UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**CORRELAÇÃO ENTRE O CONDENSADO DO EXALADO
PULMONAR, TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E
SHUTTLE WALK TEST EM INDIVÍDUOS CARDIOPATAS**

Marina Neves do Nascimento

RIBEIRÃO PRETO

2014

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MARINA NEVES DO NASCIMENTO

**CORRELAÇÃO ENTRE O CONDENSADO DO EXALADO
PULMONAR, TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E
SHUTTLE WALK TEST EM INDIVÍDUOS CARDIOPATAS**

RIBEIRÃO PRETO

2014

MARINA NEVES DO NASCIMENTO

**CORRELAÇÃO ENTRE O CONDENSADO DO EXALADO
PULMONAR, TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E
SHUTTLE WALK TEST EM INDIVÍDUOS CARDIOPATAS**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, para obtenção
do título de Mestre.

Orientador:

Prof. Dr. Alfredo José Rodrigues

Área de Concentração:

Clínica Cirúrgica

RIBEIRÃO PRETO

2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Nascimento, Marina Neves. Correlação entre o condensado do exalado pulmonar, teste de caminhada de seis minutos e *shuttle walk test* em indivíduos cardiopatas. Ribeirão Preto, 2014. 93 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/USP. Área de Concentração: Cirurgia. Orientador: Rodrigues, Alfredo José.

1. Condensado do Exalado Pulmonar. 2. Teste de caminhada de 6 minutos. 3. *Shuttle walk test*. 4. Cirurgia Cardíaca.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Marina Neves do Nascimento

Correlação entre o condensado do exalado pulmonar, teste de caminhada de seis minutos e *shuttle walk test* em indivíduos cardiopatas.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do **Título de Mestre**.
Área de concentração: Clínica Cirúrgica

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: _____

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: _____

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, por iluminar o caminho a seguir.

À **minha mãe Sandra**, minha fortaleza, motivação e força motriz, agradeço pela presença constante, incentivo, fé em mim, companheirismo, carinho e zelo em cada momento da minha vida, a **meu pai, Sérgio e minha madrasta Bete** pela esperança e torcida pelo sucesso nessa grande realização e ao **meu padrasto Eduardo** pela presença abençoada e a força que representa desde que entrou em nossas vidas.

Aos **meus irmãos, Leonardo e Gustavo**, pelo carinho dedicado a mim sempre que estamos juntos e a expectativa do meu retorno sempre que estive distante durante a execução deste trabalho.

Ao **Professor Dr. Alfredo José Rodrigues**, agradeço pela oportunidade dada a mim para a realização deste projeto e por partilhar seu conhecimento e ensinamentos que me guiaram no desenvolvimento deste trabalho.

Às amigas e companheiras de pesquisa, **Daniela Ap. Benite e Carolina Guimarães Reis**, pela ajuda e contribuição para as coletas realizadas neste trabalho e pelo apoio, cumplicidade e companhia nesta jornada.

Às pós-graduadas **Daniela Alves Vento e Livia Arcêncio** pela disposição e por me ensinarem a metodologia e processamento das coletas de condensado essencial para a execução do estudo.

Às amigas, **Érika Harumi Tanaka e Vanessa Secolin** por todos os conselhos, pelas longas conversas diárias, pela partilha dos anseios e alegrias tornando essa fase da minha vida muito mais prazerosa.

Às novas amigas **Rita, Joana, Márcia, Ana Paula e Iara**, pela participação no meu dia-a-dia na elaboração da fase final deste trabalho sempre me incentivando e compartilhando conhecimento.

Aos velhos amigos, **Mariana, Giovanna, Tauane, Jéssica, Breila, Rafael e Toshi** pelo prazer da companhia, pelo incentivo, pela paciência, pela representação especial que cada um tem em minha vida.

Às **funcionárias do Departamento de Cirurgia e Anatomia, Camila e Juliana**, pelo incentivo, torcida, aconselhamento e auxílio essenciais à concretização desse sonho.

Às **funcionárias do Laboratório de Bioquímica**, Cecília, Maria Elisa, Maria Aparecida e Clarice pela presteza e colaboração na realização das análises do material de coleta.

Às **funcionárias da Central de Materiais do HCFMRP – USP**, Alexandra, Elaine, Viviane, Ana Paula, Vanessa, Eliana pela prontidão na higienização do material utilizado neste trabalho.

Aos **pacientes do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo** pela participação e contribuição que possibilitaram a realização desta pesquisa.

Ao **Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo** por disponibilizar as instalações e materiais para realização deste e de tantos outros projetos de pesquisa.

À **FAEPA** e a **FAPESP** pelo apoio financeiro.

A vida nem sempre segue o nosso
querer, mas ela é perfeita naquilo que
tem que ser.

Chico Xavier

RESUMO

Nascimento, Marina Neves. **Correlação entre o condensado do exalado pulmonar, teste de caminhada de seis minutos e *shuttle walk test* em indivíduos cardiopatas**. Ribeirão Preto, 2014. 93 p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – São Paulo, 2014.

Introdução: As doenças cardíacas ou do aparelho circulatório são as principais causas de morte na população brasileira, sendo responsável por um terço dos óbitos. Embora o tratamento conservador seja amplamente adotado, grande parte das doenças cardiovasculares necessita e tem como tratamento a cirurgia cardíaca, da qual as mais comuns são a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM) e de troca valvar. Atualmente existem diversos estudos avaliando a função pulmonar ou a capacidade funcional para o acompanhamento do tratamento conservador ou em situação pré-operatória, porém estudos avaliando e correlacionando essas variáveis no pré-cirúrgico são escassos na literatura científica não sendo possível averiguar a existência da relação entre os níveis de nitrito e nitrato e o desempenho nos testes de capacidade funcional. **Objetivo:** Avaliar a correlação nitrito/nitrato (NOx) do condensado do exalado pulmonar (CEP) e a distância caminhada nos testes de caminhada de 6 minutos (TC6) e *shuttle walk test* (SWT), além de verificar se a utilização de medicações contendo betabloqueadores, nitrato ou enzima conversora de angiotensina (IECA) podem influenciar nas concentrações de nitrito/nitrato no CEP e nas distâncias caminhadas no TC6 e no SWT e comparar seu comportamento entre valvopatas e coronariopatas no pré-operatório de cirurgia cardíaca. **Metodologia:** Foram selecionados 73 pacientes, dos quais 28 eram coronariopatas e 45 valvopatas, de ambos os sexos, com idade entre 20 e 80 anos, feita coleta do CEP para análise do NOx e submetidos ao TC6 e ao SWT para avaliação da distância caminhada. **Resultados:** Na análise das concentrações de NOx do CEP não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as medicações utilizadas via oral contendo nitrato (dinitrato de isossorbida), IECA (captopril ou enalapril) e/ou betabloqueador ou entre os pacientes do grupo coronariopata e grupo valvopata ($p > 0,05$). Houve diferença estatisticamente significativa no TC6 nos valores de frequência cardíaca (FC) inicial, final e repouso e no valor referente à dispnéia final, e no SWT nos valores de FC inicial, final e repouso, na pressão arterial sistólica (PAS) inicial e no valor referente à dispnéia final entre os grupos coronariopata e valvopata. No entanto, foram interrompidos 4 TC6 e 7 SWT do grupo coronariopata devido ao desencadeamento de dor precordial, fato não ocorrido no grupo valvopata, apresentando nível de significância. A FC inicial e de repouso no TC6 e a FC final no SWT dos pacientes que não ingeriram nenhum medicamento antes do teste é diferente em relação à dos pacientes que fizeram uso de quaisquer medicamentos descritos antes do teste sugerindo a ação de medicamentos que modulam a FC como os betabloqueadores. Foi constatado correlação positiva moderada entre o NOx do CEP e os valores de PAS inicial e final de coronariopatas e correlação negativa fraca a moderada entre o NOx do CEP e os valores de FC final e de dispnéia final nos valvopatas no TC6, além da correlação positiva moderada entre o NOx do CEP e os valores de PAS inicial de indivíduos coronariopatas e correlação negativa fraca a moderada entre o NOx do CEP e os valores de FC inicial nos valvopatas no SWT. Foi identificado correlação negativa moderada na distância caminhada no TC6 e no SWT apenas nos indivíduos coronariopatas. **Conclusões:** Não foram identificadas influências do

uso de medicações betabloqueadoras, nitrato ou IECA sobre a dosagem de NOx ou a distância caminhada em nenhum dos testes e em nenhum dos grupos, no entanto coronariopatas com níveis mais elevados de NOx apresentaram uma distância deambulada menor.

Descritores: Cirurgia cardíaca; condensado de exalado pulmonar; teste de caminhada de seis minutos; *shuttle walk test*, betabloqueadores.

ABSTRACT

Nascimento, M. N. **Correlation between exhaled breath condensate, six minutes walk test and *shuttle walk test* in heart disease**. Ribeirão Preto, 2014. 93 p. Dissertation (Master). Ribeirão Preto School of Medicine – São Paulo University, 2014.

Introduction: Heart disease or circulatory system diseases are the leading causes of death in our population, accounting for one third of deaths. Although conservative treatment is widely adopted, part of cardiovascular disease treatment demands heart surgery, of which the most common are coronary artery bypass grafting (CABG) and valve replacement. Currently there are many studies evaluating lung function or functional capacity for monitoring of conservative treatment or preoperative situation, but studies assessing and correlating these variables in pre surgical are rare in the literature is not possible to ascertain the existence of the relationship between levels of nitrite and nitrate (NOx) in exhaled breath condensate (EBC) and performance in functional ability tests. **Methods:** were selected 73 patients, 28 with coronary artery diseases and 45 with heart valve disease of both genders, aged 20 to 80 years old. The EBC was collected for analysis of NOx and performed the six minutes walking test (6MWT) and *shuttle walk test* (SWT) to evaluate the distance walked. **Results:** the analysis of the concentrations of NOx in EBC has no statistically significant difference found between the medications used, such as oral nitrate (isosorbide dinitrate), ace inhibitors (captopril or enalapril) and/or beta-blockers in both coronary artery disease and heart valve disease ($p > 0.05$). There was a statistically significant difference in 6MWT for HR initial, final and rest and final dyspnea, and in SWT for HR initial, final and rest, the initial SBP and the final dyspnea between the coronary artery disease e heart valve disease. However, were interrupted 4 6MWT and 7 SWT from coronary artery disease related to chest pain, this fact was not related in patients with valve disease, presenting a significance level. The initial and resting HR during the 6MWT and in SWT final HRr patients not ingesting any medication before the test is different from patients who used any medications before the test, suggesting the action of drugs that modulate the HR, such as beta blockers. Moderate positive correlation was found between the NOx in EBC and SBP initial and final in coronary disease and weak to moderate correlation between the NOx in EBC and final HR and final dyspnea in 6MWT from heart valve disease. Besides the positive moderate correlation between NOx in the EBC and the SBP initial in coronary disease during 6MWT and weak to moderate negative correlation between NOx in the EBC and the HR initial in valve disease during SWT. Moderate negative correlation was identified in the distance walked during the 6MWT and SWT only between individuals with coronary artery disease. **Conclusions:** the use of beta-blocker drugs, ace inhibitors or nitrate evidenciates no influence on the NOx or on the distance walked in any tests, and none of the groups, however, individuals with coronary artery disease showed higher NOx levels and performed lower distance walked.

Key-words: Cardiac surgery, exhaled breath condensate, six minutes walk test, *shuttle walk test*, beta blockers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Formação do NO a partir do substrato L-arginina.....	27
Figura 2: Tubo de vidro condensador em forma de “U” com aberturas laterais para entrada e saída do fluxo de ar (“A” e “B”) e coletor do CEP (“C”) conectado na abertura inferior do condensador	34
Figura 3: Aparato para coleta do CEP. A: bocal. B: válvula inspiratória. C: válvula expiratória. D: local de conexão do coletor de vidro.....	35
Figura 4: Aparato para coleta do CEP conectado ao tubo condensador e ao ventilômetro .	35
Figura 5: Foto de modelo realizando coleta do CEP	36
Figura 6: Aparelho analisador de nitrito/nitrato Sievers 280i (Sievers, Boulder, CO, EUA).	38
Figura 7: Centrífuga refrigerada (Eppendorf Centrifuge 5810R, Hamburg, Alemanha).....	38
Figura 8: Percurso do TC6	40
Figura 9: Voluntário realizando TC6.....	41
Figura 10: Percurso do SWT.....	44
Figura. 11: Voluntário realizando SWT.....	44
Figura. 12: Variável de FC inicial no TC6 em cada par de medicamentos comparados	59
Figura 13: Variável de FC repouso no TC6 em cada par de medicamentos comparados ...	60
Figura 14: Variável de FC final no SWT em cada par de medicamentos comparados	62
Figura 15: Correlação entre a concentração do NO exalado e a distância caminhada no teste de caminhada de 6 minutos no grupo coronariopata	67
Figura 16: Correlação entre a concentração do NO exalado e a distância caminhada no <i>shuttle walk test</i> no grupo coronariopata	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Níveis do teste de caminhada com carga progressiva, com as respectivas velocidades, números de shuttle por nível e tempo de cada shuttle.....	45
Tabela 2: Características clínicas dos 73 pacientes cardiopatas	51
Tabela 3: Características dos indivíduos valvopatas	51
Tabela 4: Comparação das concentrações de nitrito/nitrato no condensado do exalado pulmonar entre coronariopatas e valvopatas.....	52
Tabela 5: Valores dos sinais vitais, escala de Borg e distância caminhada no teste de caminhada de 6 minutos entre coronariopatas e valvopatas.....	53
Tabela 6: Valores dos sinais vitais, escala de Borg e distância caminhada no <i>shuttle walk test</i> entre coronariopatas e valvopatas.....	54
Tabela 7: Testes interrompidos devido ocorrência de precordialgia.....	55
Tabela 8: Relação de testes interrompidos e concluídos	55
Tabela 9: Descrição do uso de medicamentos utilizados entre os grupos coronariopatas e valvopatas	56
Tabela 10: Análise da concentração de nitrito/nitrato no condensado do exalado pulmonar conforme tipo de medicação em uso.....	57
Tabela 11: Efeito das medicações utilizadas sobre os sinais vitais, escala de Borg e distância caminhada do TC6.....	58
Tabela 12: Variável de FC inicial no TC6 em cada par de medicamentos comparados	59
Tabela 13: Variável de FC repouso no TC6 em cada par de medicamentos comparados ...	60
Tabela 14: Efeito das medicações utilizadas sobre os sinais vitais, escala de Borg e distância caminhada do SWT	61

Tabela 15: Variável de FC final no SWT em cada par de medicamentos comparados	62
Tabela 16: Influência dos betabloqueadores na frequência cardíaca no TC6 e SWT	63
Tabela 17: Correlação da idade e da fração de ejeção entre os grupos coronariopata e valvopata	64
Tabela 18: Correlação da concentração de nitrito/nitrato no condensado do exalado pulmonar entre os pacientes valvopatas e coronariopatas no teste de caminhada de seis minutos	65
Tabela 19: Correlação da concentração de nitrito/nitrato no condensado do exalado pulmonar entre os pacientes valvopatas e coronariopatas no <i>shuttle walk test</i>	66

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

μM	Micromolar
°C	Grau Celsius
ATS	American Thoracic Society
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD	Atividade de Vida Diária
CEP	Condensado do Exalado Pulmonar
c-NOS	Óxido Nítrico Sintase Constitutiva
CRVM	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
DAC	Doença Arterial Coronariana
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DVP	Doença Vascular Periférica
e-NOS	Óxido Nítrico Sintase Endotelial
ERDF	<i>Endothelial-Derivated Relaxing Factor</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC	Frequência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
GC	Grupo Coronariopata
GV	Grupo Valvopata
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
HCL	Ácido Clorídrico
HP	Hipertensão Pulmonar
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Crônica
IECA	Inibidores de Enzima Conversora de Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corpórea
i-NOS	Óxido Nítrico Sintase Indutível
LBA	Lavado Brônquico Alveolar
MMII	Membros Inferiores
N ₂ O	Óxido Nitroso
NADPH	Nicotinamida-adeninadinucleotídeo-fosfato-hidrogênio

n-NOS	Óxido Nítrico Sintase Neuronal
NO	Óxido Nítrico
NO ₂ ⁻	Nitrito
NO ₃ ⁻	Nitrato
NOS	Óxido Nítrico Sintase
NOx	Óxido Nítrico Exalado
NYHA	Classe Funcional de <i>New York Heart Association</i>
O ₂	Oxigênio
PA	Pressão Arterial
PCARP	Prefeitura do Campus de Ribeirão Preto
SARA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
SPSS	<i>Statistical Package of the Social Sciences</i>
SWT	<i>Shuttle walk test</i>
USP	Universidade de São Paulo
TBG	Tabagista
TC6	Teste de Caminhada de 6 Minutos
VO ₂	Consumo de Oxigênio
VO ₂ máx	Consumo de Oxigênio Máximo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1. Testes de Capacidade Funcional	22
2.1.1. Teste de Caminhada de 6 Minutos.....	22
2.1.2. Shuttle Walk Test	24
2.2. Óxido Nítrico.....	25
2.2.1. Histórico	25
2.2.2. Síntese de NO	26
2.2.3. Isoformas de NOS e Sua Ação no Organismo	27
2.2.4. Condensado do Exalado Pulmonar	28
2.2.5. Coleta do CEP.....	29
2.3. Justificativa	30
3. OBJETIVOS.....	31
4. CASUÍSTICAS E MÉTODOS.....	32
4.1. Desenho do estudo	32
4.1.1. Local da Pesquisa	32
4.1.2. Seleção de Voluntários.....	32
4.1.3. Critérios de Exclusão.....	32
4.2. Coleta do CEP	33
4.2.1. Material para Coleta	33
4.2.2. Procedimento de Coleta	36
4.2.3. Desinfecção do Dispositivo de Coleta	37
4.2.4. Mensuração do NO, Nitrito/Nitrato no CEP	37
4.3. Protocolo do Teste de Caminhada de 6 Minutos.....	40

4.3.1. Técnica.....	41
4.3.1.1. Informações Precedentes ao Teste.....	41
4.3.2. Equipamentos Utilizados para a Realização do TC6.....	43
4.4. Protocolo do Shuttle Walk Test	43
4.4.1. Técnica.....	45
4.4.1.1. Informações Precedentes ao Teste	45
4.4.2. Equipamentos Utilizados para a Realização do SWT	47
4.5. Critérios para Contra-Indicação do TC6 e o SWT.....	47
4.6. Medidas de Segurança	48
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
6. RESULTADOS.....	50
6.1. Pacientes	50
6.1.1. Pacientes Selecionados para o Estudo.....	50
6.1.2. Características Demográficas	50
6.2. Análise da Concentração de Nitrito/Nitrato (Nox) no CEP entre Coronariopatas e Valvopatas	52
6.3. Análise do Desempenho do TC6 SWT entre Coronariopatas e Valvopatas ...	53
6.4. Análise da Influência de Medicações nos Níveis de Nitrito/Nitrato e no Desempenho no TC6 e no SWT	56
6.5. Correlações entre o NOx do CEP e Idade, Fração de Ejeção e os Parâmetros do TC6 e SWT entre Coronariopatas e Valvopatas	64
7. DISCUSSÃO	68
8. CONCLUSÕES	76
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
10. ANEXOS	85

1. Introdução

As doenças cardiocirculatórias são atualmente as principais causas de mortalidade e hospitalização no mundo ocidental. No Brasil, em 2009, segundo o Datasus, elas foram a primeira causa de óbito (83.422 de 387.213 ou 21,3%), a terceira de internação (1.139.140 de 11.128.809 ou 10,2%) e a de maior custo para o Ministério da Saúde (R\$1.972.767.561,78 de R\$10.124.918.629,27 ou 19,5% do custo total). No Estado de São Paulo, a taxa de mortalidade por doenças do aparelho circulatório no ano de 2005 foi de 24.325 óbitos, apresentando 262.784 internações no mesmo ano (DATASUS, 2005; 2009).

