ester da Silva**, está de acordo com a Resolução nº 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 "**Evaluation inflammatory markers, genetic polymorphisms and ventilatory and cardiovascular variables in patients with risk factors for coronary artery disease**", protocol nº. **04/09**, 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.

Piracicaba, SP, Brazil, 29, april, 2009.


Profª, Drª, Telma Regina de P. Souza
Coordenadora CEP - UNIMEP

ANEXO II

Autorização do Hospital Fornecedores de Cana de Piracicaba



OFÍCIO 002/09 DT

Ref.: Projeto de pesquisa

Piracicaba, 16 de Abril de 2009.

Prezada Doutora,

Cumprimento Vossa Senhoria pelo projeto de pesquisa "Avaliação dos marcadores inflamatórios, polimorfismos genéticos e variáveis cardiovasculares e ventilatórias em pacientes com fatores de risco para Doença Arterial Coronariana" e através de Vossa Senhoria, estendo meus cumprimentos à UNIMEP pelas atividades de pesquisa desenvolvidos.

Considerando que o projeto tem aprovação da CONEP, atendendo à Resolução 196/96 e possui suporte do CNPq, autorizo, através desta, o desenvolvimento da pesquisa supracitada neste nosocômio.

Sem mais para o momento, aproveito o ensejo para apresentar meus protestos de estima e consideração.

Atenciosamente,



Dr. Miki Mochizuki
Diretor Técnico HFC

À Prof. Dra. Ester da Silva
Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Provas Funcionais
UNIMEP - Piracicaba

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (versão 6)

Nome: _____

Data: ____ / ____ / ____ Idade : _____

Sexo: F () M ()

Ocupação: _____ Cidade: _____

Nós queremos saber quanto tempo você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL**. Por favor responda cada questão *mesmo* que considere que não seja ativo. Para responder considere as atividades como meio de transporte, no trabalho, exercício e esporte.

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **LEVES** ou **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos, que façam você suar **POUCO** ou aumentam **LEVEMENTE** sua respiração ou batimentos do coração, como nadar, pedalar ou varrer:

(a) ____ dias por **SEMANA**

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

1b. Nos dias em que você faz este tipo de atividade, quanto tempo você gasta fazendo essas atividades **POR DIA**?

(a) ____ horas ____ minutos

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

2a . Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos, que façam você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração, como correr e nadar rápido ou fazer jogging:

(a) ____ dias por **SEMANA**

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta fazendo essas atividades **POR DIA**?

(a) ____ horas ____ minutos

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

Sim () Não ()

1b. Quantos dias de uma semana normal você trabalha?

_____ dias

Durante um dia normal de trabalho, quanto tempo você gasta:

1c . Andando rápido: ____ horas ____ minutos

1d. Fazendo atividades de esforço moderado como subir escadas ou carregar pesos leves: ____ horas ____ minutos

1e. Fazendo atividades vigorosas como trabalho de construção pesada ou trabalhar com enxada, escavar: ____ horas ____ minutos

ATIVIDADE FÍSICA EM CASA

Agora, pensando em todas as atividades que você tem feito *em casa* durante uma semana normal:

2a . Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades dentro da sua casa por pelo menos 10 minutos de esforço moderado como aspirar, varrer ou esfregar:

- (a) _____ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quantotempo você gasta fazendo essas atividades **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

2c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço **moderado** como varrer, rastelar, podar:

- (a) _____ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

2d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço **vigoroso** ou forte como carpir, arar, lavar o quintal:

- (a) _____ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

2f. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos.

ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Agora pense em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha de forma rápida por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

- (a) _____ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

3b. Nos dias que você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta caminhando? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos.

3c. Em quantos dias de uma semana normal você pedala rápido por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

- (a) _____ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

3d. Nos dias que você pedala para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta pedalando? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Mestrado em Fisioterapia



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“AVALIAÇÃO DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS, POLIMORFISMOS GENÉTICOS E VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES E VENTILATÓRIAS EM PACIENTES COM FATORES DE RISCO PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA”

COORDENADORA DO PROJETO: PROF^ª. DR^ª. ESTER DA SILVA

PESQUISADORES: Raquel Bressan de Souza, Vandeni Clarice Kunz,.

LOCAL DO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO: Hospital dos Fornecedores de Cana de Piracicaba, Clínica de Fisioterapia (centro) e no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e de Provas Funcionais no campus Taquaral da Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP.

Essa pesquisa é de caráter científico com objetivo de avaliar os marcadores inflamatórios, as variáveis cardiovasculares, ventilatórias e metabólicas e polimorfismos genéticos em uma população com fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC) ou DAC estabelecida.

