



UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

Efeito da reabilitação cardíaca sobre a modulação autonômica da
frequência cardíaca e a concentração plasmática da proteína C-reativa em
pacientes com doença arterial coronariana e/ou fatores de risco

Roberta Fernanda Lopes de Paula

2012

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ROBERTA FERNANDA LOPES DE PAULA

EFEITO DA REABILITAÇÃO CARDÍACA
SOBRE A MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA E A
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DA
PROTEÍNA C- REATIVA EM PACIENTES COM
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E/OU
FATORES DE RISCO

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: Prof^a Dr^a Ester da Silva

PIRACICABA
2012

Ficha Catalográfica

Paula, Roberta Fernanda Lopes de

Efeito da reabilitação cardíaca sobre a modulação autonômica e a concentração plasmática da proteína C-reativa em pacientes com doença arterial coronariana e/ou fatores de risco / Roberta Fernanda Lopes de Paula. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2012.

65 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) – Universidade Metodista de Piracicaba, Faculdade de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Fisioterapia, Piracicaba, 2012.

Orientador: Ester da Silva

Inclui Bibliografia

1. Doença das coronárias. 2. Exercício. 3. Proteína C-reativa. I. Silva, Ester da. II. Universidade Metodista de Piracicaba. III. Título.


CDU 615.8

Os membros da Banca Examinadora da Defesa de Dissertação de Mestrado de **ROBERTA FERNANDA LOPES DE PAULA** apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, em Sessão Pública realizada em AOs doze dias dias do mês de dezembro de 2012, consideraram o(a) candidato(a) aprovado(a).


BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dra. Ester de Silva - UNIMEP



Profa. Dra. Marlene Aparecida Moreno - UNIMEP



Profa. Dra. Vera Lúcia dos Santos Alves - FCMSCSP

Dedico este trabalho com muito amor aos meus queridos pais Neliton de Paula e Teresa Maria Rodrigues Lopes de Paula, por todo amor, carinho, amizade, apoio e incentivo. Sem vocês esta conquista não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, mestre da minha vida, que sempre esteve à frente de tudo, me guiando nesta jornada, confortando e me carregando quando não havia mais forças.

Aos meus pais Neliton de Paula e Teresa Maria Rodrigues Lopes de Paula, pelo amor incondicional, carinho, confiança, incentivo e apoio, sem vocês esta vitória não teria sentido, obrigada pela paciência e luta para a realização deste sonho.

Aos meus irmãos João Fernando Lopes de Paula e Elisandre Teresa Lopes de Paula Santos, que sempre estiveram ao meu lado, obrigada pelo amor, pela alegria de todos os dias e por esta amizade infinita.

A minha sobrinha Antonella de Paula Santos, te amo mais que tudo, mesmo estando ausente e perdendo algumas fases do seu desenvolvimento, obrigada linda pelo seu abraço carinhoso, pelo seu amor puro e verdadeiro, a tia te ama demais.

Aos meus cunhados, Mauricio dos Santos e Nayla Fernandes, que fizeram completa esta família, obrigada pela amizade, por todos os momentos de descontração e amor de vocês.

À professora Ester da Silva, que me acolheu em seu laboratório por 3 anos e com seu conhecimento e sabedoria me ensinou, me guiou e me incentivou, sempre com muita paciência e atenção. Por seus ensinamentos e oportunidade meu eterno agradecimento.

À professora Marlene Aparecida Moreno, mais que uma professora, uma grande amiga, obrigada pelo carinho, pelo apoio, incentivo e todos os ensinamentos, obrigada por sempre estar presente na minha vida.

À Nayara Yamada Tamburus, minha irmã, parceira e melhor amiga, obrigada pela amizade sincera, apoio incondicional, pelas incontáveis ajudas, pelos sábios conselhos, pelas palavras de carinho e incentivo, pelas risadas e pelos inúmeros momentos compartilhados nesta caminhada.

À Vandeni Clarice Kunz, pela grande contribuição no início e desenvolvimento do projeto. Obrigada por acreditar em mim, pelo incentivo e amizade durante estes três anos de caminhada.

À professora Vera Lúcia dos Santos Alves, obrigada pelas contribuições na primeira versão deste trabalho.

Aos grandes amigos do laboratório Daiane Cristina Christofolletti, Antonio Roberto Zamuner, Carolina Pieroni Andrade, Meire Forti, Elie Fiogbé, Mariana Rodrigues Salviati, Tarcisio Augusto Gonçalves Nery, que passam a ser amigos para toda a vida, obrigada pela amizade, pela paciência, pelo companheirismo, pelas alegrias que juntos vivenciamos.

Aos amigos do Mestrado Raphael, Leticia e Viviane que juntos passamos por muitos momentos e juntos vencemos. É muito bom ter o carinho e a amizade de vocês, vou levar pra vida inteira, muito obrigada por tudo.

Aos voluntários que fizeram parte da minha história, e contribuíram para a realização deste trabalho, sem vocês ele não teria sido concretizado. Muito obrigada.

A todos que participaram de forma direta e indireta para a realização deste trabalho "MUITO OBRIGADA".

RESUMO

Objetivo: investigar o efeito da reabilitação cardíaca (RC) sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) e a concentração plasmática da proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), bem como a relação entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e PCR-us em homens com doença arterial coronariana (DAC) e/ou com fatores de risco (FR). **Métodos:** Trinta e cinco homens (idade $58 \pm 6,71$ anos), divididos em quatro grupos: dois grupos RC (GDAC-RC (n= 12) e, GFR-RC (n= 8) dois grupos controle (GDAC-C (n= 8) e GFR-C (n=7)). Todos os voluntários foram submetidos ao teste de exercício cardiopulmonar (TECP), registro da frequência cardíaca (FC) e dos intervalos R-R (iR-R) na postura supina, durante 15 minutos em repouso, e dosagem da concentração plasmática da PCR-us, realizados antes e após a RC. As intensidades do exercício aeróbio foram baseadas nas potências de 70%, 80%, 100% e 110% Watts no nível do limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) obtido no TECP. A VFC foi analisada a partir da entropia de Shannon, entropia condicional e análise simbólica dos padrões 0V% (modulação simpática) e 2VD% (modulação parassimpática). **Resultados:** Em ambos os GRC houve redução da FC, da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), do padrão 0V% e da PCR-us ($p < 0,05$) e aumento do padrão 2VD% ($p < 0,05$). Além disso, o GFR-RC apresentou maior redução do padrão 0V% e da PCR-us em relação ao GDAC-RC ($p < 0,05$). Enquanto o GDAC-RC apresentou maior redução da FC em relação ao GFR-RC. Os GC apresentaram redução da VFC e aumento da PCR-us. A correlação entre os padrões 2VD% e 0V% com a PCR-us foram: $r = -0,97$ ($p < 0,001$) e $r = 0,80$ ($p < 0,001$), respectivamente. **Conclusão:** Os resultados mostram que o treinamento físico aeróbio (TFA) em intensidades próximas ao LAV foi eficiente para promover adaptações das variáveis cardiovasculares, da modulação autonômica da FC associada a redução da concentração plasmática da PCR-us. Esse tipo de protocolo pode ser útil para a concepção de programas de RC suficientes para reverter os riscos de eventos cardiovasculares e fornece informações que podem ser úteis para prescrições de exercícios para pacientes com e sem doença cardíaca estabelecida.

Palavras-chave: Doença das Coronárias, Exercício, Proteína C-Reativa, Frequência Cardíaca.

ABSTRACT

Objective: to investigate the effect of cardiac rehabilitation (CR) on autonomic modulation of heart rate and plasma concentration of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in men with coronary artery disease (CAD) and/or risk factors (RF), as well as the relationship between indices of heart rate variability (HRV) and hs-CRP. **Methods:** Thirty-five men (age 58 ± 6.71) divided into two groups: cardiac rehabilitation group (CRG) (n=20) and control group (CG) (n=15). The cardiac rehabilitation group was divided into two subgroups: CAD-CRG (n=12) and RF-CRG (n=8), and control groups was divided into two subgroups: CAD-CG (n=8) and RF-CG (n=7). The both groups were submitted the cardiopulmonary exercise test (CPET), the data collection of heart rate (HR) and R-R (iR-R) intervals in the supine position during 15 minutes of resting, and the measurement of hs-CRP levels were carried out, before and after the CR. The aerobic exercise intensities corresponded to power outputs of 70%, 80%, 100%, and 110% (Watts) of the ventilatory anaerobic threshold (VAT) of the CPET. HRV indices were analyzed from the Shannon entropy, conditional entropy and analysis symbolic patterns 0V% (sympathetic modulation) and 2ULV% (parasympathetic modulation). **Results:** In both CR groups there was a decrease of the blood pressure systolic (BPS), blood pressure diastolic (BPD), 0V% pattern and hs-CRP ($p < 0.05$), and an increase of the 2ULV% pattern ($p < 0.05$). However, the RF-CRG showed a larger decrease of the 0V% in relation to the CAD-CRG ($p < 0.05$). While the CAD-CRG showed larger decrease of the HR in relation to the RF-CRG. The control groups (CG) showed a decrease of HRV and an increase of hs-CRP. The correlations of the 2ULV% and 0V% patterns with hs-CRP were: $r = -0.75$ ($p < 0.0001$) and $r = 0.80$ ($p < 0.0001$), respectively. **Conclusion:** The results show that aerobic physical training (APT) at intensities close to the VAT was to promote efficient adaptations of the cardiovascular variables, autonomic modulation of HR associated with reduced plasma concentration of hs-CRP. This type of protocol can be useful for the design of programs of CR sufficient to reverse the risk of cardiovascular events and provides information that may be useful for exercise prescriptions for patients with and without heart disease established.

Key words: Coronary Disease, Exercise, C - Reactive Protein, Heart Rate.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVO	15
3	MATERIAL E MÉTODOS	16
3.1	Desenho do estudo e aspectos éticos	16
3.2	Casuística	16
3.3	Procedimentos experimentais	22
3.4	Exames bioquímicos de sangue	22
3.5	Teste de exercício cardiopulmonar submáximo	22
3.6	Captação da frequência cardíaca e dos intervalos R-R	26
3.7	Análise não linear da variabilidade da frequência cardíaca	28
3.8	Análise simbólica	28
3.9	Entropia de Shannon e entropia condicional	31
3.10	Programa de reabilitação cardíaca	33
3.11	Análise estatística	39
4	RESULTADOS	40
4.1	Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca	40
4.2	Proteína C-reativa	40
4.3	Índices da variabilidade da frequência cardíaca	42
4.4	Análise de covariância (ANCOVA) e regressão linear	45
4.5	Correlações entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca e a proteína C-reativa	47
5	DISCUSSÃO	49
6	CONCLUSÃO	55

CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
REFERÊNCIAS	57
ANEXO I	63
APÊNDICE	64

1. INTRODUÇÃO

Diante de disfunções cardiovasculares, tem sido demonstrado que a concentração plasmática de marcadores inflamatórios encontra-se elevada, em particular a da proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), que está associada à predição de risco de eventos cardiovasculares (Haarala et al., 2011). Na doença arterial coronariana (DAC), a concentração elevada da PCR-us está presente desde o início da disfunção endotelial até a ruptura da placa aterosclerótica (Libby et al. 2005), e está relacionada à angina instável, infarto do miocárdio não fatal recorrente, e eventos coronarianos fatais (Haim et al., 2007). Em associação à concentração elevada da PCR-us, os pacientes com DAC apresentam alterações na modulação autonômica da frequência cardíaca (FC), que também está associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares e a progressão da DAC (Tsuji et al., 1996, von-Känel et al., 2011). Haensel et al. (2008) referem existir relação entre o aumento da PCR-us e o decréscimo da modulação vagal da frequência cardíaca (FC).

A integração do controle endógeno da PCR com o sistema nervoso autonômico não está bem esclarecida. A literatura relata que este pode se dar através da conexão entre os sistemas nervoso central, imunológico, o nervo vago e a via anti-inflamatória colinérgica. A estimulação das fibras aferentes do nervo vago leva à liberação de acetilcolina, a qual irá inibir a produção de citocinas inflamatórias, promovendo o efeito anti-inflamatório (Tracey, 2002).

Dentre os programas de reabilitação cardíaca (RC) no tratamento da DAC, tem sido proposto o treinamento físico aeróbio (TFA), pelos seus inúmeros benefícios na prevenção e redução dos riscos de eventos cardiovasculares e na melhora da expectativa de vida, marcada pela redução de morbidade e de

mortalidade (Boulay et al., 2004). No entanto, são escassas as informações dos efeitos da RC sobre a complexidade da regulação cardiovascular, principalmente em relação à modulação autonômica da FC avaliada por métodos não lineares.