Parte das doenças cardiovasculares tem como tratamento o procedimento cirúrgico. Para tanto, o número de internações para a realização de cirurgia cardíaca tem aumentado a cada ano correspondendo a 7.520 internações no ano de 2005. O tipo de cirurgia mais freqüente é a de revascularização do miocárdio, seguida pela cirurgia valvar, totalizando 10.652 cirurgias de revascularização do miocárdio e/ou troca valvar durante o período de janeiro a junho de 2008, sendo o custo total de R\$ 91.837.917,24 e a taxa de mortalidade nacional de 7,93%. Com esse quadro epidemiológico, observa-se o elevado custo que a cirurgia cardíaca tem na atenção de alta complexidade na saúde (DATASUS, 2005, ROSAMOND, 2008).

Nesse contexto, diversas frentes de pesquisa vêm sendo desenvolvidas no intuito de aprofundar o conhecimento a respeito de cirurgia cardíaca, no pré-operatório, no intra-operatório e no pós-operatório.

Estudos têm analisado o óxido nítrico (NO) e seus subprodutos como o nitrito e o nitrato (NOx) do condensado do exalado pulmonar (CEP) como marcadores de funções pulmonares e cardíacas (KHARITONOV *et al.*, 1996; KÖVESI *et al.*, 2005; CIKACH JR; DWEIK, 2012), e mais recentemente em situação pré e pós operatória com o intuito de avaliar a inflamação pulmonar e a possível inclusão dessa avaliação no exame clínico de pacientes a serem submetidos à cirurgia cardíaca (AUGUSTO *et al.*, 2009).

Desde a descoberta do NO, pesquisas são realizadas com intuito de esclarecer suas principais funções biológicas, tais como: ação no sistema imunológico, neurotransmissão, vasodilatação e broncodilatação (GASTON *et al.*, 1994; MURAD, 1998). O NO passou a ser visto como uma molécula fundamental em quase todas as reações biológicas humanas (ANGGARD, 1994, MUTO *et al.*, 1996).

Dependendo do local de síntese, da quantidade produzida, do tipo de isoenzima envolvida e no microambiente onde vai atuar, o NO exercerá diferentes ações. Está bem definida a presença do NO no ar exalado como constituinte normal na respiração humana e animal. O NO funciona como broncodilatador ao agir em oposição aos estímulos colinérgicos broncoconstritores (GARTHWAITE, 1993). Quando produzido pelo endotélio vascular pulmonar, o NO tende a provocar vasodilatação na mucosa brônquica (BARNES; BELVISI, 1993).

Além da participação de processos fisiológicos, o NO exalado tem sido apontado como um possível marcador de afecções pulmonares e é estudado na asma, na DPOC, no tabagismo, na fibrose cística, bronquiectasias, câncer pulmonar, hipertensão pulmonar, insuficiência respiratórias, transplante pulmonar, nas infecções de trato respiratório superior e inferior, etc (CHATKIN *et al.*, 2000).

Ocorre aumento na fração expirada de óxido nítrico (FeNO) nos asmáticos com rápida redução com o uso de corticoesteróides dose-dependente (KHARITONOV *et al.*, 1996). Nos tabagistas há redução da FeNO com relação direta com a quantidade de cigarros consumidos e ao grau de obstrução brônquica. Embora seja conflitante no DPOC, com estudos sugerindo ora aumento, ora redução da FeNO, as discrepâncias podem ser explicadas pelos diferentes critérios de seleção de pacientes e técnicas metodológicas (CORRADI *et al.*, 1999).

Além disso, o tratamento farmacológico tem sido coadjuvante de diversas doenças cardiovasculares com o objetivo de melhorar a função cardíaca, a interação entre os sistemas do organismo e, por consequência, a capacidade funcional. É comum o consumo de fármacos betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e nitratos orais em pacientes cardiopatas. Estudos demonstram uma possível interação medicamentosa com o NO exalado embora seja escasso o levantamento literário à respeito. Sugere-se que a enzima conversora da angiotensina é abundante na superfície endotelial pulmonar e a IECA seria responsável por gerar um maior aumento do NO exalado (SUMINO *et al.*, 2000). Já os betabloqueadores por gerarem um aumento da síntese e liberação de NO endotelial pode acarretar uma redução da liberação de NO exalado. E o uso de nitrato oral, por sua vez, doadores de NO, sugerem um aumento de suas concentrações (VILHENA; LOURO, 2006).

Por outro lado, a redução da capacidade funcional em pacientes cardiopatas com indicação cirúrgica já é bem descrita na literatura. Para quantificar essa

alteração, tanto o teste de caminhada de seis minutos (TC6) quanto o *shuttle walk test* (SWT), embora este último em menor escala, são utilizados na prática clínica no pré-cirúrgico cardíaco.

O TC6 é um instrumento válido para avaliar a capacidade funcional em diferentes intervenções clínicas. Uma delas é sua aplicabilidade em pacientes que se preparam para serem submetidos à cirurgia cardíaca, uma vez que é considerado um teste submáximo, de fácil aplicabilidade e baixo custo (NERY *et al.*, 2010), além de estimar o prognóstico, mensurar a qualidade de vida e a capacidade de realizar atividades de vida diária (AVD) (REESINK *et al.*, 2007).

Tanto o TC6 quanto o SWT apresentaram validade para avaliar o consumo máximo de O₂ (VO₂ máx), reprodutibilidade, responsividade e de predição de mortalidade em pacientes com doenças cardiorrespiratórias (FOWLER, SINGH, REVILL, 2005; SINGH, 2007).

A característica não incremental do TC6 gera o comportamento de estabilização das variáveis fisiológicas a partir da metade do teste (ONORATI *et al.*, 2003). O TC6 possibilita avaliação de *endurance* mais do que a capacidade máxima de caminhada. O SWT tem sido melhor correlacionado com VO₂ máx e melhor valor prognóstico que o TC6, sendo de boa confiabilidade e necessário apenas um teste para avaliar a aptidão cardiorrespiratória, sendo assim, o SWT tem maior validade para avaliar a aptidão física enquanto que o TC6 teve melhor correlação com as comorbidades e sintomas cardíacos (BUENO *et al.*, 2012).

Entretanto, ainda não há descrito na literatura estudos avaliando a possibilidade de correlação entre o NO exalado, o TC6 e o SWT. Desse modo, destaca-se a necessidade do estudo da condição pulmonar e funcional do paciente cardiopata pré-cirúrgico que permita elucidar uma interação entre os componentes e estimar a intervenção e a evolução terapêutica.

2.1 TESTES DE CAPACIDADE FUNCIONAL

2.1.1 Teste de Caminhada de 6 Minutos

O teste da caminhada de 6 minutos (TC6) é o teste mais freqüentemente utilizado para a determinação da capacidade funcional de cardiopatas e pneumopatas crônicos. É amplamente utilizado após intervenções médicas, intervenções com terapia medicamentosa, oxigenoterapia e prova preditora de morbimortalidade (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002; RONDELLI *et al.*, 2009). A avaliação funcional confirma a suspeita clínica da doença, quantifica o grau de comprometimento, avalia o prognóstico e auxilia no acompanhamento evolutivo da mesma (CAHALIN *et al.*, 1996; RONDELLI *et al.*, 2009).

O TC6 é um método adaptado do teste de corrida de 12 minutos, descrito originalmente por Cooper em 1968, para a avaliação de indivíduos saudáveis, para a determinação da relação entre a aptidão física e o VO_2 máx (ENRIGHT *et al.*, 2003). Essa adaptação foi feita com o intuito de ser aplicado em pessoas portadoras de patologias, e atualmente vem sendo muito utilizado como uma alternativa para avaliar a capacidade física de pacientes com doenças cardíacas e pulmonares (ENRIGHT *et al.*, 2003).

A instrução desse teste é caminhar o mais rápido possível durante os seis minutos em um percurso de 30 metros e o examinado é quem determina a velocidade de caminhada. Portanto, este teste é submáximo, a não ser que o examinado não consiga caminhar por seis minutos. Como a maioria das atividades de vida diária é realizada em nível submáximo de exercício, na qual estudos defendem que a distância percorrida em seis minutos reflete melhor a atividade física diária comparada aos testes de exercício máximo (SOLWAY *et al.*, 2001). Esse teste ainda tem a vantagem de avaliar os indivíduos por uma forma comum de exercício que é a caminhada em uma superfície plana, já que muitas pessoas não conseguem realizar adequadamente um teste na esteira ou cicloergômetro por não estarem habituadas a esta forma de exercício (SWERTS; MOSTERT; WOUTERS, 1990).

O TC6 é de execução relativamente fácil e de baixo custo, entretanto, como o teste depende principalmente da colaboração do examinado e o ritmo da marcha é definido pelo mesmo, é fundamental que o examinador e o examinado compreendam adequadamente os objetivos e a sistemática do procedimento. O TC6 encontra-se, atualmente, bem padronizado, ainda que alguns aspectos técnicos e interpretativos sejam ainda discutíveis (ARAÚJO *et al.*, 2006).

O TC6 destaca-se no campo da avaliação funcional por permitir sua execução entre pacientes com limitada tolerância aos esforços, dispnéia, fadiga e cianose que são sinais e sintomas característicos de uma cardiopatia isquêmica e/ou doença valvar, refletindo as atividades diárias do paciente, sem exacerbar seus sintomas e limitações cardiorrespiratórias, uma vez que possibilita ao paciente determinar a velocidade e a necessidade de realizar pausas, o que é uma vantagem adicional principalmente entre pacientes idosos (ARAÚJO *et al.*, 2006).

De acordo com os resultados de um estudo, o TC6 se apresentou mais confiável quando se tem como objetivo a avaliação do desempenho do indivíduo durante as atividades de vida diária (AVD's) (VALENTI *et al.*, 2007). Além disso, estudos demonstram que o TC6 é uma importante ferramenta na predição de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) sintomática (CAHALIN *et al.*, 1996).

O TC6 é considerado um teste submáximo o que permite inferir a existência de uma correlação linear entre a distância total percorrida e o VO_2 máx obtido de forma mais simplificada, já que o teste ergoespirométrico é um método complexo, mais caro e disponível apenas em grandes centros de pesquisa para a determinação do condicionamento cardiorrespiratório (CAHALIN *et al.*, 1996; ARAÚJO *et al.*, 2006).

Outras provas de exercício cardiopulmonares fornecem informações abrangentes sobre a resposta ao exercício, a capacidade funcional, determinam a intensidade necessária para realizar um exercício prolongado, quantificam os fatores que limitam o exercício e definem os mecanismos fisiopatológicos subjacentes, tais como a contribuição dos diferentes órgãos e sistemas que participam no exercício. Com isso, as informações fornecidas pelo TC6 devem ser consideradas complementares a estas provas, porém não de substituí-las (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002).

Embora os testes de marcha controlada (*shuttle walk test* - SWT) tenham a vantagem da relativa homogeneização da “carga de trabalho” a ser realizada, o seu emprego, no nosso meio, ainda se restringe a centros terciários especializados e/ou protocolos de pesquisa (RONDELLI *et al.*, 2009).

2.1.2 Shuttle Walk Test

O *Shuttle walk test* (SWT) é um teste clínico de esforço que visa estabelecer a função cardiorrespiratória do indivíduo, avaliar e diagnosticar a presença e a gravidade da doença. O SWT é considerado um teste de esforço incremental, pois nele o sujeito é solicitado a andar de acordo com velocidades crescentes e padronizadas em doze níveis, com duração de um minuto em cada nível, impostas por um sinal sonoro ao redor de um circuito, até a exaustão (SINGH *et al.*, 1992; ROSA *et al.*, 2006; SINGH *et al.*, 2008).

O circuito consiste em uma pista de dez metros onde o paciente caminha ao encontro do final da pista, quando muda o sentido da caminhada, retornando ao local de saída e assim sucessivamente até o final do teste (SINGH *et al.*, 1992; ROSA *et al.*, 2006; SINGH *et al.*, 2008). Os sons que orientam e impõem ritmo ao teste são reproduzidos por um aparelho de som portátil, e é solicitado que a um determinado sinal o paciente esteja em uma das extremidades do percurso, delimitando o tempo no qual será percorrida a distância de 10 metros. A velocidade torna-se crescente, acompanhando o sinal sonoro, que muda a cada nível, obrigando o aumento da velocidade para atingir a extremidade da pista. O teste é continuado até a exaustão, que determina seu término, mensurando-se a distância percorrida (SINGH *et al.*, 1992; HERNANDEZ, 1997; ROSA, 2006; SINGH *et al.*, 2008).

O VO_2 máx é um parâmetro de referência na avaliação da capacidade funcional, porém o procedimento para analisar o gás expirado durante o exercício cardiopulmonar é complexo e de alto custo, portanto um método de avaliação simplificado é mais bem empregado. Em pacientes com DPOC e com insuficiência cardíaca, o SWT demonstrou ser um método de medida objetiva da limitação funcional (MORALES *et al.*, 1999).

Morales *et al.* (1999) descrevem em seu estudo a aplicação do SWT para avaliar a capacidade funcional entre pacientes com IC e verificar a eficácia de tratamento farmacológico ou protocolos de reabilitação. Identificaram que quanto maior a distância deambulada durante o teste, maior a possibilidade de apresentar um $\text{VO}_2\text{máx}$ preservado. Pacientes que alcançaram a distância de 450 m no SWT, provavelmente apresentam um $\text{VO}_2\text{máx} >14$ mL/kg/min. Esta informação pode ajudar a equipe médica na condução do tratamento dos pacientes. Este estudo pode constatar que o SWT é um método adequado para avaliar pacientes com IC classificado de moderado a grave, provando ser um método simples, seguro e reproduzível após apenas uma realização do teste (MORALES *et al.*, 1999).

O SWT tem a capacidade de prever o $\text{VO}_2\text{máx}$ de forma mais eficaz que o TC6, porém mais estudos precisam ser desenvolvidos com o intuito de investigar o desempenho obtido durante o teste, além de avaliar seu comportamento posteriormente à intervenções cirúrgicas e suas implicações prognósticas uma vez que estudos com esse âmbito são escassos na literatura científica (MORALES *et al.*, 1999).

2.2. ÓXIDO NÍTRICO

2.2.1 Histórico

O óxido nítrico (NO) era descrito, no início dos anos 80, apenas como um poluente ambiental nocivo, presente em combustíveis fósseis, exaustor de automóveis e fumaça de cigarro, contribuindo com a destruição da camada de ozônio e a ocorrência de chuva ácida (RICCIARDOLO, 2003; AUGUSTO *et al.*, 2009). Outro meio de produção do NO é a partir do solo por meio da nitrificação bacteriana que pode ser removido pela denitrificação com formação de óxido nitroso (N_2O) (BRUCKDORFER, 2005).

Ao final da década de 80 e início dos anos 90 o conhecimento sobre o NO começou a se modificar quando linhas de estudo passaram a identificar a importante participação da molécula endógena na fisiologia do corpo humano atuando como mensageiro (ou sinalizador inter e intracelular) e como toxina, atuando em inúmeros

processos patológicos (FLORA FILHO; ZILBERSTEIN, 2000; RICCIARDOLO *et al.*, 2004; BARRETO; CORREIA; MUSCARÁ, 2005).

Nos anos 80, o estudo de Furchgott & Zawadzki demonstrou que o relaxamento dos vasos sanguíneos pela acetilcolina dependia da presença das células endoteliais, sendo estas diretamente dependentes da liberação de um fator responsável pelo relaxamento vascular denominado *endothelial-derived relaxing factor* (ERDF).

Posteriormente nos estudos de Palmer, Ferrige e Moncada e Ignarro *et al.*, ambos de 1987, demonstraram que a liberação de NO pelas células endoteliais foi indistinguível do ERDF em termos de atividade biológica, estabilidade e susceptibilidade como um inibidor ou potencializador, possibilitando deduzir que o ERDF era propriamente o NO.

2.2.2 Síntese do óxido nítrico

O NO endógeno é derivado do processo de oxidação e desaminação do aminoácido L-arginina em citrulina e NO, por meio de um sistema de enzimas chamadas NO sintase (NOS) (ELLIS *et al.*, 1998). A reação global é ativada pela NOS, enzima catalisadora, resultando em eventos de óxido/reduções que envolvem diversos cofatores com sítios para ligação de enzimas específicas (BRUCKDORFER, 2005).

Para a formação do NO, a L-arginina é transformada em um intermediário, a NG-hidroxi-L-arginina com a presença de nicotinamida-adeninadineotídeo-fostato-hidrogênio (NADPH) e a calmodulina (Ca^{2+}) (Figura 1) (FLORA FILHO; ZILBERSTEIN, 2000). As células da calmodulina (Ca^{2+}) independentes do NO são induzidas por lipopolissacarídeos e pelo interferon- γ , sintetizando o NO e a citrulina a partir da L-arginina. O oxigênio molecular é a fonte do oxigênio (O_2) presente na formação do NO e da citrulina (LEONE *et al.*, 1991). A inibição da síntese de NO pode ocorrer por mecanismos de retroalimentação, produzindo uma molécula de NO para cada citrulina (AUGUSTO *et al.*, 2009).

Figura 1: Formação do NO a partir do substrato L-arginina.

2.2.3 Isoformas do óxido nítrico sintase (NOS) e sua ação no organismo

O NO é sintetizado por três diferentes isoformas do óxido nítrico sintase (NOS), classificados de acordo com o mecanismo de regulação e distribuição nos tecidos do corpo (MONCADA; PALMER; HIGGS, 1991; KIECHLE; MALINSKI, 1993). Elas são agrupadas em duas categorias: a NOS constitutiva (cNOS), presente na membrana plasmática e é dependente de íons cálcio e de calmodulina, envolvida na sinalização celular. A NOS indutível (iNOS) que é produzida pelos macrófagos e outras células ativadas por citocinas através de um mecanismo de indução (MONCADA; PALMER; HIGGS, 1991; RICCIARDOLO *et al.*, 2004; AUGUSTO *et al.*, 2009). Existem dois tipos de cNOS que são: a NOS neuronal (isoforma I ou nNOS) que é predominantemente expressada nos neurônios e a NOS endotelial (isoforma III ou eNOS) principalmente expressada nas células endoteliais, embora outros tipos de células possam expressá-las (FÖRSTERMANN *et al.*, 1984).