Após os voluntários receberem todo atendimento de rotina do hospital, para o exame de cateterismo cardíaco, os mesmos serão encaminhados à Clínica de Fisioterapia da UNIMEP, para uma avaliação Fisioterapêutica e a partir do diagnóstico dos exames serão realizadas medidas de pressão arterial (PA), registros da frequência cardíaca (FC) a cada batimento cardíaco a partir da utilização de um monitor cardíaco onde será colocada uma cinta na região do tórax. Os registros da frequência cardíaca e da pressão arterial serão realizados nas condições de repouso deitado, sentado, durante a manobra respiratória. Já a avaliação da capacidade funcional do coração e do pulmão será realizada a partir de teste ergométrico e ergoespirométrico 30 dias após o exame de cateterismo cardíaco.

O projeto será desenvolvido desde o momento da realização do cateterismo cardíaco, no Hospital dos Fornecedores de Cana de Piracicaba, localizado à Rua Barão de Valença, 716, Vila Rezende, e a avaliação da Fisioterapia será na Clínica de Fisioterapia da UNIMEP localizada à Rua Uilhôa Cintra, 85, Centro e o exame de teste ergométrico será realizado na Clínica de Cardiologia Tricórds, e os testes ergoespirométrico e registro da frequência cardíaca serão realizados no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Provas Funcionais no Campus Taquaral, UNIMEP, localizado na Rodovia do Açúcar, km 156.

Todos os sujeitos participantes receberão um diagnóstico do seu estado geral, através dos exames já mencionados que serão fornecidos pelos pesquisadores. Esses exames objetivam também a identificação ou não de qualquer manifestação clínica ou eventual patologia que contra-indique a participação no projeto, evitando-se assim riscos que comprometam a saúde dos voluntários. Além do mais a avaliação e caracterização do comportamento das respostas cardiorrespiratórias estudadas permitirá avaliar a

relação entre os marcadores inflamatórios, as variáveis cardiovasculares, ventilatórias e metabólicas e polimorfismos genéticos nesses voluntários.

Para os pacientes que aceitarem participar do programa de reabilitação cardiovascular, serão aplicados exercícios físicos de membros superiores e inferiores, de caminhadas e de treinamento em bicicleta e/ou esteira, com registros da PA e da FC durante todas as sessões de treinamento. Serão sugeridas 3 sessões semanais de fisioterapia com duração de 1 hora cada sessão.

Os riscos serão minimizados tendo em vista que todos os exames iniciais (bioquímicos de sangue e cateterismo cardíaco) serão realizados pelos médicos da Unidade Hemodinâmica do Hospital dos Fonecedores de Cana de Piracicaba. Já os demais exames clínicos e testes ergométricos serão realizados no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Provas Funcionais da UNIMEP. Os voluntários desta pesquisa serão submetidos a um teste de esforço físico sub-máximo, máximo ou sintoma limitante (teste ergométrico) e estarão sujeitos aos desconfortos ligados à execução deste, como cansaço, falta de ar, dor no peito, sendo mínima as chances de ocorrerem complicações de difícil controle clínico. Porém, esses riscos serão minimizados, pois o teste será realizado na presença de médico cardiologista e de uma equipe com experiência em intercorrências clínicas cardiovasculares durante atividades de esforço.

Todos os voluntários têm a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou dúvida a cerca dos procedimentos, riscos e benefícios e outros relacionados com a pesquisa. Tem ainda a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga penalização ou prejuízo algum.

Os voluntários serão assegurados de que não serão identificados e que será mantido o caráter confidencial de todas as informações obtidas durante as avaliações laboratoriais que serão mantidas em sigilo e não poderão ser consultadas por pessoas leigas, sem a autorização dos mesmos. As informações assim obtidas, no entanto, poderão ser usadas para fins de pesquisa científica, desde que a privacidade seja sempre resguardada.

Em caso de os voluntários sofrerem algum dano causado pela pesquisa, receberá tratamento médico e indenização por parte dos investigadores envolvidos na pesquisa.

Com relação aos gastos às despesas dos passes de transporte coletivo, os voluntários serão ressarcidos com o valor correspondente.

Após ler e ter recebido informações e esclarecimentos sobre todos os procedimentos envolvidos na pesquisa e ciente dos meus direitos acima relacionados, voluntariamente

eu, _____, nascido em _____/_____/_____, portador do RG nº _____, residente em _____ nº _____, bairro _____, CEP _____, Cidade _____, fone () _____, concordo em

participar deste programa científico nos termos do projeto de pesquisa proposto pelo Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e de Provas Funcionais da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Metodista de Piracicaba - SP.