Tendo em vista a complexidade da integração do sistema fisiológico (por exemplo, vias respiratórias, cardiovasculares, neuroendócrino, imunológico e metabólico), estudos recentes apontam que a partir da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) por métodos não lineares podem-se obter informações mais precisas da complexidade da regulação da função cardiovascular, na saúde e na doença, sem a necessidade de se introduzir exames clínicos altamente sofisticados adicionais (Porta et al., 2001; Guzzetti et al., 2005).

Neste sentido, a hipótese do presente estudo é que a RC promove aumento da VFC, que é atribuído ao aumento da modulação parassimpática e a redução da modulação simpática da FC, as quais estão associadas à redução da concentração plasmática da PCR-us.

2. OBJETIVO

Investigar o efeito da RC sobre a modulação autonômica da FC e a concentração plasmática da PCR-us, bem como avaliar a associação entre os índices da VFC e PCR-us, em homens com DAC e/ou fatores de risco para DAC.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo e aspectos éticos

O estudo foi delineado como ensaio clínico longitudinal, com amostras alocadas por conveniência.

O estudo atendeu às normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, SP, Brasil sob o protocolo nº 34/12 (Anexo I) e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da participação no estudo (Apêndice I).

3.2. Casuística

O cálculo amostral foi realizado por meio do aplicativo GraphPad StateMate versão 1.01i 1998, com intervalo de confiança de 95% e Power de 80%. O parâmetro utilizado foram as médias e desvio padrão dos índices não lineares da VFC do estudo de Kunz *et al.*, 2011. Foi sugerido o número de sete voluntários por grupo.

Foram triados 132 pacientes do gênero masculino (idade entre 45-70 anos), após exame de angiocoronariografia no Centro de Hemodinâmica do Hospital Santa Isabel (Emcor). Os pacientes com diagnóstico de DAC (obstrução coronariana >50% em uma ou mais artérias) (n= 64) foram submetidos à revascularização cirúrgica ou percutânea (angioplastia), enquanto que os pacientes (n= 68), com obstrução coronariana <50%, receberam somente tratamento clínico para controle dos fatores de risco. Para inclusão no estudo, foram considerados os seguintes critérios: infarto agudo do miocárdio (> 6 meses) (Bigger *et al.*, 1991); cirurgia de reperfusão coronariana > 3 meses (segundo

critério clínico); nível de atividade física semanal, classificado como sedentário ou irregularmente ativo, verificada por meio do International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), versão 6 (Pardini et al., 2001), história familiar de doença cardíaca (Lewington et al., 2002); obesidade (índice de massa corpórea (IMC) entre 30 e 35 kg/m²) (Calle et al., 1999); tabagismo (fumar pelo menos 1 cigarro por dia e/ou aqueles que pararam de fumar há menos de 2 anos (Iglesias et al., 2007); etilismo, (ingerir mais de 182 g de álcool por semana (Gaziano e Hennekens, 1995), história de pressão arterial sistêmica (HAS) até estágio 1 (<159/99 mmHg) (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2010), dislipidemias (IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose), diabetes *mellitus* (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009).

Os pacientes foram submetidos às seguintes avaliações: anamnese completa, hábitos de vida diários, inspeção postural, aferição da pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD), da massa corporal (kg), da estatura (cm) e cálculo do IMC (kg/m²). Além disso, todos os pacientes realizaram inicialmente o teste ergométrico clínico máximo, o qual foi realizado após três meses dos procedimentos clínicos e estabilização do quadro, de acordo com encaminhamento médico. Este teste foi realizado com o objetivo de avaliar as variáveis cardiovasculares e hemodinâmicas para estratificar o risco cardiovascular (Buchler, Ferraz e Meneghelo, 1996). Os pacientes que apresentaram alterações clínicas, hemodinâmicas e/ou eletrocardiográficas, que contraindicasse sua participação no estudo foram excluídos.

Com base nos critérios de inclusão e exclusão, 37 homens foram incluídos neste estudo, dos quais 22 aceitaram integrar o programa de RC, porém

2 desistiram na fase inicial, assim o grupo RC foi constituído por 20 pacientes, divididos em 2 grupos: o grupo DAC-RC, que consistiu em 12 pacientes com DAC obstrução $\geq 50\%$ e fatores de risco associados (GDAC-RC), e o grupo fator de risco (GFR-RC), que consistiu em 8 pacientes com três ou mais fatores de risco (FR) para DAC (GFR-RC); este grupo foi submetido a 16 semanas de RC. Os grupos controles consistiram de 15 pacientes, sendo 8 pacientes com DAC (GDAC-C) e 7 pacientes com fatores de risco FR (GFR-C), os quais receberam somente tratamentos clínicos (Figura 1).

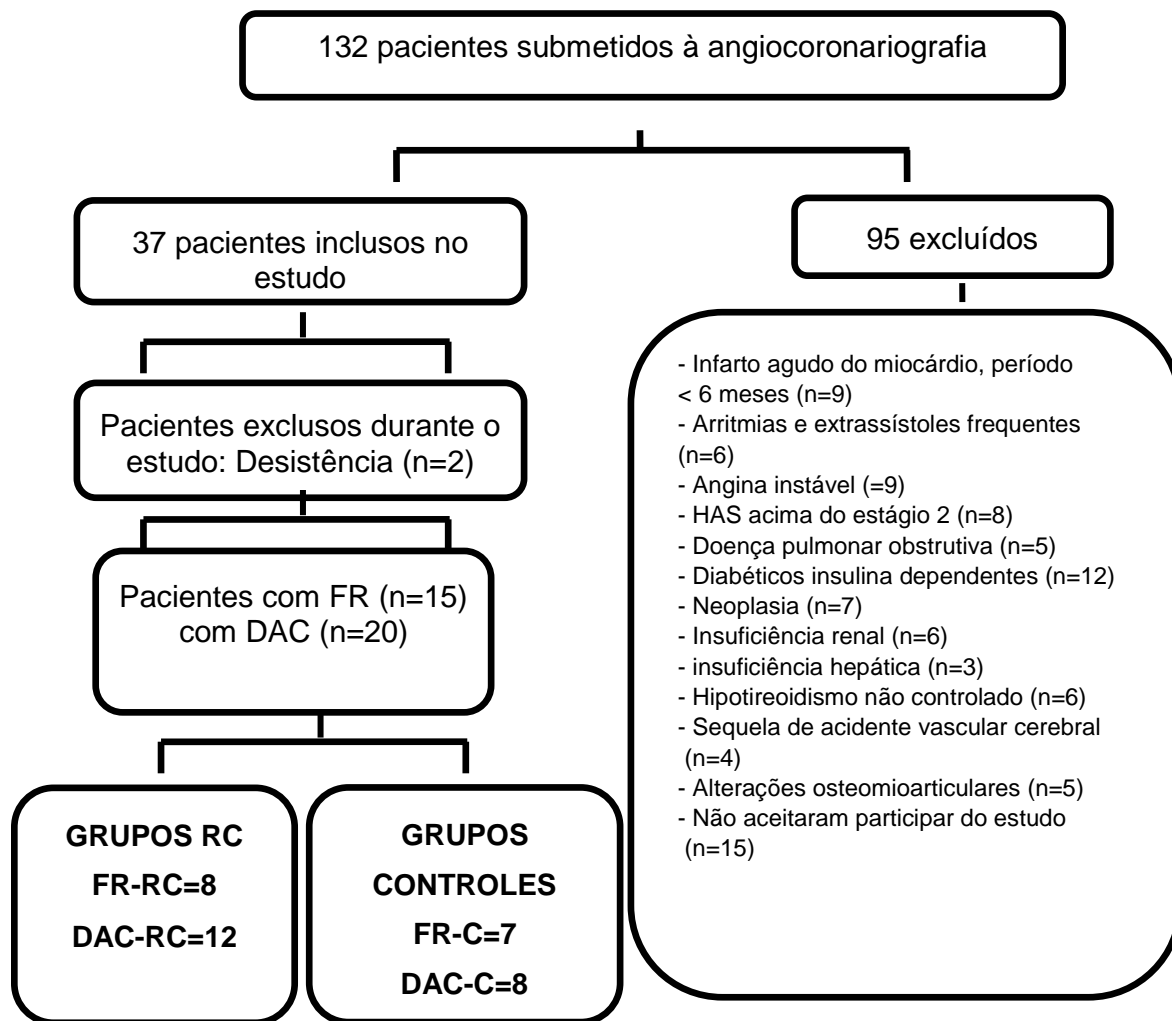


Figura 1: Fluxograma representativo do processo de triagem dos voluntários.

As características basais, clínicas, medicamentos em uso e os fatores de risco da amostra estão apresentados na Tabela 1. Os grupos selecionados foram submetidos às mesmas avaliações como: exames bioquímicos de sangue em jejum de 12 horas (glicemia, triglicérides, colesterol total (C-TOTAL), HDL, LDL, PCR-us, captação da frequência cardíaca (FC) e dos intervalos R-R (iR-R) e ao TECP antes e após as 16 semanas). As alterações nos exames bioquímicos consideradas foram: concentração plasmática elevada de C-TOTAL (>200mg/dL), de LDL (>100mg/dL), de triglicérides (>200mg/dL), ou concentrações reduzidas de HDL (<40mg/dL) (IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2007); nível de glicemia de jejum > 126mg/dL (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009).

Tabela 1. Características clínicas e antropométricas dos grupos reabilitação cardíaca e controle

Variáveis	Reabilitação cardíaca (RC)		Controle(C)	
	GDAC (n=12)	GFR (n=8)	GDAC (n=8)	GFR (n=7)
Idade (anos)	57,08±7,70	59,50±4,17	60,50±6,82	55,71±7,30
Estatura, (m)	169,25±8,02	170,63±8,75	171,50±10,57	169,00±4,97
Massa corporal(kg)	85,48±17,74	77,94±12,71	83,69±15,19	77,57±13,28
IMC (kg/m ²)	29,73±5,31	26,66±2,37	27,20±4,47	27,79±3,27
Características clínicas - nº pacientes (%)				
Infarto do miocárdio	5(33%)	0(0%)	2(25%)	0(0%)
Revascularização do miocárdio	5(42%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Cirurgia de reperfusão	7(58%)	0(0%)	8(100%)	0(0%)
Exames bioquímicos				
Triglicérides (mg/dL)	111,50±24,46	108,63±21,23	106,87±21,56	108,14±42,06
Colesterol total (mg/dL)	176,00±45,76	179,00±52,94	175,93±22,42	157,00±22,74
Glicemia (mg/dL)	100,58±13,21	94,38±8,03	93,14±9,54	93,00±9,09
HDL (mg/dL)	40,42±10,68	49,75±21,51	40,06±8,99	36,29±11,76
LDL (mg/dL)	103,57±36,06	97,73±33,26	102,83±28,15	97,03±14,57
Medicação - nº pacientes (%)				
Betabloqueadores	7(58%)	3(37%)	5(62%)	4(57%)
Inibidores da ECA	7(58%)	2(25%)	4(50%)	5(71%)
Hipolipemiantes	10(83%)	3(37%)	6(75%)	2(28%)
Diuréticos	3(25%)	1(12%)	2(25%)	2(28%)
Antiplaquetários	11(91%)	4(50%)	7(87%)	4(57%)
Fator de risco - nº, pacientes (%)				
Tabagismo	3(25%)	1(12%)	1(12%)	3(42%)
Etilismo (168 g/ou 21 unidades/dia)	6(50%)	4(50%)	4(50%)	5(71%)
Sedentarismo (IPAQ)	12(100%)	8(100%)	8(100%)	7(100%)
História familiar para DAC	11(91%)	7(87%)	6(75%)	6(85%)
História de dislipidemia	10(83%)	4(50%)	7(87%)	2(28%)
História de hipertensão (140/90 mmHg)	8(66%)	4(50%)	5(62%)	5(71%)
História de obesidade (IMC ≥ 30 kg/m ²)	6(50%)	0(0%)	1(12%)	2(28%)

GDAC= grupo doença arterial coronariana; GFR= grupo fator de risco; IMC= índice de massa corporal; HDL= lipoproteína de alta densidade; LDL=lipoproteína de baixa densidade; IPAQ= questionário internacional de atividade física; ECA= enzima conversora de angiotensina II. Valores apresentados em média e desvio padrão ou número de pacientes e percentuais.