Os genes para essas isoformas estão situados em cromossomos diferentes: nNOS no cromossomo doze, iNOS no cromossomo dezessete e eNOS no cromossomo sete (BRUCKDORFER, 2005).

O NO após reagir com o O_2 forma dois produtos estáveis que são o nitrito (NO^{2-}) e o nitrato (NO^{3-}) (GASTON *et al.*, 1994). O NO é um intermediário no processo onde os macrófagos transformam a L-arginina em NO^{2-} e NO^{3-} , e este processo sugere atuar como um sinalizador de ativação para essas células, semelhante ao que é observado nas células endoteliais. Este processo é requerido pelos macrófagos para atingir a atividade essencial de morte celular. Esse mesmo processo quando expressado nas células endoteliais, tem sido reportado para produzir o relaxamento muscular das células lisas. Embora o processo seja quase idêntico para ambas as células, as funções que estas desempenham são muito diferentes (MARLETTA *et al.*, 1988).

James (1995) aponta que a proporção da produção do NO determina o benefício versus seus efeitos nocivos, de maneira que o excesso de produção de NO pode destruir não apenas fontes celulares, mas também tecidos. Esse efeito sugere que o NO pode estar envolvido na fisiopatologia de muitas doenças pulmonares, como síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose cística, asma, hipertensão pulmonar (HP), bronquiectasias, disfunção mucociliar primária, doenças pulmonares intersticiais entre outras doenças das vias aéreas (BARNES; BELVISI, 1993).

2.2.4 Condensado do Exalado Pulmonar

O Condensado do Exalado Pulmonar (CEP), atualmente, tem sido amplamente pesquisado para a detecção de mediadores inflamatórios nos fluidos que revestem as superfícies das vias aéreas, com o intuito de analisar o grau de inflamação para melhor manejo das doenças respiratórias e adequação da conduta (MONTUSCHI, 2005). Este é coletado por meio do resfriamento do ar exalado de forma não invasiva e sem efeitos adversos (KHARITONOV; BARNES, 2001; MOLONEY *et al.*, 2004; ROBROEKS *et al.*, 2008).

As moléculas do CEP são provenientes da evaporação das superfícies das vias aéreas, dos brônquios e/ou alvéolos, do espaço morto anatômico e das vias aéreas superiores (CORRADI *et al.*, 2003; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2006).

O CEP contém um grande número de mediadores incluindo a adenosina, amônia, peróxido de hidrogênio, isoprostanos, leucotrienos, óxidos de nitrogênio, peptídeos e citocinas (HORVÁTH; HUNT; BARNES, 2005). No ar exalado apenas uma porção formada do NO é liberada. Uma parte é oxidada e tornam-se espécies reativas com efeitos significativos (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2006). O NO^{2-} e o NO^{3-} são subprodutos do metabolismo do NO nas formas de redução do nitrogênio que estão presentes na cobertura do fluido epitelial no trato respiratório humano e podem ser detectados no CEP (HORVÁTH; HUNT; BARNES, 2005; KOSTIKAS *et al.*, 2008).

A análise do CEP, pelas suas características, pode se tornar parte integrante da avaliação clínica e do teste de função pulmonar de forma a complementar a avaliação do paciente (MONTUSCHI, 2005).

2.2.5 Coleta do CEP

Durante a coleta do CEP deve ser usada uma respiração regular (HORVÁTH; HUNT; BARNES, 2005) sendo que o indivíduo deve ser instruído a respirar normalmente para evitar a hiperventilação (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2006). O tempo de coleta de 10 minutos é recomendável para a maioria dos mediadores, provendo uma amostra adequada para a análise e sendo bem tolerado pelos pacientes (HORVÁTH; HUNT; BARNES, 2005). É sugerido que testes de função pulmonar forçado não sejam executados em um período de 10 minutos antes da coleta (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2006).

A condensação pode ser executada em uma temperatura por volta de 0°C usando gelo (salgado) quando o CEP é coletado como um fluído. Também pode ser coletado em baixas temperaturas usando diferentes técnicas (gelo seco e nitrogênio líquido), o que resulta em coleta de material congelado. As amostras do CEP não devem ser deixadas fora de temperatura adequada após as coletas. Isto é importante não apenas por causa da interação com o ar ambiente, mas também porque substâncias serão degradadas e formadas no CEP mais rapidamente nesta temperatura (HORVÁTH; HUNT; BARNES, 2005). Alguns cuidados devem ser levados em consideração na coleta e no armazenamento do CEP quando o NO₂- e o NO₃- são os íons de investigação, para não haver contaminação ou oxidação das substâncias no fluído (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2006).

O uso do clipe nasal é aconselhável para assegurar que nenhuma amostra seja perdida através do nariz e que a inspiração não passe pelo mesmo (HORVÁTH; HUNT; BARNES, 2005).

O hábito de fumar deve ser documentado, e nos fumantes é aconselhável parar de fumar 3 horas antes do início das medidas para prevenir uma influência aguda do fumo nos níveis dos mediadores (HORVÁTH; HUNT; BARNES, 2005). O uso de certas medicações como nitroprussiato de sódio, enalapril (inibidores da enzima conversora de angiotensina – IECA) também pode interferir nos níveis dos mediadores do CEP e também devem ser documentadas. Além destes também devem ser consideradas as exposições ocupacionais a folmaldeído e ozônio, manobras de espirometria feitas, exercícios físicos, doenças de vias aéreas superiores, ciclo menstrual, altitudes moderadas, fração inspirada de O₂ a 100% e ingestão de álcool (KHARITONOV; BARNES; 2001).

2.3 JUSTIFICATIVA

Pacientes portadores de valvopatias cardíacas e/ou doença arterial coronariana podem apresentar limitações na realização de suas atividades físicas diárias devido a redução da capacidade funcional e desencadeamento da *angina pectoris*. Embora as classificações funcionais da New York Heart Association e de angina da Canadian sejam uma maneira prática de avaliar tais limitações, essas avaliações são subjetivas. Os testes de caminhada, como o SWT e o TC6, são métodos mais objetivos e amplamente empregados na avaliação da capacidade funcional (ARAÚJO *et al.*, 2006). Tais métodos, além de facilmente realizáveis, não exigem equipamentos complexos. Usualmente são empregados como forma objetiva de comparação da capacidade funcional antes e após os procedimentos cardíacos. Todavia, além da capacidade funcional cardíaca estes testes podem também ser influenciados por alterações respiratórias, sobretudo inflamatórias, e que podem influenciar nos níveis de NO no exalado ou no CEP. Seu emprego em pacientes coronariopatas e/ou valvopatas candidatos a operações cardíacas tem sido pouco explorados o que justifica a realização deste estudo.

3. Objetivos

1. Comparar os níveis de nitrito/nitrato (NOx) no condensado do exalado pulmonar (CEP) de indivíduos coronariopatas ou valvopatas.
2. Comparar o desempenho de indivíduos coronariopatas ou valvopatas nos testes de caminhada de seis minutos (TC6) e o *shuttle walk test* (SWT).
3. Verificar se a utilização de betabloqueadores, nitratos ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) podem influenciar nas concentrações de NOx no CEP e no desempenho do TC6 e SWT.
4. Avaliar a correlação entre os níveis de NOx do CEP com os parâmetros avaliados no TC6 e SWT em indivíduos coronariopatas ou valvopatas.

4.1. DESENHO DO ESTUDO

4.1.1 Local de Pesquisa

A pesquisa foi na Enfermaria da Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – FMRP/USP.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Processo HCRP no. 10989/2010 - ANEXO 1).

4.1.2 Seleção dos Voluntários

Foram convidados a participar do estudo pacientes de 20 a 80 anos, de ambos os sexos, internados para serem submetidos à operação valvar ou revascularização do miocárdio no período de maio de 2010 a novembro de 2013. Os voluntários leram e assinaram o “Termo de consentimento livre e esclarecido” após receberem os devidos esclarecimentos sobre sua participação no trabalho (ANEXO 2).

Os voluntários foram avaliados por ficha própria (ANEXO 3) constando dados da história do paciente, avaliação fisioterapêutica, dados antropométricos e resultados de exames de rotina pré-operatórios. O hábito tabágico e a medicação em uso foram documentados, pois os mesmos podem interferir nos valores do nitrito/nitrato encontrados no CEP e no desempenho durante o TC6 e o SWT.

4.1.3 Critérios de Exclusão

- Indivíduos operados em caráter de urgência ou emergência.
- Indivíduos submetidos a operações cardíacas associadas.
- Indivíduos em uso de nitroprussiato de sódio ou nitroglicerina endovenosa.
- Indivíduos vítimas de infarto agudo do miocárdio com menos de 30 dias de evolução ou que apresentaram precordialgia em menos de 24h do teste.

- Indivíduos que apresentaram lesão de tronco de coronária maior que 50% de obstrução averiguada em cateterismo cardíaco ou estenose mitral acentuada indicada em ecodopplercardiograma.
- Indivíduos com história clínica diagnosticada de hipertensão pulmonar moderada a acentuada, asma brônquica ou DPOC.
- Indivíduos portadores de processo infeccioso pulmonar de qualquer natureza.
- Indivíduos que não conseguiram realizar quaisquer testes inclusos na metodologia desta pesquisa por motivo de déficit cognitivo ou do aparelho músculo-esquelético.
- Indivíduos que apresentaram desconforto respiratório impedindo realizar os testes, dor precordial, dessaturação, vertigem, câimbras ou fadiga intensa de membros inferiores (MMII) previamente a realização dos testes ou qualquer outra razão de prevenção clínica.

4.2 COLETA DO CONDENSADO DO EXALADO PULMONAR

4.2.1 Material para Coleta

Para a realização da coleta do CEP, foi utilizado um dispositivo não invasivo (figura 2), desenvolvido na Divisão de Cirurgia Cardiovascular e Torácica da FMRP-USP (VENTO, ARCÊNCIO E RODRIGUES, 2012).

O dispositivo é composto de um tubo de vidro do tipo borosilicato Duran® (Schott-Rohrglas, Mitterteich, Germany) com 18 mm de espessura. Tem forma de “U” com extremidades horizontalizadas, com comprimento interno total de ponta a ponta de 53,5cm e externo de 63,5 cm, o corpo do tubo em “U” possui 42 cm de diâmetro e 20 cm de comprimento de cada lado, as partes horizontais possuem um menor diâmetro, sendo de 22 cm e comprimento de 5 cm. A parte inferior consiste num tubo de junta 14/20, ou seja, 14 mm de espessura por 20 cm de diâmetro e possui comprimento de 5 cm, este possui um orifício no qual é conectado um encaixe confeccionado em resina Teflon® (Polifluor, São Paulo, Brasil) para escoamento do condensado para um microtubo de polipropileno

(AxygenInc.,UnionCity, California, EUA) onde é armazenado o condensado durante a coleta.

Figura 2: Tubo de vidro condensador em forma de “U” com aberturas laterais para entrada e saída do fluxo de ar e coletor do CEP conectado na abertura inferior do condensador.

O coletor fica totalmente submerso em gelo picado salgado protegido por um recipiente de isopor durante a coleta do CEP. Foi conectado ao coletor um aparato (figura 3) que possui um bucal e intermediários em plástico e silicone para a conexão de duas válvulas unidirecionais sendo representadas pela válvula exalatória do respirador mecânico BIRD Mark 7® (válvula B e C), sendo que, a válvula B funciona como válvula de abertura inspiratória direcionando o ar do meio ambiente para o interior do coletor até o indivíduo através do bocal, e a válvula C funciona como válvula expiratória, esta por sua vez, direciona o fluxo expiratório proveniente do indivíduo para o interior do coletor. Durante a inspiração a válvula para expiração permanece fechada garantindo que todo o ar inspirado pelo indivíduo venha do meio ambiente.

A extremidade oposta do tubo foi conectada a um ventilômetro digital (DHD Healthcare, New York, USA) com o objetivo de se monitorizar os valores de volume minuto e volume corrente durante a coleta de CEP. O ventilômetro foi posicionado a extremidade oposta do tubo de vidro para não haver interferência durante a coleta (Figura 4).

Figura 3: Aparato para coleta do CEP. A: bucal. B: válvula inspiratória. C: válvula expiratória. D: local de conexão do coletor de vidro.

Figura 4: Aparato para coleta do CEP conectado ao tubo condensador e ao ventilômetro.

4.2.2 Procedimento de Coleta

As coletas foram realizadas de acordo com as recomendações da American Thoracic Society (2006). As coletas foram realizadas previamente aos testes de esforço físico e antes de realizarem a cirurgia cardíaca, ao serem internados na Enfermaria da Cirurgia Torácica e Cardiovascular.

Foi solicitado ao voluntário realizar um enxague bucal com água antes da coleta. Em seguida, posicionado sentado, permanecendo em repouso por 5 minutos, no mínimo. O mesmo recebeu instruções, antes de iniciar a coleta, de como proceder. Havendo um ensaio com o dispositivo sem o aparato conectado, para que o voluntário se familiarize e para que possíveis erros possam ser corrigidos e evitados. Dadas as orientações, o voluntário aguarda mais 5 minutos antes de iniciar a coleta. Após esse período e com a certificação de que o bucal está bem acoplado e o clipe nasal foi posicionado corretamente o voluntário foi orientado a respirar normalmente pelo aparato durante 10 minutos (figura 5).

Caso o voluntário tenha apresentado sinais e sintomas como tonturas, desconforto respiratório, mal estar e dispnéia durante a execução da coleta a mesma foi interrompida.

O material obtido permanece acumulado no microtubo de polipropileno, através do orifício inferior do coletor, transportado resfriado em gelo a -20°C , e estocado em freezer a -70°C e analisado posteriormente.

Figura 5: Foto de modelo realizando coleta do CEP.

4.2.3 Desinfecção do Dispositivo de Coleta

Ainda não existem procedimentos padronizados para descontaminação dos condensadores, mas é necessária uma esterilização cuidadosa a fim de evitar a contaminação cruzada. As peças constituídas por material plástico, silicone e teflon foram encaminhadas para a Central de Materiais do Hospital das Clínicas FMRP/USP para limpeza e esterilização. Inicialmente foram lavadas com água e sabão, depois mergulhadas em solução de ácido peracético Anioxyde 1000 (Anios, Pavê Du Moulin, Lille, França) com concentração de 1471 ppm por 30 minutos. Terminado este procedimento as peças foram novamente enxaguadas em água e secas o que elimina qualquer resíduo do ácido peracético. As peças foram acondicionadas em saco plástico lacrado até a utilização.

O tubo de vidro em “U” foi lavado em água corrente seguida por lavagem em água destilada, deionizada e ultrafiltrada (Milli-q). Após estes procedimentos o tubo foi encaminhado a Central de Materiais do HC-FMRP/USP para esterilização na Autoclave HI VAC (Baumer AS, Mogi-Mirim, São Paulo, Brasil) a uma temperatura de aproximadamente 130 ° C por 45 minutos. Posteriormente sendo acondicionado em tecido de algodão ou em tecido SMS constituído de propileno 100%.

4.2.4 Mensuração dos níveis de nitrito/nitrato (NOx) no CEP

A técnica empregada para análise do NOx foi a quimioluminescência. A detecção do NO é baseada na observação da interação do ozônio com o NO para gerar luz. Esta luminescência gerada é mensurada por um tubo sensível fotomultiplicador e é diretamente proporcional aos níveis de NO. A análise foi realizada no aparelho Nitric Oxide Analyzer, 280i NOA (Sievers, Boulder, CO, EUA), adquirido com verba do projeto 00/08537-3-FAPESP, que se encontra no Laboratório de Função Endotelial da FMRP-USP, do departamento de Cirurgia e Anatomia (Figura 6).

Figura 6: Aparelho analisador de nitrito/nitrato Sievers 280i (Sievers, Boulder, CO, EUA).

As amostras do CEP foram desproteinizadas antes da análise, o procedimento adotado, consistiu em: pipetar 0,5 mL da amostra em um microtubo de polipropileno de 1,5 mL e adicionar 1mL de etanol frio, em seguida agitado no vórtex e mantido na geladeira por 30 minutos a 0°C, posteriormente, a amostra foi centrifugada a aproximadamente 10.000 rotações por minuto durante 5 minutos (Eppendorf Centrifuge 5810R, Hamburg, Alemanha) (Figura 7). O sobrenadante foi então utilizado para dosagem dos produtos do óxido nítrico exalado (NOx) (nitrito/nitrato).

Figura 7: Centrífuga refrigerada (Eppendorf Centrifuge 5810R, Hamburg, Alemanha).

As concentrações dos NO_x foram obtidas utilizando 200 µl da amostra injetada em um vaso de reação contendo 20 ml de um agente redutor (constituído por ácido acético glacial, iodeto de potássio e flocos de iodo sublimado) em 15 ml de HCL 1N, que converte o nitrito em NO em quantidades equimolares. Assim este NO é dragado, utilizando gás nitrogênio, para câmara de quimioluminescência do Sievers 280i NOA.

Todo material utilizado nesta técnica foi enxaguado com água MilliQ, livre de contaminantes. As análises foram realizadas por pesquisadores especializados e capacitados, integrantes do Laboratório de Função Endotelial da FMRP-USP, do Departamento de Cirurgia e Anatomia.

4.3. PROTOCOLO DO TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS

O TC6 foi realizado segundo padronização da American Thoracic Society (ATS, 2002).

Os indivíduos realizaram o teste após a coleta de CEP, em ordem aleatória à realização do SWT e previamente à cirurgia cardíaca ao serem internados na Enfermaria da Cirurgia Torácica e Cardiovascular.

O teste foi realizado em um corredor plano, de superfície firme, livre de circulação de pessoas, com demarcação de 30 metros de comprimento. Este sendo marcado a cada 3 m e os pontos de rotação delimitados com cones com distância de 29 metros entre eles permitindo 0,5 metro em cada extremidade para a rotação.

O indivíduo permaneceu em repouso por pelo menos 15 minutos antes e após o teste. Nesse período de repouso foram coletados e registrados em ficha específica (ANEXO 4) os dados referentes a PA, FC, FR, SpO₂ e aplicada a escala de Borg (ANEXO 5). Esta escala é um instrumento que gradua a intensidade da sensação subjetiva de desconforto respiratório e fadiga.

O indivíduo foi orientado quanto à realização do teste, onde o mesmo deve caminhar o mais rápido possível, sem correr, durante 6 minutos. Sendo informado que o mesmo pudesse descansar, desacelerar o passo ou até parar caso fosse necessário, porém sem parar o cronômetro (Figura 8 e 9).