Piracicaba, _____ de _____ de 20 ____ .

<p>Voluntário:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Data:</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
--

<p>Pesquisador:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Data:</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

APÊNDICE II

DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES

Tabela 6 – Dados da coronariografia e medicações dos voluntários do grupo DAC+CB (n=17)

Voluntários	CORONARIOGRAFIA	MEDICAÇÕES
AB	DAC com obstrução importante da artéria descendente anterior (80% na transição médio-distal), e do 1º Ramo Marginal Esquerdo (80%) e discreta obstrução na artéria coronária direita (30%).	Selozok 100mg; AAS 100mg; Ancorom 200mg; Diovan HCT 80mg; Metformina 850mg; Omeprazol 40mg; Sinvastatina 40mg; Tiamina 300mg.
ACN	DAC com obstrução importante de artéria descendente anterior (90% no 1/3 médio) e obstrução discreta da artéria circunflexa esquerda (30% no 1/3 médio).	Atenolol 25mg; AAS 100mg; Clopidogrel 75mg; Enalapril 5mg, Espironolactani 25mg, Omeprazol 20mg, Sinvastatina 20mg.
BJV	DAC com obstrução importante de artéria descendente anterior (85% no 1/3 proximal).	Atenolol 50mg; Metformina 850mg; Higroton 25mg; AAS 100mg.
BOZ	DAC com obstrução importante de artéria descendente anterior (70% no 1/3 médio) e obstrução moderada de artéria coronária direita (50%).	AAS 200mg; Lopigrel/Palgregel 75mg; Omeprazol 20mg; Selozok 100mg; Sinvastatina 40mg; Sustrate 20mg.
EMB	DAC com obstrução importante de artéria coronária direita (80% no óstio).	Selozok 50mg; Clopidogrel 75mg.
GD	DAC com obstrução importante de artéria descendente anterior (65% no 1/3 proximal), obstrução moderada de artéria circunflexa esquerda (50% no óstio), 1º Ramo marginal esquerdo (50% no 1/3 proximal, 1º e 2º ramos diagonalis (50% e 60% no óstio, respectivamente).	AAS 100mg; Clopidogrel 75 mg; Ranitidina 300 mg; Selozok 100 mg; Zetsim 10+20mg.

continua

continuação

Voluntários	CORONARIOGRAFIA	MEDICAÇÕES
JBFF	DAC com oclusão (100%) de artéria coronária direita. Obstrução importante de artéria descendente anterior (80% no 1/3 médio) e 1º ramo marginal esquerdo (85% no 1/3 médio).	AAS 200mg; Atenolol 25mg; Clopidogrel 20mg; Sinvastatina 20mg; Sustrate 30mg.
JCC	DAC com obstrução importante de artéria descendente anterior (90% no 1/3 distal) e artéria coronária direita (70% no óstio), e discreta de 1º Ramo marginal esquerdo (30% no 1/3 médio).	AAS 100mg; Ancoron 200mg; Clopidogrel 75mg; Crestor 100mg; Diovan 80 + 12,5mg; Omeprazol 20mg; Selozok 25mg; Sinvastatina 40mg.
JJN	DAC com obstrução importante da artéria coronária direita (95% no 1/3 médio), obstrução moderada da artéria descendente anterior (50% no 1/3 médio), e artéria circunflexa esquerda (50% no 1/3 proximal).	Cloridatro de ranitidina 300mg; Plagrel 75mg; AAS 200mg; Sinvastatina 20mg; Enalapril 20mg; Atenolol 50mg; Crestor 100mg; Noripurum 100mg.
JLS	DAC com oclusão da artéria coronária direita (100% no 1/3 médio), artéria descendente anterior com obstrução moderada (60% no 1/3 proximal); ramo diagonal com lesão severa (70% no 1/3 médio), e artéria circunflexa esquerda com obstrução moderada (50% no 1/3 proximal).	Enalapril 20mg; Selozok 50mg; AAS 100mg; Sinvastatina 20mg; Liplless 100mg; Sustrate 30 mg; Ranitidina 300mg.
JMS	DAC com obstrução moderada de 1º ramo diagonal (50% no 1/3 proximal) e obstrução discreta de artéria descendente anterior (30% no 1/3 médio).	Enalapril 10 mg; Karsil 12,5mg; Digoxina 0,25mg; espironolactona 25 mg; Selozok 25mg.