Fonte: Laboratório de pesquisa em fisioterapia cardiovascular e de provas funcionais;
Laboratório CEMIM

3.3. Procedimentos Experimentais

Todos os procedimentos experimentais foram realizados no período da manhã, a fim de minimizar as influências circadianas. A temperatura da sala de experimentos foi mantida a 22°C com umidade relativa do ar entre 40% e 60% e pressão atmosférica a 746 mmHg. Os indivíduos foram familiarizados com o protocolo experimental e instruídos a abster-se de bebidas estimulantes (por exemplo: café, chá e refrigerantes), bebidas alcoólicas, atividade física extenuante (24 horas antes dos procedimentos) e a realizar uma refeição leve pelo menos 2 horas antes do experimento.

Os sujeitos foram entrevistados e examinados antes do início dos testes a fim de verificar o estado de saúde dos voluntários e se os mesmos tiveram uma boa noite de sono. Após 15 minutos de repouso na posição supina, a pressão arterial (PA) e a FC foram aferidas para verificar se as condições basais dos voluntários eram adequadas para os experimentos.

3.4. Exames bioquímicos de sangue

Amostras de sangue venoso foram coletadas após um jejum de 12 horas para realização dos seguintes exames bioquímicos de sangue: hemograma completo (método automatizado), glicemia e colesterol total, LDL e HDL colesterol (método enzimático clorimétrico automatizado), ácido úrico e triglicérides (método enzimático automatizado), creatinina (método cinético automatizado) e PCR-us (método de nefelometria).

3.5. Teste de exercício cardiopulmonar (TECP) submáximo

O experimento consistiu de um TECP, de exercício físico contínuo do tipo rampa, realizado em cicloergômetro com frenagem eletromagnética (Quinton

Corival 400, Seattle, WA, USA), com a altura do banco regulada para permitir a flexão do joelho de 5 a 10 graus. Os voluntários foram instruídos a não realizarem contração isométrica dos membros superiores, enquanto seguravam o guidão da bicicleta e manter a cadência de pedalada em 60 rpm. O protocolo constituiu de 60s de repouso pré-teste sentado em cicloergômetro, iniciando o exercício com carga livre durante 240s, seguido de incremento de potência/min, calculados individualmente de acordo com a fórmula descrita por Warsserman *et al* (1999), ou seja, incremento de potência/min = $(150 + (6 \times \text{massa corporal kg})) - (\text{estatura cm} - \text{idade anos}) \times n/100$.

O teste foi acompanhado por um médico e sua interrupção foi determinada por um ou mais dos seguintes critérios: FC submáxima, ou um nível de potência acima do LAV ($\text{RER} > 1.0$), ou ainda, por sintoma-limitante. As variáveis potência (W), FC (bpm), ventilação (L/min^{-1}), VO_2 ($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) VO_2 e VCO_2 (L/min^{-1}) foram captadas simultaneamente durante todo o TECP, respiração a respiração, por meio de um sistema de medidas dos gases expirados (CPX/D MedGraphics – Breeze, St. Paul, Minesota, USA) que era calibrado (gases e fluxo) antes de cada teste. Essas variáveis foram posteriormente processadas e calculadas em médias móveis a cada oito ciclos respiratórios para melhor observação da cinética de suas respostas durante o exercício físico. A pressão arterial (PA) e o eletrocardiograma (ECG) foram registrados a cada 2 minutos do teste. A determinação do LAV foi pelo método de análise visual gráfico das respostas das variáveis ventilatórias e metabólicas, realizada por três observadores, com experiência na aplicação dos procedimentos utilizados para esta finalidade. O critério para a quantificação do LAV foi por meio da análise visual no momento em que se observava um aumento desproporcional do VCO_2

em relação ao aumento linear do VO_2 , observado no gráfico do monitor do ergoespirômetro (Higa et al., 2007; Crescencio et al., 2003) (Figura 2).

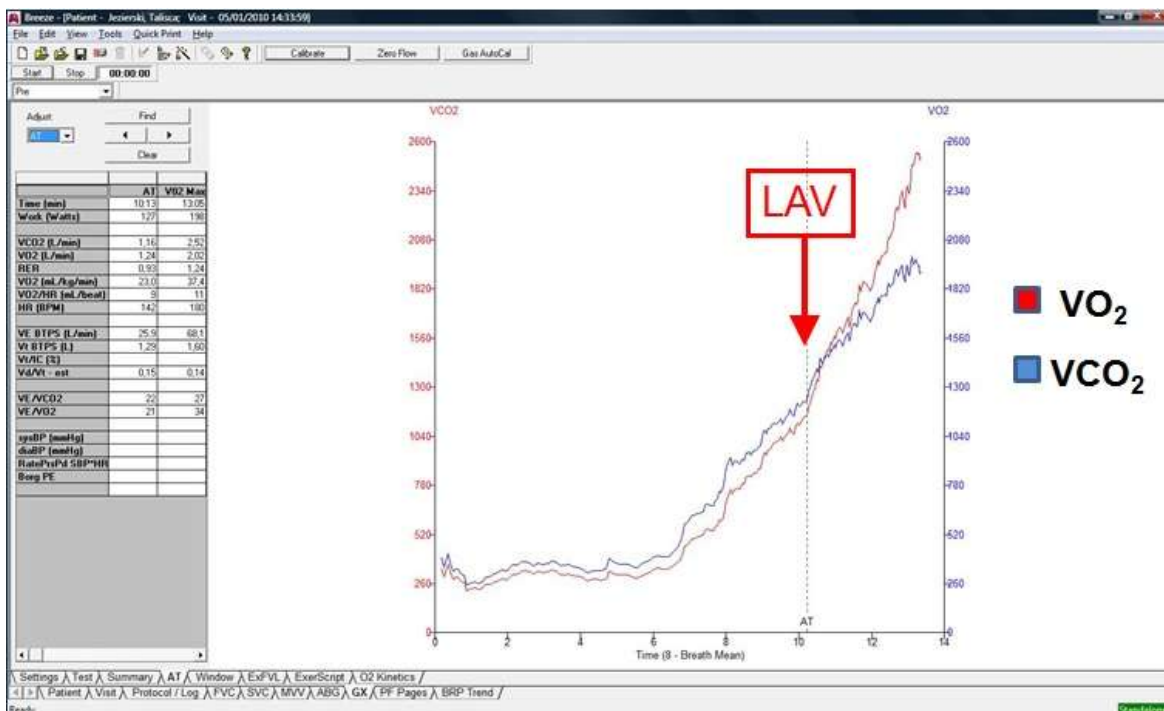


Figura 2: Ilustração da tela de aquisição do sistema ergoespirométrico do teste de exercício cardiopulmonar, no momento da determinação do limiar de anaerobiose ventilatório (LAV). Em azul: consumo de oxigênio (VO_2); em vermelho: produção de dióxido de carbono (VCO_2).

Fonte: Laboratório de pesquisa em fisioterapia cardiovascular e de provas funcionais.

3.6. Captação da frequência cardíaca e dos intervalos R-R em repouso

Este teste teve como objetivo avaliar a variabilidade da resposta da FC para verificar a modulação do controle autonômico sobre a mesma na condição de repouso na posição supina. Os voluntários foram orientados a permanecerem em repouso por um período de 10 min, evitando conversar com os experimentadores. Em seguida dava-se início à coleta da FC, durante 15 min. Durante todo o período de coleta foi orientado aos voluntários que mantivessem a respiração espontânea, a qual foi observada e anotada pelo pesquisador. Para a coleta dos dados, os voluntários foram monitorados na derivação MC5 com eletrodo negativo no manúbrio esternal, o positivo no quinto espaço intercostal na linha axilar anterior esquerda referente à V5 e o eletrodo neutro no quinto espaço intercostal direito. Os sinais do ECG foram captados a partir do monitor cardíaco de 1 canal (MINISCOPE II – Instramed – Porto Alegre, RS, Brasil) e processados por meio de um conversor analógico/digital de 8 canais (Lab-PC+/ National Instruments Co, Austin, TX, USA) que constitui uma interface entre o monitor cardíaco e o microcomputador Pentium III em uma frequência de amostragem de 500Hz. A FC e os intervalos R-R (iR-R) foram obtidos em tempo real, batimento a batimento a partir do ECG utilizando um software específico (Silva et al., 1994)

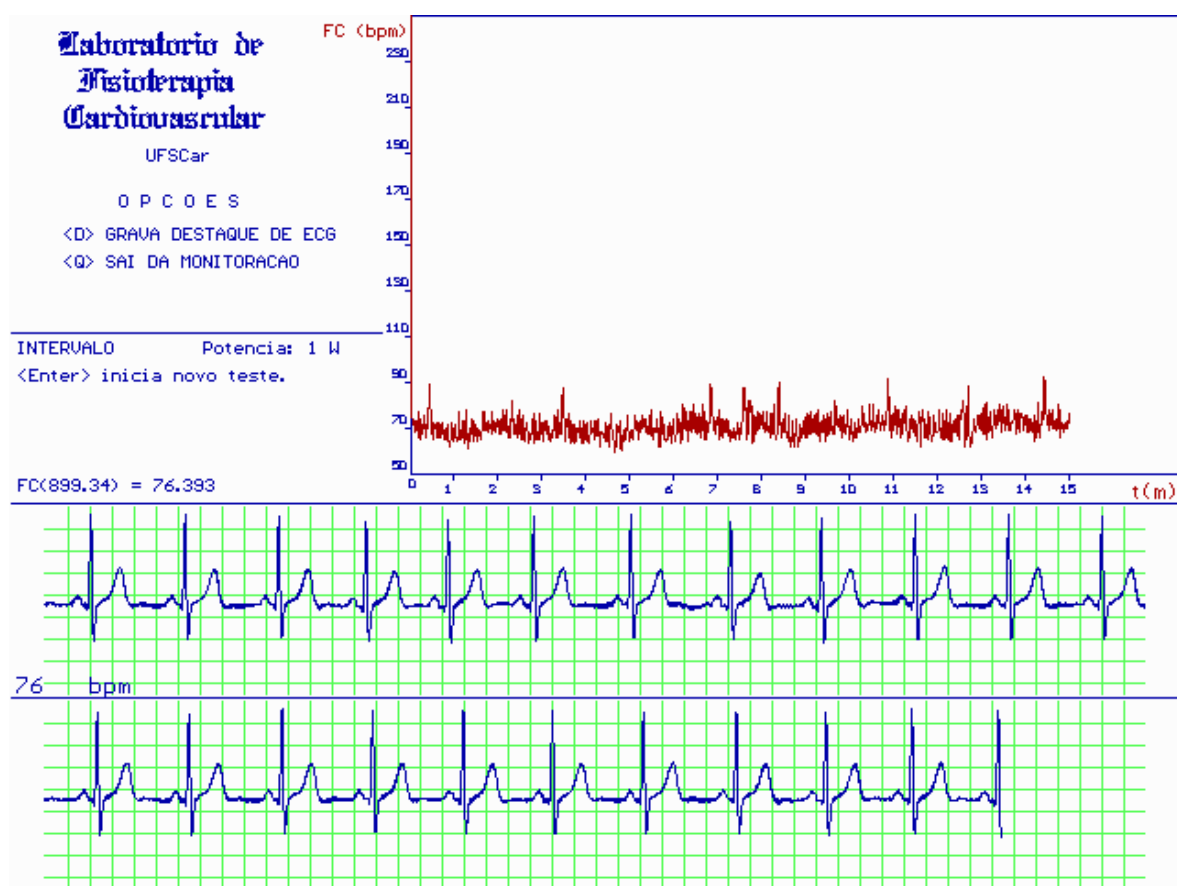


Figura 3 - Ilustração da aquisição do sinal do ECG e da FC (bpm) obtidos pelo cálculo dos iR-R (ms), batimento a batimento em tempo real, na posição supina em repouso. Fonte: Laboratório de pesquisa em fisioterapia cardiovascular e de provas funcionais

3.7. Análise não linear da variabilidade da frequência cardíaca

A VFC foi analisada a partir da análise simbólica, entropia de Shannon (ES) e entropia condicional (EC). Foram selecionados 300 batimentos cardíacos consecutivos a partir da sequência mais estável, da região central da série temporal.

3.8. Análise Simbólica

A análise simbólica, uma técnica previamente descrita por Porta *et al.* (2001), baseia-se na transformação dos iR-R em números inteiros (símbolos), distribuídos em 6 níveis (Figura 4).