Figura 8: Percurso do TC6

Figura 9: Voluntário realizando o TC6

4.3.1 Técnica

4.3.1.1 Informações Precedentes ao Teste

Os voluntários foram orientados a utilizar vestimentas adequadas, assim como de dispositivos habituais (bengala, etc) e a não realizar exercícios vigorosos dentro das 2 horas que antecedem a prova e ingerir alimentos leves. As medicações prescritas não foram suspensas.

- **Antes do TC6**

O indivíduo permanece em repouso por 15 minutos antes de iniciar o teste.

Registrar:

- Pressão arterial (PA)
- Frequência cardíaca (FC)
- Frequência respiratória (FR)
- Saturação periférica de oxigênio (SpO_2)
- Escala de Borg (Fadiga e dispnéia).

- **Durante o TC6**

Durante cada minuto da realização do teste frases encorajadoras foram ditas ao paciente, como:

"Você está indo bem. Você tem 5 minutos".

"Mantenha um bom trabalho. Você tem 4 minutos para ir."

"Você está indo bem. Está na metade do caminho".

"Mantenha o bom trabalho. Você só tem 2 minutos restantes."

"Você está indo bem. Você tem apenas 1 minuto".

- Interrupção do TC6

O TC6 é interrompido quando:

- O indivíduo referir muito desconforto respiratório para continuar.
- O indivíduo atingir 85% da FC máxima predita ($FC_{\text{máx}}: 210 - 0.65 \times \text{idade}$)
- O indivíduo apresentar qualquer dos seguintes sinais e sintomas:
 - Dor no peito com suspeita de angina.
 - Confusão mental ou incoordenação.
 - Visão turva.
 - Dispnéia intolerável.
 - Cãibras ou fadiga intensa de membros inferiores
 - Persistência de $SpO_2 \leq 85\%$
 - Qualquer outra razão de prevenção clínica.

- Ao término do TC6

Ao término do teste senta-se o voluntário:

- Registrados a PA, FC, FR, SpO_2 e Borg imediatamente após a interrupção do teste.

- Anotado o número de voltas e registrar a distância adicional da última volta com auxílio dos marcadores de distância da parede. Calcula-se a distância total percorrida, arredondando para o metro mais próximo.

- Após cinco minutos, registrado novamente a SpO_2 , a FR, a FC, a PA e a Escala de Borg para avaliação da recuperação.

O indivíduo permanece em repouso por 15 minutos após o teste.

4.3.2 Equipamentos utilizados para a realização do TC6

- Frequencímetro cardíaco (Polar RS300X, Kempele, Finlândia)
- Cronômetro (Nokia Xpress 5310, Helsinki, Finlândia)
- Cones para demarcar os pontos da volta
- Uma cadeira que pode ser transportada facilmente em todo o percurso
- Esfigmomanômetro (Premium, Missouri, EUA)
- Oxímetro de pulso (PM100C New Tech, Guandong, China)
- Estetoscópio (Classic II, Littmann, Minnessota, EUA)

4.4 PROTOCOLO DO SUTTLE WALK TEST

A padronização do SWT foi feito baseando-se no método proposto por Singh *et al.* (1992). O teste foi realizado no mesmo corredor utilizado para o TC6, com a redução do comprimento do percurso para 10 metros, este sendo marcado a cada 3 m e os pontos de rotação delimitados com cones com distância de 9 metros entre eles permitindo 0,5 metro em cada extremidade para a rotação.

Os indivíduos realizaram o teste após coleta do CEP e previamente à cirurgia cardíaca ao serem internados na Enfermaria da Cirurgia Torácica e Cardiovascular de forma aleatória para ordem de realização entre o TC6 e o SWT, obtida através de sorteio.

O sujeito foi orientado a caminhar pelo percurso delimitado no corredor seguindo um ritmo gravado e reproduzido por aparelho de som portátil, de acordo com velocidades crescentes padronizadas, em doze níveis, com duração de um minuto em cada nível, impostas por um sinal sonoro (bipe) que indica o momento de atingir as extremidades do trajeto demarcadas pelos cones nas extremidades do percurso (figura 10 e 11, tabela 1).

O percurso foi igual para todos os testes e indivíduos, em que os cones respeitaram a distância de 9 metros entre eles, totalizando uma distância percorrida em torno dos cones de 10 metros.

O indivíduo foi orientado a caminhar entre dois cones realizando uma volta a cada bipe. Inicialmente, a velocidade de caminhada é baixa, mas a velocidade aumenta progressivamente a cada minuto. O indivíduo caminha até a exaustão, na qual não sustenta mais o ritmo de caminhada de acordo com os bipes e/ou apresenta dispnéia que impeça a continuidade do teste.

Apenas instruções do som portátil devem ser seguidas. Diferente do TC6, os indivíduos não foram ser encorajados durante o SWT.

Figura 10: Percurso do SWT

Figura 11: Voluntário realizando o SWT

Tabela 1: Níveis do teste de caminhada com carga progressiva, com as respectivas velocidades, números de *shuttle* por nível e tempo de cada *shuttle*

Nível	Velocidade		No. de <i>shuttle</i> por nível	Tempo por <i>shuttle</i> segundo	Distância percorrida ao fim da cada nível
	m/s	mph			
1	0.50	1.12	3	20"	30
2	0.67	1.50	4	15"	70
3	0.84	1.88	5	12"	120
4	1.01	2.26	6	10"	180
5	1.18	2.64	7	8"57	250
6	1.35	3.02	8	7"50	330
7	1.52	3.40	9	6"66	420
8	1.69	3.78	10	6"	520
9	1.86	4.16	11	5"45	630
10	2.03	4.54	12	5"	750
11	2.20	4.92	13	4"61	880
12	2.37	5.30	14	4"28	1020

4.4.1. Técnica

4.4.1.1 Informações Precedentes ao Teste

Utilizar vestimentas adequadas, assim como de dispositivos habituais (bengala, etc);

Medicamentos usuais não foram suspensos;

Ingestão de alimentos leves;

Não realizar exercícios vigorosos dentro das 2 horas que antecedem a prova.

- Antes do SWT

O indivíduo permaneceu em repouso por 15 minutos antes de iniciar o teste.

Registrado (ANEXO 6):

- PA
- FC
- FR
- SpO₂
- Escala de Borg (Fadiga e dispnéia)

- Durante o SWT

Seguir as instruções da gravação, e uso das orientações padrão:

- Ao ouvir o bipe de incremento de velocidade:

“Agora aumente a sua velocidade de caminhada.”

- Uso da frase a seguir se o indivíduo estiver 0.5 m distante do cone ao soar o

bipe:

“Você não está rápido o bastante; tente melhorar a velocidade desta vez.”

- Registrado cada volta completada na folha de registro do SWT.
- Monitorização do indivíduo acerca de possíveis sinais e sintomas.

- Interrupção do SWT

O SWT foi interrompido quando:

- O indivíduo estava mais de 0.5m distante do cone quando soou o bipe.
- O indivíduo referiu muito desconforto respiratório para continuar.
- O indivíduo atingiu 85% da FC máxima predita ($FC_{\text{máx}}: 210 - 0.65 \times \text{idade}$)
- O indivíduo apresentou qualquer dos seguintes sinais e sintomas:
 - Dor precordial com suspeita de angina.
 - Confusão mental ou incoordenação.
 - Visão turva.
 - Dispnéia intolerável.
 - Câibras ou fadiga intensa de MMII.
 - Persistência de SpO₂ ≤ 85%
 - Qualquer outra razão de prevenção clínica.

- Ao término do SWT

Ao término do teste senta-se o voluntário:

- Registrado a PA, FC, FR, SpO₂ e Borg imediatamente após a interrupção do teste.

- Após cinco minutos, registra-se novamente a SpO₂, a FR, a FC, a PA e a Escala de Borg para avaliar a recuperação.

- Registro do total de voltas

- Registro do motivo de interrupção do teste. Deve-se perguntar ao indivíduo:

“O que você acha que o impediu de seguir o ritmo dos bipes?”

O indivíduo permanece em repouso por 15 minutos após o teste.

4.4.2 Equipamentos utilizados para a realização do SWT

- Frequencímetro cardíaco (Polar RS300X, Kempele, Finlândia)
- Gravação dos sons padronizados (SINGH *et al.*, 1992)
- Cones para demarcar os pontos da volta
- Esfigmomanômetro (Premium, Missouri, EUA)
- Oxímetro de pulso (PM100C New Tech, Guandong, China)
- Estetoscópio (Classic II, Littmann, Minnessota, EUA)

4.5 CRITÉRIOS PARA CONTRA-INDICAÇÃO DO TC6 E O SWT

Embora o TC6 e o SWT sejam provas de capacidade funcional considerados simples, eficazes, de baixo custo, com boa aceitação e de fácil aplicabilidade, não devem ser realizados sem considerar alguns critérios e precauções, apresentando as seguintes contra-indicações absolutas e relativas:

- Absolutas:
 - Angina instável e infarto agudo do miocárdio recentes;
 - SpO₂ basal menor que 90%;
 - Arritmia cardíaca não controlada;
 - Déficit cognitivo e distúrbios de comportamento;
 - Hipertensão pulmonar severa;
 - Insuficiência renal de moderada a grave.

- Relativas:
 - FC de repouso acima de 120 bpm;
 - PA sistólica acima de 180 mmHg;
 - PA diastólica acima de 100 mmHg;
 - Angina estável (realizar o teste somente após usar medicação anti-angina);
 - Presença de problemas músculo-esqueléticos ou neuromusculares;
 - Anemia e quaisquer doenças febris ou infecciosas.

4.6 MEDIDAS DE SEGURANÇA

As provas foram realizadas em um lugar que possibilitasse emergências ou atenção médica rápida. Oxigênio, nitroglicerina sublingual, aspirina e salbutamol (inalador ou nebulizador) eram disponíveis para quaisquer necessidades, assim como telefone ou outros meios de comunicação.

O avaliador capacitado em ressuscitação cardiopulmonar com um mínimo de suporte de vida. Os médicos não eram obrigados a estarem presentes durante todas as provas, porém estavam prontamente disponíveis para intervir, se necessário.

Caso o indivíduo fizesse uso de terapia crônica de oxigênio, o mesmo seria ofertado em sua taxa usualmente utilizada.

5. Análise Estatística

Na análise estatística, foi realizado o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram expressos em média $\pm$ desvio-padrão e mediana para as variáveis de distribuição paramétrica e não paramétrica, respectivamente.

As comparações foram realizadas mediante os testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney. A correlação entre nitrito/nitrato do CEP e aos parâmetros obtidos do TC6 e SWT foi verificada mediante o coeficiente de correlação de Spearman. As diferenças foram consideradas significativas se $p < 0,05$. Empregou-se o programa estatístico “Statistical Package for the Social Sciences”, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

6.1 PACIENTES

6.1.1 Pacientes selecionados para o estudo

Foram selecionados 84 indivíduos para o estudo mediante avaliação dos pesquisadores. Destes, 11 foram excluídos pelos seguintes motivos: 1 considerado cirurgia congênita com estenose valva pulmonar associada, 1 aneurisma de aorta ascendente associado, 9 testes incompletos dos quais 3 receberam alta e foram encaminhados para tratamento conservador, 1 recusa do paciente devido mal estar no dia da realização de um dos testes e 5 encaminhados para cirurgia antes da conclusão dos 3 testes. Sendo assim, 73 voluntários foram incluídos no estudo e completaram as coletas, sendo 28 (38,4%) do grupo coronariopata e 45 (61,6%) do grupo valvopata.

6.1.2 Características demográficas

As tabelas 2 e 3 demonstram as características clínicas dos 73 sujeitos submetidos aos testes e características do grupo valvopata, respectivamente.

Tabela 2: Características clínicas dos pacientes cardiopatas.

	Todos			Coronariopatas			Valvopatas			P
	Mediana	Media±DP	N(%)	Mediana	Media±DP	N(%)	Mediana	Media±DP	N(%)	
Fem.			22 (30,1)			3 (4,1)			19(26,1)	
Masc.			51 (69,9)			25(34,2)			26(35,6)	
Idade	56,0	55,1±11,4		58,0	58,2±8,5		55,0	53,2±12,5		0,075
IMC	26,6	27,2±4,9		27,6	28,3±4,3		26,3	26,5±5,1		0,148
FE	0,61	0,58±0,1		0,55	0,54±0,1		0,64	0,61±0,1		0,011*
NYHA										0,242
CF I			15(20,5)			8(29,6)			7(15,2)	
CF II			40(54,8)			13(48,1)			27(58,7)	
CF III			17(23,3)			5(18,5)			12(26,1)	
CF IV			1(1,4)			1(3,7)			0(0)	
FA crôn			9(12,3)			0(0)			9(19,6)	0,014*
Diabetes			20(27,4)			16(59,3)			4(8,7)	0,000*
OC			1(1,4)			1(3,7)			0(0)	0,189
DPOC			1(1,4)			1(3,7)			0(0)	0,189
EXTBG			26(35,6)			13(48,1)			13(28,3)	0,087
TBG			12(16,4)			3(11,1)			9(19,6)	0,347
AVC			4(5,5)			2(7,4)			2(4,3)	0,579
DVP			3(4,1)			1(3,7)			2(4,3)	0,894
CR alta			1(1,4)			1(3,7)			0(0)	0,189
HAS			50(68,5)			26(96,3)			24(52,2)	0,000*
PAP>40			3(4,1)			0(0)			3(6,5)	0,175
Nitrato			21(28,8)			18(66,7)			3(6,5)	0,000*
bBloq			43(58,9)			27(100)			16(34,8)	0,000*
IECA			30(41,1)			12(44,4)			18(39,1)	0,656

DP; desvio-padrão; Fem.: Sexo feminino; Masc.: Sexo Masculino; IMC: índice de massa corpórea; FE: fração de ejeção, NYHA: classificação funcional da classificação New York Heart Association, FA: fibrilação atrial, DM: diabetes melitus, OC: obstrução de carótida, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, EXTBG: ex-tabagista, TBG: tabagista, AVC: acidente vascular cerebral, DVP: doença vascular periférica, CR: creatinina, IAM: infarto agudo do miocárdio, HAS: hipertensão arterial sistêmica, PAP: pressão sistólica da artéria pulmonar, Nitrato: uso de dinitrato de isossorbida, bBloq: uso de betabloqueador, IECA: uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina – Enalapril ou Captopril. * diferença estatística significativa.

Tabela 3: Características dos indivíduos valvopatas.

Tipo de valvopatia	n (%)	Mitral	n (%)	Aórtica	n (%)
Mitral	16 (35,6)	Insuficiência	6 (13,3)	Insuficiência	11 (24,4)
Aórtica	26 (57,8)	Estenose	6 (13,3)	Estenose	13 (28,9)
Mitral e aórtica	3 (6,7)	Dupla	8 (17,8)	Dupla	6 (13,3)

Número de pacientes (n).

6.2. ANÁLISE DA CONCENTRAÇÃO DE NITRITO/NITRATO (NO_x) NO CONDENSADO DO EXALADO PULMONAR ENTRE CORONARIOPATAS E VALVOPATAS

A tabela 4 mostra os níveis de NO_x no CEP dos pacientes coronariopatas e valvopatas. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes coronariopatas e valvopatas.

Tabela 4: Comparação das concentrações de nitrito/nitrato no condensado do exalado pulmonar entre coronariopatas e valvopatas.

	Todos		Coronariopatas		Valvopatas		P
	Mediana	Media±DP	Mediana	Media±DP	Mediana	Media±DP	
NO_x CEP	7,9	9,3±5,5	7,7	8,7±4,2	8,5	9,6±6,1	0,896

DP: desvio padrão, NO_x CEP: concentração de nitrito/nitrato no condensado do exalado pulmonar. *Mann-Whitney

6.3. ANÁLISE DO DESEMPENHO DO TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS E SHUTTLE WALK TEST ENTRE CORONARIOPATAS E VALVOPATAS

Houve diferença estatisticamente significativa nos valores de FC inicial, final e de repouso e no valor referente à dispnéia final da escala de Borg entre os grupos coronariopata e valvopata no TC6, conforme demonstrado na tabela 5.

Tabela 5: Valores dos sinais vitais, escala de Borg e distância caminhada no teste de caminhada de 6 minutos entre coronariopatas e valvopatas.

	Todos		Coronariopatas		Valvopatas		p
	MEDIAN A	MEDIA±DP	MEDIANA	MEDIA±DP	MEDIANA	MEDIA±DP	
FCi	70,0	71,7±11,5	65,0	66,2±10,0	75,0	74,9±11,1	0,000*
FCf	89,0	90,5±21,6	79,0	79,8±15,2	95,5	96,8±22,5	0,000*
FCr	71,0	73,2±13,2	65,0	65,9±10,1	76,5	77,4±13,1	0,000*
PASi	110,0	114,5±16,1	120,0	119,3±18,6	110,0	111,6±13,8	0,094
PASf	130,0	125,7±17,0	130,0	130,9±17,4	120,0	122,6±16,1	0,061
PASr	120,0	115,5±16,1	120,0	118,3±16,6	110,0	113,8±15,7	0,334
PADi	70,0	71,4±10,7	70,0	73,1±9,7	70,0	70,4±11,2	0,206
PADf	75,0	76,6±12,1	80,0	77,4±9,8	70,0	76,1±13,3	0,484
PADr	70,0	72,7±10,9	70,0	73,9±8,4	70,0	72,0±12,2	0,388
FRI	19,0	18,7±2,7	19,0	19,3±3,2	18,5	18,4±2,3	0,534
FRf	24,0	24,0±3,5	24,0	23,6±3,1	24,0	24,2±3,8	0,639
FRr	20,0	19,5±2,6	20,0	19,7±2,9	20,0	19,4±2,4	0,829
SpO2i	97,0	96,6±1,7	97,0	96,7±1,6	97,0	96,6±1,8	0,815
SpO2f	97,0	97,1±1,8	98,0	97,3±1,6	97,0	97,0±2,0	0,502
SpO2r	97,0	97,1±1,6	97,0	96,7±1,6	98,0	97,4±1,5	0,061
FADi	0,0	0,3±0,9	0,0	0,0±0,2	0,0	0,4±1,1	0,172
FADf	1,0	1,9±2,3	1,0	1,6±2,0	2,0	2,1±2,4	0,452
FADr	0,0	0,4±1,0	0,0	0,1±0,5	0,0	0,5±1,2	0,292
DISPi	0,0	0,1±0,4	0,0	0,0±0,2	0,0	0,2±0,5	0,270
DISPf	2,0	2,3±2,5	0,0	1,2±2,0	3,0	2,9±2,6	0,002*
DISPr	0,0	0,5±1,0	0,0	0,2±0,6	0,0	0,7±1,1	0,051
Distância	470,0	460,0±88,0	450,0	435,9±114,8	470,5	474,1±65,0	0,142

FCi, f, r: frequência cardíaca no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, PASi, f, r: pressão arterial sistólica no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, PADi, f, r: pressão arterial diastólica no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, FRI, f, r: frequência respiratória no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, SpO2i, f, r: saturação periférica de oxigênio no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, FADi, f, r: valor da escala de Borg referente à fadiga no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, DISPi, f, r: valor da escala de Borg referente à dispnéia no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, Distância: distância caminhada total no teste. * Mann-Whitney *diferença estatística significativa.