continua

conclusão

Voluntários	CORONARIOGRAFIA	MEDICAÇÕES
JRC	DAC com obstrução importante de artéria descendente anterior (80% no 1/3 médio) e obstrução moderada de artéria circunflexa esquerda (50%).	AAS 100mg; Atenolol 50mg; Enalapril 10mg; Plavix 75mg; Sinvastatina 20mg; Sustrate 10mg.
JSB	DAC com obstrução importante de artéria descendente anterior (70% no 1/3 médio), e 1º e 2º Ramo Diagonais (ambos com 75% no óstio).	Proloba 200mg; Omeprazol 40mg; Micardis HCT 80/12,5 mg; AAS 200mg; Clopidogrel 75mg; Angiopress 50mg; Sinvastatina 40mg.
MG	DAC com oclusão de artéria coronária direita (100%) e obstrução moderada da artéria descendente anterior (50% no 1/3 médio).	AAS 100mg; Atenolol 50mg; Ezetemiba 10mg; Sinvastatina 20mg.
PJOF	DAC com obstrução importante de artéria descendente anterior (80% no 1/3 médio), 1º Ramo Marginal esquerdo (70% no óstio) e ramo diagonalis (70% no 1/3 médio).	AAS 100mg; Amlopidina 50mg; Atenolol 25mg; Hidroclorotiazida 20mg; Losartana 100mg; Sinvastatina 40mg.
PJS	DAC com oclusão de artéria descendente anterior (100%).	AAS 100mg; Atenolol 12,5mg; Sinvastatina 20mg; Sustrate 10mg.
WLB	DAC com obstrução moderada de 1º Ramo diagonal (50% no óstio) e de Artéria Coronária Direita (50% no 1/3 proximal).	AAS 100mg; Crestor 10mg; Iscover 75mg; Selozok 50mg; Vastorel 95 mg.

Tabela 7 – Dados da coronariografia e medicações dos voluntários do grupo DAC+SB (n=17)

Voluntários	CORONARIOGRAFIA	MEDICAÇÕES
ALS	DAC com obstrução moderada de artéria descendente anterior (50% no 1/3 médio).	Losartan 50mg; Liptor 20mg; Metformina 850mg. glimasil 2mg; Hidroclorotiazida 12,5mg.
ARC	DAC com obstrução importante de artéria coronária direita (75% no 1/3 médio).	AAS 100mg;
DG	DAC com oclusão da artéria coronária direita (100% no 1/3 proximal) e artéria descendente anterior (100% no 1/3 proximal). Obstrução importante da artéria circunflexa esquerda (80% 1/3 distal), e no ramo diagonal direito (70% no óstio).	Diurisa 20 mg; Somalgin 25 mg; Balcor 50 mg; Sinvastatina 40 mg.
ED	DAC com sub-occlusão de artéria coronária direita (98% no 1/3 proximal), com obstrução importante de artéria descendente anterior (85% no 1/3 médio).	AAS 100mg; Aradois 100mg.
FOMH	DAC com oclusão de artéria coronária direita (100% no 1/3 distal), artéria descendente anterior (100% no 1/3 proximal), obstrução importante de artéria circunflexa esquerda (90% no 1/3 proximal) e de 2º Ramo marginal esquerdo (80% no 1/3 proximal).	AAS 100 mg; Lipitor 10 mg.
JL	DAC com obstrução moderada da artéria descendente anterior (50% no 1/3 médio).	AAS 100mg; Enalapril 10mg.
LNMB	DAC com obstrução moderada de artéria descendente anterior (50-60% no 1/3 médio).	AAS 100mg; Sinvastatina 20mg.
LRV	DAC com obstrução severa de artéria coronária direita (75% no 1/3 proximal) e ramo marginal direito (50% no óstio).	AAS 100mg; Micardis 80mg; Monocordil 20mg.

continua

continuação

Voluntários	CORONARIOGRAFIA	MEDICAÇÕES
MF	DAC com oclusão da artéria coronária direita (100% no óstio). Obstrução da artéria descendente anterior (70% no 1/3 proximal). Obstrução do 1º ramo diagonal com lesão localizada e múltipla sendo a maior de 85% no 1/3 médio. Obstrução do 1º ramo marginal esquerdo (85 % no ostio) e do 2º ramo marginal esquerdo (80% no 1/3 proximal).	Diovan – HCT 160+12,5mg; Ancoron 200mg; AAS 100mg; Liptor 20mg; Denatem 15mg; Aldactone 25mg.
MFV	DAC com obstrução importante de ramo marginal direito (75% no 1/3 médio); obstrução moderada de artéria descendente anterior (50% no óstio), ramo diagonalis (50% no óstio).	AAS 100mg; Diamicron MR 30mg; Enalapril 20mg; Metiformina 850mg; Ranitidina 300mg; Sinvastatina 40mg.
NN	DAC com obstrução importante de artéria descendente anterior (85% no 1/3 proximal), artéria coronária direita (70% no 1/3 proximal), 1º Ramo Diagonal (80% no óstio) e obstrução moderada de artéria circunflexa esquerda (60% no 1/3 médio).	Aprozide 150/12,5mg; clopidogrel 75mg; Glimepirida 2mg; metformina 850mg; sinvastatina 10mg; omeprazol 20mg.
OBC	DAC com artéria coronária direita com lesão severa (70% no terço proximal). Coronária descendente anterior esquerda ocluída (no terço proximal). O 2º ramo marginal esquerdo encontra-se ocluído. Artéria circunflexa com lesão moderada (40% no 1/3 proximal).	AAS 200mg; Clopidogrel 75mg.