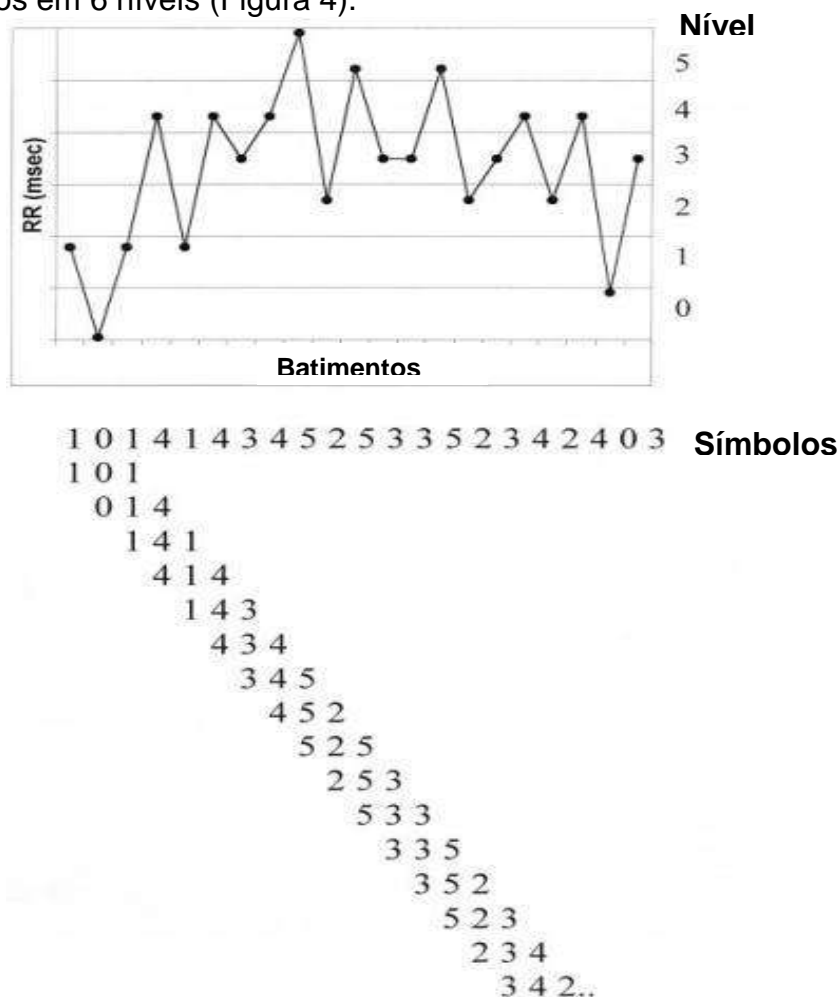


Figura 4- Síntese do método da análise simbólica. IR-R foram uniformemente distribuídos em 6 níveis (de 0 a 5), cada nível foi identificado por um símbolo (número), e estes foram grupados de 3 em 3 formando padrões simbólicos

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

Posteriormente, os padrões simbólicos são construídos a partir da sequência de 3 símbolos. De acordo com tipo de variação de cada padrão simbólico, os mesmos foram agrupados em 2 famílias: 1) padrões sem variação (0V) e 2) padrões com duas variações diferentes (2VD) (Figura 5). Foi calculado o percentual de ocorrência de todas as famílias: 0V% e 2VD%. Segundo estudos de Guzzetti et al. (2005) e Porta et al. (2007) envolvendo bloqueio farmacológico e testes autonômicos, o padrão 0V% reflete a modulação simpática e o 2VD% a modulação parassimpática.

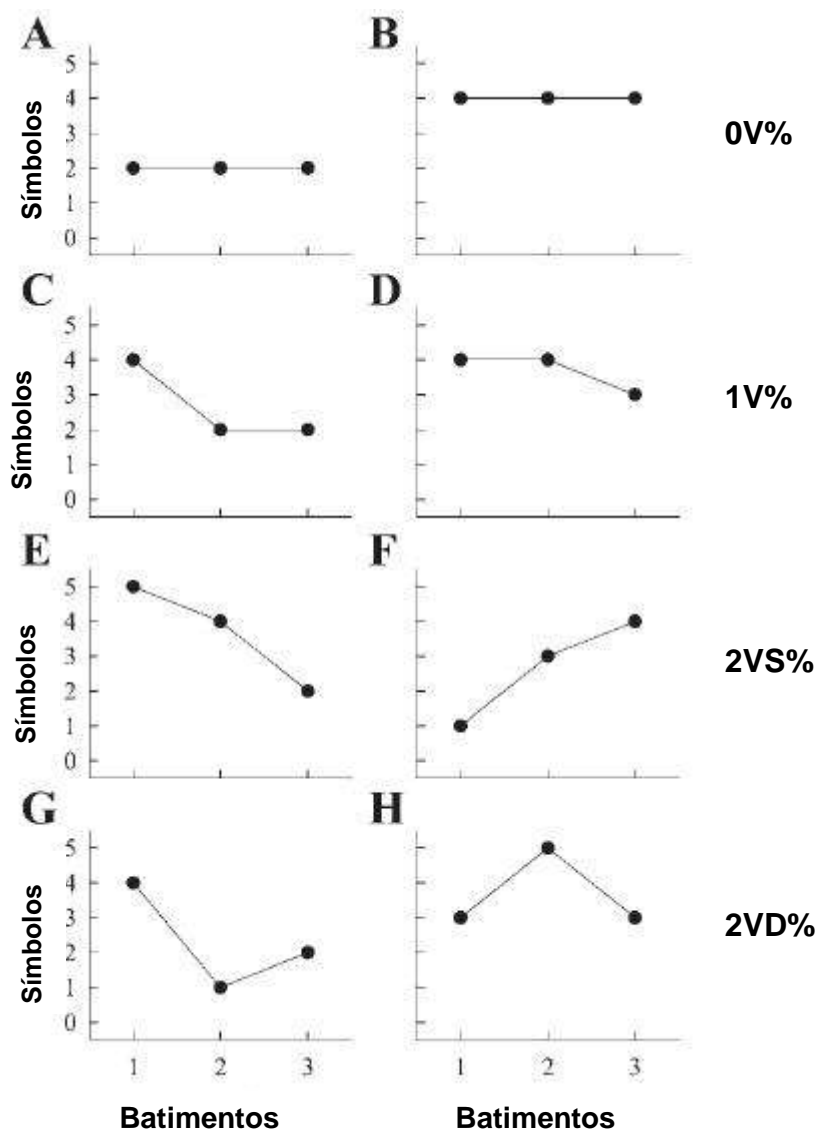


Figura 5 – Exemplos de padrões para categoria 0V% (padrões sem variação, A e B), 1V % (padrões com uma variação C e D), 2VS (padrões com duas variações similares, E e F) e 2VD% (padrões com duas variações diferentes, G e H).

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

3.9. Entropia de Shannon e Entropia condicional

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 a calcular o grau de complexidade da distribuição da série dos iR-R (Porta *et al.*, 2001).

Assim pode-se dizer que a Entropia de Shannon (ES) é um índice calculado para fornecer uma qualificação da complexidade de distribuição dos padrões, ou seja, para descrever a forma da distribuição dos padrões. Dessa forma, a ES será alta se a distribuição for plana, ou seja, se todos os padrões forem identicamente distribuídos e as séries carregarem a quantidade máxima de informação. Por outro lado, a ES será baixa se houver um conjunto de padrões mais frequentes, enquanto outros estão ausentes ou infreqüentes como na figura 6.

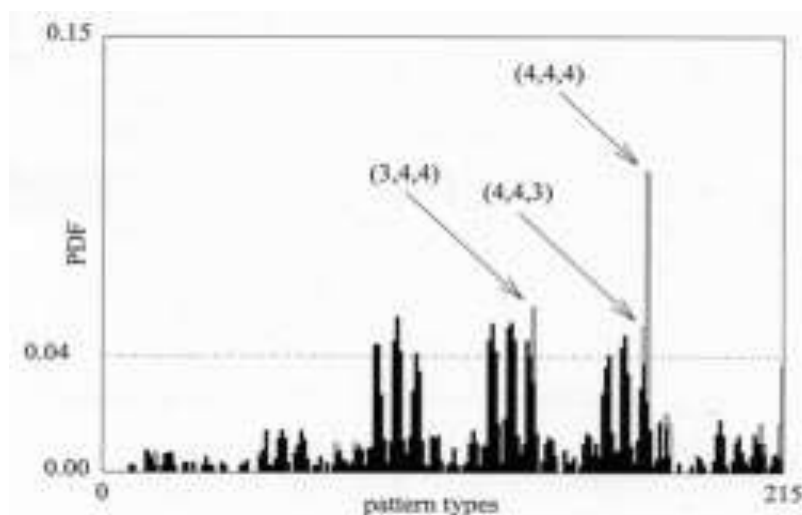


Figura 6- Descrição dos processos para detecção dos padrões determinísticos frequentes (FDPs). Um FDPs é encontrado se as probabilidades de função de densidade (PDF) são calculadas sobre as séries originais (barras abertas) superando média [PDF] + 2 vezes os desvios padrões [PDV] calculado sobre 15 realizações de substituição de dados (barras pretas) e se o FDP for maior que 0,04 (linha pontilhada). Apenas três FDPs são detectados. Fonte: Porta *et al.*, 2001.

Já, a entropia condicional (EC) quantifica a informação transportada por uma nova amostra que não pode ser derivada a partir de uma sequência passada, isto é, a regularidade. Se as séries são completamente regulares, uma nova amostra não transporta nenhuma informação, pois ela pode ser completamente prevista a partir de suas amostras passadas, e a EC é zero. Se a série é complexa, a próxima amostra não pode ser completamente derivada das amostras passadas, a EC é alta.

3.10. Programa de Reabilitação Cardíaca

O protocolo de RC foi individualizado e supervisionado, constituído de três sessões semanais (em dias alternados), durante 16 semanas, totalizando 48 sessões, com duração de 1 hora cada sessão. As intensidades do treinamento físico foram determinadas a partir da potência (Watts), FC (bpm) e VO_2 relativo ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) atingida no LAV no TECP (Sirol et al., 2005; Pithon et al., 2006; Sacilotto et al., 2007). Cada sessão foi dividida em três fases: 1ª fase: 10 min de aquecimento, incluindo exercícios de alongamento, calistênicos, de caminhada e coordenação associados aos exercícios respiratórios na posição em pé (Quadro 1).

Quadro 1. Sequência de exercícios da fase de aquecimento.

Tipo de exercício	Musculatura	Série/Repetição-Tempo s
Alongamento	Quadríceps Isquiotibiais Tríceps sural Peitorais Bíceps Tríceps Flexores e extensores de cotovelo Tronco	1 / 1/ 30 1 / 1/ 30 1 / 1/ 30 1 / 1/ 30 1 / 1/ 30 1 / 1/ 30 1 / 1/ 30 1 / 1/ 30
Exercícios dinâmicos	Movimentos das articulações do ombro, tronco, quadril, joelho e tornozelo Caminhada Coordenação	1 / 3 para cada articulação
Exercícios respiratórios	Inspiratórios e expiratórios (controlando o ritmo, a frequência e a profundidade da respiração), envolvendo movimentos do tórax e abdômen; podendo ser associados a exercícios de MMSS com o uso de bastões e faixas elásticas.	1 série/3 rep. – Movimentos lentos e pausados

2ª. Fase: condicionamento físico realizado em bicicleta ergométrica estacionária e foi subdivido em 6 fases, baseado nas intensidades da carga de trabalho determinadas a partir da potência (Watts), FC (bpm) e VO₂ em (mL.kg⁻¹.min⁻¹) atingida no LAV no TECP (Sirol *et al.*, 2005; Pithon *et al.*, 2006 e de Sacillotto *et al.*, 2007). Inicialmente, a duração da fase do condicionamento foi de 25 min e de acordo com a avaliação diária da FC, PA e pelo cálculo do duplo produto dos pacientes, foram ajustados os tempos até que fosse atingido o período proposto de 40 min, assim como a carga em Watts até que atingissem a FC de treinamento no nível do LAV (Figura 7).

a) Fase 1 de condicionamento: Exercício com 80% do LAV (5 min), sendo a média da FC das 48 sessões nesta fase de $83,5 \pm 8,79$ bpm;

b) Fase 2 e 4 de condicionamento: Exercício com 100% do LAV (5 min e progressão até 10 min, subdivididos em duas etapas), sendo a media da FC das 48 sessões nesta fase de $102,7 \pm 11,2$ bpm;

c) Fase 3 e 5 de condicionamento: Exercício com 110% do LAV (3 min e progressão até 5 min, subdivididos em duas etapas), sendo a media da FC das 48 sessões nesta fase de $115,8 \pm 7,76$ bpm;

d) Fase 6 de condicionamento: Exercício com 70% do LAV (5 min), sendo a media da FC das 48 sessões nesta fase de $90,9 \pm 6,12$ bpm;