No SWT houve diferenças estatisticamente significativas nos valores de FC inicial, final e repouso, na pressão sistólica inicial e no valor referente à dispnéia final da escala de Borg entre os grupos coronariopata e valvopata conforme demonstrado na tabela 6.

Tabela 6: Valores dos sinais vitais, escala de Borg e distância caminhada no *shuttle walk test* entre coronariopatas e valvopatas.

	Todos		Coronariopatas		Valvopatas		
	MEDIANA	MEDIA±DP	MEDIANA	MEDIA±DP	MEDIANA	MEDIA±DP	P
FCi	69,0	71,9±11,3	66,0	67,2±11,0	72,5	74,7±10,6	0,003*
FCf	93,0	99,9±26,3	85,0	86,0±14,5	102,0	108,1±28,4	0,000*
FCr	72,0	73,6±12,4	67,0	67,3±10,7	73,0	77,3±11,9	0,000*
PASi	110,0	114,5±18,0	120,0	121,1±19,7	110,0	110,7±16,0	0,024*
PASf	130,0	127,9±22,3	130,0	134,1±23,1	120,0	124,3±21,2	0,077
PASr	110,0	114,8±18,9	120,0	119,3±20,0	110,0	112,2±18,0	0,105
PADi	70,0	71,0±11,1	80,0	73,9±11,6	70,0	69,2±10,5	0,052
PADf	80,0	76,6±13,2	80,0	78,1±12,4	70,0	75,7±13,6	0,290
PADr	70,0	71,7±10,8	80,0	74,1±11,5	70,0	70,3±10,2	0,098
FRi	18,0	18,6±3,0	19,0	18,8±3,9	18,0	18,5±2,4	0,931
FRf	26,0	25,4±3,6	26,0	25,4±4,1	26,0	25,3±3,2	0,986
FRr	20,0	19,5±2,7	20,0	19,4±3,4	20,0	19,7±2,3	0,670
SPO2i	97,0	96,6±1,9	96,0	96,5±1,8	97,0	96,6±2,0	0,395
SPO2f	97,0	97,0±1,8	97,0	97,2±1,6	97,0	96,9±1,9	0,705
SPO2r	97,0	97,2±1,6	97,0	97,3±1,4	97,0	97,1±1,7	0,911
FADi	0,0	0,2±0,8	0,0	0,2±1,0	0,0	0,2±0,7	0,219
FADf	2,0	2,8±2,8	1,0	2,0±2,4	2,5	3,3±3,0	0,062
FADr	0,0	0,5±1,4	0,0	0,3±1,0	0,0	0,6±1,6	0,254
DISPi	0,0	0,2±0,6	0,0	0,1±0,6	0,0	0,2±0,6	0,638
DISPf	3,0	3,2±2,6	2,0	2,1±2,1	4,0	3,8±2,8	0,012*
DISPr	0,0	0,4±1,1	0,0	0,3±0,8	0,0	0,5±1,2	0,262
Distância	350,0	383,1±154,0	340,0	351,9±175,0	360,0	401,5±139,0	0,101

FCi, f, r: frequência cardíaca no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, PASi, f, r: pressão arterial sistólica no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, PADi, f, r: pressão arterial diastólica no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, FRi, f, r: frequência respiratória no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, SpO2i, f, r: saturação periférica de oxigênio no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, FADi, f, r: valor da escala de Borg referente à fadiga no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, DISPi, f, r: valor da escala de Borg referente à dispnéia no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, Distância: distância caminhada total no teste. * Mann-Whitney *diferença estatística significativa.

A interrupção do TC6 e do SWT devido desencadeamento de precordialgia está demonstrada na tabela 7. Apenas no grupo coronariopata houve interrupção de teste, sendo 4 TC6 e 7 SWT interrompidos. Na tabela 8 está a relação de testes interrompidos e concluídos dos quais 69 indivíduos (94,5%) completaram o TC6 e 66 indivíduos (90,4%) completaram o SWT.

Tabela 7: Testes interrompidos devido ocorrência de precordialgia.

	Coronariopatas	Valvopatas	
	n (%)	n (%)	p
TC6	4 (14,8)	0 (0)	0,017*
SWT	7(25,9)	0(0)	0,001*

n: Número de pacientes TC6: teste de caminhada de 6 minutos, SWT: *shuttle walk test*. * Chi- quadrado *diferença estatística significativa.

Tabela 8: Relação de testes interrompidos e concluídos.

	Interrompidos	Completo
	n (%)	n (%)
TC6	4 (5,5)	69 (94,5)
SWT	7 (9,6)	66 (90,4)

n: Número de testes, TC6: teste de caminhada de 6 minutos, SWT: *shuttle walk test*.

6.4. ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DE MEDICAMENTOS NOS NÍVEIS DE NITRITO/NITRATO NO CEP E NO DESEMPENHO DO TC6 E SWT

A tabela 9 mostra a proporção de pacientes valvopatas e coronariopatas que faziam uso de beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e nitratos. Todos os pacientes coronariopatas faziam uso de pelo menos uma destas medicações (versus 64,4% nos valvopatas) e todos os indivíduos coronariopatas faziam uso de beta-bloqueadores isoladamente ou em associação a outras medicações (versus 35,5% dos valvopatas). Embora nenhum paciente fizesse uso isolado de nitrato, esta medicação era utilizada por 66,6% dos coronariopatas e 4,4% dos valvopatas.

Tabela 9: Descrição do uso de medicamentos utilizados entre os grupos coronariopatas e valvopatas.

	Nenhum	bBloq	IECA	bBloq + Nitrato	bBloq + Nitrato + IECA	bBloq + IECA
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Coronariopatas	0 (0,0)	7 (25,9)	0 (0,0)	8 (29,6)	10 (37,0)	3 (7,5)
Valvopatas	16 (35,6)	10 (22,2)	13 (28,9)	1 (2,2)	1 (2,2)	4 (8,9)

Bbloq: uso de beta-bloqueador, IECA: uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina, Nitrato: dinitrato de isossorbida.

Não se observou diferença estatisticamente significativa na proporção das medicações utilizadas via oral contendo nitrato (dinitrato de isossorbida), IECA (captopril ou enalapril) e/ou betabloqueador na análise das concentrações de nitrito/nitrato do CEP ($p=0,696$) (Tabela 10).

Tabela 10: Análise da concentração de nitrito/nitrato no condensado do exalado pulmonar conforme o tipo de medicação em uso.

	Nenhum	bBloq	IECA	bBloq+Nitrato	bBloq+Nitrato+IECA	bBloq+IECA	
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	P
NOx	9,965	7,810	6,750	7,455	7,850	7,140	0,696

Bbloq: uso de beta-bloqueador, IECA: uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina, Nitrato: dinitrato de isossorbida, NOx CEP: concentração de nitrito e nitrato no condensado do exalado pulmonar. * Kruskal-Wallis

As tabelas 11 e 12 mostram os resultados dos parâmetros do TC6 e SWT, respectivamente, conforme a medicação em uso. Observou-se que as diferenças estatisticamente significantes foram na FC inicial e repouso no TC6 e FC final no SWT.

Tabela 11: Efeito das medicações utilizadas sobre os sinais vitais, escala de Borg e distância caminhada do TC6.

	Nenhum	bBloq	IECA	bBloq+Nitrato	bBloq+Nitrato+IECA	bBloq+IECA	
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	P
FCi	76	66	69	70	63	63	0,014*
FCf	97	82	89	82	76	81	0,078
FCr	79	68	71	69	68	68	0,022*
PASi	110	110	120	115	110	110	0,915
PASf	120	130	130	130	130	130	0,920
PASr	110	120	120	120	120	120	0,945
PADi	70	70	70	70	70	70	0,964
PADf	73	80	75	80	80	70	0,955
PADr	70	70	70	70	70	70	0,889
FRi	20	18	18	20	19	18	0,783
FRf	23	24	24	24	24	24	0,994
FRr	20	20	20	20	20	20	0,918
SPO2i	97	97	97	97	97	97	0,896
SPO2f	97	98	98	97	98	98	0,676
SPO2r	98	97	98	97	97	97	0,790
FADi	0	0	0	0	0	0	0,740
FADf	2	1	1	1	0	0	0,868
FADr	0	0	0	0	0	0	0,465
DISPi	0	0	0	0	0	0	0,681
DISPf	3	1	1	0	0	0	0,059
DISPr	0	0	0	0	0	0	0,230
Distância	475	465	471	441	420	470	0,700

Bbloq: uso de beta-bloqueador, IECA: uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina, Nitrato: dinitrato de isossorbida, FCi, f, r: frequência cardíaca no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, PASi, f, r: pressão arterial sistólica no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, PADi, f, r: pressão arterial diastólica no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, FRi, f, r: frequência respiratória no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, SpO2i, f, r: saturação periférica de oxigênio no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, FADi, f, r: valor da escala de Borg referente à fadiga no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, DISPi, f, r: valor da escala de Borg referente à dispnéia no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, Distância: distância caminhada total no teste. * Kruskal Wallis *diferença estatística significativa.

Para FC inicial e FC repouso, aplicou-se o teste de Mann-Whitney, com nível 5% de significância, em cada par de tipos de medicamentos comparados (Tabelas 12 e 13, figuras 12 e 13).

Tabela 12: Variável de FC inicial no TC6 em cada par de medicamentos comparados.

Grupo 1	Grupo 2	Mediana 1	Mediana 2	Estatística M-W	P
Nenhum	bBloq	76	66	-3,106	0,002*
Nenhum	IECA	76	69	-2,194	0,028*
Nenhum	bBloq+Nitrato	76	70	-2,264	0,023*
Nenhum	bBloq+Nitrato+IECA	76	63	-2,867	0,003*
Nenhum	bBloq+IECA	76	63	-3,375	0,000*
bBloq	IECA	66	69	-1,038	0,299
bBloq	bBloq+Nitrato	66	70	-0,444	0,657
bBloq	bBloq+Nitrato+IECA	66	63	-0,376	0,707
bBloq	bBloq+IECA	66	63	-0,649	0,516
IECA	bBloq+Nitrato	69	70	-0,357	0,721
IECA	bBloq+Nitrato+IECA	69	63	-1,209	0,237
IECA	bBloq+IECA	69	63	-1,576	0,115
bBloq+Nitrato	bBloq+Nitrato+IECA	70	63	-0,663	0,528
bBloq+Nitrato	bBloq+IECA	70	63	-0,963	0,341
bBloq+Nitrato+IECA	bBloq+IECA	63	63	-0,142	0,890

Bbloq: uso de beta-bloqueador, IECA: uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina, Nitrato: dinitrato de isossorbida. M-W: Mann-Whitney *diferença estatística significativa.

A FC inicial no TC6 dos pacientes que não ingeriram nenhum medicamento antes do teste é diferente em relação à dos pacientes que fizeram uso de betabloqueador, nitrato oral ou IECA antes do teste, evidenciando medianas superiores.

Figura 12: Variável de FC inicial no TC6 em cada par de medicamentos comparados.

Tabela 13: Variável de FC repouso no TC6 em cada par de medicamentos comparados.

Grupo 1	Grupo 2	Mediana 1	Mediana 2	Estatística M-W	P
Nenhum	bBloq	79	68	-2,817	0,005*
Nenhum	IECA	79	71	-1,293	0,196
Nenhum	bBloq+Nitrato	79	69	-1,961	0,049*
Nenhum	bBloq+Nitrato+IECA	79	68	-2,572	0,009*
Nenhum	bBloq+IECA	79	68	-2,726	0,005*
BBloq	IECA	68	71	-1,875	0,061
BBloq	bBloq+Nitrato	68	69	-0,629	0,529
BBloq	bBloq+Nitrato+IECA	68	68	-0,172	0,863
BBloq	bBloq+IECA	68	68	-0,370	0,711
IECA	bBloq+Nitrato	71	69	-0,962	0,336
IECA	bBloq+Nitrato+IECA	71	68	-1,681	0,097
IECA	bBloq+IECA	71	68	-1,920	0,055
bBloq+Nitrato	bBloq+Nitrato+IECA	69	68	-0,724	0,476
bBloq+Nitrato	bBloq+IECA	69	68	-0,886	0,390
bBloq+Nitrato+IECA	bBloq+IECA	68	68	-0,142	0,890

Bbloq: uso de beta-bloqueador, IECA: uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina, Nitrato: dinitrato de isossorbida. M-W: Mann-Whitney *diferença estatística significativa.

Da mesma forma a FC repouso no TC6 dos pacientes que não ingeriram nenhum medicamento antes do teste é diferente em relação à dos pacientes que fizeram uso de betabloqueador isolado ou associado a nitrato e/ou IECA antes do teste, evidenciando medianas superiores, de forma que têm resultados diferentes a nível 5% de significância para esta variável.

Figura 13: Variável de FC repouso no TC6 em cada par de medicamentos comparados.

Verificando as medicações via oral utilizadas contendo nitrato (dinitrato de isossorbida), IECA (captopril ou enalapril) e/ou betabloqueador na análise do desempenho no SWT foi observada diferença estatisticamente significativa no teste de Kruskal-Wallis a nível 5% nos valores de FC final, ou seja, alguns medicamentos apresentam diferenças nessa variáveis (Tabela 14).

Tabela 14: Efeito das medicações utilizadas sobre os sinais vitais, escala de Borg e distância caminhada do SWT.

	Nenhum	bBloq	IECA	bBloq+Nitrato	bBloq+Nitrato +IECA	bBloq+IECA	
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	P
FCi	73	68	69	69	69	67	0,153
FCf	119	87	90	88	81	87	0,001*
FCr	73	68	72	68	67	70	0,097
PASi	110	110	110	110	110	110	0,777
PASf	130	130	130	130	140	140	0,599
PASr	110	110	120	115	120	110	0,859
PADi	70	70	70	80	80	70	0,792
PADf	80	80	80	80	80	80	0,965
PADr	70	70	73	75	80	75	0,920
FRi	18	19	18	19	19	18	0,833
FRf	26	25	26	25	26	26	0,909
FRr	20	20	20	20	20	20	0,990
SPO2i	97	97	97	97	97	97	0,990
SPO2f	98	97	97	98	98	99	0,907
SPO2r	98	97	97	97	98	98	0,852
FADi	0	0	0	0	0	0	0,635
FADf	3	2	2	1	1	2	0,864
FADr	0	0	0	0	0	0	0,581
DISPi	0	0	0	0	0	0	0,261
DISPf	3	2	3	2	2	2	0,581
DISPr	0	0	0	0	0	0	0,200
Distância	350	360	360	345	300	360	0,761

Bbloq: uso de beta-bloqueador, IECA: uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina, Nitrato: dinitrato de isossorbida, FCi, f, r: frequência cardíaca no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, PASi, f, r: pressão arterial sistólica no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, PADi, f, r: pressão arterial diastólica no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, FRi, f, r: frequência respiratória no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, SpO2i, f, r: saturação periférica de oxigênio no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, FADi, f, r: valor da escala de Borg referente à fadiga no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, DISPi, f, r: valor da escala de Borg referente à dispnéia no início, final e em 5 minutos de repouso após o teste, Distância: distância caminhada total no teste. * Kruskal Wallis *diferença estatística significativa.

Para FC final aplicou-se o teste de Mann-Whitney, com nível 5% de significância, em cada par de tipos de medicamentos comparados (Tabela 15, figura 14).

Tabela 15: Variável de FC final no SWT em cada par de medicamentos comparados.

Grupo 1	Grupo 2	Mediana 1	Mediana 2	Estatística M-W	P
Nenhum	bBloq	119	87	-3,812	0,000*
Nenhum	IECA	119	90	-3,184	0,001*
Nenhum	bBloq+Nitrato	119	88	-3,647	0,000*
Nenhum	bBloq+Nitrato+IECA	119	81	-3,575	0,000*
Nenhum	bBloq+IECA	119	87	-3,477	0,000*
BBloq	IECA	87	90	-0,404	0,686
BBloq	bBloq+Nitrato	87	88	-0,148	0,882
BBloq	bBloq+Nitrato+IECA	87	81	-1,096	0,273
BBloq	bBloq+IECA	87	87	-0,591	0,554
IECA	bBloq+Nitrato	90	88	-0,446	0,650
IECA	bBloq+Nitrato+IECA	90	81	-1,252	0,215
IECA	bBloq+IECA	90	87	-0,853	0,393
bBloq+Nitrato	bBloq+Nitrato+IECA	88	81	-0,889	0,381
bBloq+Nitrato	bBloq+IECA	88	87	-0,397	0,707
bBloq+Nitrato+IECA	bBloq+IECA	81	87	-0,542	0,611

Bbloq: uso de beta-bloqueador, IECA: uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina, Nitrato: dinitrato de isossorbida. M-W: Mann-Whitney *diferença estatística significativa.

A FC final no SWT dos pacientes que não ingeriram nenhum medicamento antes do teste é diferente em relação à dos pacientes que fizeram uso de betabloqueador, nitrato oral ou IECA antes do teste, evidenciando medianas superiores.

Figura 14: Variável de FC final no SWT em cada par de medicamentos comparados.

Observando os valores significativos nos valores de FC em pacientes que fizeram uso isolado de betabloqueadores ou associado a nitrato oral e/ou IECA em coronariopatas e valvopatas analisamos os valores de FC inicial, final e repouso no TC6 e SWT entre pacientes que fizeram e não fizeram uso de betabloqueadores e observamos diferença significativa na FC final no SWT, com valores de mediana inferiores nos pacientes betabloqueados (Tabela 16).

Tabela 16: Influência dos betabloqueadores na frequência cardíaca no TC6 e SWT

	Uso de Betabloqueadores		p
	não	sim	
	Mediana	Mediana	
TC6FCi	76	66	0,255
TC6FCf	96	82	0,090
TC6FCr	79	68	0,225
SWTFCi	73	68	0,421
SWTFCf	104	87	0,044*
SWTFCr	73	68	0,181

TC6: Teste de caminhada de seis minutos, SWT: *Shuttle walk* test, FC i, f, r: Frequência cardíaca inicial, final e em 5 minutos de repouso após o teste. * Mann-Whitney *diferença estatística significativa.

6.5 CORRELAÇÕES ENTRE O NOx DO CEP E IDADE, FRAÇÃO DE EJEÇÃO E OS PARÂMETROS DOS TESTES TC6 E SWT ENTRE CORONARIOPATAS E VALVOPATAS

A tabela 17 mostra o coeficiente correlação entre idade e gênero com o NOx no CEP. Houve correlação significativa e moderada entre a idade e a fração de ejeção e os níveis de NOx apenas no grupo de coronariopatas.

Tabela 17: Correlação da idade e da fração de ejeção entre os grupos coronariopata e valvopata.