continua

conclusão

Voluntários	CORONARIOGRAFIA	MEDICAÇÕES
OM	DAC com obstrução importante de artéria descendente anterior (75% no 1/3 distal) e 1º ramo diagonal (70% no 1/3 distal); obstrução moderada de artéria coronária direita (60% no 1/3 distal).	AAS 100mg; Lipitor 10mg; Vastarel 20 mg.
OS	DAC com oclusão de artéria descendente anterior (100% no 1/3 médio).	AAS 100mg; Enalapril 20mg; Higroton 12,5 mg.
PN	DAC com obstrução moderada de artéria coronária direita (50% no 1/3 médio) e importante obstrução de ramo diagonalis (70% no óstio).	Metiformina 850mg; Amlopidina 20mg; Enalapril 40mg; Hidroclorotiazida 25mg.
RM	DAC com obstrução importante de artéria descendente anterior (80% no 1/3 proximal), 1º Ramo marginal (85% no 1/3 proximal).	Liptor 10mg; Benicar 40mg; AAS 100mg; Cropivic 75mg.
WJT	DAC com obstrução importante de artéria descendente anterior (70% no 1/3 médio), 1º ramo diagonal (70% no 1/3 proximal) e 1º ramo marginal esquerdo (80% no 1/3 proximal)	AAS 100mg; Clinfar 20mg.

Tabela 8 – Dados da coronariografia e medicações dos voluntários do grupo DAC-SB (n=17)

Voluntários	CORONARIOGRAFIA	MEDICAÇÕES
ACM	DAC com obstrução leve de artéria descendente anterior (40% no 1/3 médio) e de ramo marginal direito (20% no 1/3 médio).	Benicar 40mg; Higroton 25mg.
AM	DAC com obstrução leve de artéria descendente anterior (30% no 1/3 médio).	Diovan HCT 80 mg.
AO	DAC com obstrução leve de artéria descendente anterior (35% no 1/3 médio) e de ramo marginal direito (20% no 1/3 proximal).	Sinvastatina 40mg.
ARN	DAC com obstrução leve de artéria coronária direita (30% no 1/3 proximal).	Nenhuma.
AW	DAC com obstrução leve de artéria descendente anterior (40% no óstio).	Micardis 80mg.
BPM	DAC com obstrução leve de artéria descendente anterior (35% no 1/3 proximal) e artéria coronária direita (20% no óstio).	Micardis 80mg.
CT	DAC com obstrução leve de artéria descendente anterior (30% no 1/3 médio) e de ramo marginal esquerdo (30% no 1/3 médio).	Nenhuma.
DFS	DAC com obstrução leve de artéria descendente anterior (30% no 1/3 proximal).	Nenhuma.
GMS	DAC com obstrução leve de artéria descendente anterior (20% no óstio).	Nenhuma.
JHB	DAC com obstrução leve de artéria coronária direita (40% no 1/3 médio).	Nenhuma.
LAB	DAC com obstrução leve de artéria descendente anterior (35% no 1/3 médio) e de ramo marginal esquerdo (20% no 1/3 proximal).	Nenhuma.
MAC	DAC com obstrução leve de artéria descendente anterior (30% no 1/3 médio).	Sinvastatina 40mg.
MSC	DAC com obstrução leve de artéria descendente anterior (20% no 1/3 proximal).	Nenhuma.
PJS	DAC com obstrução leve de artéria coronária direita (30% no 1/3 proximal).	Micardis HCT 40/12,5 mg

continua

conclusão

Voluntários	CORONARIOGRAFIA	MEDICAÇÕES
RCB	DAC com obstrução leve de artéria descendente anterior (30% no óstio).	Enalapril 10mg.
SAF	DAC com obstrução leve artéria coronária direita (25% no 1/3 médio).	AAS 100mg; Clopidogrel 75mg; Monocordil 20mg.
VPM	DAC com obstrução leve artéria coronária direita (40% no 1/3 proximal).	AAS 100mg.