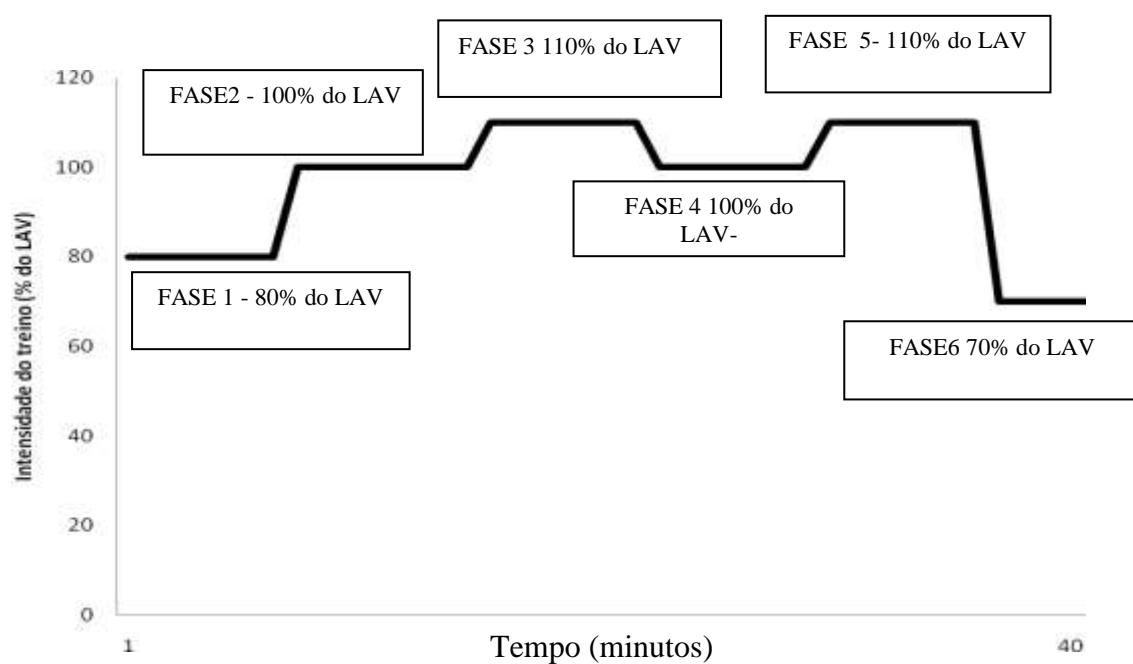


Figura 7 Ilustração das fases do condicionamento físico em relação aos níveis das intensidades e das durações em cada fase do treinamento físico em cicloergômetro: Fase 1: 5 min em 80% do LAV; Fases 2 e 4: de 5 a 10 min em 100% do LAV; Fases 3 e 5: de 3 a 5 min em 110% do LAV; Fase 6: 5 min em 70% do LAV.

Fonte: Laboratório de pesquisa em fisioterapia cardiovascular e de provas funcionais.

3ª fase: ao final de cada sessão, foram realizados exercícios de desaquecimento por 10 min com o objetivo de que a PA e a FC retornassem aos valores próximos aos basais (Quadro 2).

Quadro 2. Sequência de exercícios da fase de desaquecimento

Tipo de exercício	Musculatura	SérieRepetição/Tempo
Alongamento	Quadríceps Isquiotibiais Tríceps sural Peitorais Bíceps Tríceps Flexores e extensores de cotovelo Tronco	1 série/1 rep. – 30 seg 1 série/1 rep. – 30 seg 1 série/1 rep. – 30 seg 1 série/1 rep. – 30 seg 1 série/1 rep. – 30 seg 1 série/1 rep. – 30 seg 1 série/1 rep. – 30 seg 1 série/1 rep. – 30 seg
Exercícios Respiratórios	Inspiratórios e expiratórios (controlando o ritmo, a frequência e a profundidade da respiração), envolvendo movimentos do tórax e abdômen; podendo ser associados a exercícios de MMSS com o uso de bastões e faixas elásticas	1 série/3 rep. – Movimentos lentos e pausados

Mensalmente foram realizados testes com protocolo em degrau descontínuo durante de 5 min, em cicloergômetro, sendo o primeiro degrau realizado na potência em Watts correspondente a 100% do LAV, da fase do condicionamento físico e a progressão das cargas foi de 10 W em 10 W em cada nível de potência até o paciente atingir a FC submáxima. Houve um período de repouso, de tempo variável, interposto entre cada nível de potência, de modo que a FC e PA retorne a seus valores basais (Silva & Catai, 2012). Durante todo o teste foram captados os iR-R e a FC e posteriormente analisados.

A resposta da FC foi analisada pelo ajuste da reta no intervalo do primeiro minuto até o quinto minuto do exercício físico para verificar a perda da

estabilidade da resposta da FC (resposta decrescente, estável ou crescente em função do tempo), considerando inclinação negativa como potência abaixo do nível do LAV, inclinação positiva discreta como potência no LAV, inclinação positiva acentuada como potência acima do LAV (Sirol et al., 2005). Assim, os ajustes das intensidades do treinamento físico foram a partir dos dados da FC, no nível de potência correspondente a discreta inclinação positiva da FC (Figura 8).

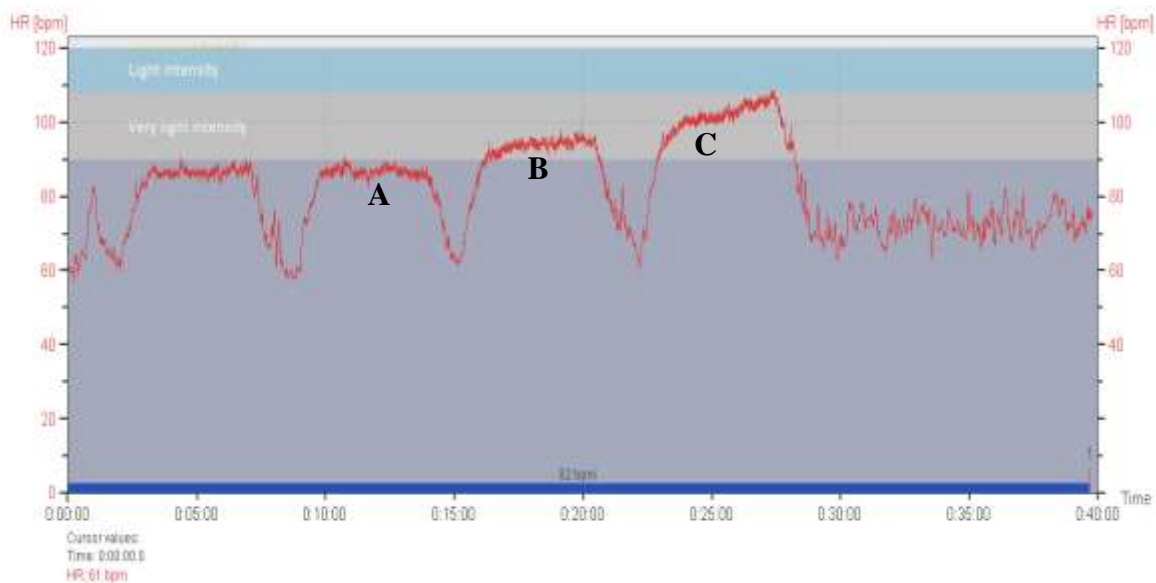


Figura 8 Ilustração da aquisição dos dados da frequência cardíaca, batimento a batimento, em tempo real, obtida a partir dos intervalos R-R do equipamento Polar S810i, durante o teste de carga. Inclinação negativa (A); inclinação positiva discreta (B) e inclinação positiva acentuada (C). Fonte: Laboratório de pesquisa em fisioterapia cardiovascular e de provas funcionais.

3.11. Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi realizado para testar a normalidade dos dados. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação intergrupo, tanto antes como após a RC, e o teste de Wilcoxon foi utilizado para comparação intragrupo.

A análise de covariância (ANCOVA) e regressão linear foram utilizadas para verificar a relação entre os índices da VFC e PCRus (variáveis dependentes) e as covariantes (variáveis independentes), tais como clínica (cirurgia de reperfusão > 3 meses), uso de medicamentos (betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensina e hipolipemiante) e fatores de risco: hipertensão, dislipidemia e obesidade). Estas covariáveis foram escolhidas por ordem de magnitude do coeficiente de correlação com as variáveis dependentes e sua significância (valor de p). Para análise de correlação dos índices da VFC (padrões 0V% e 2VD%) com a PCR-us foi utilizado o teste de Pearson ajustado para as covariáveis clínica, uso de medicamento e fatores de risco, a partir de sua significância no teste de covariância (ANCOVA).

Todas as análises estatísticas foram realizadas a partir dos aplicativos STATISTICA for Windows 7.0 e software R versão 2.9.0 for Windows. O nível de significância estabelecido foi $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) em repouso

As análises intergrupos da PAS (Figura 09 A), PAD (Figura 09 B) e FC (Figura 09 C) antes da RC dos GFR-RC vs GFR-C e GDAC-RC vs GDAC-C, mostram que não houve diferença estatística ($p>0,05$). Já após 16 semanas da RC houve redução significativa da PAS, PAD e FC em relação aos GFR-RC vs GFR-C e GDAC-RC vs GDAC-C. O GFR-RC apresentou redução da FC (figura 09 C), pós 16 semanas, em relação ao GDAC-RC ($p<0,05$).

Após a RC as variáveis PAS, PAD e FC, tanto do GFR-RC como do GDAC-RC apresentaram reduções significativas ($p<0,05$), enquanto que os GFR-C e GDAC-C após 16 semanas apresentaram valores similares ($p>0,05$).

4.2. Proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us)

A concentração plasmática da PCR-us antes da RC (figura 09 D) dos GFR-RC vs GFR-C e GDAC-RC vs GDAC-C, não apresentaram diferença estatística ($p>0,05$). Porém, após a RC houve redução da concentração plasmática da PCR-us ($p<0,05$) dos GFR-RC em relação ao GFR-C e do GDAC-RC em relação ao GDAC-C. O GFR-RC apresentou redução da concentração plasmática da PCR-us (figura 09 D), após 16 semanas, em relação ao GDAC-RC ($p<0,05$).

Na figura 09 D após a RC, tanto o GFR-RC como o GDAC-RC apresentaram redução da concentração plasmática da PCR-us ($p<0,05$). Já os GFR-C e o GDAC-C após 16 semanas, apresentaram aumento da concentração plasmática da PCR-us ($p<0,05$).

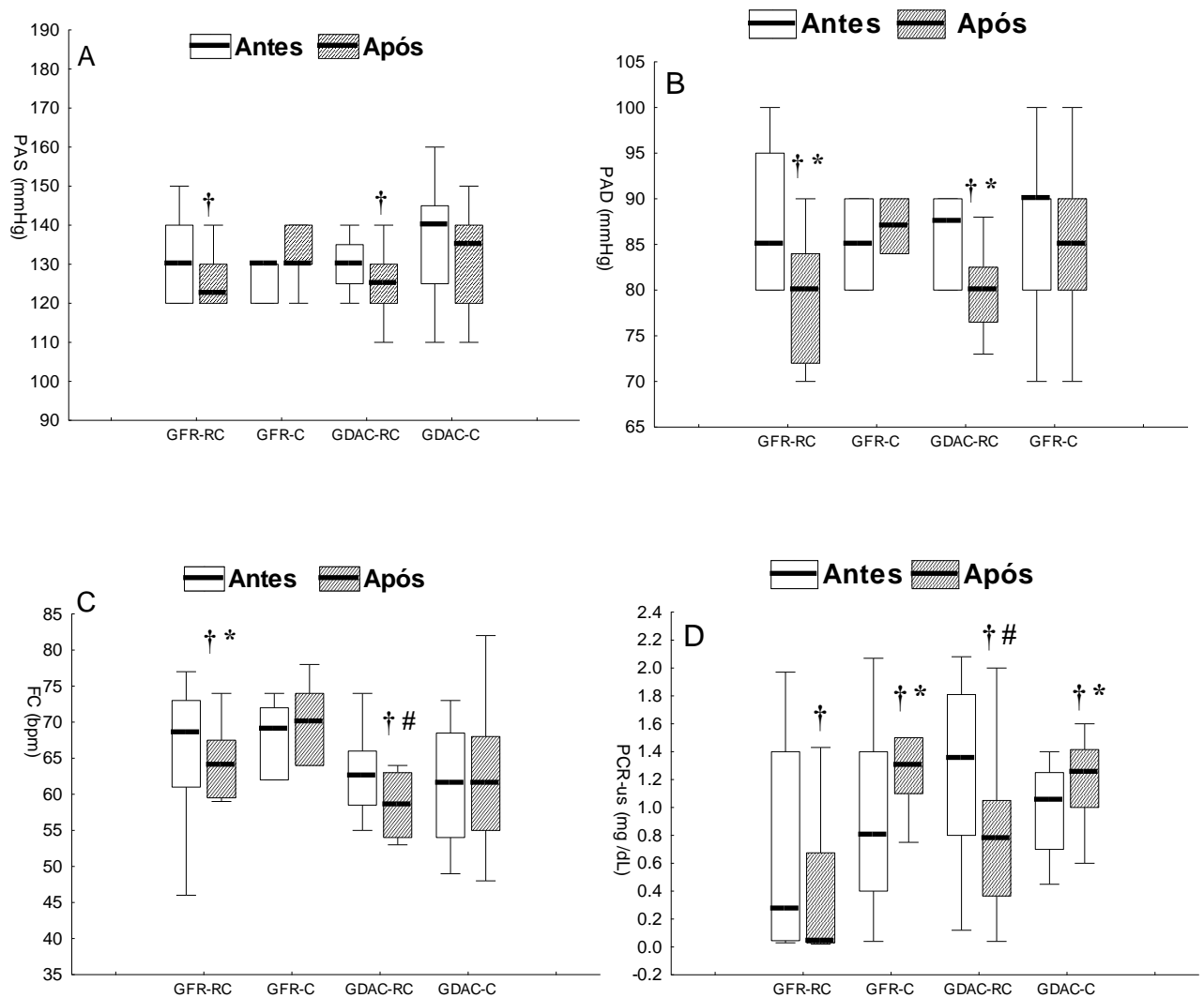


Figura 09. Box plot (Mediana, 1^o e 3^o quartil, mínimo e máximo) mostram os resultados da PAS= pressão cardíaca de repouso (C); PCR-us= proteína C-reativa ultrasensível (D) antes e após da RC dos GFR-RC= grupo fator de risco reabilitação cardíaca; GDAC-RC= grupo doença arterial coronariana reabilitação cardíaca; GFR-C= grupo fator de risco controle; GDAC-C= grupo doença arterial coronariana controle.

† $p < 0,05$ na comparação entre antes e após

* $p < 0,05$ na comparação entre GFR-RC e GFR-C - GDAC-RC e GDAC-C

$p < 0,05$ na comparação entre GFR-RC e GDAC-RC

4.3. Índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

Após 16 semanas do programa de RC, não houve diferença da entropia de Shannon (figura 10 A) e da entropia condicional (figura 10 B) entre os GFR-RC e GFR-C, bem como entre os GDAC-RC e GDAC-C ($p>0,05$). Antes da RC, não houve diferença da entropia de Shannon (figura 10 A) e da entropia condicional (figura 10 B) entre os GFR-RC e GDAC-RC ($p>0,05$).

A análise de Mann-Whitney, do padrão 0V% (modulação simpática) antes da RC (figura 10 C) dos GFR-RC vs GFR-C e GDAC-RC vs GDAC-C, foram estatisticamente similares ($p>0,05$). Já após 16 semanas o GFR-RC apresentou redução do padrão 0V% em relação ao GFR-C ($p<0,05$) e os GDAC-RC vs GDAC-C foram estatisticamente similares ($p>0,05$). O GFR-RC apresentou menores valores do padrão 0V% em relação ao GDAC-RC ($p<0,05$). Porém, entre os GFR-C e GDAC-C não houve diferença significativa.

A análise intragrupo revela que tanto o GFR-RC como o GDAC-RC apresentaram reduções do padrão 0V% (figura 10 C) ($p<0,05$). Já o padrão 0V% do GDAC-C, após 16 semanas apresentou aumento significativo ($p<0,05$) e do GFR-C foi estatisticamente similar ($p>0,05$).

A análise de Mann-Whitney do padrão 2VD% (modulação parassimpática) antes da RC (figura 10 D) dos GFR-RC vs GFR-C e GDAC-RC vs GDAC-C, mostra que não houve diferença estatística ($p>0,05$). Já após a RC o GFR-RC apresentou aumento do padrão 2VD% em relação ao GFR-C ($p<0,05$). Enquanto que os GDAC-RC vs GDAC-C foram estatisticamente similares ($p>0,05$). O padrão 2VD%, entre os GFR-RC vs GDAC-RC após a RC, e entre os GFR-C vs GDAC-C, mostra que não houve diferença estatística ($p>0,05$).

A análise intragrupo do padrão 2VD% (figura 10 D) revela que tanto o GFR-RC como o GDAC-RC apresentou aumento significativo ($p < 0,05$). Já o GDAC-C apresentou redução significativa do padrão 2VD% após 16 semanas ($p < 0,05$), enquanto que o GFR-C foi estatisticamente similar ($p > 0,05$).

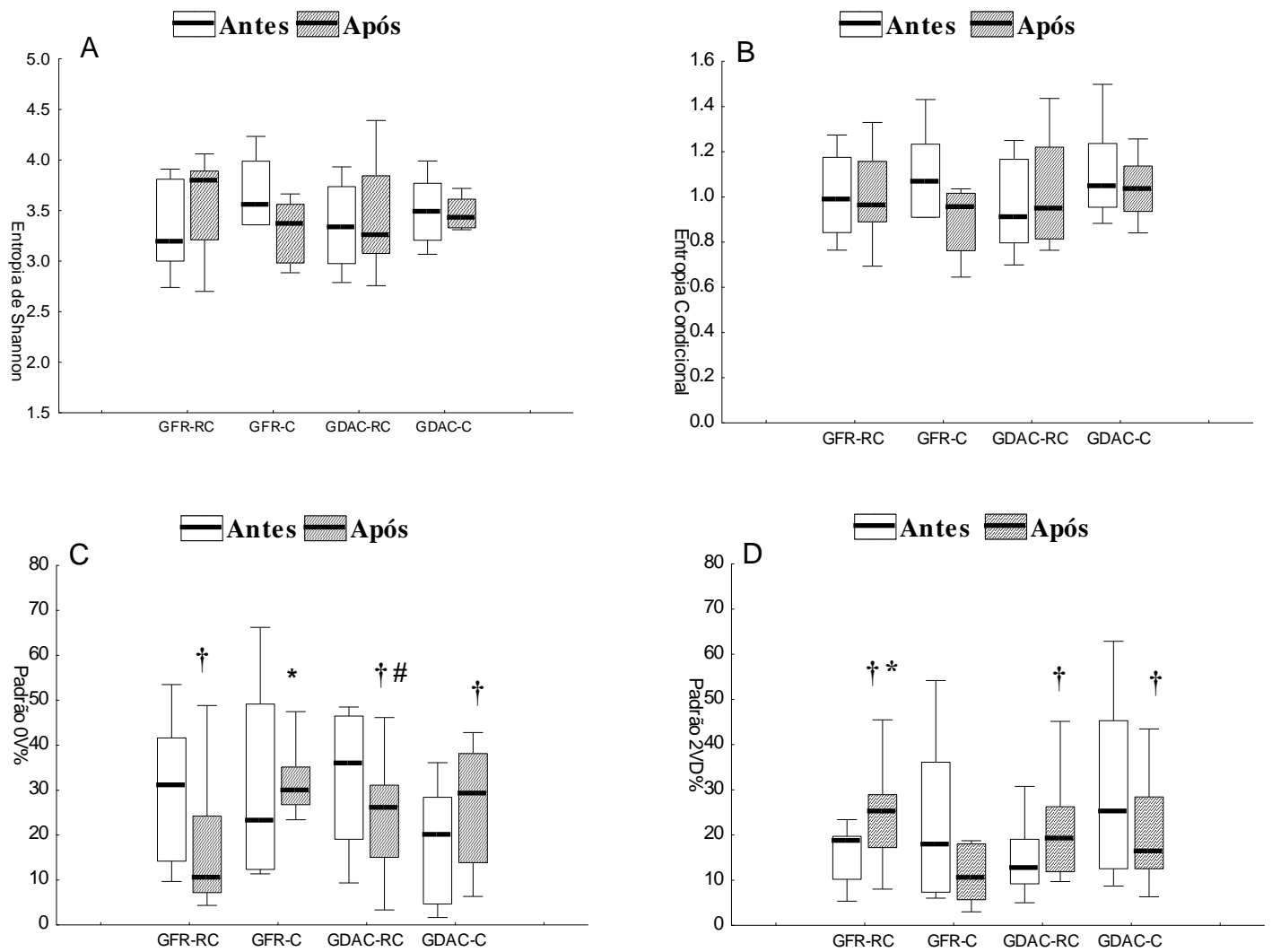


Figura 10. Box plot (Mediana, 1º e 3º quartil, mínimo e máximo) apresenta os resultados dos índices da VFC antes e após a RC. entropia de Shannon (A); entropia condicional (B); 0V%= percentual do padrão sem variação (C); 2VD%= percentual do padrão com duas variações diferentes (D); dos GFR-RC= grupo fator de risco reabilitação cardíaca; GDAC-RC= grupo doença arterial coronariana reabilitação cardíaca; GFR-C= grupo fator de risco controle; GDAC-C= grupo doença arterial coronariana controle.

† $p < 0,05$ na comparação entre antes e após

* $p < 0,05$ na comparação entre GFR-RC e GFR-C - GDAC-RC e GDAC-C

$p < 0,05$ na comparação entre GFR-RC e GDAC-RC.

4.4. Análise de covariância (ANCOVA) e regressão linear

Foi realizada a análise de covariância e regressão linear para verificar a relação entre os índices da VFC e PCR-us (variáveis dependentes) e a relação das covariantes independentes variável clínica (cirurgia de reperfusão > 3 meses), uso de medicamentos (betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensina e hipolipemiantes) e fatores de risco (hipertensão, dislipidemia e obesidade) com os índices da VFC e PCR-us.

Verifica-se que para o GFR-RC o padrão 0V% é influenciado em 51% pelo uso de betabloqueador. Enquanto o padrão 0V% do GDAC-RC é influenciado em 65% pelo uso de betabloqueador e inibidor da enzima conversora de angiotensina e pela presença dos fatores de risco dislipidemia e hipertensão ($p<0,05$). O padrão 2VD% do GDAC-RC é influenciado em 62% pelo uso de betabloqueador e inibidor da enzima conversora de angiotensina e pela presença da dislipidemia ($p<0,05$). A concentração plasmática da PCR-us do GDAC-RC é influenciado em 50% pela cirurgia de reperfusão > 3 meses, uso do inibidor da enzima conversora de angiotensina, hipolipemiantes e pela presença da dislipidemia ($p<0,05$).

Para o GFR-C verifica-se que o 2VD% é influenciado em 69% pelo uso de betabloqueador e pela presença dos fatores de risco hipertensão e obesidade ($p<0,05$). Para o GDAC-C, o padrão 0V% é influenciado em 64% pela presença dos fatores de risco dislipidemia, hipertensão e obesidade ($p<0,05$). Todos os modelos obtidos satisfazem as hipóteses de homocedasticidade e normalidade dos resíduos (Tabela 3).

Tabela 3. Resultado da análise de covariância (ANCOVA) e análise de regressão linear e entre os índices da VFC e PCR-us e as covariantes para os grupos reabilitação cardíaca e controle.

Grupos	Variáveis dependentes	Covariantes	p	Intercepto	Estimativa	r ²
GFR-RC	0V%	Betabloqueador	0,02	28,96	-14,69	0,51
		Betabloqueador	0,05	38,03	-17,43	0,65
		Inibidor da ECA	0,03		- 12,78	
		Dislipidemia	0,005		10,14	
		Hipertensão	0,01		18,41	
GDAC-RC	2VD%	Betabloqueador	0,02	9,48	10,74	0,62
		Inibidor da ECA	0,05		11,22	
		Dislipidemia	0,007		- 5.65	
GFR-C	PCR-us	Inibidor da ECA	0,04	1.17	-9,25	0,50
		Hipolipemiantes	0,03		-0,18	
		Cirurgia de reperfusão > 3 meses	0,01		-0,20	
GDAC-C	2VD%	Betabloqueador	0,04	48,07	-3,41	0,69
		Hipertensão	0,02		3,20	
		Obesidade	0,05		3,15	
GDAC-C	0V%	Dislipidemia	0,02	48,24	20,41	0,64
		Hipertensão	0,03		11,84	
		Obesidade	0,04		0,85	

r²= coeficiente de determinação; 0V%, percentual do padrão sem variação; 2VD%, percentual do padrão com duas variações diferentes; PCR-us, proteína C-reativa ultrasensível; ECA, enzima conversora de angiotensina; GRF-RC, grupo fator de risco reabilitação cardíaca; GDAC-RC, grupo doença arterial coronariana reabilitação cardíaca; GRF-C, grupo fator de risco controle; GDAC-C, grupo doença arterial coronariana controle. Análise de ANCOVA e Regressão linear (p<0,05).