	Coronariopatas	Valvopatas
	r (p)	r (p)
Idade	0,399 (0,044)*	-0,142 (0,357)
Fração de ejeção	0,425 (0,031)*	0,112 (0,469)

r: valor de correlação. *Spearman *diferença estatística significativa.

Identificou-se correlação significativa positiva moderada entre o NOx do CEP e as pressões arterial sistólica inicial e final e correlação negativa moderada e distância caminhada no TC6 nos coronariopatas. Já no grupo valvopata observou-se correlação negativa fraca entre o NOx do CEP e os valores de frequência cardíaca final e de dispnéia final (Tabela 18 e Figura 15).

Tabela 18: Correlação da concentração de nitrito/nitrato no condensado do exalado pulmonar entre os pacientes valvopatas e coronariopatas no teste de caminhada de seis minutos.

	Coronariopatas	Valvopatas
	r (p)	r (p)
FCi	-0,098 (0,634)	-0,242 (0,113)
FCf	-0,208 (0,308)	-0,386 (0,010)*
PASi	0,561 (0,003)*	-0,282 (0,063)
PASf	0,544 (0,040)*	-0,242 (0,114)
PADi	0,364 (0,067)	-0,160 (0,300)
PADf	0,383 (0,053)	0,034 (0,828)
FRi	0,058(0,778)	-0,038 (0,806)
FRf	0,006 (0,978)	-0,206 (0,179)
SPO2i	-0,075 (0,716)	0,232 (0,130)
SPO2f	0,052 (0,800)	0,261 (0,087)
FADi	0,013 (0,948)	0,057 (0,714)
FADf	0,152 (0,948)	-0,239 (0,118)
DISPi	0,013(0,948)	-0,260 (0,089)
DISPf	-0,058 (0,780)	-0,301 (0,047)*
Distância	-0,436 (0,026)*	-0,137 (0,375)

r: valor de correlação, FCi, f: frequência cardíaca no início e final, PASi, f, pressão arterial sistólica no início e final, PADi, f: pressão arterial diastólica no início e final, FRi, f: frequência respiratória no início e final, SpO2i, f: saturação periférica de oxigênio no início e final, FADi, f: valor da escala de Borg referente à fadiga no início e final, DISPi, f: valor da escala de Borg referente à dispnéia no início e final, Distância: distância caminhada total no teste. *Spearman *diferença estatística significativa.

No SWT foi identificado correlação positiva moderada entre o NOx no CEP e os valores de pressão arterial sistólica inicial e correlação negativa moderada na distância entre coronariopatas. No grupo valvopata observou-se correlação negativa fraca a moderada entre o NOx do CEP e os valores de frequência cardíaca inicial (Tabela 19 e Figura 16).

Tabela 19: Correlação da concentração de nitrito/nitrato no condensado do exalado pulmonar entre os pacientes valvopatas e coronariopatas no *shuttle walk test*.

	Coronariopatas	Valvopatas
	r (p)	r (p)
FCi	-0,195 (0,339)	-0,363 (0,015)*
FCf	-0,141 (0,493)	-0,279 (0,067)
PASi	0,597 (0,001)*	-0,105 (0,499)
PASf	0,377 (0,057)	0,006 (0,969)
PADi	0,385 (0,052)	0,142 (0,357)
PADf	0,338 (0,092)	0,118 (0,446)
FRi	-0,377 (0,058)	0,028 (0,858)
FRf	-0,127 (0,535)	-0,083 (0,590)
SPO2i	-0,047 (0,820)	0,225 (0,141)
SPO2f	-0,143 (0,485)	-0,063 (0,687)
FADi	0,200 (0,327)	-0,025 (0,872)
FADf	0,071 (0,730)	-0,059 (0,704)
DISPi	0,142 (0,489)	0,011 (0,944)
DISPf	0,072 (0,728)	-0,204 (0,185)
Distância	-0,407 (0,039)*	-0,070 (0,650)

r: valor de correlação, FCi, f: frequência cardíaca no início e final, PASi, f, pressão arterial sistólica no início e final, PADi, f: pressão arterial diastólica no início e final, FRi, f: frequência respiratória no início e final, SpO2i, f: saturação periférica de oxigênio no início e final, FADi, f: valor da escala de Borg referente à fadiga no início e final, DISPi, f: valor da escala de Borg referente à dispnéia no início e final, Distância: distância caminhada total no teste. *Spearman *diferença estatística significativa.

Figura 15: Correlação entre a concentração do NO exalado e a distância caminhada no teste de caminhada de 6 minutos no grupo coronariopata. Os dados são apresentados com 95% do intervalo de confiança.

Figura 16: Correlação entre a concentração do NO exalado e a distância caminhada no *shuttle walk test* no grupo coronariopata. Os dados são apresentados com 95% do intervalo de confiança.

7. Discussão

Nossos resultados mostraram que não houve diferença significativa dos níveis de nitrito/nitrato (NOx) no CEP entre valvopatas e coronariopatas. No TC6 e no SWT os valores de FC e sensação de dispnéia foram maiores no grupo valvopata, além de um maior número de interrupções de testes pelos coronariopatas devido ao desencadeamento de precordialgia. Não pudemos observar influências significativas do uso de medicamentos sobre o NOx do CEP, porém observamos essa influência nos valores de FC tanto no TC6 quanto no SWT, ao reduzir seus valores em uso isolado de betabloqueador ou associado a IECA e nitrato. Observamos uma correlação inversa entre o NOx do CEP e as distâncias deambuladas nos coronariopatas em ambos os testes.

A monitoração dos níveis de NO no exalado ou no CEP como método de monitorização da terapia asma brônquica, situação onde ocorre um aumento na produção do NO, ou, na hipertensão arterial pulmonar que é responsável pela redução na produção do NO, já estão mais consolidadas (KHARITONOV *et al.*, 1996; CHATKIN *et al.*, 2000). Ainda, mais recentemente estudos identificaram o aumento na concentração de NO exalado em pacientes com insuficiência cardíaca associado a uma anormalidade na vasorregulação e a evidência da sua relação com a severidade da doença (CIKACH JR & DWEIK, 2012).

Atualmente vem se considerando a avaliação do NO como um importante biomarcador de lesão pulmonar em cirurgia cardíaca (KÖVESI *et al.*, 2005) e um dos meios de análise clínica de biomarcadores cardiovasculares no ar exalado (CIKACH JR; DWEIK, 2012).

Em nosso estudo, o objetivo foi avaliar os pacientes na situação pré-operatória apenas, não havendo diferenças significativas entre os grupos coronariopata e valvopata para os valores de NOx, corroborando com dados encontrados por Arcêncio (2012) e Augusto *et al.* (2009) que da mesma maneira não observaram diferenças entre os grupos coronariopatas e valvopatas no período pré-operatório. No estudo de Augusto *et al.* (2009) houve diferença apenas quando os cardiopatas foram comparados ao grupo controle de indivíduos saudáveis. Augusto *et al.* (2009) observaram concentrações de NO aumentadas no ar exalado em pacientes no período pré-operatório de cirurgia cardíaca quando comparados a uma

condição pós-operatória e mais uma vez inferior comparados aos indivíduos saudáveis.

Na doença cardiovascular é comum a associação de terapia medicamentosa como o uso de betabloqueadores e parte desses medicamentos podem acarretar modificações na frequência cardíaca (FC). Uma vez que os valores de FC máxima e de repouso são utilizados para a realização de testes de esforço físico, eles podem ressaltar cuidados a serem tomados quando aplicados em portadores de doença cardiovascular (VANZELLI *et al.*, 2005).

Nossos resultados mostraram que a realização do TC6 e SWT em pacientes coronariopatas e/ou valvopatas cardíacos candidatos a operações cardíacas é factível e segura. As diferenças observadas no TC6 entre coronariopatas e valvopatas eram previsíveis, uma vez que a utilização de beta-bloqueadores foi unânime entre os coronariopatas. Ademais, diante das diferenças na fisiopatologia coronariana e valvar, era de se esperar que nos valvopatas a dispnéia alcançasse escores significativamente mais altos ao final dos testes de caminhada e que a angina fosse o principal fator limitante entre os coronariopatas, embora a distância percorrida por coronariopatas e valvopatas seja semelhante em ambos os testes.

Observamos que foram interrompidos 4 testes de caminhada de 6 minutos e 7 *shuttle walk tests* do grupo coronariopata devido ao desencadeamento de dor precordial, evento este não manifestado no grupo valvopata. O maior número de interrupções podem evidenciar que o SWT exija um maior nível de esforço referido quando comparado ao TC6, uma vez que os resultados não demonstraram diferenças nas distâncias deambuladas entre os testes em nenhum dos grupos.

Tanto o TC6 quanto testes de caminhada incrementais têm sido utilizados e adequados para medir a tolerância ao exercício de pacientes com IC (KAVANAGH *et al.*, 1996; KETHEYIAN *et al.*, 1996). No entanto, dados da literatura sugerem que o TC6 corresponde mais aproximadamente às demandas de atividade de vida diária (AVD) quando comparados a outros testes submáximos (SULLIVAN *et al.*, 1984). No entanto, foi demonstrado em alguns estudos recentes que estes resultados não estão relacionados à função cardíaca e sim moderadamente à capacidade de exercício. McKelvie e colaboradores (2002) sugeriram que a atitude dos voluntários, auto-motivação e humor podem ter um impacto no desempenho do teste, tornando-o menos sensível à mudanças da capacidade funcional que a medida direta do VO_2 máx. Este argumento também foi defendido por Opasich *et al.* (2001) que sugeriram

que o desempenho nos testes de caminhada não fornece informações a respeito do prognóstico que possam complementar ou substituir a mensuração do VO_2 máx ou a classificação da NYHA.

No TC6 o paciente determina a sua velocidade de caminhada e a distância caminhada irá depender da capacidade do ritmo que conseguir impor a si mesmo. Já no SWT o ritmo é padronizado e tem aumentos graduais na velocidade de 0.17m/s a cada nível (MEHRA; LAVIE; MILANI, 1996). Por estes motivos os pacientes podem considerar o TC6 mais fácil de ser realizado que o SWT. Esses dados corroboram com o estudo de Morales *et al.* (1999) uma vez que verificaram que o SWT é mais estressante para os pacientes pois é mais extenuante que o TC6 gerando valores significativamente maiores de FC, PAS, e na escala de Borg (escala de percepção de esforço). Além disso, verificaram que a distância caminhada tanto no TC6 quanto no SWT têm correlação com o VO_2 , embora apontem que a distância deambulada no SWT apresente uma melhor correlação com o VO_2 que a distância do TC6. Adedoyin *et al.* (2010) afirmaram haver correlação entre a distância caminhada no TC6 e o VO_2 máx, já que entre os diversos modos de avaliação de capacidade funcional, o TC6 é o mais amplamente empregado, e a sua relação entre o VO_2 e a distância caminhada já está mais consolidada na literatura (CAHALIN *et al.*, 1996).

Verificando as medicações utilizadas via oral contendo nitrato (dinitrato de isossorbida), IECA (captopril ou enalapril) e/ou betabloqueador na análise das concentrações de nitrito/nitrato do CEP não foram observadas diferenças significativas. No grupo coronariopata, todos os pacientes faziam uso de pelo menos umas das medicações entre beta-bloqueadores, IECA e nitratos, enquanto que no grupo valvopata apenas 64,4%. Embora nenhum paciente fizesse uso isolado de nitrato, esta medicação era utilizada por 66,6% dos coronariopatas e 4,4% dos valvopatas. Com relação ao uso de nitrato por via oral, corroborando com nossos resultados, Nadziakiewicz *et al.* (2006) também não observaram influências do uso de nitrato oral na concentração de NO exalado de pacientes com doença arterial coronariana (DAC). No entanto, discordando de nossos dados, Arcêncio (2012) verificou concentrações de NO significativamente maiores no CEP de pacientes que fizeram uso de dinitrato de isossorbida. Quanto ao uso de medicação contendo IECA Sumino *et al.* (2000), puderam observar um aumento significativo dos níveis de NO plasmático em normotensos após 4 horas da ingesta oral de IECA (enalapril),

no entanto não observaram a mesma resposta em indivíduos hipertensos. Donmez *et al.* (2002) observaram o aumento de NOx em pacientes hipertensos após 9 semanas de tratamento com ingestão oral de IECA (enalapril e losartana), justificando que este aumento pode auxiliar na recuperação das funções endoteliais.

Diferentemente do nosso estudo, com relação ao uso de medicação betabloqueadora, Adding *et al.* (1999) observaram um menor incremento de NOx em coelhos com a infusão de propranolol após estímulo com infusão intravenosa de adrenalina. Neste estudo a adrenalina gerou incrementos dose-dependente na concentração do NOx. A diminuição da produção de NOx pelo propranolol sugere um efeito vasodilatador e broncodilatador balanceando as forças constritivas.

Não foram utilizadas as dosagens de NO plasmático para este estudo uma vez que a correlação do NO plasmático com o NO exalado seja pouco evidenciado devido à meia vida curta do NO em meio ao oxigênio e à hemoglobina. Estudos recentes não têm constatado correlações o que pode indicar que o NO exalado reflita mais a formação de NO local do que a produção sistêmica (DILLON *et al.*, 1996; BIBAN *et al.*, 2001).

No que se refere ao uso de medicações utilizadas via oral contendo nitrato (dinitrato de isossorbida), IECA (captopril ou enalapril) e/ou betabloqueador na análise do desempenho no TC6, pudemos observar diferenças significativas referentes aos valores de FC inicial e de repouso e no valor de FC final reduzidas no SWT em pacientes que fizeram uso de betabloqueador isolado ou associado a IECA e/ou nitrato quando comparado aos pacientes que não fizeram uso de nenhum medicamento. A IECA isolada evidenciou o mesmo efeito do uso do betabloqueador com redução nos valores de FC inicial no TC6 e FC final no SWT de pacientes que fizeram uso de betabloqueador comparado a pacientes que não utilizaram medicações.

Foi verificado que todos os coronariopatas faziam uso de betabloqueador isolado ou associado a outras medicações e o nitrato, embora nunca utilizado isolado, era utilizado por 66% do grupo coronariopata e apenas 4,4% do grupo valvopata, que possivelmente justifica essas alterações. As diferenças entre os grupos nos valores de FC inicial, final e repouso em ambos os testes de caminhada e de PAS inicial apenas no SWT dos quais os valvopatas apresentaram valores médios superiores aos coronariopatas possivelmente está relacionado ao consumo de medicações betabloqueadoras por grande parte dos pacientes do grupo

coronariopata gerando menores variações de FC mesmo durante o esforço. A maior variação da FC também pode estar associada a uma percepção de esforço maior apontada pelos valores significativos de sensação de dispnéia elevada entre os valvopatas em ambos os testes. Evidenciando um comportamento muito semelhante no uso de medicações, desempenho ou de sinais vitais tanto no TC6 quanto no SWT. Não pudemos observar influências dos medicamentos nas distâncias percorridas em nenhum dos grupos e em nenhum dos testes de caminhada.

Van Baak (1988) propôs que após a administração de betabloqueador há redução da FC e da PA embora esta última em menor grau que a FC, o que pode justificar os dados encontrados no presente estudo. Porém, Van Baak (1988) verificou que a capacidade de exercícios aeróbicos máxima é reduzida em normotensos e hipertensos com o uso de medicação betabloqueadora. Observou que após a administração de betabloqueadores a *performance* submáxima foi prejudicada em ambos os grupos. Por outro lado, em pacientes com doença coronariana a capacidade de exercício sintoma-limitado é aprimorada com o tratamento com betabloqueador, desacordando assim de nossos dados.

Uma correlação entre o pico de FC no exercício e alteração na capacidade de exercício máxima está presente em pacientes com IC em uso de betabloqueadores (METRA *et al.*, 1998). A incapacidade de atingir 80% da FC pico predita pela idade durante o exercício é denominada incompetência cronotrópica e é evidenciada em alguns pacientes com IC e está relacionada ao uso do betabloqueador.

Outros resultados divergem do encontrado no presente estudo, como os de Nodari, Metra e Dei Cas (2003) onde em estudo com betabloqueador (nebivolol) observaram melhora para a tolerância ao exercício e Matsunami *et al.* (2013) que verificaram que beta 3-antagonistas melhoram o enchimento do VE na diástole, aumentam a contratilidade do VE e sua eficiência mecânica melhorando assim o desempenho físico. Conraads *et al.* (2012), em contrapartida, em estudo também com nebivolol em pacientes com IC associada redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) não evidenciaram efeitos favoráveis ao desempenho físico no TC6 comparado ao grupo placebo após 6 meses de tratamento, sendo justificado pela inibição da resposta cronotrópica ao exercício gerado por medicamentos betabloqueadores.

Kelbaek *et al.* (1993) sugerem que embora a ação da IECA possa gerar influência sobre os valores de FC, esta parece não desempenhar grande influência para alterações no desempenho durante o exercício físico. Van den Heuvel *et al.* (2001) concluíram que a IECA pode reduzir a isquemia miocárdica gerada pelo exercício em pacientes com função ventricular normal. No estudo de Willenheimer *et al.* (1999) após 6 meses de tratamento com IECA (ramipril), pacientes com doença isquêmica estável sem disfunção ventricular apresentaram melhora da função ventricular com redução da anormalidade de enchimento na diástole apenas em repouso. De forma semelhante, Kelbaek *et al.* (1993) verificaram melhora da função de VE após administração diária de IECA (zofenopril) em pacientes com IC moderada durante o repouso, mas não durante o exercício. Ramadan *et al.* (2013) verificaram que pacientes que fizeram uso de IECA tiveram menos que a metade dos riscos de desenvolver isquemia durante o estresse mental porém não obtiveram o mesmo resultado para o estresse físico.

Embora a IECA isolada não represente melhora no desempenho físico, o uso associado ao nitrato demonstrou a melhora da capacidade de exercício comparado à pacientes que só utilizaram IECA (enalapril) ou o grupo placebo de pacientes infartados (MACIEJEWICZ *et al.*, 2003). O uso de nitrato (mononitrato de isossorbida) por sua ação de redução de crises anginosas está relacionado ao aumento da tolerância ao exercício (KAZACHKINA *et al.*, 2005).

Observamos em nosso estudo correlação positiva moderada entre a idade e a fração de ejeção e o NOx do CEP apenas no grupo coronariopata ($r=0,399$; $p=0,044$ e $r=0,425$; $p=0,031$, respectivamente), o qual revela ser o grupo com média de idade superior ($58,2\pm 8,5$ x $53,2\pm 12,5$ do grupo valvopata) e média de FE inferior ($0,54\pm 0,1$ x $0,61\pm 0,1$ do grupo valvopata), embora a diferença seja pequena.

Identificamos uma correlação positiva moderada entre o NOx do CEP e os valores de PA sistólica inicial e final, correlação moderada na distância caminhada no TC6 de indivíduos coronariopatas. Já no grupo valvopata observou-se correlação negativa fraca a moderada entre o NOx do CEP e os valores de FC final e de dispnéia. Foi identificado correlação positiva moderada entre o NOx do CEP e os valores de PA sistólica inicial e correlação negativa moderada na distância caminhada no SWT e o NOx do CEP de indivíduos coronariopatas. No grupo valvopata observou-se correlação negativa fraca a moderada entre o NOx do CEP e os valores de FC inicial.

Verificamos o possível efeito do uso de betabloqueadores entre os indivíduos coronariopatas, os quais todos faziam uso isolado ou associado a IECA e nitrato, apresentando valores menores de FC e PA nos testes em relação aos valvopatas, onde estas medicações foram utilizadas em menor escala. Ainda, maiores variações de PA e FC podem estar relacionadas à maior sensação de dispnéia referida pelo grupo valvopata.

No sistema cardiovascular, a liberação de NO gerado é responsável pelo relaxamento da musculatura lisa e conseqüentemente pelo aumento do diâmetro dos vasos sangüíneos, aumentando o fluxo sanguíneo, reduzindo a PA e provocando variações na FC (IGNARRO *et al.* 2001). No presente estudo, observamos a existência de correlação negativa moderada entre o NOx e as distâncias caminhadas tanto no TC6 quanto no SWT apenas no grupo coronariopata. Sugerimos o NOx elevado pode indicar inflamação em vias aéreas e tal inflamação pode ser responsável por gerar limitações ao exercício físico e acarretando um desempenho inferior nos testes. No entanto, tivemos dificuldades em identificar estudos que afirmem este achado.

Diferente do que relatamos, Clini *et al.* (2000) observaram níveis reduzidos de NOx em pacientes com IC quando comparados a indivíduos saudáveis. Ainda, observaram que quanto mais severa a doença, de acordo com a NYHA (III – IV) mais reduzidos são os níveis de NOx. Os autores justificam esses resultados conflitantes com a literatura devido a diferente metodologia aplicada em diferentes estudos. Também evidenciam que nesses pacientes a capacidade de exercício está diretamente relacionada a produção de NOx.

Comportamentos divergentes aos relatados no presente estudo também foram constatados na avaliação de pacientes valvopatas com estenose mitral severa. No exercício ocorre uma redução do NO, porém essa redução é ainda maior em pacientes com uma capacidade funcional reduzida, com baixo VO₂, comparados aos valvopatas com menor limitação e a indivíduos saudáveis (OMÈDE *et al.*, 2004).

Bussotti *et al.* (2004) observaram um NOx em repouso menor em pacientes com IC comparado aos indivíduos saudáveis e, durante exercício o NOx não reduziu em pacientes com IC como aconteceu em indivíduos normais. Esse comportamento foi justificado pela inibição da síntese de cNOS associado a hipóxia pulmonar crônica. Além disso, o NO tem a função de vasodilatação pulmonar e a ausência de

vasodilatação induzida pelo exercício é frequentemente relatada em pacientes com ICC.

Stamler *et al.* (1997) defendem que a Hb passa por uma transição entre a forma oxidada e desoxigenada, na desoxigenação libera NO e na oxigenação se liga ao NO. É possível que as mudanças no NOx observadas durante o exercício ocorram devido a uma maior absorção de NO nos pulmões em indivíduos saudáveis quando comparados a pacientes cardiopatas. Um menor número de moléculas de Hb circulando nos pulmões pode estar relacionado a um maior VO_2 para a mesma carga de esforço comparando pacientes com IC com saudáveis, ou mesmo numa situação onde o VO_2 é o mesmo em uma população com redução da saturação de Hb venosa e redução da concentração de Hb como pode ocorrer em pacientes com IC. De fato na ICC, a anemia é frequentemente identificada e há limitação da hemoconcentração induzida pelo exercício podendo prejudicar no desempenho físico.

Estudando pacientes com DPOC, McCurdy *et al.* (2011) puderam verificar um comportamento semelhante ao dos pacientes coronariopatas apresentados em nosso trabalho. Indicaram que o aumento do NO está associado a uma capacidade funcional inferior identificada por uma distância deambulada menor no TC6, corroborando com nossos dados nos quais também foi constatado uma menor distância no SWT.

Winlaw *et al.* (1994) em estudo do nitrato plasmático verificaram níveis mais elevados do NO em indivíduos cardiopatas e também puderam verificar a direta relação com a severidade da doença. Embora dados da literatura sejam conflitantes, sugerimos que elevados níveis de NOx pode estar relacionado a um pior quadro geral da doença, refletindo em um pior desempenho e uma capacidade funcional inferior identificada em pacientes coronariopatas.

8. Conclusões

Não há diferença significativa nos níveis de NOx do CEP de pacientes coronariopatas comparados aos valvopatas e as medicações não influenciaram os níveis de NOx no CEP.

Verificamos que o TC6 e o SWT são factíveis e seguros em pacientes coronariopatas e valvopatas candidatos a operações cardíacas sendo a dispnéia o fator limitante entre os valvopatas e a precordialgia entre os coronariopatas, além de observarmos valores de FC inferiores neste último grupo.

A utilização de beta-bloqueadores diminuiu significativamente a resposta cronotrópica aos testes de caminhada, enquanto que o uso exclusivo de IECA ou nitratos não influenciaram no desempenho do TC6 e no SWT.

O NOx correlacionou-se com o TC6 e o SWT apenas nos indivíduos coronariopatas de forma a apresentarem uma distância deambulada menor nos pacientes que apresentaram níveis mais elevados de NOx.

9. Referências Bibliográficas

ADDING L.C.; AGVALD, P.; ARTLICH, A.; PERSSON, M.G.; GUSTAFSSON, L.E. Beta-adrenoceptor agonist stimulation of pulmonary nitric oxide production in the rabbit. **Brit J Pharmacol**, v.126, p.833-839, 1999.

ADEDOYIN, R.A.; ADEYANJU, S.A.; BALOGUN, M.O.; ADEBAYO, R.A.; AKINTOMIDE, A.O.; AKINWUSI, P.O. Prediction of functional capacity during six – minute walk among patients with chronic heart failure. **Nig J Clinical Practice**, v.13, n.4, p.379-381, 2010.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**, v.166, n.1, p.111-7, 2002.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Workshop Proceedings: Exhaled Nitric Oxide and Nitric Oxide Oxidative Metabolism in Exhaled Breath Condensate. **Proc Am Thorac Soc**, v. 3, p. 131–145, 2006.

ANGGARD, E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. **Lancet**, v.343, p.1199-1206, 1994.

ANUÁRIO ESTATÍSTICO DE SAÚDE NO BRASIL – 2005 – DATASUS. Disponível em: <http://www.datasus.com.br>. Acesso em: 10 dez. 2013.

ANUÁRIO ESTATÍSTICO DE SAÚDE NO BRASIL – 2009 – DATASUS. Disponível em: <http://www.datasus.com.br>. Acesso em: 10 dez. 2013.

ARAÚJO, C.O.; MAKDISSE, M.R.P.; PERS, P.A.T.; TEBEXRENI, A.S.; RAMOS, L.R.; MATSUSHITA, A.M.; CARVALHO, A.C. Diferentes padronizações do teste da caminhada de seis minutos como método para mensuração da capacidade de exercício de idosos com e sem cardiopatia clinicamente evidente. **Arq Bras Cardiol**, v. 86, n. 3, 2006.

ARCÊNCIO, L. **Estudo do nitrito/nitrato no condensado do exalado pulmonar e no plasma de pacientes valvopatas e coronariopatas submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea**. 2012. 90f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

AUGUSTO, V.S. A utilização do condensado do exalado pulmonar poderá ser incorporada à rotina de unidades de tratamento intensivo? **Rev Bras Ter Intensiva**, v.21, n.2, p.204-11, 2009.

BARNES, P.J.; BELVISI, M.G. Nitric oxide and lung disease. **Thorax**, v. 48, p. 1034–1043, 1993.

BARRETO, R. L.; CORREIA, C. D.; MUSCARA, M. N. Óxido nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos. **Quím Nova**, v. 28, n. 6, p. 1046-1054, 2005.

BIBAN, P.; ZANGARDI, T.; BARALDI, E.; DUSSINI, N.; CHIANDETTI, L.; ZACCHELLO, F. Mixed exhaled nitric oxide and plasma nitrites and nitrates in newborn infants. **Life Sciences**, v.68, p. 2789-2797, 2001.

BRUCKDORFER, R. The basics about nitric oxide. **Molec Aspects Med**, v. 26, p. 3–31, 2005.

BUENO, F.R.; CORRÊA, F.R.; ALVES, M.A.S.; BARDIN, M.G.; MODESTO, J.A.; DOURADO, V.Z. Physical exercise capacity and its prognostic value in postoperative cardiac surgery. **Fisioter Mov**, v.25, n.4, p.839-847, 2012.

BUSSOTTI, M.; ANDREINI, D.; AGOSTONI, P. Exercise-induced changes in exhaled nitric oxide in heart failure. **Eur J Heart Failure**, v. 6, p. 551–554, 2004.

CAHALIN, L.P.; MATHIER, M.A.; SEMIGRAN, M.J.; DEC, G.W.; DISALVO, T.G. The six minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. **Chest**, v.110, p.325-32, 1996.

CHATKIN, M.J.; DJUPESLAND, P.; QIAN, W.; HAIGHT, J.; ZAMEL, N. Óxido nítrico exalado no diagnóstico e acompanhamento de doenças respiratórias. **J Pneumol**, v.26, n.1, 2000.

CIKACH JR, F.S.; DWEIK, R.A. Cardiovascular biomarkers in exhaled breath. **Progress in Cardiovasc Diseases**, v.55, p. 34-43, 2012.

CLINI, E.; VOLTERRANI, M.; PAGANI, M.; BIANCHI, L.; PORTA, R.; GILE, L.S. Endogenous nitric oxide in patients with chronic heart failure (CHF): relation to functional impairment and nitrate-containing therapies. **Int J Cardiol**, v.73, p.123–130, 2000.

CONRAADS, M.V.; METRA, M.; KAMP, O.; DE KEULENAER, G.W.; PIESKE, B.; ZAMORANO, J. VARDAS, P.E.; BOHM, M.; DEI CAS, L. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. **Eur J Heart Failure**, v.14, p.219–225, 2012.

CORRADI, M.; MAJORI, M.; CACCIANI, G.C.; CONSIGLI, G.F.; MUNARI, E.; PESCI, A. Increased exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v.54, p.572-575, 1999.

CORRADI, M.; PESCI, A.; CASANA, R.; ALINOV, R.; GOLDONI, M.; VETTORI, M.V.; CUOMO, A. Nitrate in exhaled breath condensate of patients with different airway diseases. **Nitric Oxide**, v. 8, p. 26–30, 2003.

DILLON, W.C.; HAMPL, V.; SHULTZ, P.J.; RUBINS, J.B.; ARCHER, S.L. Origins of breath nitric oxide in humans. **Chest**, v.110, p.930-938, 1996.

DONMEZ, G.; DERICI, U.; ERBAS, D.; ARINSOY, T.; ONK, A.; SINDEL, S.; HASANOGLU, E. The effects of losartan and enalapril therapies on the levels of nitric

oxide by vascular, malondialdehyde and glutathione in patients with essential hypertension. **Jpn J Physiol**, v.52, n.5, p. 435-440, 2002.

ELLIS, G.; ADATIA, I.; YAZDANPANAH, M.; MAKELA, S.K. *et al.* Nitrite and nitrate analyses: a clinical biochemistry perspective. **Clin Biochem**, v.31, n.4, p.195-220, 1998.

ENRIGHT, P. L; SHERRILL, D.L. Reference equations for six-minute walk in healthy adults. **Am J Respir Crit Care Med**, v.158, p.1384-7, 1998.

ENRIGHT, P. L.; MCBURNIE, M.A.; BITTNER, V. RUSSELL, P.T.; MCNAMARA, R.;ARNOLD, A.; NEWMAN, A.B. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. **Chest**, v. 123, n. 2, p. 387-398, 2003.

FLORA FILHO, R. ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Rev Ass Med Brasil**, v.46, n.3, p.265-71, 2000.

FÖRSTERMANN, U.; TROGISCH, G.; BUSSE, R. Species-dependent differences in the nature of endothelium-derived relaxing factor. **Eur J Pharmacol**, v.106, n.3, p.639-43, 1984.

FOWLER, S.J.; SINGH, S.J.; REVILL S. Reproducibility and validity of the incremental shuttle walking test in patients following coronary artery bypass surgery. **Physiotherapy**, v.91, n.1, p.22-27, 2005.

FURCHGOTT, R.F. ZAWADZKI, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 27, p. 373-375, 1980.

GARTHWAITE, J. Nitric oxide signalling in the nervous system. **Semin Neurosci**, v.5, p.171-180, 1993.

GASTON, B.; DRAZEN, J.M.; LOSCALZO, J.; STAMLER, J.S. The biology of nitrogen oxides in the airways. **Am. J. Respir. Crit. Care Med**, v.149, p. 538–551, 1994.

HERNÁNDEZ, E.M.T.; FERNÁNDEZ-GUERRA, J.; MARÍN, T.J.; RUIZ, O.F.; RIERA, S.H.; MONTEMAYOR, T. Reproducibility of a shuttle walking test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Arch Bronconeumol**. v.33, n.2, p.64-68, 1997.

HORVÁTH, I.; HUNT, J.; BARNES, P.J. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. **Eur Respir J**, v. 26, p. 523–548, 2005.

IGNARRO, L.J.; BUGA, G.M.; WOOD, K.S.; BYRNS, R.E.; CHAUDHURI, G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein in nitric oxide. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 84, n.24, p. 9265-9269, 1987.

IGNARRO, L.J.; BUGA, G.M.; WEI, L.H.; BAUER, P.M.; WU, G.; DEL SOLDATO, P. Role of the arginine-nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.27, n.98, p.4202-4208, 2001.

IWAMA, A.M.; ANDRADE, G.N.; SHIMA, P.; TANNI, S.E.; GODOY, I.; DOURADO, V.Z. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy brazilian subjects. **Braz J Med Biol Res**, v.42, n.11, p. 1080-1085, 2009.

JAMES, S.L. Role of nitric oxide in parasitic infections. **Microbiol Rev**, v. 59, n.4, p. 533-47, 1995.

KAVANAGH, T.; MYERS, M.G.; BAIGRIE, R.; MARTEUS, D.J.; SAWYER, P.; SHEPHERD, R. Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure, effective of 12 months of aerobic training. **Heart**. v.76, p.42–49, 1996.

KAZACHKINA, S.S.; BALAKHONOVA, T.V.; LUPANOV, V.P.; POGORELOVA, O.A.; ROGOZA, A.N.; NAUMOV, V.G. Effects of isosorbide-5-mononitrate on clinical condition, bicycle ergometry results, endothelium-dependent vasodilation in patients with ischemic heart disease with stable effort angina. **Ter Arkh**, v.77, n.10, p.71-75, 2005.

KELBAEK, H.; AGNER, E.; WROBLEWSKI, H.; VASEHUS MADSEN, P.; MARVING, J. Angiotensin converting enzyme inhibition at rest and during exercise in congestive heart failure. **Eur Heart J**, v.14, n.5, p.692-695, 1993.

KETHEYIAN, S.J.; LEVINE, A.B.; BRAWNER, C.A.; KATAOKA, T.; ROGERS, F.J.; SCHAIRER, J.R. Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. **Annals of Intern Med**. V.124, p.1051–1057, 1996.

KHARITONOV, S.A. BARNES, P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 163, p. 1693-1722, 2001.

KHARITONOV, S.A.; YATES, D.H.; CHUNG, K.F.; BARNES, P.J. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. **Eur Respir J**, v.9, p.196-201, 1996.

KIECHLE, F.L. MALINSKI, T. Nitric oxide: biochemistry, pathophysiology, and detection. **Am J Clin Pathol**, v. 100, p. 567-75, 1993.

KOSTIKAS, K.; KOUTSOKERA, A.; PAPIRIS, S.; GOURGOULIANIS, K.I.; LOUKIDES, S. Exhaled breath condensate in patients with asthma: implications for application in clinical practice. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 38, p. 557–565, 2008.

KÖVESI, T.; SZABO, A.; ROYSTON, D MARCKIN, N. Correlation between pulmonary gas exchange and basal and nitroglycerin (GTN) – induced exhaled nitric oxide (eNO) in patients undergoing cardiac surgery. **Vascul Pharmacol**, v.43, p.434-440, 2005.

LEONE, A.M.; PALMER, R.M.; KNOWLES, R.G.; FRANCIS, P.L.; ASHTON, D.S.; MONCADA, S. Constitutive and inducible nitric oxide synthases incorporate molecular oxygen in to both nitric oxide and citrulline. **J Biological Chemistry**, v. 266, n.35, p. 23790-23795, 1991.

MACIEJEWICZ, J.; MAZIARZ, A.; CELIBAŁA, R.; WIŚNIEWSKI, M.; WIŚNIEWSKA, M. The impact of nitrates and mono-therapy and nitrates combined with angiotensin converting enzyme inhibitors on left ventricular remodeling and exercise capacity in patients after acute myocardial infarction. **Przegl Lek**, v.2, p.80-84, 2003.

MARLETTA, M.A.; YOON, P.S.; IYENGAR, R. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. **Biochemistry**, v. 27, n. 24, p. 8706-8711, 1988.

MASUTANI, S.; CHENG, H.J.; MORIMOTO, A.Q.; HASEGAWA, H.; HAN, Q.H.; LITTLE, W.C.; CHENG, C. P. Adrenergic receptor antagonist improves exercise performance in pacing-induced heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.305, p. H923–H930, 2013.

MCCURDY, M.R.; SHARAFKHANEH, A.; ABDEL-MONEM, H.; JAVIER ROJO, J.; FRANK K TITTEL, F.K. Exhaled nitric oxide parameters and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease. **J. Breath Res**, v. 5, 2011.

MCKELVIE, R.S.; TEO, K.K.; ROBERT, R.; MCCARTNEY, K.; YUSUF S. Effects of exercise training in patients with heart failure: the exercise rehabilitation trial (EXERT). **Am Heart J**. v.144, p.23–30, 2002.

MEHRA, M.R.; LAVIE, C.J.; MILANI, R.V. Predicting prognosis in advanced heart failure: use of exercise indices. **Chest**. v.110, p.310–312, 1996.

METRA, M.; NODARI, S.; D'ALOIA, A.; MADURERI, A.; ROSSELLI, F.; BONTEMPI, L.; ZANINI, R.; DEI CAS, L. Effects of neurohormonal antagonism on symptoms and quality-of-life in heart failure. **Eur Heart J**, v.19, Suppl B:B25–B35, 1998.

MOLONEY, E.D.; MUMBY, S.E.; GAJDOCSI, R.; CRANSHAW, J.H.; KHARITONOV, S.A.; QUINLAN, G.J.; GRIFFITHS, M.J. Exhaled breath condensate detects markers of pulmonary inflammation after cardiothoracic surgery. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 169, p 64–69, 2004.