4.5. Correlações entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca (padrões 0V% e 2VD%) e a proteína C-reativa

A análise de correlação foi realizada após ajuste das covariáveis clínica (cirurgia de reperfusão), uso de medicamento (betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensina e hipolipêmiantes) e fatores de risco (sedentarismo, hipertensão, dislipidemia e obesidade). Foi observada correlação significativa (Tabela 4) dos padrões 0V% e 2VD% com a PCR-us dos GFR-RC e GDAC-RC antes e após o programa de RC ($p < 0,05$).

Tabela 4: Correlação entre a proteína C-reativa e os índices da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos submetidos à reabilitação cardíaca.

	GDAC-RC (n=12)				GFR-RC (n=8)			
	Antes		Após		Antes		Após	
	r	p	r	p	r	p	r	p
PCR-us, mg/dL								
Análise simbólica								
0V%	0,78	<0,001	0,80	<0,001	0,85	<0,001	0,97	<0,001
2VD%	-0,74	<0,001	-0,75	<0,001	-0,78	<0,001	-0,86	<0,001

Correlação de Pearson ajustada a partir da análise de covariância (ANCOVA) para a variável clínica (cirurgia de reperfusão >3 meses), uso de medicamentos (betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensina e hipolipemiantes) e fatores de risco (hipertensão, dislipidemia e obesidade); r= coeficiente de correlação; GDAC-RC= grupo doença arterial coronariana reabilitação cardíaca; GFR-RC= grupo fator de risco reabilitação cardíaca; PCR-us= proteína C-reativa ultrasensível; 0V%= percentual do padrão sem variação; 2VD%= percentual do padrão com duas variações diferentes. (p<0,05).

5. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostram que após o programa de RC proposto neste estudo, em intensidades de exercício físico em níveis de 70% - 110% do LAV, houve melhora significativa dos parâmetros cardiovasculares, com redução da FC, PAS, PAD, modulação autonômica da FC em condições de repouso e da PCR-us. Ressalta-se que os maiores benefícios inerentes à RC foram aos voluntários que apresentavam somente fatores de risco no GFR-RC em relação aos voluntários com DAC no GDAC-RC.

A redução da PAS e PAD dos grupos GFR-RC e GDAC-RC após a RC pode ser atribuída a diversos mecanismos, tais como a redução do tônus simpático nas células musculares lisas na parede arterial, aumento do efeito inibitório simpático do óxido nítrico (Buch et al., 2002) com consequente diminuição da resistência vascular periférica e aumento do fluxo sanguíneo e maior tensão de cisalhamento na parede do vaso, estimulando a produção de óxido nítrico e prostaglandina E pelo endotélio, gerando assim vasodilatação (Luk et al., 2012). Outros mecanismos cardiovasculares que podem estar envolvidos nesse processo são a melhora da função endotelial, a reestruturação da plasticidade neural do sistema nervoso central e o controle barorreflexo da FC (Laterza et al., 2008).

A redução da FC (bpm) de repouso observada após a RC pode ser atribuída às adaptações autonômicas através do predomínio da modulação vagal e redução da modulação simpática (Maciel et al., 1986), bem como às adaptações intrínsecas no nodo sinusal (Collier et al., 2008). Além disso, os menores valores da FC (bpm) do GDAC-RC podem ser atribuídos à associação da terapia betabloqueadora à RC, da qual 7 dos 12 voluntários do GDAC-RC faziam uso.

Os resultados da análise da VFC mostram que o GDAC-RC, apesar de ter sido submetido à cirurgia de reperfusão, apresentou menor ganho autonômico em relação aos pacientes do grupo FR-RC. Os melhores resultados do GFR-RC podem ser decorrentes do estágio inicial da DAC em que se encontravam, assim como os menores fatores de risco associados. Dessa forma, a intervenção a partir do treinamento físico aeróbio torna-se importante como uma medida terapêutica não farmacológica a ser inserida na reabilitação de pacientes cardiopatas, pelos benefícios que contribuem para a redução de fatores de risco, assim como para a prevenção da progressão da DAC.

De forma geral, o aumento da VFC observado nos grupos de reabilitação pode estar associado à adaptação do sistema cardiovascular frente à RC, refletindo maior contribuição da modulação autonômica parassimpática da FC. Um dos mecanismos envolvidos na adaptação da modulação vagal ao treinamento físico é o aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico e seu envolvimento na regulação autonômica cardíaca, uma vez que ele exerce efeito facilitatório na eferência da atividade barorreflexa no sistema nervoso central e também aumenta a atividade neuronal central e periférica (Buch et al., 2002). Além disso, de acordo com a análise de covariância e regressão linear, verifica-se que a terapia medicamentosa, principalmente o uso do betabloqueador e do inibidor da enzima conversora de angiotensina, é essencial como tratamento coadjuvante à RC, uma vez que estes medicamentos são preditores para a melhora da VFC (Bortolotto et al, 2009; Kunz et al., 2011; Cozza et al, 2012).

Ressalta-se que o grupo DAC-C apresentou redução da VFC, evidenciada pelo aumento do padrão 0V% (modulação simpática) e redução do padrão 2VD% (modulação parassimpática). A literatura refere que após a cirurgia

de reperfusão da artéria coronariana bem sucedida, a função autonômica mantém-se preservada ou até mesmo aumentada, apresentando valores dos índices da VFC próximos da faixa de normalidade (Lakusic et al., 2008). No entanto, os fatores de risco para o desenvolvimento da DAC como dislipidemia, hipertensão e obesidade presentes nos GDAC não são modificados pela cirurgia de reperfusão e exercem influência negativa sobre a modulação autonômica da FC. Dados do presente estudo mostram pelas análises de covariância e de regressão linear, que os fatores de risco dislipidemia, hipertensão e obesidade exercem influencia negativa e significativa sobre o padrão 0V% do GDAC-C.

Em relação ao método de análise da VFC utilizado no presente estudo, verifica-se que somente pela análise simbólica pode-se obter informações sobre as adaptações autonômicas frente ao exercício físico. Já pela entropia de Shannon e entropia condicional, os resultados demonstram que a VFC foi qualitativamente similar nas duas avaliações, antes e após o programa de reabilitação. Em outras palavras, houve uma similaridade na forma da distribuição dos padrões, apesar da análise simbólica ter mostrado diferenças quantitativas. Assim, a ES e EC fornecem informações de acordo com a mensuração da complexidade, enquanto a análise simbólica é capaz de identificar as condições fisiológicas caracterizadas pela ativação de diferentes mecanismos responsáveis pela regulação autonômica. Nossos resultados mostram que a complexidade da dinâmica da VFC independe das adaptações do SNA cardíaco, indicando que complexidade é igual mesma na presença de maior modulação parassimpática e menor modulação simpática.

Além das adaptações cardiovasculares evidenciadas no estudo, após a RC foi também observada redução da concentração plasmática da PCR-us. A

literatura tem demonstrado em estudos de corte transversal que indivíduos com alto nível de performance física apresentam concentração plasmática da proteína PCR-us menor do que indivíduos com estilo de vida sedentário, independente do gênero e dos fatores de risco associados (Verdaet et al., 2004).

Os resultados da análise de correlação entre os índices da VFC e a PCR-us, ajustados pela variável clínica (cirurgia de reperfusão > 3 meses), uso de medicamentos (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e hipolipemiantes) e fatores de risco (hipertensão, dislipidemia e obesidade) mostram que a redução da concentração plasmática da PCR-us, observada após o programa de RC, está relacionada inversamente com o padrão 2VD%, que reflete a modulação parassimpática da FC, e diretamente com o padrão 0V%, que reflete a modulação simpática da FC. Vários estudos têm demonstrado a associação dos índices lineares da VFC, atribuídos à modulação parassimpática, com a PCR após o ajuste das variáveis confundidoras (Lambert et al., 2008; Haensel et al., 2009; Haarala et al., 2011). Esses autores consideram que um dos mecanismos envolvidos na redução dos níveis circulantes destas citocinas pró-inflamatórias é pela via colinérgica anti-inflamatória, a qual, na presença da inflamação, exerce efeito anti-inflamatório mediado pela ação do nervo vago (Tracey et al., 2002). Nessa via descrita por Tracey et al. (2002), a acetilcolina induz a inibição da síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos e outras células produtoras de citocinas pela ativação do receptor nicotínico alfa 7 (nAChR α 7), expresso na membrana plasmática destas células do sistema imune, resultando na redução da PCR.

Ressalta-se que a adaptação da modulação autonômica simpática da FC observada pela redução do padrão 0V% após a RC dos GDAC-RC e GFR-RC

pode também ser considerada uma via importante que contribuiu para a redução da concentração plasmática da PCR-us. Singh et al. (2009) verificaram correlação dos índices lineares da VFC, que refletem a modulação simpática, com a PCR-us. Esses autores referem que a ativação simpática promove o aumento da concentração de catecolaminas circulantes, fato que estimula a síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias, assim induzindo à produção da PCR pelos hepatócitos. Além disso, algumas intervenções como a cirurgia de reperfusão da artéria coronariana > 3 meses e o uso do medicamento inibidor da enzima conversora de angiotensina podem contribuir para a redução da PCR-us, tendo em vista que influenciam diretamente na retomada vagal.

O treinamento físico aeróbio (TFA) com intensidades de 70-110% do LAV é relevante, considerando-se que a sobrecarga fisiológica intercalada entre níveis abaixo e acima do LAV foi efetiva e segura para promover adaptação ao organismo, levando a modificações centrais e periféricas que permitiram o aumento da VFC e a redução da PCR-us

Outros fatos relevantes são a captação da FC batimento a batimento por método não invasivo, de fácil acesso e de baixo custo, assim como a avaliação da modulação autonômica da FC a partir de métodos não lineares que permitem quantificar a modulação simpática e parassimpática da FC.

CONCLUSÃO

Os resultados mostram que o TFA em intensidades próximas ao LAV, foi eficiente para promover adaptações das variáveis cardiovasculares (FC, PAS e PAD) e da modulação autonômica da FC, associada à redução da concentração plasmática da PCR-us. Esse tipo de protocolo pode ser útil para a concepção de programas de RC suficientes para reverter os riscos de eventos cardiovasculares e fornece informações que podem ser úteis para prescrições de exercícios para pacientes com e sem doença cardíaca estabelecida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve como objetivo contribuir com a terapia não farmacológica, ou seja, o exercício físico, como coadjuvante para o tratamento clínico e medicamentoso de pacientes com fatores de risco e/ou com a DAC já estabelecida, com o foco na prevenção e/ou reversão da doença. Nesse sentido, os resultados mostram que o exercício físico contribuiu para melhorar as disfunções do controle autonômico cardiovascular e também o processo inflamatório que está presente nos pacientes com DAC já estabelecida e/ou fatores de risco.

Como limitações do estudo, consideramos a importância da randomização para alocação dos voluntários, o que não foi possível devido à indisponibilidade dos mesmos em participar do TFA, inserido no programa de reabilitação cardíaca, tendo em vista o seu retorno ao trabalho e/ou por não residirem na cidade de Piracicaba, local em que foi desenvolvida a pesquisa.

REFERÊNCIAS*

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.

Boulay P, Prud'homme D. Health care consumption and recurrent myocardial infarction after 1 year of conventional treatment versus short and long term cardiac rehabilitation. *Prevent Medicine.* 2004; 38: 586-593.

Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S. Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: 1368–1376.

Borg G: *Borg's Perceived Exertion and Pain Scales*, Champaign I: Human Kinetics 1998.

Bortolotto LA, Colombo FMC. Betabloqueadores Adrenérgicos. *Rev Bras Hipertens.* 2009; 16(4): 215-220.

Buchler RDD, Ferraz AS, Meneghelo RS. Princípios gerais e aplicações de reabilitação. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo.* 1996; 6(1): 11-22.

Buch NA, Coote JH, Townend JN. Mortality cardiac vagal control and physical training-what's the link? *Exp Physiol.* 2002; 87: 423-435.

Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999; (341): 1097-105.

Crescencio JC, Martins LEB, Murta LO, Jr Antloga CM, Kozuki RT, Santos MDB, et al. Measurement of anaerobic threshold during dynamic exercise in healthy subjects: comparison among visual analysis and mathematical models. *Comput Cardiol.* 2003; 30: 801–804.

Collier SR. Sex differences in the effects of aerobic and anaerobic exercise on blood pressure and arterial stiffness. *Gend Med.* 2008; 5(2): 115-123.

Cozza CC, Di Sacco THR, Mazon JH, Salgado MCO, Dutra SGV, Souza HCD, et al. Physical exercise improves cardiac autonomic modulation in hypertensive patients independently of angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *Hypertension Research.* 2012; 35, 82–87.

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

Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004; (350): 1387–97.

Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: Editora Dia Graphic. 2009.

Fletcher CF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001; 104: 1694-1740.

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.

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): 465-470.

Haarala A, Kähönen M, Eklund C, Jylhävä J, Koskinen T, Taittonen L, et al. Heart rate variability is independently associated with C-reactive protein but not with Serum amyloid A. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *European Journal of Clinical Investigation*. 2011; 41: 951-957.

Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33: 1305–12.

Haim M, Benderly M, Tanne D, Matas Z, Boyko V, Fisman EZ, et al. C-reactive protein, bezafibrate, and recurrent coronary events in patients with chronic coronary heart disease. *Am Heart J*. 2007; 154: 1095–1101.

Higa MN, Silva E, Neves VF, Catai AM, Gallo L Jr, Silva de Sá MF. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(4): 501-508.

Iglesias R, Jha P, Pinto M, Silva VLC, Godinho J. Ministério da Saúde. Documento de Discussão – Saúde, Nutrição e População (HNP). Controle do tabagismo no Brasil. 2007.

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

Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: A systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1563–1569.

Kim JY, Shin OY, Bae J, Lee BJ, Ham H, Son JY, et al. Beneficial effects of cardiac rehabilitation and exercise after percutaneous coronary intervention on hsCRP and inflammatory cytokines in CAD patients. *Eur J Physiol*. 2008; 455: 1081–1088.

Kolb GC, Abreu LC, Valenti VE, Alves TB. Caracterização da resposta hipotensora pós – exercício. Arquivos brasileiros de ciências da saúde. 2012; 37(1): 44-48.

Kunz VC, Souza RB, Takahashi ACM, Catai AM, Silva E. The relationship between cardiac autonomic function and clinical and angiographic characteristics in patients with coronary artery disease. Revista Brasileira de Fisioterapia. 2011; 15(6): 503-10.

Maciel BC, Gallo L Jr, Marin Neto JA, Lima Filho EC, Martins LE. Autonomic nervous control of the heart rate during dynamic exercise in normal man. Clin Sci (Colch). 1986; 71: 457-60.

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

Lakka TA, Lakka HM, Rankinen T. Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: The HERITAGE Family Study. Eur Heart J. 2005; 26: 2018–2025.

Lakusic NA, Smalcelj D, Mahovic D, Puljevic, Lovric-Bencic M. Heart rate variability differences in postmyocardial infarction patients based on initial treatment during acute phase of disease. International Journal of Cardiology. 2008; 126(3): 437–438.

Lampert R, Bremner JD, Su S, Miller A, Lee F, Cheema F, et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. Am Heart J. 2008; 156(4): 759-7.

Laterza MC, Amaro G, Negrão CE, Rondon MUPB. Exercício Físico Regular e Controle Autonômico na Hipertensão Arterial. Rev SOCERJ. 2008; 21: 320-8.

Lepori M, Sartori C, Duplain H, Nicod P, Scherrer U. Interaction between cholinergic and nitrenergic vasodilation: a novel mechanism of blood pressure control. Cardiovasc Res. 2001; 51: 767-72.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002; 360(9349): 1903-13.

Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation. 2005; (111): 3481–3488.

Lucini D, Milani RV, Costantino G, Lavie CJ, Porta A, Pagani M. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on autonomic regulation in patients with coronary artery disease. Am Heart J. 2002; 143: 977-83.

Luk TH, Dai YL, Siu CW, Yiu KH, Chan HT, Lee SW, et al. Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial. Eur J Prev Cardiol. 2012; 19: 830-9.

Martins-Pinge MC. Cardiovascular and autonomic modulation by the central nervous system after aerobic exercise training. *Braz J Med Biol Res.* 2011; 44 (9): 848-854.

Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohoou C, Kavouras S, Stefanadis C. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA Study. *Prev Med.* 2005; 40:432-7.

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.* 2000; 9(3): 45-51.

Parrish WR, Rosas-Ballina M, Gallowitsch-Puerta M, et al. Modulation of TNF release by choline requires alpha7 subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling. *Mol Med.* 2008; 14: 567-74.

Paschoal MA, Siqueira JP, Machado RV, Petrelluzzi KFS, Gonçalves NVO. Efeitos agudos do exercício dinâmico de baixa intensidade sobre a variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial de indivíduos normotensos e hipertensos leves. *Rev Ciênc Méd.* 2004; 13(3): 223-34.

Pithon KR, Martins LEB, Gallo Jr L, Catai AM, Silva E. Comparação das Respostas Cardiorrespiratórias entre Exercício de Carga Constante e Incremental Abaixo, Acima e no Limiar de Anaerobiose Ventilatório. *Rev bras fisioter.* 2006; 10(2): 163-169.

Porta A, Baselli G, Liberati D, Montano N, Cogliati C, Gneccchi-Ruscione T, et al. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. *Biol Cybern.* 1998; 78(1): 71-78.

Porta A, Guzzetti S, Furlan R, Gneccchi-Ruscione T, Montano N, Malliani A. Complexity and nonlinearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local nonlinear prediction. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007; 54(1): 94-106.

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, 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.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; (342): 836-843.

Rosas-Bllina M, Ochani M, Parrish W, Ochani K, Harris Y, Huston J, et al. Splenic nerve is required for cholinergic anti-inflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *PNAS.* 2008; 31: 11008-11013.

Sacilotto MC, Del Grossi RT, Sirol FN, Pessotti ER, Catai MA, Sakabe, et al. Relação da frequência cardíaca e da potencia no pico do teste ergométrico e no nível do limiar de anaerobiose de homens de Meia-idade saudáveis e de hipertensos. *Fisioterapia em Movimento*. 2007; 20(4): 43-53.

Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. *J Intern Med*. 2006; 260 (4): 377–87.

Singh P, Hawkey LC, McDade TW, Cacioppo JT, Masi CM. Autonomic tone and C-reactive protein: a prospective population – based study. *Clin Auton Res*. 2009; 19(6): 367-374.

Silva E, Catai AM. Fisioterapia cardiovascular na fase tardia: fase III da reabilitação cardiovascular. In: Marisa de Moraes Regenga, (Org.), *Fisioterapia em cardiologia da UTI a reabilitação*. 2. ed São Paulo: Rocca; 2012. 261-310 p.

Sirol FN, Sakabe, DI, Catai AM, Milan LA, Martins LEB, Silva, E. Comparação dos níveis de potencia e da frequência cardíaca no limiar de anaerobiose determinado por dois métodos indiretos. *Rev bras fisioter*. 2005; 9(2): 211- 218.

Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, Sidney S, Liu K, Seeman T. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers. *Mol Med*. 2007; 13(3-4): 178-184.

Takahashi AC, Porta A, Melo RC, Quitério RJ, da Silva E, Borghi-Silva A, et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. *Intern Emerg Med*. 2011; 7(3): 229-235.

Teixeira JAC. Hipertensão arterial sistêmica e atividade física. *Rev Socerj*. 2000; 13: 25-30.

Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002; 420: 853-9.

Tsai MW, Chie WC, Kuo TBJ, Chen MF, Liu JP, Chen THH, et al. Effects of Exercise Training on Heart Rate Variability After Coronary Angioplasty. *Phys Ther*. 2006; 86: 626–635.

Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *Circulation*. 1996; 94: 2850-5.

Tulppo MP, Hautala AJ, Makikallio TH, Laukkanen RT, Nissila S, Hughson RL, et al. Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects, *J .appl. Physiol*. 2003; 95: 364–372.

Verdaet D, Dendale P, De Bacquer D, Delanghe J, Block P, De Backer G. Association between leisure time physical activity and markers of chronic inflammation related to coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2004; 176: 303–10.

von-Känel R, Carney RM, Zhao S, Whooley MA. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Clin Res Cardiol.* 2011; 100: 241–247.

Walther C, Möbius-Winkler S, Linke A, Bruegel M, Thiery J, Schuler G, et al. Regular exercise training compared with percutaneous intervention leads to a reduction of inflammatory markers and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* 2008; 15: 107–112.

Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Whipp BJ, Casaburi R. *Principles of exercise testing and interpretation*, 3. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999.

Certificado

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "*Influência do treinamento físico aeróbio intervalado sobre variáveis cardiorrespiratórias, metabólicas e marcadores inflamatórios em pacientes com diferentes graus de obstrução arterial coronariana*", sob o protocolo nº 34/12, da pesquisadora *Profa. Ester da Silva* esta de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS, de 10/10/1996, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - UNIMEP.

We certify that the research project with title "*Influence of physical training on aerobic intervals cardiorespiratory variables, metabolic and inflammatory markers in patients with different degrees of coronary artery obstruction*", protocol nº 34/12, by Researcher *Profa. Ester da Silva* is in agreement with the Resolution 196/96 from Conselho Nacional de Saúde/MS and was approved by the Ethical Committee in Research at the Methodist University of Piracicaba - UNIMEP.



Prof. Rodrigo Batagello
Coordenador CEP - UNIMEP

Piracicaba, 22 de maio de 2012

APÊNDICE I

Termo de consentimento livre e esclarecido

Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Mestrado em Fisioterapia



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO INTERVALADO SOBRE VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS, METABÓLICAS E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM DIFERENTES GRAUS DE OBSTRUÇÃO ARTERIAL CORONARIANA”

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

PESQUISADORES: Roberta Fernanda Lopes de Paula, Nayara Yamada Tamburús e Elie Fiogbé

LOCAL DO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO: Hospital Santa Isabel (Centro de Hemodinâmica de Piracicaba), Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e de Provas Funcionais no campus Taquaral da Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP e Clínica de Fisioterapia da UNIMEP.

Essa pesquisa é de caráter científico com objetivo avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbio intermitente entre 70% e 110% do LAV e do destreino em pacientes com DAC, sobre os diferentes graus de obstrução coronariana, a modulação autonômica da FC, as variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas, o perfil lipídico, glicêmio e marcadores inflamatórios.

Após os voluntários receberem todo atendimento de rotina do hospital, para o exame de angiocoronariografia, 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, registros da frequência cardíaca a cada batimento cardíaco a partir da utilização de um frequencímetro 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 de arritmia sinusal respiratória. Já a avaliação da capacidade funcional do coração e do pulmão será realizada a partir de teste cardiopulmonar. Para análise bioquímica será coleta amostras de sangue suficiente para realização de hemograma completo, glicemia, colesterol total e frações, ácido úrico, triglicérides, creatinina e proteína c-reativa ultrasensível. Após as etapas citadas acima, os voluntários que aceitarem participar do programa de treinamento físico, serão aplicados durante 16 semanas de forma individualizada e supervisionada, três sessões semanais (em dias alternados), totalizando 48 sessões, com duração de 1 hora cada sessão. Cada sessão iniciará com 10 min de aquecimento, incluindo exercícios de membros superiores e inferiores, alongamento, caminhada e coordenação associados aos exercícios respiratórios na posição em pé. Em seguida, a fase do condicionamento físico será de 25 min e de acordo com as respostas adaptativas dos voluntários serão ajustadas a duração e a intensidade do treinamento previsto até que fosse atingido 40 min no total. Esta etapa será realizada em bicicleta ergométrica e as intensidades do treinamento serão determinadas a partir dos resultados obtidos no teste cardiopulmonar, o qual irá envolver 6 fases com níveis de potências intervaladas. Ao término do programa de treinamento físico, os pacientes serão reavaliados.

O projeto será desenvolvido desde o momento da realização da angiocoronariografia, no Hospital Santa Isabel, e a avaliação fisioterapêutica será realizada na Clínica de Fisioterapia da UNIMEP, o exame de teste ergométrico será solicitado pelo médico responsável e o teste cardiopulmonar, registro da frequência cardíaca, prova de função pulmonar e força muscular respiratória serão realizados no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Provas Funcionais no Campus Taquaral, UNIMEP.

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 contraindique 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 e as variáveis cardiovasculares, ventilatórias e metabólicas nesses voluntários.

Os riscos serão minimizados tendo em vista que a angiocoronariografia será realizada pelos médicos da Unidade Hemodinâmica do Hospital Santa Isabel e os exames bioquímicos pelos biomédicos responsáveis pela coleta de sangue do Laboratório de Análises CEMIM. Já os demais exames clínicos e testes cardiopulmonares 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 à _____ 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 ____.

Voluntário: _____ _____ Data: _____ Cidade: _____ <p style="text-align: center;">Assinatura</p> _____ _____

Pesquisadores responsáveis Roberta Fernanda Lopes de Paula Nayara Yamada Tamburús Ester da Silva (Fone: (19) 3125 1515/ramal 1250) <p style="text-align: center;">Assinatura</p> _____ _____