MONCADA, S.; PALMER, R.M.J.; HIGGS, E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. **Pharmacol Reviews**, v. 43, p. 109-42, 1991.

MONTUSCHI, P. Exhaled breath condensate analysis in patients with COPD. **Clin Chimica Acta**, v. 356, n. 1-2, p. 22-34, 2005.

MORALES, F. J.; MARTÍNEZ, A.; MÉNDEZ, M.; AGARRADO, A.; ORTEGA, F.; FERNÁNDEZ-GUERRA, J.; MONTEMAYOR, T.; BURGOS, J. A *shuttle walk test* for assessment of functional capacity in chronic heart failure. **Am Heart J**, v.138, p.291-8, 1999.

MURAD, F. Nitric oxide signaling: would you believe that a simple free radical could be a second messenger, autacoid, paracrine substance, neurotransmitter and hormone? **Recent Prog Horm Res**, v.52, p.43-60, 1998.

MUTO, E.; HAYASHI, T.; YAMADA, K.; ESAKI, T.; SAGAI, M.; IGUCHI, A. Endothelial-constitutive nitric oxide synthase exists in airways and diesel exhaust particles inhibit the effect of nitric oxide. **Life Sci**, v.59, p.1563-1570, 1996.

NADZIAKIEWICZ, P.; KNAPIK, P.; ZIORA, D.; NOWAK, D. Moderate exercise decreases nitric oxide exhalation in patients with stable coronary artery disease. **J Physiol Pharmacol**, v.57, Suppl 4, p.213-221, 2006.

NERY, R.M.; MARTINI, M.R.; VIDOR, C.R.; MAHMUD, M.I.; ZANINI, M.; LOUREIRO, A.; BARBISAN, J.N. Alterações na capacidade funcional de pacientes após dois anos da cirurgia de revascularização do miocárdio. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v.25, n.2, p.224-228, 2010.

NODARI, S.; METRA, M.; DEI CAS, L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension: a prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs nebivolol. **Eur J Heart Fail**. v.5, p.621–627, 2003.

OMEDÈ, P.; BUCCA, C.; ROLLA, G.; COSTANZO, P.; CASONI, R.; CALACHANIS, M.; MORELLO, M.; MANGIARDI, L.; TREVI, G.P. Cardiopulmonary exercise testing and exhaled nitric oxide in the assessment of patients with mitral stenosis. **Minerva Cardioangiol**, v.52, n.1, p.29-35, 2004.

ONORATI, P.; ANTONUCCI, R.; VALLI, G.; BERTON, E.; DE MARCO, F.; SERRA, P. Non-invasive evaluation of gas exchange during a shuttle walking test vs. a 6-min walking test to assess exercise tolerance in COPD patients. **Eur J Appl Physiol**, v.89, n.3-4, p.331-336, 2003.

OPASICH, C.; PINNA, G.D.; MAZZA, A.; FEBO, O.; RICCARDI, R.; RICCARDI, P.G.; CAPOMOLLA, S.; FORNI, G.; COBELLI, F.; TAVAZZI, L. Six-minute walking performance in patients with moderate to severe heart failure; is it a useful indicator in clinical practice? **Eur Heart J**. v.22, n.6, p.488–496, 2001.

PALMER, R.M.J.; FERRIGE, A.G.; MONCADA, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. **Nature**, v. 327, p. 524-526, 1987.

RAMADAN, R.; QUYYUMI, A.A.; ZAFARI, A.M.; BINONGO, J.N.; SHEPS, D.S. Myocardial ischemia and angiotensin-converting enzyme inhibition: comparison of ischemia during mental and physical stress. **Psychosom Med**, v.75, n.9, p.815-821, 2013.

REESINK, H.J.; VAN DER PLAS, M.N.; VERHEY, N.E.; VAN STEENWIJK, R.P.; KLOEK, J.J.; BRESSER, P. Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v.133, n.2, p.510-516, 2007.

RICCIARDOLO, F.L.M. Multiple roles of nitric oxide in the airways. **Thorax**, v. 58, p.175–182, 2003.

RICCIARDOLO, F.L.M.; STERK, P.J.; GASTON, B.; FOLKERTS, G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. **Physiol Rev**, v.84, n.3, p.731-65, 2004.

ROBROEKS, C.M.; ROSIAS, P.P.; VAN VLIET, D.; JÖBSIS, Q.; YNTEMA, J.B.; BRACKEL, H.J.; DAMOISEAUX, J.G.; DEN HARTOG, G.M.; WODZIG, W.K.; DOMPELING, E. Biomarkers in exhaled breath condensate indicate presence and severity of cystic fibrosis in children. **Pediatr Allergy Immuno**, v.19, n.7, p. 652-659, 2008.

RONDELLI, R.R.; OLIVEIRA, A.N.; DAL CORSO, S., MALAGUTI, C. Uma atualização e proposta de padronização do teste de caminhada dos seis minutos. **Fisiot Mov**, v. 22, n. 2, p.249-59, 2009.

ROSA, W.F.; CAMELIER, A.; MAYER, A.; JARDIM, J.F. Avaliação da capacidade de exercício em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica: comparação do teste de caminhada com carga progressiva com o teste de caminhada com acompanhamento. **J. Bras. Pneumol**, v.32, n.2, p.106 -13, 2006.

ROSAMOND, W.; FLEGAL, K.; FURIE, K.; GO, A.; GREENLUND, K.; HAASE, N. *et al.* Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**, v.117, n.4, p. 25-146, 2008.

SINGH, S.J. Walking for the assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Eur Respir Mon**, v.40, n.1, p.148-164, 2007.

SINGH, S.J.; MORGAN, M.D.; SCOTT, S.; WALTERS, D. HARDMAN, A.E. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. **Thorax**, v.47, p.1019-24, 1992.

SINGH, S.J.; JONES, P.W.; EVANS, R.; MORGAN, M.D. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. **Thorax**, v.63, p.775-777, 2008.

SOLWAY, S.; BROOKS, D.; LACASSE, Y.; THOMAS, S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. **Chest**, v. 119, n. 1, p. 256-270, 2001.

STAMLER, J.S.; JAY, L.; MC MAHON, T.J.; DEMCHENKO, I.T.; BONAVENTURA, J.; GERNET, K. Blood flow regulation by S-Nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. **Science**, v.276, p.2034–2037, 1997.

SULLIVAN, M.; GENTER, F.; SAVVIDES, M.; ROBERTS, M.; FROELICHER, V. The reproducibility of hemodynamic, electrocardiographic and gas exchange data during treadmill exercise in patient with stable angina pectoris. **Chest**, v.86, p. 375–381, 1984.

SUMINO, H.; NAKAMURA, T.; KANDA, T.; SATO, K.; SAKAMAKI, T.; TAKAHASHI, T.; SAITO, Y.; HOSHINO, J.; KURASHINA, T.; NAGAI, R. Effects of enalapril on exhaled nitric oxide in normotensive and hypertensive subjects. **Hypertension**, v.36, p. 934-940, 2000.

SWERTS, P. M. J.; MOSTERT, R.; WOUTERS, E. F. M. Comparison of corridor and treadmill walking in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. **Physical Therapy**, v. 70, n.7, p. 439-442, 1990.

VALENTI, V. E.; ABREU, L.C.; VALENTI, E.E.; FERREIRA, M.; MENEHINI, A.; MURAD, N.; PEREIRA, R.J.S.; FERREIRA, C. Análise do desempenho em grupo de mulheres adultas no teste de caminhada de seis minutos. **Arq. Med ABC**, v.32, supl. 2: S51-S54, 2007.

VAN BAAK, M.A. Beta-adrenoceptor blockade and exercise. An update. **Sports Med**, v.5, n.4, p.209-225, 1988.

VAN DEN HEUVEL, A.F.; DUNSELMAN, P.H.; KINGMA, T.; VERHORST, P.; BOOMSMA, F.; VAN GILST, W.H.; VAN VELDHUISEN, D.J. Reduction of exercise-induced myocardial ischemia during add-on treatment with the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril in patients with normal left ventricular function and optimal beta blockade. **J Am Coll Cardiol**, v.37, n.2, p.470-474, 2001.

VANZELLI, A.S.; BARTHOLOMEU, J.B.; MATTOS, L.N.J.; BRUM, P.C. Prescrição de exercício físico para portadores de doenças cardiovasculares que fazem uso de betabloqueadores. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, v.2, Supl A:10-6, 2005.

VENTO, D.A.; ARCÊNCIO, L.; RODRIGUES, A.J. Nitric oxide in the exhaled breath condensate of healthy volunteers collected with reusable device. **Arch Bronconeumol**, v.8, n.4, p.120-125, 2012.

VILHENA, F.S.D.S.; LOURO, S.R.W. **Mecanismos de nitrosilação de ferro-porfirinas por SNAP: cinética de reação e estabilidade em ambiente aeróbico**. 2006. 161f. Tese de Doutorado. Rio de Janeiro. Universidade Pontifícia do Rio de Janeiro.

WILLENHEIMER, R.; RYDBERG, E.; OBERG, L.; JUUL-MÖLLER, S.; ERHARDT, L. ACE inhibition with ramipril improves left ventricular function at rest and post exercise in patients with stable ischaemic heart disease and preserved left ventricular systolic function. **Eur Heart J**, v.20, n.22, p.1647-1656, 1999.

WINLAW, D.S.; SMYTHE, G.A.; KEOGH, A.M.; SCHYVENS, C.G.; SPRATT, P.M.; MACDONALD, P.S. Increased nitric oxide production in heart failure. **Lancet**, v.134, p.373-4, 1994.

ANEXO 1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

Ribeirão Preto, 24 de novembro de 2010

Ofício nº 3935/2010
CEP/RCC

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"CORRELAÇÃO ENTRE O CONDENSADO DO EXALADO PULMONAR, O TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E O SHUTTLE WALK TEST EM INDIVÍDUOS CARDIOPATAS"** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 315ª Reunião Ordinária realizada em 22/11/2010 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 10989/2010

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente,

PROF. DR. RICARDO DE CARVALHO CAVALLI
Secretário do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
MARINA NEVES DO NASCIMENTO
PROF. DR. ALFREDO JOSÉ RODRIGUES (Orientador)
Depto. de Cirurgia e Anatomia

ANEXO 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pesquisa: CORRELAÇÃO ENTRE CONDENSADO DO EXALADO PULMONAR, TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E *SHUTTLE WALK TEST* EM INDIVÍDUOS CARDIOPATAS.

Aluna: Marina Neves do Nascimento. **Orientador:** Prof. Dr. Alfredo José Rodrigues

1. Natureza da pesquisa: Você é convidado(a) a participar desta pesquisa, que tem como finalidade investigar o ar dos pulmões exalado pela boca que se liquidifica quando exposto à baixa temperatura do gelo utilizando um dispositivo não invasivo, e avaliar o seu condicionamento físico por meio de dois testes de caminhada diferentes, em que no primeiro você irá caminhar durante seis minutos no ritmo que conseguir realizar e no segundo irá aumentar a velocidade de caminhada a cada minuto pelo tempo que conseguir sustentar antes da sua cirurgia cardíaca.

2. Envolvimento na pesquisa: Ao participar deste estudo você deve permitir que um membro deste projeto entreviste, avalie e execute a coleta do condensado do exalado pulmonar e realize os dois tipos de teste de caminhada com você. É garantido a você esclarecimentos sobre a pesquisa em qualquer momento de sua execução. Todas essas etapas serão realizadas no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – FMRP/USP.

3. Riscos e desconforto: Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética na Pesquisa com Seres Humanos conforme a Resolução n.196/96 do Conselho Nacional de Saúde, de forma que nenhum teste utilizado nesta pesquisa ofereça riscos a você.

6. Confidencialidade: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Os relatos da pesquisa serão identificados com um código, e não com o seu nome. Apenas os membros da pesquisa terão conhecimento dos dados.

7. Benefícios: Ao participar desta pesquisa você não deverá ter nenhum benefício direto. No entanto, no futuro, essas informações poderão ser usadas em benefício de outros pacientes.

8. Pagamento: Você não terá nenhum tipo de despesa por participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

9. Liberdade de Participação: Sua participação neste estudo é voluntária e é seu direito interromper sua participação a qualquer momento sem que isso incorra em qualquer penalidade ou prejuízo a sua pessoa. Você também tem o direito de se excluir deste experimento no caso de abandono dos procedimentos ou condutas inadequadas durante o período de aplicação da intervenção. Em caso de dúvida quanto à pesquisa ou os seus direitos, durante ou após a sua participação neste estudo, você ou seu familiar poderá entrar em contato pessoalmente com o Prof. Dr. Alfredo José Rodrigues ou a Ft. Marina Neves do Nascimento na Divisão de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – FMRP/USP, no Campus da USP ou, através do telefone: (16) 3602-2497.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto, preencha os itens que segue:

Tendo em vista os itens acima apresentados,
Eu _____,
portador do RG nº _____, de forma livre e esclarecida,
manifesto meu interesse em participar da pesquisa “CORRELAÇÃO ENTRE
CONDENSADO DO EXALADO PULMONAR, TESTE DE CAMINHADA DE SEIS
MINUTOS E SHUTTLE WALK TEST EM INDIVÍDUOS CARDIOPATAS”.

Ribeirão Preto, _____ de _____ 20____.

Assinatura do Voluntário

Assinatura da Testemunha

Assinatura do Responsável pela Pesquisa

ANEXO 3

Serviço de Fisioterapia Cardiorrespiratória
Ficha de Avaliação

Paciente:

Registro: _____ **Leito:** _____ **Sexo:** () fem () masc
Idade: _____ **Peso:** _____ **IMC:** _____ kg/m²
Profissão: _____
Internação: __/__/__ **Avaliação:** __/__/__ **Cirurgia:** __/__/__
Diagnóstico Clínico/Cirúrgico: _____

Antecedentes Pessoais:

() HAS	() Diabetes
() Dislipidemia	() HF+ para doença cardiovascular
() Sedentarismo	() AVC ano: _____
() Infarto prévio ano: _____	() Angioplastia ano: _____
() Doença Arterial Periférica	() Doença Venosa Periférica
() Doença Reumática	() ICC
() Tabagista	() DPOC
() Ex-tabagista	() Asma

Sintomatologia: NYHA

() IC CF I	() Dor precordial relacionada aos esforços
() IC CF II	() DPN
() IC CF III	() Ortopnéia
() IC CF IV	

Atividade física:

Tipo de exercício: _____ Duração: _____ Frequência (sem.): _____

Exame físico:

() colaborativo () pouco colaborativo () desorientado

PA: _____ mmHg FC: _____ bpm FR: _____ ipm

T: _____

Cianose: () presente () ausente Edema de MMII: () presente () ausente

Pulsos: () presentes () ausentes qual (is): _____

AP: _____

Tipo respiratório: () costal () diafragmático () misto () assíncrono

Ritmo respiratório: () eupneico () taquipneico () bradipneico

() Cheyne-Stokes () Biot () Kussmaul

Tipo de tórax: () normolíneo () brevilíneo () longilíneo

Forma de tórax: () normal () tonel () pectus carinatum

() cifótico () escoliótico () pectus excavatum

Faz uso da musculatura acessória: () sim () não

Tosse: () eficaz () ineficaz () produtiva aspecto:

Expansibilidade torácica: () preservada () diminuída

Força Muscular: diafragma: _____ intercostais: _____ abdominais: _____

Diafragma:

Bom: expulsa a mão do fisioterapeuta.

Regular: começa a expulsar a mão do fisioterapeuta, mas termina com respiração costal.

Ruim: sente contração do diafragma, mas realiza apenas respiração costal.

Intercostais:

Bom: sente contração muscular, aumento dos espaços intercostais e horizontalização das costelas.

Regular: sente contração muscular, aumento dos espaços intercostais e costelas verticalizadas.

Ruim: sente leve contração muscular, sem aumento dos espaços intercostais e costelas imóveis.

Ventilometria:

CV: _____ VC: _____ FR: _____ VE: _____

Motivo da não realização: _____

Manovacuometria:

Plmáx: _____ cmH₂O PEmáx: _____ cmH₂O

Motivo da não realização: _____

PeakFlow: _____ L/min

Exames complementares:

Raio-X de tórax:

Ecocardiograma:

Desempenho sistólico de VE: () preservado () diminuído-leve () moderado () grave

FE (%): _____

Espirometria:

CVF: _____ (% do predito) VEF1: _____ (% do predito)

VEF1/CVF: _____ (% do predito) FEF 25-75: _____ (% do predito)

Gasometria:

PaO₂: _____ mmHg HCO₃⁻: _____ SatO₂: _____ %

PaCO₂: _____ mmHg BE: _____ pH: _____

Medicamentos em uso:

ANEXO 4

TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS

Nome: _____

Idade: _____ Registro: _____ Estatura: _____ Peso: _____

HD: _____

Medicamentos em uso: _____

Avaliador: _____

Data: _____ Hora: _____

Fez uso de oxigênio suplementar durante a prova? () Sim () Não

	Inicial	Final	Recuperação (após 5')
PA			
FC			
FR			
SpO ₂			
Dispneia (Borg)			
Fadiga (Borg)			

Houve interrupção da prova? () Sim () Não

Razão: _____

Resultado do TC6'

Metragem preditiva: _____ Metragem do paciente: _____ Percentagem: _____

Equação de referência:**Equação de Enright&Sherill (1998)**Homens: $TC6' = (7,57 \times \text{altura cm}) - (5,02 \times \text{idade}) - (1,76 \times \text{peso kg}) - 309 \text{ m}$ Mulheres: $TC6' = (2,11 \times \text{altura cm}) - (2,29 \times \text{peso kg}) - (5,78 \times \text{idade}) + 667 \text{ m}$ **Equação de Iwama e col. (2009)**Homens: $TC6' = 622,461 - (1,846 \times \text{idade}) + (61,503 \times 1)$ Mulheres: $TC6' = 622,461 - (1,846 \times \text{idade}) + (61,503 \times 0)$ **Frases encorajadoras ditas ao paciente:**

"Você está indo bem. Você tem 5 minutos"

"Mantenha um bom trabalho. Você tem 4 minutos para ir"

"Você está indo bem. Está na metade do caminho"

"Mantenha o bom trabalho. Você só tem 2 minutos restantes"

"Você está indo bem. Você tem apenas 1 minuto"

ANEXO 5

ESCALA DE BORG

ESCALA DE BORG MODIFICADA	
0	Nenhuma
0.5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	Muito intensa
7	
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

ANEXO 6

SHUTTLE WALK TEST

Nome: _____

Idade: _____ Registro: _____ Estatura: _____ Peso: _____

HD: _____

Medicamentos em uso: _____

Avaliador: _____

Data: _____ Hora: _____

SHUTTLE WALK TEST INCREMENTAL

	Inicial	Final	Recuperação (após 5')
FC			
FR			
PA			
SpO ₂			
Dispneia (Borg)			
Fadiga (Borg)			
Distância Caminhada			

Obs:

Avaliador: