UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Giovani Luiz De Santi

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO NA DINÂMICA DE
CONTRAÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM PACIENTES
COM INFARTO DO MIOCÁRDIO**

Ribeirão Preto

2016

Giovani Luiz De Santi

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO NA DINÂMICA DE
CONTRAÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM PACIENTES COM
INFARTO DO MIOCÁRDIO**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São
Paulo, para obtenção do título de Doutor em
Ciências Médicas.

Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: **Prof. Dr. Lourenço Gallo
Júnior**

Ribeirão Preto

2016

Ficha catalográfica

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 à fonte.

De Santi, Giovani Luiz

Efeitos do treinamento físico aeróbico na dinâmica de contração do ventrículo esquerdo em pacientes com infarto do miocárdio. Ribeirão Preto, 2016.

96 p.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Programa de Clínica Médica, Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Gallo Jr., Lourenço.

1. Infarto do miocárdio. 2. Treinamento físico aeróbico.
3. Deformação miocárdica. 4. Rotação ventricular.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Giovani Luiz De Santi

EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO NA DINÂMICA DE CONTRAÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM PACIENTES COM INFARTO DO MIOCÁRDIO

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor Ciências Médicas.

Área de concentração: Clínica Médica

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

EPÍGRAFE

“É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfos e glórias, mesmo expondo-se a derrota, do que formar fila com os pobres de espírito que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem nesta penumbra cinzenta que não conhece vitória nem derrota.”

Theodore Roosevelt

DEDICATÓRIA

À minha amada esposa, **Núbia**, e aos meus filhos, **Giovana**, **Melissa** e **Víctor Hugo**, simplesmente a minha razão de viver.

Aos meus amados pais, **Luiz Antônio** e **Maria de Lourdes**, minha fortaleza, força e energia para alcançar meus ideais.

Aos meus estimados irmãos, **Luiz Antônio Jr.** e **Luiz Eduardo**, pelo constante incentivo e apoio incondicional em todas as etapas da minha vida.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Lourenço Gallo Júnior, meu orientador, pela confiança em mim depositada, pela oportunidade concedida e por compartilhar comigo seu vasto conhecimento na área de Fisiologia do Exercício. Sua orientação e participação foram primordiais para a boa condução desse trabalho.

Ao Dr. Henrique Turin Moreira, pelo auxílio imprescindível na avaliação da deformação miocárdica e da rotação ventricular, tornando viável a execução do protocolo de pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos:

Ao Prof. Dr. André Schmidt, por sua colaboração, por ter viabilizado a realização dos principais exames complementares indispensáveis na execução do projeto de pesquisa.

À Dra. Fabiana Marques e ao Dr. Pedro Velloso Schwartzmann, pelo auxílio e supervisão das sessões de treinamento físico realizadas no Centro de Reabilitação.

Aos contratados, aos colegas pós-graduandos, aos aprimorandos e aos estagiários do Programa de Reabilitação Cardíaca do HCFMRP-USP; em especial: Júlio César Crescêncio, Eduardo Elias Vieira de Carvalho, Camila Quaglio Bertini e Luciano Fonseca Lemos de Oliveira que foram colaboradores diretos da minha pesquisa.

A todos os funcionários do Centro de Cardiologia e do Departamento de Radiologia do HCFMRP-USP, pela disponibilidade e auxílio no agendamento e realização de exames complementares.

A todos os voluntários, pelo empenho na realização dos exames propostos; destacando a participação dos pacientes no grupo treinado, pela disciplina e assiduidade no cumprimento de todo o cronograma de treinamento. Agradeço pelo comprometimento e confiança.

A todos que contribuíram.

Muito obrigado.

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	20
1.1 Infarto Agudo do Miocárdio	20
1.2 Remodelamento Ventricular	20
1.3 Ativação neuro-humoral	22
1.4 Fatores preditores de remodelamento ventricular e de insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio	22
1.4.1 Área do infarto	22
1.4.2 Função ventricular	23
1.4.3 Reperusão e patência da artéria culpada	23
1.4.4 Outros preditores de remodelamento ventricular pós-infarto.....	23
1.5 Fatores protetores e atenuadores de remodelamento ventricular e de insuficiência cardíaca pós-infarto	23
1.6 Deformação miocárdica.....	25
1.7 Rotação ventricular.....	25
1.8 Infarto do miocárdio, deformação miocárdio e rotação ventricular	26
1.9 Métodos diagnósticos do remodelamento ventricular e suas aplicações clínicas	29
1.9.1 Ecocardiograma	29
1.9.2 Ressonância magnética	29
1.10 Parâmetros de avaliação da função cardíaca pós-infarto do miocárdio	30
1.10.1 Fração de ejeção.....	30
1.10.2 Deformação miocárdica.....	30
1.10.3 Rotação ventricular.....	31

1.11 Infarto do miocárdio e atividade física: perspectiva histórica.....	31
1.12 Benefícios dos programas de reabilitação cardíaca.....	31
1.13 Treinamento físico e remodelamento ventricular.....	32
1.14 Treinamento físico, deformação miocárdica e rotação ventricular	35
 2.0 OBJETIVOS	 38
 3.0 METODOLOGIA.....	 39
3.1 Seleção da amostra.....	40
3.1.1 Critérios de inclusão	40
3.1.2 Critérios de exclusão	40
3.2 Avaliação cardiológica.....	41
3.3 Ressonância magnética cardíaca	41
3.3.1 Avaliação da deformação miocárdica e da rotação ventricular	42
3.4 Teste cardiopulmonar de exercício.....	44
3.5 Prescrição do treinamento físico	48
3.6 Forma de análise dos dados	51
 4.0 RESULTADOS	 52
4.1 Caracterização dos pacientes	52
4.2 Análise das variáveis do teste cardiopulmonar de exercício	53
4.3 Análise das variáveis da ressonância magnética cardíaca	56
4.4 Análise das variáveis da deformação miocárdica e rotação ventricular	58
 5.0 DISCUSSÃO	 61

5.1 Variáveis do teste cardiopulmonar de exercício	62
5.2 Variáveis da ressonância magnética cardíaca	64
5.2.1 Função cardíaca.....	64
5.2.2 Volumes cavitários	66
5.2.3 Massa ventricular	68
5.3 Variáveis da deformação miocárdica e da rotação ventricular	69
5.3.1 Deformação miocárdica.....	70
5.3.2 Rotação ventricular.....	72
5.4 Limitações do estudo.....	73
 6.0 CONCLUSÕES	 75
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
 ANEXO A: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	 85
ANEXO B: Termo de consentimento livre e esclarecido	88
ANEXO C: Planilha de anotações das variáveis coletadas durante as sessões de treinamento aeróbico moderado.....	93
ANEXO D: Planilha de anotações das variáveis coletadas durante as sessões de treinamento aeróbico intervalado	95

LISTA DE ABREVIATURAS

BRA	bloqueador do receptor de angiotensina
DAC	doença arterial coronária
DC	débito cardíaco
DM	diabetes mellitus
DP	duplo produto
ECG	eletrocardiograma
FC	frequência cardíaca
FCT	frequência cardíaca de treinamento
FE	fração de ejeção
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GC	grupo controle
GTI	grupo treinamento intervalado
GTM	grupo treinamento moderado
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	insuficiência cardíaca
IECA	inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC	índice de massa corporal
LA	limiar de anaerobiose
M	massa
mph	milhas por hora
PA	pressão arterial
PAS	pressão arterial sistólica
PO ₂	pulso de oxigênio

RER	razão de troca respiratória
RMC	ressonância magnética cardíaca
RV	remodelamento ventricular
ROT_A	rotação apical
ROT_B	rotação basal
STCIRC	<i>strain</i> circunferencial
STCIRC_A	<i>strain</i> circunferencial apical
STCIRC_B	<i>strain</i> circunferencial basal
STCIRC_M	<i>strain</i> circunferencial medial
STLONG	<i>strain</i> longitudinal global
STRAD	<i>strain</i> radial
STRAD_A	<i>strain</i> radial apical
STRAD_B	<i>strain</i> radial basal
STRAD_M	<i>strain</i> radial medial
TCPE	teste cardiopulmonar de exercício
TF	treinamento físico
<i>TWIST</i>	diferença angular entre a rotação apical e a rotação basal
USP	Universidade de São Paulo
VCO ₂	produção de gás carbônico
VDF	volume diastólico final
VE	ventrículo esquerdo
VM	ventilação-minuto
VO ₂	consumo de oxigênio
VO ₂ max	consumo máximo de oxigênio
VSF	volume sistólico final

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Protocolo aplicado durante o teste cardiopulmonar de exercício.....	46
Tabela 2: Características basais dos pacientes incluídos no estudo.....	52
Tabela 3: Variáveis do teste cardiopulmonar de exercício.....	54
Tabela 4: Variáveis da ressonância magnética cardíaca.....	57
Tabela 5: Variáveis da deformação miocárdica e da rotação ventricular.....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Delineamento do estudo	39
Figura 2: Delineamento das bordas epicárdica e endocárdica e avaliação visual da deformação miocárdica	43
Figura 3: Representação gráfica das curvas de deformação miocárdica e rotação ventricular	44
Figura 4: Realização do teste cardiopulmonar de exercício no Laboratório de Fisiologia do Exercício do Centro de Cardiologia do HCFMRP-USP	45
Figura 5: Sessão de treinamento físico no Centro de Reabilitação do HCFMRP-USP	50

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Análise do comportamento do VO_2 pico	55
Gráfico 2: Análise do comportamento da Ventilação-Minuto.....	56
Gráfico 3: Análise do comportamento do <i>strain</i> radial basal	60

RESUMO

De Santi, GL. Efeitos do treinamento físico aeróbico na dinâmica de contração do ventrículo esquerdo em pacientes com infarto do miocárdio. 2016. 96 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

INTRODUÇÃO: A deformação miocárdica e a rotação ventricular têm sido amplamente empregadas na avaliação segmentar e global da função cardíaca no contexto clínico das diversas patologias cardíológicas. São escassos os estudos científicos reportados na literatura que analisaram o impacto do treinamento físico sobre o parâmetros de avaliação da dinâmica de contração do ventrículo esquerdo em coronariopatas inseridos em programas de reabilitação cardíaca. **OBJETIVO:** O presente estudo analisou a influência do treinamento aeróbico na capacidade física e nos parâmetros de avaliação do remodelamento ventricular e da mecânica de contração do ventrículo esquerdo em pacientes com infarto do miocárdio. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram prospectivamente investigados 30 pacientes, $55,1 \pm 8,9$ anos, acometidos por infarto do miocárdio de parede anterior, aleatorizados em três grupos: grupo treinamento intervalado (GTI) ($n=10$), grupo treinamento moderado (GTM) ($n=10$) e grupo controle (GC) ($n=10$). Antes e após as 12 semanas de seguimento clínico, os pacientes realizaram avaliação cardíológica, eletrocardiograma, teste cardiopulmonar de exercício e ressonância magnética cardíaca. Os grupos treinados realizaram treinamento aeróbico supervisionado, em esteira ergométrica, aplicando-se duas intensidades distintas. A análise estatística foi realizada por meio de modelo linear de efeitos mistos (aleatórios e fixos). **RESULTADOS:** Observou-se diferença estatisticamente significativa no consumo de oxigênio (VO_2) pico do GTI ($21,9 \pm 5,6$, $p=0.01$) e do GTM ($21,6 \pm 4,5$, $p=0.02$) comparativamente ao GC ($17,1 \pm 4,6$ ml/kg/min) e, também, diferença estatisticamente significativa na ventilação-minuto (VM) do GTI ($72,2 \pm 21,9$, $p=0.001$) e do GTM ($68,6 \pm 15,5$, $p=0.004$) comparativamente ao GC ($48,4 \pm 15,9$ L/min) na avaliação intergrupos, após o período de seguimento clínico. Não houve mudança estatisticamente significativa dos volumes cavitários, da massa e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo nos três

grupos, tanto na análise intragrupo quanto na intergrupos, após o seguimento clínico. Observou-se aumento estatisticamente significativo do *strain* radial basal (STRAD_B) somente no GC de $57,4 \pm 16,6$ para $84,1 \pm 30,9\%$, $p=0.009$, na análise intragrupo. Observou-se diferença estatisticamente significativa no STRAD_B do GTI ($58,6 \pm 18,8$, $p=0.01$) e do GTM ($60,4 \pm 25,5$, $p=0.01$) comparativamente ao GC ($84,1 \pm 30,9\%$) na avaliação intergrupos, após o período de seguimento clínico. CONCLUSÃO: O treinamento aeróbico propiciou a manutenção do *status* da capacidade funcional, e não determinou remodelamento ventricular adverso, nos grupos treinados comparativamente ao GC. O comportamento distinto do *strain* radial basal, entre os grupos treinados e o GC, possivelmente reflete uma adaptação do miocárdio pós-infarto relacionada ao treinamento aeróbico.

Palavras-chave: Infarto do miocárdio. Treinamento físico aeróbico. Deformação miocárdica. Rotação ventricular.

ABSTRACT

De Santi, GL. Effects of aerobic exercise training on left ventricular contraction dynamics in patients with myocardial infarction. 2016. 96 f. Thesis (Doctoral) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

INTRODUCTION: The myocardial deformation and the ventricular rotation have been widely used in the evaluation of the segment and overall cardiac function in the clinical setting of the various cardiac pathologies. There are few scientific studies reported in the literature that it analyzed the impact of the physical training on the assessment parameters of the left ventricular contraction dynamics in the coronary patients inserted in cardiac rehabilitation programs. **OBJECTIVE:** This study examined the influence of the aerobic training in the physical fitness and in the evaluation parameters of the ventricular remodeling and of the left ventricular contraction mechanics in patients with myocardial infarction. **MATERIALS AND METHODS:** Thirty patients were prospectively investigated, 55.1 ± 8.9 years, affected by myocardial anterior wall infarction, randomized into three groups: interval training group (GTI) ($n = 10$), moderate training group (GTM) ($n = 10$) and control group (GC) ($n = 10$). Before and after 12 weeks of the follow-up, the patients underwent cardiac assessment, ECG, cardiopulmonary exercise test and cardiac magnetic resonance imaging. The trained groups performed the aerobic training supervised in treadmill, applying two different intensities. The statistical analysis was performed using a linear mixed effects model (random and fixed). **RESULTS:** There was a statistically significant difference in the oxygen uptake (VO_2) peak of the GTI (21.9 ± 5.6 , $p = 0.01$) and of the GTM (21.6 ± 4.5 , $p = 0.02$) compared to the GC (17.1 ± 4.6 ml / kg / min), and an also statistically significant difference in the minute ventilation (VM) of the GTI (72.2 ± 21.9 , $p = 0.001$) and of the GTM (68.6 ± 15.5 , $p = 0.004$) compared to the GC (48.4 ± 15.9 L / min) in the intergroup assessment, after the follow-up period. There was no significant change in chamber volumes, mass and left ventricular ejection fraction in the three groups, both in the intragroup and intergroup analysis, after the follow-up. There was a statistically significant increase of the

basal radial strain (STRAD_B) only in the GC 57.4 ± 16.6 to $84.1 \pm 30.9\%$, $p = 0.009$, in the intragroup analysis. There was a statistically significant difference of the STRAD_B in the GTI (58.6 ± 18.8 , $p = 0.01$) and in the GTM (60.4 ± 25.5 , $p = 0.01$) compared to the GC ($84.1 \pm 30.9\%$) in the intergroup evaluation, after the follow-up period. CONCLUSION: The aerobic training provided a maintenance of the status of the physical fitness, and it has not determined an adverse ventricular remodeling, in the trained groups compared to the GC. The different behavior of the basal radial strain between the trained groups and the GC possibly reflects a post-myocardial infarction adaptation related to the aerobic training.

Keywords: Myocardial infarction. Aerobic exercise training. Myocardial deformation. Ventricular rotation.

1.0 INTRODUÇÃO

1.1 Infarto agudo do miocárdio

A aterosclerose representa o mecanismo fisiopatológico primordial envolvido no desenvolvimento da doença arterial coronária (DAC). A doença aterosclerótica do coração apresenta um largo espectro de condições clínicas que incluem desde a angina aos esforços e a angina instável, passando pela isquemia silenciosa e a morte súbita, até o infarto agudo do miocárdio (IAM).^{1,2}

O IAM é causado por uma interrupção súbita do fluxo sanguíneo coronariano, devido à formação de um trombo oclusivo sobre uma placa aterosclerótica rota na luz de uma artéria subepicárdica; determinando uma isquemia aguda, grave e prolongada, com o desenvolvimento de injúria tecidual e necrose de cardiomiócitos.³

Apesar dos inúmeros avanços terapêuticos observados nas últimas décadas, a taxa de mortalidade relacionada ao IAM se mantém elevada. O tratamento pode ser sumarizado nas seguintes medidas: estratégia de reperfusão, terapia farmacológica coadjuvante e mudanças no estilo de vida. A definição da modalidade de reperfusão bem como a terapia farmacológica coadjuvante são medidas que devem ser implementadas na fase aguda do infarto do miocárdio.

Por outro lado, as mudanças no estilo de vida representam metas a serem alcançadas e sistematicamente mantidas após a fase inicial do infarto do miocárdio com o intuito de minimizar a probabilidade de progressão da DAC.^{4,5}

1.2 Remodelamento ventricular

O remodelamento ventricular (RV) pode ser conceituado como as

alterações no tamanho, na forma e na função dos cardiomiócitos, determinadas por mudanças na expressão genética que resultam em alterações nos componentes molecular, celular e intersticial; desencadeando dilatação progressiva associada ao adelgaçamento da parede do ventrículo esquerdo (VE).⁶

O RV pode ser fisiológico ou adaptativo, como o observado durante o desenvolvimento normal e em atletas. Contudo, quando decorrente de agressões ao miocárdio tais como isquemia, sobrecargas de pressão ou volume, inflamação ou expressão de um programa de genes fetais, assume caráter patológico podendo desencadear deterioração progressiva da função ventricular e insuficiência cardíaca (IC) subsequente.^{6,7}

O RV, no contexto do pós-infarto do miocárdio, tem sido arbitrariamente dividido em duas fases: uma fase precoce que envolve a expansão da área do infarto, ocorrendo dentro das primeiras 72 horas após a injúria; e uma fase tardia, marcada pela hipertrofia do cardiomiócito e alteração na arquitetura global do VE.^{7,8}

Os infartos pequenos são seguidos por um reparo mínimo no sítio de necrose através da formação de uma pequena cicatriz fibrosa. Essas mudanças contribuem para a manutenção do tamanho, da forma e da função cardíaca. Os infartos extensos, particularmente os de parede anterior, devido à magnitude da reparação fibrótica cicatricial, evoluem com adelgaçamento e distensão dos cardiomiócitos da área infartada caracterizando a expansão do volume do coração. Cronicamente, a perpetuação dos mecanismos compensatórios para manutenção do débito cardíaco (DC) determina aumento e equalização da tensão parietal estimulando o processo de hipertrofia excêntrica global que

compromete cardiomiócitos da área não-infartada. Essa hipertrofia global determina uma alteração na geometria ventricular que progressivamente perde sua forma elíptica assumindo uma forma esférica. O resultado final dessa sequência de eventos é uma deterioração gradual do desempenho cardíaco desencadeada pelo aumento sustentado e progressivo da ativação neuro-humoral.⁶⁻⁸

1.3 Ativação neuro-humoral

A ativação neuro-humoral é definida como o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema arginina-vasopressina e dos peptídeos natriuréticos, sendo responsável pela manutenção e progressão do remodelamento no contexto da disfunção ventricular pós-infarto do miocárdio.^{9,10}

A ativação neuro-humoral é um fator independente de pior prognóstico em pacientes que, após infarto do miocárdio, evoluíram com disfunção ventricular. O bloqueio da estimulação neuro-humoral representa a pedra angular capaz de atenuar o RV e modificar a história natural da IC subsequente.¹¹

1.4 Fatores preditores de remodelamento ventricular e de insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio

1.4.1 Área do infarto

A área do infarto é a principal determinante da ocorrência ou não do RV e de seu tipo. O RV parece ocorrer mais frequentemente em infartos grandes e transmurais, particularmente os de parede anterior, com comprometimento do

segmento ântero-apical. Uma área mínima de cerca de 16 a 20% do VE parece ser pré-requisito para que ocorra RV progressivo.^{8,12,13}

1.4.2 Função ventricular

A presença de função ventricular reduzida, estimada pela fração de ejeção (FE) nos métodos de imagem cardíaca, é um preditor precoce de progressão para RV, ativação neuro-humoral e IC no contexto do pós-infarto do miocárdio.^{8,13,14}

1.4.3 Reperusão e patência da artéria culpada

O fenômeno de “no-reflow”, que reflete a ausência ou a ineficácia da estratégia de reperusão mecânica, bem como a perda da patência da artéria culpada por reoclusão precoce são fatores determinantes de RV.^{15,16}

1.4.4 Outros preditores de remodelamento ventricular pós-infarto

Os fatores de risco clássicos determinantes da DAC como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes mellitus (DM) e o tabagismo favorecem e/ou intensificam o processo de RV.^{17,18} A prescrição de corticosteroides e de antiinflamatórios não esteroides também favorecem o aparecimento de RV.¹⁹

1.5 Fatores protetores e atenuadores de remodelamento ventricular e de insuficiência cardíaca pós-infarto

A reperusão miocárdica eficaz e duradoura é a principal medida preventiva do RV por atenuar tanto o tamanho do infarto quanto a sua transmuralidade.⁸ Vários estudos documentaram os benefícios da reperusão, seja por meio de trombolíticos ou angioplastia primária, na limitação da área de necrose do tecido endocárdio isquêmico e na recuperação do miocárdio atordado na zona de transição, propiciando uma redução significativa da área do infarto, e uma melhora na função sistólica regional e global.^{20,21}

Embora a área do infarto seja o maior determinante do RV, a patência da artéria culpada pode conferir benefícios adicionais na sobrevida. Evidências sugerem que a permeabilidade dessa artéria está intimamente relacionada às mudanças no volume e na função cardíaca. No caso de a artéria culpada ser aberta, ainda que tardiamente, o RV será atenuado.^{22,23}

A terapia farmacológica coadjuvante tem papel importante na proteção e atenuação do RV no contexto do pós-infarto do miocárdio. Os benefícios específicos dos inibidores da ECA sobre o RV no pós-infarto (GISSI 3 e ISIS 4), na disfunção ventricular assintomática (SOLVD prevenção) e na sintomática (SOLVD tratamento, AIRE e TRACE) foram extensamente estudados e documentados, através dos estudos clínicos citados que tiveram impacto no manejo clínico de pacientes no contexto do IAM.²⁴⁻²⁹

A administração de betabloqueadores em adição ao tratamento preconizado com os inibidores da ECA (CAPRICORN), na fase aguda do infarto do miocárdio, mostrou melhora significativa nos volumes cavitários, na contratilidade segmentar e na função cardíaca global, além de importante redução da morbimortalidade.³⁰ A administração de betabloqueadores, no seguimento de 12 meses após IAM, demonstrou atenuação ou mesmo reversão nos parâmetros do RV e significativa melhora da sobrevida.^{31,32} A estratégia de indicação terapêutica combinada precoce (inibidores da ECA e betabloqueadores) foi sugerida após a publicação do estudo CARMEN.³³

Os estudos OPTIMAAL e VALIANT mostraram que os antagonistas de receptores da angiotensina têm eficácia semelhante aos inibidores da ECA em reduzir morbimortalidade em pacientes acometidos por IAM.^{34,35}

O estudo EPHEsus mostrou redução de mortalidade em 15% quando o

eplerenone foi administrado a pacientes com IAM e disfunção ventricular já em uso de inibidores da ECA e betabloqueadores.³⁶

1.6 Deformação miocárdica

A conformação helicoidal das fibras miocárdicas, ancoradas nos anéis pulmonar e aórtico, determina um movimento de rotação do coração ao redor do seu eixo longitudinal conferindo uma eficiência mecânica máxima ao músculo cardíaco. A composição de forças desse movimento, denominada de deformação cardíaca, pode ser analisada nos três planos anatômicos ortogonais (longitudinal, circunferencial e radial).³⁷

Os parâmetros fornecidos pela análise da deformação miocárdica permitem uma avaliação confiável e promissora da contratilidade segmentar e da função global do VE.³⁷

1.7 Rotação ventricular

A rotação ventricular é derivada do movimento de torcer ou de rotação do coração em torno do seu eixo longo. Embora o fenômeno da rotação cardíaca tenha sido descrito pela primeira vez no século XVII, somente foi demonstrado por Streeter e colaboradores em 1969, por meio de método invasivo de avaliação. Após os avanços na ecocardiografia 2D ocorridos na década de 1990, Garot e colaboradores introduziram um novo método não-invasivo de avaliação da rotação ventricular.^{38,39}

Durante o ciclo cardíaco, há um movimento de torcer na sístole e um recuo precoce na diástole do VE sob seu eixo longitudinal, devido a sentidos opostos

de rotação entre o ápice e a base. Vista a partir do ápice ventricular, a rotação sistólica apical assume sentido anti-horário ao passo que a rotação basal assume sentido horário. Sob essa perspectiva, o *twist* é a descrição do movimento de rotação total do VE (em graus), calculado pela subtração entre a rotação apical máxima e a rotação basal máxima.⁴⁰

A magnitude e as características do presente fenômeno são sensíveis a alterações contráteis tanto da função regional quanto da função global do VE. Muitos estudos têm comprovado uma correlação significativa entre a rotação ventricular e a FE que representa o parâmetro clínico mais amplamente utilizado como índice de função cardíaca. Dessa maneira, a análise da dinâmica de rotação ventricular assume um importante papel na avaliação da função sistólica do VE.^{41,42}

1.8 Infarto do miocárdio, deformação miocárdica e rotação ventricular

Takeuchi et al.⁴³ estudaram 30 pacientes com infarto do miocárdio de parede anterior, divididos em 02 grupos segundo a FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normal ($\geq 45\%$), $n=16$ e FEVE anormal ($<45\%$), $n=14$. A análise da rotação ventricular foi realizada pelo ecocardiograma bidimensional por meio da técnica do *speckle tracking*. O *twist* estava significativamente reduzido no grupo FEVE anormal ($5,6 \pm 2,6$ versus $9,8 \pm 4,0$ graus, $p < 0,005$), principalmente devido à diminuição da rotação apical (ROT_A). O *strain* circunferencial apical (STCIRC_A) também estava significativamente reduzido no grupo FEVE anormal (-7.3 ± 2.6 versus $-13.5 \pm 4.1\%$, $p < 0.001$). Foi observada uma correlação significativa entre *twist* e FEVE ($r = 0,73$, $p < 0,001$).

Han et al. ⁴⁴ estudaram 35 pacientes com infarto do miocárdio de parede anterior e 32 indivíduos saudáveis. Os pacientes com infarto do miocárdio realizaram ecocardiografia 2D e tiveram a rotação ventricular analisada pela técnica do *speckle tracking*, antes e após um mês da revascularização. Antes do procedimento, o *twist* nos pacientes com infarto do miocárdio estava significativamente reduzido, como resultado de uma diminuição da ROT_A e da rotação basal (ROT_B) comparativamente às mesmas nos indivíduos saudáveis ($p < 0,001$). Um mês após o procedimento, houve aumento significativo tanto na ROT_A quanto na ROT_B, em relação aos valores pré-revascularização ($p < 0,001$). Da mesma forma, o *twist* foi significativamente maior na comparação pós versus pré-revascularização ($p < 0,001$). O *twist* correlacionou-se inversamente com o volume diastólico final (VDF) ($r = -0,605$, $p = 0,028$) e com o volume sistólico final (VSF) ($r = -0,638$, $p = 0,019$); e diretamente com a FEVE ($r = 0,630$, $p = 0,021$).

Nucifora et al. ⁴⁵ estudou 120 pacientes com infarto do miocárdio (59 ± 10 anos, 73% do sexo masculino). Todos os pacientes foram submetidos à intervenção coronariana percutânea primária. Após 48 horas do procedimento, os pacientes realizaram uma ecocardiografia bidimensional com *speckle tracking* para avaliar a torção ventricular que é um parâmetro derivado do quociente do *twist* pelo comprimento do eixo maior do VE na sístole; e uma ecocardiografia com contraste miocárdio para avaliar o tamanho do infarto. Após 6 meses de seguimento, os volumes cavitários e a FEVE foram reavaliados para identificar os pacientes com RV (definido como aumento $\geq 15\%$ no VSF). Em comparação com os indivíduos saudáveis, a torção ventricular em pacientes com infarto do miocárdio estava diminuída de forma significativa ($1,54 \pm 0,64$ vs $2,07 \pm 0,27$

graus/cm, $p < 0,001$). Pela análise multivariada, apenas a FE (beta = 0,36, $p < 0,001$) e o tamanho do infarto (beta = -0,47, $p < 0,001$) foram independentemente associados com a torção ventricular. Aos 6 meses de seguimento, 19 pacientes apresentaram RV. Pela análise multivariada, apenas a torção ventricular (odds ratio = 0,77; IC 95%, 0,65-0,92; $p = 0,003$) e o tamanho do infarto (odds ratio = 1,04; IC 95%, 1,01-1,07; $p = 0,021$) foram independentemente relacionados com RV. A torção ventricular apresentou um modesto, porém significativo valor, em relação às variáveis clínicas, ecocardiográficas, e a ecocardiografia de contraste miocárdico em predizer RV. Por meio dessa análise, uma torção ventricular $\leq 1,44$ graus/cm apresentou uma alta sensibilidade (95%) e especificidade (77%) em predizer RV após 6 meses de seguimento clínico.

Shetye et al.⁴⁶ conduziram uma revisão sistemática analisando um total de 07 estudos encontrados nos bancos de dados eletrônicos do PUBMED e do OVID (®) nos últimos 20 anos. Os estudos selecionados procuraram avaliar o impacto dos parâmetros de deformação miocárdica no prognóstico após IAM e supradesnivelamento do ST. Os parâmetros da deformação miocárdica foram mensurados por meio de ecocardiografia bidimensional usando a técnica do *speckle tracking* ou pela ressonância magnética cardíaca (RMC) por meio da técnica denominada *myocardial tissue tagging*. Três estudos mostraram que o *strain* longitudinal global (STLONG) foi preditor independente do desenvolvimento de RV adverso pela análise multivariada: odds ratio entre 1.19 (CI: 1.04-1.37, $p < 0.05$) e 10 (CI: 6.7-14, $p < 0.001$), dependendo do estudo. Quatro estudos demonstraram que o STLONG foi preditor do desenvolvimento de eventos cardíacos adversos maiores: risco relativo entre 1,1 (IC: 1-1,1, $p =$

0,006) e 2,34 (1,10-4,97, $p<0,05$). Um valor de STLONG $< -10,85\%$ apresentou sensibilidade e especificidade de 89.7% e 91%, respectivamente, para prever o desenvolvimento de RV enquanto que um STLONG $< -13\%$ foi capaz de prever o desenvolvimento de eventos cardíacos adversos maiores com sensibilidade e especificidade de 100% e 89%, respectivamente.

1.9 Métodos diagnósticos do remodelamento ventricular e suas aplicações clínicas

1.9.1 Ecocardiograma

O diagnóstico de RV, após o infarto do miocárdio, baseia-se na detecção do aumento de diâmetros e volumes cavitários, em sístole e diástole, paralelamente ocorre um declínio progressivo do desempenho sistólico do VE. O ecocardiograma é o método de imagem mais amplamente utilizado tanto na prática clínica quanto no contexto da pesquisa em grandes ensaios clínicos.⁴⁷

1.9.2 Ressonância magnética

A RMC representa o método de imagem que tem a melhor acurácia na detecção de mudanças da geometria ventricular, sendo considerado o exame complementar padrão-ouro para avaliação e acompanhamento do RV. Todavia, em razão do alto custo e das exigências técnicas, sua aplicação na prática clínica é ainda bastante limitada, estando restrita a grandes centros de pesquisa.⁴⁸

1.10 Parâmetros de avaliação da função cardíaca pós-infarto do miocárdio

1.10.1 Fração de ejeção

A FE é um parâmetro consagrado na prática clínica e frequentemente utilizado para estimar a função sistólica ventricular. Quando ocorre modificação da geometria ventricular e existe alteração de mobilidade segmentar, como no contexto do pós-infarto do miocárdio, o método de Simpson é recomendado para o cálculo da FE.⁴⁹

Embora a FE seja um bom índice preditor de severidade de doença, seu uso é limitado no período imediato do pós-infarto do miocárdio no qual a disfunção ventricular pode ser causada por extensas áreas de miocárdio atordado ou hibernante.^{6,49}

1.10.2 Deformação miocárdica

Três padrões distintos de deformação formam um eixo perpendicular no sistema de coordenadas internas do coração durante a sístole: encurtamento longitudinal denominado de STLONG, encurtamento circunferencial denominado de *strain* circunferencial (STCIRC) e o espessamento radial denominado de *strain* radial (STRAD).³⁷

A análise da deformação por região do miocárdio (basal, medial e apical) nos eixos anatômicos ortogonais permite uma avaliação minuciosa da função sistólica segmentar e global do VE.³⁷

Estudos recentes têm demonstrado que, em infartos antigos, o STLONG é melhor preditor de eventos cardiovasculares adversos comparativamente à FEVE e ao índice de movimentação da parede do VE.⁵⁰

1.10.3 Rotação ventricular

Da análise da rotação ventricular, derivam parâmetros emergentes e sensíveis de avaliação da função cardíaca regional e global, tais como o *twist* e a torção ventricular. A dinâmica de rotação ventricular, assim como a deformação miocárdica, pode ser mensurada através da ecocardiografia bidimensional e da RMC.^{38,40}

A análise da rotação ventricular é capaz de estimar objetiva e quantitativamente a lesão miocárdica pós-infarto e identificar pacientes sob risco de evoluir com RV progressivo.^{45,46}

1.11 Infarto do miocárdio e atividade física: perspectiva histórica

Internações prolongadas seguidas da recomendação de repouso por três semanas faziam parte do tratamento padrão do infarto do miocárdio até as décadas de 60 e 70, baseando-se no pressuposto de que esta condição facilitaria o processo de cicatrização do miocárdio.⁵¹

Entretanto, observou-se que o repouso no leito, decorrente de internações prolongadas, resultava em efeitos deletérios como redução da capacidade funcional e da massa muscular ao passo que a atividade física promovia inúmeras adaptações benéficas.⁵¹

1.12 Benefícios dos programas de reabilitação cardíaca

Os efeitos benéficos da reabilitação cardíaca e dos programas de prevenção secundária estão bem documentados. A reabilitação cardíaca na fase aguda do infarto do miocárdio visa reduzir os efeitos deletérios do repouso

prolongado e diminuir a permanência hospitalar.⁵¹

Os benefícios clínicos, a longo prazo, incluem melhora na tolerância aos esforços, na qualidade de vida, diminuição das reinternações, diminuição na mortalidade cardiovascular e global.^{52,53}

O treinamento físico (TF) após o IAM melhora o desempenho cardíaco, o consumo de oxigênio (VO_2), a função autonômica e o metabolismo periférico. Os programas de exercícios baseados em variáveis obtidas por meio do testes de esforços são considerados benéficos e seguros para pacientes no contexto do pós-infarto do miocárdio.⁵⁴⁻⁵⁶

1.13 Treinamento físico e remodelamento ventricular

Existe um corpo substancial de evidências documentando os inúmeros benefícios do TF após o IAM. Entretanto, nas últimas décadas têm surgido diversas publicações questionando especificamente, a influência do TF, sobre o processo de RV.⁵⁵⁻⁵⁹

Os estudos em animais têm mostrado dilatação ventricular adicional com o TF após infarto induzido experimentalmente em ratos. Em seres humanos, os vários estudos publicados sobre os efeitos do TF sobre o RV após o IAM têm demonstrado resultados controversos.⁵⁷⁻⁵⁹

Jugdutt et al.⁵⁹ estudaram 37 pacientes com IAM de parede anterior que foram aleatorizados em um grupo controle (GC) ou em um grupo intervenção com TF de baixa intensidade, a partir de 15 semanas após o infarto. A área de assinergia, a distorção da forma, o índice de expansão, a relação entre a espessura da parede na área de assinergia / área normal e a FE foram avaliados

antes e após 12 semanas de TF pelo ecocardiograma bidimensional. O TF levou a dano miocárdio adicional incluindo adelgaçamento de parede, expansão da área do infarto, assinergia e redução adicional da FE no subgrupo treinado com disfunção ventricular.

Dubach et al.⁶⁰ estudaram 25 pacientes com IAM antero-septal e ínfero-lateral com disfunção ventricular. Doze pacientes foram aleatorizados para realizar atividade física dentro de um centro de reabilitação, por 02 meses, sendo 2 sessões de 1 hora por dia de caminhadas e 4 sessões semanais monitoradas no cicloergômetro durante 45 minutos. A intensidade inicial da atividade física correspondia cerca de 60 a 70% da frequência cardíaca (FC) de reserva, aumentando progressivamente até o máximo tolerado. O intervalo de tempo entre o evento isquêmico e o teste inicial foi de $36,1 \pm 14$ dias para os pacientes aleatorizados para o grupo treinamento e $35,0 \pm 6$ dias para o GC. Antes e após o período de 02 meses de duração do estudo, um teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) máximo e uma RMC foram realizados. Houve um aumento de 26% no VO_2 e de 39% no limiar de anaerobiose (LA) do grupo treinamento. Não foram observadas diferenças significativas no VSF, no VDF, na massa ventricular e na FE durante os exercícios de alta intensidade. Em contraste aos achados de Jugdutt et al., o programa de TF não teve nenhum efeito deletério sobre os volumes ventriculares, a FE ou a espessura da parede do VE, no que diz respeito à área infartada.

O ELVD foi um estudo multicêntrico que incluiu 77 pacientes com IAM e FEVE menor que 40%, os quais foram aleatorizados para um grupo treinamento (n= 39) ou para um GC (n=38). Após período de 06 meses de TF aeróbico com intensidade de 80% da FC pico, o grupo treinamento apresentou aumento

significativo na capacidade funcional e melhora da FE. O GC apresentou aumento dos volumes cavitários o que não foi observado no grupo treinamento, sugerindo uma possível resposta de atenuação do RV desfavorável induzida pelo TF nos pacientes com IAM e disfunção ventricular.⁶¹

Kubo et al.⁶² estudaram 48 pacientes com IAM anterior extenso e FE menor que 45%, avaliados 03 dias após o evento isquêmico, por meio de ecocardiograma e aleatorizados em um grupo treinamento (n=24) ou um GC (n=24). A intensidade do exercício foi determinada pela FC de cada paciente no LA ventilatório. O programa de TF supervisionado foi iniciado na terceira semana após o infarto. Após um período de 12 semanas de atividade física aeróbica, os autores concluíram que o TF, no LA ventilatório, induzia dilatação do VE e, assim, poderia agravar o RV. Dessa forma, sugeriram que em pacientes com IAM anterior extenso o TF deveria ser iniciado após período de pelo menos 08 semanas.

Wisløff et al.⁶³ estudaram 27 pacientes pós-IAM, com medicação anti-remodelamento otimizada, divididos em 03 grupos: GC, grupo treinamento moderado (GTM) e grupo treinamento intervalado (GTI). O VO₂ pico aumentou de maneira expressiva com o TF intervalado comparativamente ao TF moderado (46% versus 14%). Observou-se RV reverso na medida em que os volumes cavitários (VDF e VSF) diminuíram somente com o TF intervalado, 18% e 25%, respectivamente. Os níveis plasmáticos de pro-BNP diminuíram 40% e a FEVE aumentou 35% somente com o TF intervalado. Não ocorreram mudanças estatisticamente significantes para os parâmetros avaliados no GC.

Giallauria et al.⁶⁴ estudaram 61 pacientes após IAM aleatorizados em um grupo treinamento (n=30, FE= 41.6±11.3%) e um GC (n=31, FE= 42.0±7.6%).

Os pacientes realizaram coletadas de sangue para dosagem do fragmento N-terminal do proBNP (NT-proBNB), Dopplerecocardiograma e TCPE no início do estudo e ao final do sexto mês de seguimento. O programa de TF consistia de atividade aeróbica em cicloergômetro com intensidade entre 60-70% do VO_2 pico e duração de 06 meses. Os pacientes do grupo treinamento mostraram uma melhora de 26% na carga de trabalho, aumento de 31% no VO_2 pico, diminuição de 9% no índice do VDF do VE e redução de 71% do NT-proBNP; além de uma correlação significativa entre as mudanças no NT-proBNP e o índice do VDF do VE. O GC apresentou aumento de 8% no índice do VDF do VE e uma redução de 40% no NT-proBNP. Os autores concluíram que o TF induziu RV favorável e uma marcada diminuição dos níveis de NT-proBNP em pacientes pós-infarto com disfunção ventricular.

1.14 Treinamento físico, deformação miocárdica e rotação ventricular

Szauder et al.⁶⁵ avaliaram os efeitos dos exercícios físicos de diferente natureza, maratona e fisiculturismo, nos parâmetros de deformação miocárdica. Foram investigados 24 maratonistas, 14 fisiculturistas e 15 voluntários saudáveis, submetidos à ecocardiografia bidimensional com aquisição e gravações otimizadas para a análise por meio do *speckle tracking*. O STLONG, o STCIRC e o STRAD foram calculados pela média dos 16 segmentos correspondentes ao VE. A massa do VE foi maior nos fisiculturistas comparativamente aos voluntários saudáveis (Maratonistas versus Fisiculturistas versus Saudáveis: 198 ± 52 versus 224 ± 69 versus 186 ± 30 g, $p < 0,05$). Não houve diferença em relação à função cardíaca estimada pela FEVE (55 ± 9 versus 60 ± 6 versus $59 \pm 5\%$, $p > 0,05$). Contudo, a análise da deformação

miocárdica mostrou um padrão diferente: o STRAD estava semelhante entre os grupos, o STLONG estava diminuído nos maratonistas, o STCIRC estava diminuído nos fisiculturistas, em comparação com os outros dois grupos (STLONG: $-19,4 \pm 3,4$ versus $-23,3 \pm 2,1$ versus $-24,1 \pm 3,0\%$; STCIRC: $-26,6 \pm 3,8$ versus $-22,4 \pm 4,3$ versus $-26,4 \pm 2,7\%$, $p < 0,05$).

Uma revisão sistemática realizada por Drury et al.⁶⁶ em bancos de dados eletrônicos para artigos relatando medidas dos parâmetros da rotação cardíaca em indivíduos saudáveis antes, durante e após o exercício físico, selecionou 18 trabalhos científicos publicados na literatura. Os estudos foram separados pelo tipo de exercício empregado na sua metodologia. Apesar de a metodologia utilizada não ter sido a de melhor acurácia e ter ocorrido heterogeneidade quanto à intensidade do exercício, e sua duração e as características clínicas dos indivíduos; os autores puderam constatar achados importantes. Observaram que o acoplamento entre a torção sistólica e o recuo diastólico esteve presente em todos os tipos de exercícios, e ambos foram ou melhorado ou alterado concomitantemente, com destaque para a ligação entre sístole e diástole fornecida pela análise da rotação ventricular. Além disso, uma potencial relação de dose-resposta entre a duração do exercício e o grau de comprometimento da mecânica de rotação ventricular foi encontrado. Apesar da existência de divergências nos resultados, os autores sugeriram orientações importantes para as pesquisas futuras como padronização da metodologia utilizada, protocolos de exercícios mais consistentes e populações específicas, com a finalidade minimizar a variabilidade observada entre os estudos.

Em relação à população cardiopata, os artigos científicos reportando os efeitos do TF na deformação miocárdica e na rotação ventricular, em pacientes

participantes de programas de reabilitação cardíaca, são escassos. Amundsen et al.⁶⁷ comparando TF aeróbico de moderada e de alta intensidade em portadores de DAC estável documentou, por meio de ecocardiografia com análise do *speckle tracking*, melhora da função diastólica somente no grupo submetido a TF aeróbico de alta intensidade.

Quando se leva em consideração especificamente o infarto do miocárdio, até o presente momento, não identificamos na literatura científica, artigos que tenham procurado avaliar os efeitos do TF aeróbico nos parâmetros de deformação miocárdica e de rotação ventricular, no contexto do pós-infarto do miocárdio.

2.0 OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho foram: estudar, em pacientes que apresentaram infarto agudo do miocárdio, os efeitos do treinamento físico aeróbico, prescrito sob a forma de duas intensidades distintas: média intensidade e intensa (intervado); um grupo infartado pareado, que não praticou exercício, foi estudado como controle. Os parâmetros incluídos foram:

- 1) capacidade aeróbica submáxima e potência aeróbica máxima;
- 2) parâmetros clássicos de avaliação do remodelamento ventricular;
- 3) parâmetros de avaliação da deformação miocárdica;
- 4) parâmetros de avaliação da rotação ventricular.

3.0 METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido no Laboratório de Fisiologia do Exercício do Centro de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP – USP).

Os pacientes assinaram termo de consentimento livre esclarecido para participar da pesquisa, e todos os procedimentos incluídos no projeto foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Processo HCRP nº 11612/2008).

A Figura 1 esquematiza o delineamento do estudo.

Figura 1 – Delineamento do estudo

3.1 Seleção da amostra

Foram prospectivamente investigados, após obtenção de consentimento livre esclarecido, 30 pacientes admitidos na Unidade de Emergência do HCFMRP - USP para tratamento de IAM, de ambos os gêneros, e idade entre 18 e 80 anos.

Os pacientes selecionados para esse estudo foram aleatorizados para 03 grupos distintos: grupo treinamento moderado (GTM), grupo treinamento intervalado (GTI) e grupo controle (GC), conforme esquematizado no delineamento do estudo (Figura1).

O diagnóstico de IAM foi estabelecido com base na presença dos critérios relacionados: 1) dor precordial, com padrão anginoso, por pelo menos 20 minutos, 2) elevação do segmento ST de pelo menos 0,1 mV em 02 ou mais derivações contíguas na parede anterior, e 3) elevação dos marcadores de necrose miocárdica (CK-MB e/ou troponina).⁶⁸

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão:

- IAM de parede anterior;
- doença coronariana uniarterial com comprometimento exclusivo do terço proximal da artéria descendente anterior;
- disfunção ventricular assintomática com FEVE < 50% avaliada pela RMC;
- terapêutica farmacológica otimizada, principalmente as medicações anti-RV.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- evolução para IC congestiva;
- doença pulmonar obstrutiva ou restritiva crônica;
- insuficiência renal crônica na qual a medicação anti-RV não pudesse ser empregada;
- limitações ortopédicas e/ou neurológicas para o exercício físico.

3.2 Avaliação Cardiológica

Durante a anamnese, foram obtidas informações clínicas relativas aos fatores de risco, antecedentes pessoais e familiares, sintomatologia e adesão às medicações prescritas.

Após avaliação médica criteriosa e eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, os pacientes realizaram uma RMC e um TCPE.

3.3 Ressonância Magnética Cardíaca

Os exames de RMC foram realizados por pessoal qualificado em equipamento de ressonância magnética – Magnetom Vision – Siemens – 1,5 T (Erlangen, Alemanha), com bobinas de gradiente de 25 mT, de polarização circular.

Após as imagens de localização do coração, foram realizadas sequências para avaliação da função cardíaca. A sequência utilizada foi a de gradiente-eco rápido com aquisição em estado de equilíbrio (true_FISP) com parâmetros ajustados de modo a otimizar a relação sinal/ruído. Flip angle = 10 graus, espessura do corte = 8 mm; intervalo entre cortes = 0 mm; 13 fases do ciclo

cardíaco em um único corte, a cada apnéia expiratória, sempre sincronizado ao ECG, tornando-se um filme do ciclo cardíaco com ótima resolução temporal e delineamento do endocárdio e epicárdio (resolução espacial). As imagens foram obtidas em eixo curto de modo a cobrir toda a extensão do VE (10 a 13 cortes).

As imagens foram analisadas por um profissional habilitado sem o conhecimento da alocação dos pacientes (“cego”) nos diferentes grupos estudados. Foram obtidos dados sobre as seguintes variáveis: VDF, VSF, FE, DC e massa do VE; com base nas imagens de eixo curto, utilizando *software* dedicado (Cine Tools 3.5 – GE Healthcare Technologies – USA), com base na técnica de Simpson.

A RMC oferece uma maior acurácia comparativamente a outros exames complementares de imagem, reduz a necessidade de maior amostragem para estudos de intervenção; também fornece avaliação confiável para casos individuais.^{69,70}

3.3.1 Avaliação da deformação miocárdica e da rotação ventricular

A avaliação da deformação miocárdica do VE foi realizada por meio do programa de computador *Multimodality Tissue Tracking* (MTT; version 6.6.0, Toshiba, Japão). O *multimodality tissue tracking* é um método confiável e reprodutível, comparável a técnica de *myocardial tissue tagging*⁷¹; a avaliação da deformação miocárdica é realizada a partir da análise de imagens de cine-RMC geradas com sequências de pulso *Steady State Free Precession* (SSFP).

Na RMC, as imagens do miocárdico representam a combinação de inúmeros pixels, diminutos pontos definidos como a menor medida de uma imagem, apresentados em uma escala de cinza. A natureza heterogênea do

tecido miocárdico proporciona a geração de imagem com pixels de diferentes intensidades de cinza que, dessa forma, podem ser diferenciados entre si, identificados e rastreados quadro-a-quadro pela técnica denominada *tissue tracking*. A definição de vetores de movimento desses diminutos pontos durante o ciclo cardíaco permite o cálculo da deformação miocárdica.

Para a aplicação dessa técnica, os tempos diastólico e sistólico finais foram definidos como os de máximo e mínimo volume ventricular esquerdo respectivamente. As bordas endocárdica e epicárdica foram manualmente delineadas ao final da diástole, criando uma região de interesse contendo o miocárdico a ser analisado (Figura 2).

Figura 2 – A e B: Delineamento das bordas epicárdica e endocárdica, definindo-se a área de interesse, respectivamente, nas projeções apical de quatro câmaras e eixo curto. C e D: Avaliação visual da deformação miocárdica em escala de cores, respectivamente, nas projeções apical de quatro câmaras e eixo curto.

O rastreamento das bordas e da região de interesse durante todo o ciclo cardíaco foi realizado automaticamente pelo programa, gerando gráfico com curvas de deformação (Figura 3) e planilha de resultados numéricos.

Figura 3 – A, B e C: Representação gráfica das curvas de deformação miocárdica nos três eixos ortogonais. D e E: Representação gráfica das curvas de rotação ventricular.

A deformação miocárdica foi avaliada na camada mesomiocárdica. O componente longitudinal da deformação foi medido na projeção apical de quatro câmaras, enquanto os componentes circunferencial e radial foram medidos nas projeções de eixo curto nos níveis basal, médio e apical.

Para o estudo da rotação ventricular, a rotação dos segmentos basal e apical do VE foram avaliados utilizando-se as projeções de eixo curto, com resultados gerados automaticamente pelo programa de computador. O *twist* foi calculado *off-line* por meio da subtração da rotação apical pela rotação basal.

3.4 Teste Cardiopulmonar de Exercício

O TCPE foi realizado em condições satisfatórias de umidade relativa do ar (45% a 60%) e temperatura controlada, ao redor de 22° C, no Laboratório de

Fisiologia do Exercício do Centro de Cardiologia do HCFMRP – USP.

A preparação do exame seguiu a normatização para realização de testes de esforços recomendada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, sendo que a monitorização cardíaca foi realizada pelo sistema de derivações de Mason-Likar modificado com 13 derivações.⁷² As aferições da pressão arterial (PA) foram realizadas por esfigmomanômetro posicionado no membro superior esquerdo (Figura 4).

Figura 4 – Realização do teste cardiopulmonar de exercício no Laboratório de Fisiologia do Exercício do Centro de Cardiologia do HCFMRP-USP.

Foi aplicado o Protocolo de Balke modificado, em esteira rolante, com velocidade fixa a partir do terceiro estágio e incrementos crescentes da inclinação de 2% a cada minuto; sendo a velocidade, em milhas por hora (mph), para o Protocolo de Balke a ser utilizado, definida de acordo com a condição

clínica e capacidade física individual esperada de cada paciente (Tabela 1).

Tabela1 – Protocolo aplicado durante o teste cardiopulmonar de exercício

Tempo (min)	Balke 1,5	Balke 2,0	Balke 2,5	Balke 3,0	Balke 3,4	Balke 4,0
1	0,5 a 0%	1,0 a 0%	1,0 a 0%	1,5 a 0%	1,5 a 0%	2,0 a 0%
2	1,0 a 0%	1,5 a 0%	2,0 a 0%	2,5 a 0%	2,5 a 0%	3,0 a 0%
3	1,5 a 0%	2,0 a 0%	2,5 a 0%	3,0 a 0%	3,4 a 0%	4,0 a 0%
4	1,5 a 2%	2,0 a 2%	2,5 a 2%	3,0 a 2%	3,4 a 2%	4,0 a 2%
5	1,5 a 4%	2,0 a 4%	2,5 a 4%	3,0 a 4%	3,4 a 4%	4,0 a 4%
6	1,5 a 6%	2,0 a 6%	2,5 a 6%	3,0 a 6%	3,4 a 6%	4,0 a 6%
7	1,5 a 8%	2,0 a 8%	2,5 a 8%	3,0 a 8%	3,4 a 8%	4,0 a 8%
8	1,5 a 10%	2,0 a 10%	2,5 a 10%	3,0 a 10%	3,4 a 10%	4,0 a 10%
9	1,5 a 12%	2,0 a 12%	2,5 a 12%	3,0 a 12%	3,4 a 12%	4,0 a 12%
10	1,5 a 14%	2,0 a 14%	2,5 a 14%	3,0 a 14%	3,4 a 14%	4,0 a 14%
11	1,5 a 16%	2,0 a 16%	2,5 a 16%	3,0 a 16%	3,4 a 16%	4,0 a 16%
12	1,5 a 18%	2,0 a 18%	2,5 a 18%	3,0 a 18%	3,4 a 18%	4,0 a 18%
13	1,5 a 20%	2,0 a 20%	2,5 a 20%	3,0 a 20%	3,4 a 20%	4,0 a 20%
14	1,5 a 22%	2,0 a 22%	2,5 a 22%	3,0 a 22%	3,4 a 22%	4,0 a 22%
15	1,5 a 24%	2,0 a 24%	2,5 a 24%	3,0 a 24%	3,4 a 24%	4,0 a 24%
16	1,5 a 26%	2,0 a 26%	2,5 a 26%	3,0 a 26%	3,4 a 26%	4,0 a 26%
Rec 1	1,0 a 0%	1,5 a 0%	2,0 a 0%	2,5 a 0%	2,5 a 0%	3,0 a 0%
Rec 2	0,5 a 0%	1,0 a 0%	1,0 a 0%	1,5 a 0%	1,5 a 0%	2,0 a 0%

Os pacientes realizaram o exame em uso das medicações habituais e o teste foi conduzido até a exaustão cardiorrespiratória ou o aparecimento de critérios que determinassem a interrupção do esforço.⁷³ O período de recuperação foi definido por uma fase de recuperação ativa nos primeiros dois minutos. Ao final desse período, o ergômetro era desligado, sendo os pacientes monitorados até o sexto minuto da recuperação em posição ortostática. A avaliação subjetiva da percepção de intensidade do esforço foi quantificada por meio da Escala de Borg (CR10).⁷⁴

A coleta de gases expirados, respiração a respiração, foi feita por sistema aberto, utilizando-se um bocal de silicone, mantendo-se as narinas ocluídas com clipe nasal. Utilizou-se o pneumotacógrafo de tamanho médio, respeitando o biotipo de cada paciente. A análise dos gases expirados foi realizada pelo analisador CPX/D MedGraphics (Saint Paul, USA), o qual foi calibrado no início de cada exame. O *software* BreezeEX foi utilizado para a aquisição, processamento e armazenamento das variáveis cardiorrespiratórias.

O TCPE, por agregar a medida dos gases expirados, reduz a margem de erro comparativamente às variáveis estimadas pelo teste ergométrico; fornecendo valores diretos do VO_2 , produção de gás carbônico (VCO_2) e da ventilação-minuto (VM). A partir da relação entre essas variáveis e outros parâmetros hemodinâmicos, torna-se possível o cálculo de variáveis adicionais que contribuem para a avaliação funcional, o diagnóstico e o prognóstico de determinadas doenças cardiovasculares, possibilitando a prescrição otimizada e individualizada de exercício físico.⁷⁵

3.5 Prescrição do treinamento físico

Os pacientes aleatorizados para os grupos de treinamento foram submetidos a 03 sessões semanais supervisionadas de exercício físico aeróbico, em esteira rolante, no Centro de Reabilitação do HCFMRP – USP.

A intensidade do TF, definida pelo intervalo da frequência cardíaca de treinamento (FCT), foi estabelecida a partir de um percentual da FC pico atingida no TCPE.

O intervalo da FCT para os pacientes aleatorizados para o GTM foi calculado da seguinte maneira: a FC mínima foi estabelecida como sendo aquela representativa de 60% da FC pico ao passo que a FC máxima de treinamento foi àquela representativa de 70% da FC pico atingida no TCPE.

Os pacientes aleatorizados para o GTI realizaram o TF aplicando-se um modelo denominado 4 x 4 que consiste em 4 períodos de duração de 4 minutos com intervalo da FCT entre 85 a 95% da FC pico atingida no TCPE, intercalados por períodos de recuperação ativa de duração de 3 minutos com o intervalo da FCT entre 60 a 70% da FC pico atingida no TCPE.

O modelo 4 x 4 de treinamento aeróbico intervalado tem sido utilizado em inúmeros estudos, tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes portadores de cardiopatias, podendo ser atingidos aumentos expressivos do VO_2 pico aplicando-se essa modalidade de TF.^{76,77}

As sessões de treinamento foram constituídas por 03 fases:

- Fase de aquecimento: duração de 5 minutos;

- Fase de Condicionamento: ajustes da carga na esteira rolante (velocidade e inclinação) para manter a FC dentro da zona de treinamento, duração de 30 minutos;
- Fase de desaquecimento: duração de 5 minutos.

Durante as sessões de TF foram obtidos os valores de FC continuamente por meio de cardiofrequencímetro (Polar® FS1), PA pelo método auscultatório por meio de esfigmomanômetro, glicemia capilar para os pacientes diabéticos, e taxao de esforo percebido atravs da Escala de Borg (CR10) (Figura 5).

Figura 5 – Sessão de treinamento físico no Centro de Reabilitação do HCFMRP-USP.

Os pacientes aleatorizados para o GC foram orientados a realizar suas atividades habituais da vida diária. Durante o período de seguimento, os pacientes do GC receberam 02 ligações telefônicas com a finalidade de avaliar a ocorrência de eventos cardíacos e a adesão à terapia farmacológica.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram seguidos no Ambulatório de Atividade Física do HCFMRP – USP e, ao final do período de 12 semanas de

seguimento, realizaram reavaliação cardiológica, ECG, RMC e TCPE.

3.6 Forma de análise dos dados

Os resultados foram analisados por meio do *software* estatístico SAS® 9.0.⁷⁸ Os dados são expressos como média $\pm$ erro-padrão, salvo indicação contrária. Os dados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

O conjunto de dados foi analisado por meio de modelo linear de efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos). Esses modelos são recomendados na análise de dados onde as respostas de um mesmo indivíduo estão agrupadas e a suposição de independência entre observações para um mesmo grupo não é adequada.⁷⁹

No modelo de efeitos mistos utilizado, foram considerados como efeito aleatório os indivíduos e, como efeitos fixos, os grupos, os tempos e a interação entre os mesmos. Tal modelo, tem como pressuposto, que o resíduo obtido através da diferença entre os valores preditos pelo modelo e os valores observados tenha distribuição normal com média 0 e variância constante. Quando esse pressuposto não foi atendido, foi aplicada uma transformação na variável resposta. O ajuste do modelo foi feito através do procedimento PROC MIXED do *software* estatístico SAS® 9.0.

4.0 RESULTADOS

No período entre janeiro de 2010 e maio de 2015, 30 pacientes com diagnóstico de IAM com Supradesnivelamento do Segmento ST de parede anterior foram selecionados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, para participarem do estudo.

4.1 Caracterização dos pacientes

Os dados demográficos, as medidas antropométricas, a estratégia de reperfusão, bem como os medicamentos em uso no momento da inclusão são apresentados na tabela 2.

Tabela 2 – Características basais dos pacientes incluídos no estudo

	GC (N=10)	GTI (N=10)	GTM (N=10)
Gênero (M/F)	7/3	7/3	8/2
Idade (anos)	55,9±8,3	54,0±7,3	55,6±11,4
Peso (Kg)	75,3±12,3	78,6±12,4	75,3±12,8
IMC (Kg/m ²)	29,1±4,8	28,6±3,9	27,2±4,7
REPERFUSÃO			
Trombólise química	8/10	4/10	6/10
Angioplastia primária	0/10	4/10	2/10
Tratamento Clínico	2/10	2/10	2/10
MEDICAMENTOS			
IECA/BRA	10/10	10/10	10/10
β-bloqueadores	10/10	10/10	10/10
Antiagregantes	10/10	10/10	10/10
Estatinas	10/10	10/10	10/10

IMC: índice de massa corporal.

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

BRA: bloqueador do receptor de angiotensina.

A análise comparativa entre os grupos, controle e treinados, não apresentou diferenças estatisticamente significantes quanto à idade e as características antropométricas, no momento do início do estudo.

A estratégia de reperfusão na fase aguda do infarto do miocárdio, considerando-se as seguintes modalidades: trombólise química, angioplastia primária e o tratamento clínico para pacientes não elegíveis para trombólise ou angioplastia na admissão, apresentou variação significativa de seus percentuais entre os grupos.

Todos os pacientes do estudo estavam em uso das medicações recomendadas para o tratamento da DAC, tanto os fármacos com eficácia comprovada no RV (IECA, BRA e β -bloqueadores) quanto os fármacos empregados para prevenir a progressão ou na prevenção secundária de DAC (estatinas e antiagregantes plaquetários).

Ressalta-se que a utilização das referidas medicações não foi alterada durante a participação dos pacientes no estudo, sendo mantida durante todos os exames complementares realizados, bem como no período de 12 semanas compreendido entre a avaliação e a reavaliação.

4.2 Análise das variáveis do teste cardiopulmonar de exercício

A análise comparativa entre os grupos, controle e treinados, não apresentou diferenças estatisticamente significantes para avaliação inicial das variáveis selecionadas a partir do TCPE (tabela 3).

Tabela 3 – Variáveis do Teste Cardiopulmonar de Exercício

		GC		GTI		GTM	
		(N=10)		(N=10)		(N=10)	
		ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
VO₂	pico	18,2±4,4	17,1±4,6	19,2±5,1	21,9±5,6†	18,8±3,7	21,6±4,5†
(ml/kg/min)							
VO₂	LA	12,9±2,9	11,7±3,1	12,2±2,2	13,7±3,4	11,6±1,9	12,8±2,5
(ml/kg/min)							
VM (L/min)		55,9±17,5	48,4±15,9	61,4±20,6	72,2±21,9†	62,1±14,5	68,6±15,5†
PO₂	basal	4,3±1,1	4,1±0,8	3,75±0,7	4,3±0,9	4,5±1,5	4,1 ±1,0
(ml/sístole)							
PO₂	max	11,7±3,1	11,3±3,1	11,6±3,0	12,8±2,5	11,1±1,1	12,1±1,9
(ml/sístole)							
ΔPO₂		7,4±2,6	7,2±3,0	7,8±2,9	8,3±2,8	6,5±1,2	8,0±1,5
RER		1,08±0,08	1,08±0,08	1,12±0,11	1,19±0,10†	1,15±0,07	1,19±0,08†
FC repouso		64,1±12,8	65,6±6,6	63,1±9,9	62,1±6,0	63,6±11,6	64,8±8,2
(bpm)							
FC	max	122,9±28,3	123,1±28,2	131,8±20,6	133,2±21,7	131,6±12,3	129,0±18,3
(bpm)							
PAS	max	158,5±22,4	159,5±15,5	149,5±25,2	146,5±16,8	153,0±20,1	145,2±17,9
(mmHg)							
DP		19628±5523	19422±3870	19989±5770	19596±4468	20229±3864	19566±3990
(bpm.mmHg)							

VO₂: consumo de oxigênio. LA: limiar de anaerobiose. VM: ventilação-minuto.

PO₂: pulso de oxigênio. RER: razão de troca respiratória. FC: frequência cardíaca.

PAS: pressão arterial sistólica. DP: duplo produto.

†: diferente, em relação ao GC, na análise comparativa intergrupos após o período de seguimento clínico, $p < 0,05$.

A análise comparativa intragrupo, antes versus depois, não apresentou diferenças estatisticamente significantes para as variáveis do TCPE tanto no GC quanto no GTI e no GTM.

A análise comparativa intergrupos, após o período de seguimento clínico, mostrou diferença com significância estatística no GTM e no GTI, em relação ao GC, para as seguintes variáveis do TCPE: VO_2 pico, VM e RER.

O gráfico 1 mostra as comparações entre os grupos, controle e treinados, para a variável VO_2 pico.

Gráfico 1 – Análise do comportamento do VO_2 pico. Na comparação com o GC, após o período de seguimento clínico, observa-se diferença estatisticamente significativa no VO_2 pico do GTI ($p=0.0172$) e do GTM ($p=0.0203$).

O gráfico 2 mostra as comparações entre os grupos, controle e treinados, para a variável VM.

Gráfico 2 – Análise do comportamento da VM. Na comparação com o GC, após o período de seguimento clínico, observa-se diferença estatisticamente significativa na VM do GTI ($p=0.0017$) e do GTM ($p=0.0043$).

4.3 Análise das variáveis da ressonância magnética cardíaca

A análise comparativa entre os grupos, controle e treinados, não apresentou diferenças estatisticamente significantes para avaliação inicial das variáveis selecionadas a partir da RMC (tabela 4).

Tabela 4 – Variáveis da Ressonância Magnética Cardíaca

	GC		GTI		GTM	
	(N=10)		(N=10)		(N=10)	
	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
VDF (ml)	156,6±39,3	148,2±34,1	174,8±55,8	178,8±44,9	143,8±52,9	141,0±45,5
VSF (ml)	91,6±37,0	83,9±38,3	96,3±52,3	96,3±36,3	82,6±38,9	76,2±36,5
FE (%)	43,9±11,5	45,7±14,4	47,0±10,8	47,2±6,8	44,6±9,5	47,6±10,4
DC (l/min)	4,1±0,9	4,2±0,9	5,2±1,5	5,1±1,2	3,9±1,2	4,1±1,3
M VE (g)	123,7±27,3	134,1±33,9	127,0±43,5	129,9±31,9	125,3±43,1	130,8±42,8
M/VDF (g/ml)	0,82±0,23	0,93±0,29	0,75±0,25	0,73±0,17	0,91±0,31	0,93±0,24

VDF: volume diastólico final. VSF: volume sistólico final. FE: fração de ejeção.

DC: débito cardíaco. M: massa. VE: ventrículo esquerdo.

M/VDF: quociente da divisão da massa pelo volume diastólico final do ventrículo esquerdo.

A análise comparativa intragrupo, antes versus depois, não apresentou diferenças estatisticamente significantes para as variáveis da RMC tanto no GC quanto no GTI e no GTM.

A análise comparativa intergrupos, após o período de seguimento clínico, também não apresentou diferenças estatisticamente significantes para as variáveis da RMC.

4.4 Análise das variáveis da deformação miocárdica e da rotação ventricular

A análise comparativa entre os grupos, controle e treinados, não apresentou diferenças estatisticamente significantes para avaliação inicial das variáveis da deformação miocárdica e da rotação ventricular (tabela 5).

Tabela 5 – Variáveis da Deformação Miocárdica e da Rotação Ventricular

	GC		GTI		GTM	
	(N=10)		(N=10)		(N=10)	
	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
STLONG	-9,0±5,4	-9,1±6,2	-9,2±4,7	-8,6±4,6	-10,1±4,5	-10,5±4,5
(%)						
STCIRC_B	-15,5±4,3	-17,8±3,3	-17,0±3,3	-17,2±3,0	-14,2±4,6	-14,9±3,4
(%)						
STCIRC_M	-13,5±4,5	-14,4±3,6	-13,5±3,6	-14,5±3,5	-12,0±2,1	-12,5±2,4
(%)						
STCIRC_A	-10,5±4,6	-12,2±6,9	-10,3±5,6	-11,5±4,5	-11,2±4,4	-12,5±8,4
(%)						
STRAD_B	57,4±16,6	84,1±30,9§	63,3±19,5	58,6±18,8†	67,9±24,5	60,4±25,5†
(%)						
STRAD_M	57,8±27,9	74,3±36,1	59,1±21,3	58,5±25,8	57,5±21,0	55,6±19,8
(%)						
STRAD_A	38,2±26,0	47,1±35,8	41,8±25,0	41,4±19,4	38,3±25,8	38,9±17,9
(%)						
ROT_B (°)	-2,2±1,4	-2,3±0,9	-1,6±1,3	-1,5±1,1	-1,9±0,9	-2,3±1,2
ROT_A (°)	3,2±1,7	4,0±3,4	4,3±2,4	4,0±2,0	3,9±1,7	3,5±2,1
TWIST (°)	5,4±2,1	6,3±3,3	5,9±2,8	5,5±2,0	5,9±1,5	5,9±2,5

STLONG: *strain* longitudinal global. STCIRC_B: *strain* circunferencial basal.

STCIRC_M: *strain* circunferencial medial. STCIRC_A: *strain* circunferencial apical.

STRAD_B: *strain* radial basal. STRAD_M: *strain* radial medial.

STRAD_A: *strain* radial apical. ROT_B: rotação basal.

ROT_A: rotação apical. *Twist*: diferença angular entre a rotação apical e a rotação basal.

§: diferente na análise comparativa intragrupo, antes versus depois, no GC, $p<0,05$.

†: diferente, em relação ao GC, na análise comparativa intergrupos após o período de seguimento clínico, $p<0,05$.

Para a análise comparativa intragrupo, antes versus depois, houve um aumento estatisticamente significativo do STRAD_B no GC enquanto que nenhuma alteração ocorreu no GTI e no GTM.

A análise intergrupos, após o período de seguimento clínico, mostrou que o STRAD_B apresentou diferença com significância estatística no GC, comparativamente ao GTI e o GTM.

O gráfico 3 mostra as comparações entre os grupos, controle e treinados, para a variável STRAD_B.

Gráfico 3 – Análise do comportamento do STRAD_B. Na comparação intragrupo, antes versus depois, observa-se aumento estatisticamente significativo no GC ($p=0.0091$). Na comparação com o GC, após o período de seguimento clínico, observa-se diferença estatisticamente significativa no STRAD_B do GTI ($p=0.0124$) e do GTM ($p=0.0195$).

5.0 DISCUSSÃO

A partir da década de 70, surgiram as primeiras publicações que questionaram o benefício do repouso prolongado como estratégia do tratamento de pacientes com o diagnóstico de IAM.⁵¹ Progressivamente, os trabalhos científicos propiciaram uma mudança de paradigma na abordagem de pacientes no contexto do pós-infarto do miocárdio; retirou-se a restrição física, historicamente o ponto central do tratamento, e inclui-se o exercício físico como parte fundamental da terapêutica coadjuvante.

Diversos estudos publicados na literatura científica procuraram avaliar, especificamente, os efeitos do TF aeróbico sobre o processo de RV, particularmente, por meio da medida dos diâmetros e volumes cavitários, e da estimativa da função cardíaca do VE em pacientes acometidos por IAM⁵⁹⁻⁶⁴.

A maior parte desses trabalhos, considerados clássicos e pioneiros, continua sendo citados em diversos artigos científicos ou são selecionados para composição de meta-análises, apesar de terem sido desenvolvidos antes da publicação da teoria neuro-humoral proposta por Packer⁸⁰; ou seja, em uma época na qual o bloqueio da ativação neuro-humoral não era entendido como a pedra angular do tratamento da disfunção ventricular progressiva e da IC subsequente.

Sob essa perspectiva, um dos critérios para inclusão no nosso estudo foi o de que os pacientes estivessem utilizando as medicações anti-RV em doses otimizadas. Comparativamente a outros trabalhos publicados nessa linha de pesquisa, essa condição não representou um fator limitante ou mesmo um nó crítico para a análise do nosso estudo. Principalmente, se considerarmos a possibilidade de uma potencial interação sinérgica entre os fármacos que

bloqueiam a ativação neuro-humoral e o exercício físico no processo de RV no contexto do pós-infarto do miocárdio.

Por outro lado, torna-se importante frisar que não houve modificações nas doses das referidas medicações durante o período do estudo. Assim sendo, os resultados observados foram decorrentes do TF e não de mudanças no tratamento clínico.

5.1 Variáveis do teste cardiopulmonar

O Consumo máximo de oxigênio (VO_2 max) avalia de forma precisa a potência aeróbica máxima. O TF promove uma adaptação favorável nos sistemas de captação, de transporte e de distribuição do oxigênio perceptível por meio de maiores valores de VO_2 max. A magnitude do aumento do VO_2 max depende de múltiplos fatores, incluindo a idade, a intensidade e duração do regime de treinamento e de fatores genéticos.⁸¹

Os pacientes portadores de doenças cardiovasculares, inseridos em programas de reabilitação cardíaca, podem experimentar aumentos expressivos nos percentuais de VO_2 max entre 10 e 30%, sendo que essa melhora é mais evidente nos primeiros 03 meses de TF.^{82,83}

Essa resposta costuma ser inversamente proporcional a capacidade física antes do evento isquêmico, sendo também influenciada pela extensão da disfunção ventricular em repouso e pela quantidade de disfunção adicional induzida pelo esforço físico, além da presença de comorbidades e de alterações emocionais. Sendo assim, a melhora na capacidade física pode variar de acordo com a gravidade das limitações físicas e psicológicas impostas pela doença

subjacente na população cardiopata.^{82,83}

Em nosso estudo, observamos um aumento equiparável de 14% no VO₂ pico do GTI e do GTM, e redução de 6,1% no VO₂ pico do GC. Contudo, essas mudanças percentuais no VO₂ pico não alcançaram significância estatística na análise intragrupo.

Apesar de termos aplicado o modelo 4x4 de treinamento aeróbico intervalado, recomendado em vários estudos por promover aumentos significativos no VO₂ pico comparativamente ao TF aeróbico moderado contínuo.^{63,76,77} No presente estudo, a análise intergrupos, não evidenciou diferença estatisticamente significante entre o VO₂ pico do GTI e do GTM, após o período de 12 semanas de acompanhamento clínico.

Contudo, ainda em relação à análise intergrupo, após o período de seguimento clínico, observamos que o VO₂ pico nos grupos de treinamento foi maior e estatisticamente diferente comparativamente ao GC.

Em relação a VM, observamos aumento de 17,5% no GTI e de 10,4% no GTM, e redução de 13,5% no GC. Todavia, essas mudanças percentuais na VM também não alcançaram significância estatística na análise intragrupo.

Igualmente ao VO₂ pico, a análise intergrupo, após o período de seguimento clínico, mostrou que a VM nos grupos treinamento foi maior e estatisticamente diferente, comparativamente ao GC.

Analisadas em conjunto na comparação intergrupo, VO₂ pico e VM refletem uma manutenção do *status* da capacidade física nos grupos submetidos ao TF após as 12 semanas de seguimento clínico, comparativamente ao GC.

A manutenção ou a melhora da capacidade física refletida pelo VO₂ pico

é uma adaptação desejável em pacientes com IAM e disfunção ventricular, participantes de programas de reabilitação cardíaca, na medida em que a capacidade física é reconhecida como preditor mais importante de mortalidade que os outros fatores de risco estabelecidos para doenças cardiovasculares, conforme conclusão de trabalho científico conduzido e publicado por Myers et al.⁸⁴

5.2 Variáveis da ressonância magnética cardíaca

Inicialmente, justificamos nossa opção por estudar pacientes com IAM de parede anterior e disfunção ventricular pois, incontestavelmente, são os mais propensos ao desenvolvimento de RV adverso e progressivo^{85,86}. E, também, por acreditar que a composição de uma amostra mais homogênea pudesse contribuir na determinação de resultados mais consistentes e fidedignos.

Com o intuito de maximizar a precisão das medidas de função cardíaca, de volumes cavitários e de massa do VE, optamos pela realização de RMC por oferecer uma maior acurácia comparativamente a outros exames complementares de imagem.^{69,70}

5.2.1 Função cardíaca

No que concerne à função cardíaca estimada pela FEVE, Jugdutt et al.⁵⁹ (1988) publicaram trabalho pioneiro sugerindo que o estresse hemodinâmico propiciado pelo TF poderia contribuir para o desenvolvimento de deterioração, topográfica e funcional, adicional do VE em pacientes com infartos transmuraais extensos de parede anterior. A partir desse estudo, inúmeros artigos foram publicados, ao longo de quase 03 décadas, com o objetivo de obter repostas

definitivas para as questões levantadas e que também dizem respeito aos objetivos do presente estudo.

Giannuzzi et al.⁶¹ e Dubach et al.⁶⁰, ambos em 1997, aplicando TF de moderada intensidade em pacientes pós-IAM, utilizando ecocardiograma e RMC, respectivamente; encontraram resultados contraditórios relativos ao efeito do TF aeróbico na FEVE. Giannuzzi et al. reportaram aumento da FE de 34 ± 5 para $38 \pm 8\%$ no grupo treinado, e nenhuma mudança no GC, de 34 ± 5 para $33 \pm 7\%$. Dubach et al. não documentaram mudança estatisticamente significativa na FE do grupo treinamento de 38 ± 9 para $38,2 \pm 10\%$, e do GC de $37,0 \pm 10$ para $38,3 \pm 13\%$.

Wisløff et al.⁶³ (2007) estudaram 27 pacientes pós-IAM, com medicação anti-RV otimizada, divididos em 03 grupos: GC, GTM e GTI. Em relação à função ventricular esquerda, documentaram ausência de alteração estatisticamente significativa da FE no GC de $26,2 \pm 8$ para $26,6 \pm 9\%$ e no GTM de $32,8 \pm 4$ para $33,5 \pm 5\%$; entretanto, houve aumento expressivo da FE no GTI de $28,0 \pm 7$ para $38,0 \pm 9\%$.

No presente estudo, o TF aeróbico, aplicado em duas intensidades distintas, não promoveu mudança expressiva na função cardíaca estimada pela FEVE na análise intragrupo. Diferente dos achados publicados por Wisløff et al., não foi observada alteração estatisticamente significativa na FEVE do GTI de $47,0 \pm 10,8$ para $47,2 \pm 6,8\%$ ($p > 0,05$), e do GTM de $44,6 \pm 9,5$ para $47,6 \pm 10,4\%$ ($p > 0,05$), e também do GC de $43,9 \pm 11,5$ para $45,7 \pm 14,4\%$ ($p > 0,05$).

A análise intergrupos, após o período de 12 semanas de seguimento clínico, também não demonstrou diferença estatisticamente significativa na comparação da FEVE entre os 03 grupos.

5.2.2 Volumes cavitários

Quando se leva em consideração o efeito do TF aeróbico nos volumes cavitários de pacientes pós-IAM, observamos o seguinte cenário descrito abaixo de maneira sumária.

Giannuzzi et al.⁶¹ (1997) publicaram estudo sugerindo que o TF poderia atenuar o RV adverso e até mesmo melhorar a função ventricular ao longo do tempo. Estudaram pacientes pós-IAM com FE<40% divididos em dois grupos, treinado (n=39) e controle (n=38), avaliados por ecocardiograma pré e pós período de 6 meses de seguimento. Os volumes ventriculares apresentaram aumentos estatisticamente significantes no GC, VDF de 94 ± 26 para 99 ± 27 ml/m² e do VSF de 62 ± 20 para 67 ± 23 ml/m². O grupo treinamento não apresentou alteração estatisticamente significativa dos volumes cavitários, VDF de 93 ± 28 para 92 ± 28 ml/m² e do VSF de 61 ± 22 para 57 ± 23 ml/m².

No mesmo ano Dubach et al.⁶⁰ avaliaram 25 pacientes após IAM antero-septal ou ínfero-lateral com disfunção ventricular (FE = $32,3 \pm 6$ %), por meio de imagem de RMC, e concluíram que o programa de treinamento não apresentou efeito deletério sobre os volumes ventriculares, função e a espessura da parede da área infartada. Não foram observadas alterações estatisticamente significantes intragrupo e intergrupo nas medidas dos volumes cavitários pela RMC; VDF de 187 ± 17 para 196 ± 35 ml e VSF de 118 ± 41 para 121 ± 33 ml no grupo treinamento e, VDF de 179 ± 52 para 180 ± 51 ml e VSF de 119 ± 54 para 116 ± 56 ml no GC.

Apesar da avaliação dos volumes cavitários ter sido realizada por meio de ecocardiograma, Wisløff et al.⁶³ (2007) publicaram trabalho que merece destaque por avaliar o efeito do TF aeróbico em diferentes intensidades sobre o

RV, em pacientes pós-IAM, e em uso de doses otimizadas de betabloqueadores e inibidores da ECA. Nessas circunstâncias, após a definição dos seguintes grupos: GC, GTM e GTI; observaram diminuição dos volumes cavitários nos três grupos, VDF de $250,5 \pm 64$ para $242,1 \pm 62$ ml e do VSF de $187,8 \pm 53$ para $186,6 \pm 58$ ml no GC, VDF de $245,5 \pm 53$ para $230,3 \pm 41$ ml e do VSF de $172,9 \pm 48$ para $160,6 \pm 34$ ml no GTM. Contudo, apenas a diminuição dos volumes cavitários no GTI alcançou significância estatística, VDF de $248,1 \pm 79$ para $202,9 \pm 72$ ml e do VSF de $177,4 \pm 72$ para $133,9 \pm 57$ ml.

Giallauria et. al ⁸⁷ (2008) estudaram 40 pacientes pós-IAM divididos em 02 grupos, grupo treinado (n=20) que realizaram TF de moderada intensidade e GC (n=20). Após período de 03 meses de seguimento, não observaram alterações estatisticamente significantes nos volumes cavitários, avaliados por ecocardiograma, em ambos os grupos; VDF de $75,7 \pm 15$ para $75,13 \pm 15$ ml/m² e do VSF de $34,1 \pm 8$ para $33,9 \pm 7$ ml/m² no grupo treinado, VDF de $75,9 \pm 11$ para $77,2 \pm 11$ ml/m² e do VSF de $34,0 \pm 5$ para $34,4 \pm 5$ ml/m² no GC.

Reportando-nos agora aos achados documentados em nosso estudo, não observamos alterações estatisticamente significantes dos volumes cavitários em sístole e diástole na análise intragrupos: VDF de $174,8 \pm 55,8$ para $178,8 \pm 44,9$ ml ($p > 0,05$) e do VSF de $96,3 \pm 52,3$ para $96,3 \pm 36,3$ ml ($p > 0,05$) no GTI; VDF de $143,8 \pm 52,9$ para $141,0 \pm 45,5$ ml ($p > 0,05$) e do VSF de $82,6 \pm 38,9$ para $76,2 \pm 36,5$ ml ($p > 0,05$) no GTM; e VDF de $156,6 \pm 39,3$ para $148,2 \pm 34,1$ ml ($p > 0,05$) e do VSF de $91,6 \pm 37,0$ para $83,9 \pm 38,3$ ml ($p > 0,05$) no GC.

A análise intergrupos, após o período de 12 semanas de seguimento clínico, também não demonstrou diferença estatisticamente significativa na comparação dos volumes cavitários, em sístole e diástole, entre os 03 grupos.

5.2.3 Massa ventricular

Sob a perspectiva de análise da massa ventricular, Vakili et al.⁸⁸ reportaram que a hipertrofia ventricular, bem como, o aumento da massa ventricular são preditores independentes de morbidade e mortalidade cardiovascular. O risco de morte aumenta 2 a 4 vezes na presença de hipertrofia em pacientes portadores de HAS, DAC, ou IAM não fatal.

Levando-se em consideração apenas pacientes pós-IAM, Verma et al.⁸⁹ realizaram análises quantitativas ecocardiográficas de 603 pacientes do estudo VALIANT (VALsartan In Acute myocardial INfarcTion), tendo concluído que o aumento da massa basal e a geometria anormal do VE predizem aumento do risco de morbimortalidade após IAM. A hipertrofia concêntrica do VE associou-se ao maior risco de eventos cardiovasculares adversos, incluindo morte. O aumento da espessura relativa da parede também foi associado a um maior risco de eventos cardiovasculares.

Alguns dos trabalhos publicados na literatura, com intuito de avaliar o RV pós-IAM, registraram o comportamento da massa ventricular antes e após um programa estruturado de TF.

Trabalho pioneiro, no contexto da aplicação da RMC, para avaliação dos efeitos do TF sobre o RV em pacientes com função ventricular reduzida após IAM, foi publicado por Dubach et al.⁶⁰(1997). Os autores realizaram TF aeróbico, com intensidade em torno de 60 a 70% da reserva da FC, duração de 45 minutos cada sessão, 4 a 7 vezes por semana, por período de 02 meses. Nessas circunstâncias, não observaram nenhuma mudança estatisticamente significativa, intra ou intergrupos, treinado e controle; MVE de $185,4 \pm 35$ para $184,2 \pm 32$ gramas no grupo treinado e de $164,0 \pm 29$ para $162,0 \pm 33$ gramas

no GC.

No presente estudo, o TF aeróbico, aplicado em duas intensidades distintas, não promoveu mudança expressiva na massa do VE na análise intragrupo. Não houve alteração estatisticamente significativa da massa do VE no GTI de $127,0 \pm 43,5$ para $129,9 \pm 31,9$ g ($p > 0,05$), e no GTM de $125,3 \pm 43,1$ para $130,8 \pm 42,8$ g ($p > 0,05$). Houve aumento de 8,4% na massa VE do GC de $123,7 \pm 27,3$ para $134,1 \pm 33,9$ g; que, no entanto, não foi estatisticamente significativa.

A análise intergrupos, após o período de 12 semanas de seguimento clínico, também não mostrou diferença estatisticamente significativa na comparação da massa do VE entre os 03 grupos.

No presente trabalho, os volumes cavitários, a massa ventricular e a FEVE, considerados parâmetros clássicos de avaliação do RV, não foram capazes de identificar padrões diferentes de RV nos grupos de treinamento comparativamente ao GC.

5.3 Variáveis da deformação miocárdica e rotação ventricular

O foco principal do nosso trabalho foi examinar a influência do TF aeróbico, em 02 intensidades distintas, nos parâmetros de avaliação da deformação miocárdica e da dinâmica de rotação ventricular em pacientes com IAM de parede anterior e disfunção ventricular assintomática.

Ressalta-se que, conforme discutido acima, os parâmetros convencionais de avaliação do RV e da função cardíaca, fornecidos pela RMC, não foram capazes de identificar padrões distintos de RV e/ou alteração significativa da

função cardíaca, estimada pela FEVE, entre os grupos do presente estudo.

Há um crescente corpo de evidências mostrando que a avaliação da deformação miocárdica e da rotação ventricular é imprescindível no contexto clínico, por fornecer informação adicional confiável sobre a função ventricular regional e global do VE. Concomitantemente, muitos estudos têm comprovado a superioridade dos parâmetros de deformação miocárdica na avaliação da função cardíaca e do prognóstico a longo prazo nas diversas patologias cardíacas, e especialmente no infarto do miocárdio.^{50,90,91}

Até o presente momento, em pacientes elegíveis para programas de reabilitação cardiopulmonar e metabólica, não encontramos artigos publicados na literatura científica que tenham procurado avaliar, especificamente, o efeito do TF aeróbico no comportamento das variáveis de deformação miocárdica e de rotação ventricular no contexto do pós-infarto do miocárdio.

5.3.1 Deformação miocárdica

O *strain*, segmentar e global, está reduzido em todas as direções quanto maior for o tamanho e a extensão transmural da DAC. Na situação específica do IAM, os valores do *strain* segmentar correlacionam-se com a extensão do miocárdio infartado correspondente a artéria coronária culpada.⁹²⁻⁹⁴

Notamos que houve uma inversão, em relação ao padrão de normalidade, nos valores do STCIRC e STRAD ao longo das paredes do VE nos 03 grupos do presente estudo. As medidas de STCIRC e STRAD foram maiores na porção basal comparativamente aos valores aferidos na porção apical. Essa mudança pode ser explicada pela topografia do infarto bem como sua transmuralidade, na medida em que o IAM de parede anterior compromete de maneira preponderante

os segmentos da porção média e apical.

Dos 03 planos anatômicos de análise da deformação miocárdica, observamos alteração no ortogonal radial. O STRAD representa o espessamento sistólico da parede do VE, sendo aferido na projeção de eixo curto. Em corações normais, o STRAD é quase igualmente distribuído entre as paredes do VE, sendo ligeiramente maior no ápice em comparação aos segmentos da porção basal.^{90,95} Para o STRAD, na porção média do VE, são reportados valores de $48,2 \pm 13,8\%$.⁹⁶

O presente estudo mostrou um aumento estatisticamente significativo no STRAD dos segmentos que compõem a porção basal (STRAD_B) somente no GC, na avaliação antes versus depois do período de seguimento clínico.

Adicionalmente, observamos que o STRAD_B foi maior e estatisticamente diferente no GC comparado ao GTI e ao GTM na análise intergrupos, após o período de 12 semanas de seguimento clínico.

Refletindo sobre o comportamento divergente do STRAD_B entre os grupos do presente estudo, postulamos que para conferir eficiência mecânica ao músculo cardíaco, houve uma adaptação do miocárdio pós-infarto no GC que necessitou de um incremento do espessamento sistólico na região basal como mecanismo provável de manutenção de um volume sistólico adequado, capaz de suprir as demandas metabólicas e teciduais na situação de repouso.

Por outro lado, o TF aeróbico pode ter contribuído para que mecanismos adaptativos compensatórios, perceptíveis pela análise da deformação miocárdica, não fossem deflagrados no GTI e GTM como parte das adaptações do miocárdio pós-infarto, necessárias ao volume sistólico para manter as

demandas metabólicas e teciduais na situação de repouso.

Quanto ao STLONG, os valores considerados normais estão na faixa de -18 a -22%, e são pouco menores que os valores de normalidade do STCIRC.^{95,96}

No presente estudo, a análise da deformação miocárdica nos planos anatômicos, ortogonal longitudinal e ortogonal circunferencial, não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos que pudessem sugerir adaptações do miocárdio pós-infarto relacionadas ao TF aeróbico.

Shetye et al.⁴⁶ conduziram uma recente revisão sistemática na qual ressaltaram que um STLONG < -13% foi capaz de prever o desenvolvimento de eventos cardíacos adversos maiores, com sensibilidade e especificidade de 100% e 89%, respectivamente.

Os pacientes aleatorizados nos grupos do presente estudo apresentavam valores de STLONG < 13%. Contudo, durante o período de seguimento clínico, tanto os pacientes dos grupos de treinamento quanto os do GC não experimentaram eventos adversos tais como progressão de DAC e/ou evolução para IC sintomática.

5.3.2 Rotação ventricular

A análise da rotação basal, da rotação apical e do *twist* são importantes parâmetros para a identificação precoce das alterações da contratilidade miocárdica.^{38,40} O valor normal do *twist* reportado na literatura é de $9,7^\circ \pm 4,1^\circ$.⁹⁷

Os valores da rotação basal, da rotação apical e do *twist* estão diminuídos nos 03 grupos do presente estudo e refletem o comprometimento segmentar do miocárdio, principalmente nos segmentos das porções média e apical,

secundário ao IAM.

No presente estudo, a análise dos parâmetros de avaliação da dinâmica de rotação ventricular não mostrou alterações estatisticamente significantes, entre os grupos, que pudessem sugerir adaptações do miocárdio pós-infarto relacionadas ao TF aeróbico.

A transmuralidade e a magnitude da fibrose nas regiões média e apical, consequentes ao IAM, podem explicar a ausência de adaptações do miocárdio propiciadas pelo TF aeróbico, e identificáveis pelos parâmetros de avaliação da rotação ventricular.

5.4 Limitações do estudo

Dubach et al.⁶⁰ sugeriram que os resultados controversos entre os inúmeros estudos publicados na literatura, em relação ao TF no contexto do RV pós-IAM, possam estar relacionados a heterogeneidade ligada as amostras. Diante disso, estabelecemos critérios rígidos de inclusão o que refletiu em uma amostra pequena em cada grupo definido; porém, homogênea, quanto à idade e às características antropométricas.

No nosso trabalho, o período de inclusão foi entre o 1º e o 6º mês após o evento. Os pacientes aleatorizados nos grupos de TF realizaram atividade física por período de 12 semanas. Haykowsky et al.⁹⁸ sugeriram que os maiores benefícios foram observados nos programas de TF com início precoce e duração prolongada.

No presente estudo, a área de fibrose não foi analisada. A extensão da fibrose na área do infarto pode ser um importante determinante dos resultados

do TF aeróbico nos parâmetros de deformação miocárdica e rotação ventricular.

Finalmente, consideramos uma limitação comum a todos os trabalhos científicos envolvendo treinamento físico, o propósito de mostrar ajustes fisiológicos esforço-induzidos por meio de parâmetros coletados em exames de imagem realizados na situação de repouso.

6.0 Conclusão

Podemos concluir que o TF aeróbico propiciou a manutenção do *status* funcional dos pacientes incluídos nos grupos de treinamento comparativamente ao grupo controle. Contudo, ao final do período de seguimento clínico, não houve melhora da potência aeróbica máxima e da capacidade aeróbica submáxima.

No presente estudo, diferente de outros publicados na literatura, o treinamento aeróbico intervalado não proporcionou incremento do VO₂ pico, comparativamente ao treinamento aeróbico moderado contínuo.

Os parâmetros clássicos de avaliação do RV, fornecidos pela RMC, não mostraram diferenças em relação à massa ventricular, aos volumes cavitários, e à função cardíaca na comparação entre os grupos de treinamento; o mesmo ocorreu na comparação com o grupo controle.

No presente estudo, observamos um padrão divergente do STRAD entre os grupos de treinamento e o grupo controle. Esse comportamento do STRAD reflete adaptações do miocárdio pós-infarto que, possivelmente, podem estar relacionadas ao TF aeróbico. Dessa forma, torna-se necessária a realização de trabalhos científicos adicionais, com o intuito de investigar a sensibilidade dos parâmetros de deformação miocárdica e rotação ventricular, e quiçá discriminar possíveis adaptações miocárdicas atribuídas ao TF no contexto do RV pós-infarto do miocárdio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. **N Engl J Med.** 1999; 340:115-25.
- 2- Wohlschlaeger J, Bertram S, Theegarten D, Hager T, Baba HA. Coronary atherosclerosis and progression to unstable plaques: Histomorphological and molecular aspects. **Herz.** 2015; 40(6):837-44.
- 3- Antman EM, Braunwald E. ST – Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. In: Braunwald E. **Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.** 8a Edição. Philadelphia: W.B. Saunders Company. Capítulo 50, p. 1207-1230, 2007.
- 4- O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey Jr DE, Chung MK, De Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation.** 2013;127:e362–e425.
- 5- Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arq Bras Cardiol.** 2015; 105(2):1-105.
- 6- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. **J.Am.Coll.Cardiol.** 2000; 35:569-82.
- 7- Sutto MGSJ, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: Pathophysiology and Therapy. **Circulation.** 2000; 101:2981-88.
- 8- Zornoff LAM, Paiva SAR, Duarte DR, Spadaro J. Remodelação ventricular pós-infarto do miocárdio: conceitos e implicações clínicas. **Arq Bras Cardiol.** 2009; 92(2):157-164.
- 9- Middlekauff HR, Mark AL. The treatment of heart failure: the role of neurohumoral activation. **Intern Med.** 1998; 37(2):112-22.
- 10- Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. **J Am Coll Cardiol.** 1992; 20:248.
- 11- Pereira Barreto AC. Tratamento clínico baseado nos conceitos fisiopatológicos. In: **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.** 2002; 3:459-71.
- 12- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. **Circulation.** 1990; 81:1161-72.

- 13- Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. **Circ Res.** 1979; 44: 503-12.
- 14- Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. **Circulation.** 1993; 87: 755-63.
- 15- Niccoli G, Cosentino N, Lombardo A, Sgueglia GA, Spaziani C, Fracassi F, et al. Angiographic patterns of myocardial reperfusion after primary angioplasty and ventricular remodeling. **Coron Artery Dis.** 2011; 22(7):507-14.
- 16- Bolognese L, Cerisano G. Early predictors of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. **Am Heart J.** 1999; 138(2 Pt 2):S79-83.
- 17- Nicolau JC, Maia LN, Vitola J, Mahaffey KW, Machado MN, Ramires JF. Baseline glucose and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. **J Diabetes Complications.** 2007; 21: 294-9.
- 18- Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Minicucci MF, Azevedo PS, Campana AO, et al. Cigarette smoke exposure intensifies ventricular remodeling process following myocardial infarction. **Arq Bras Cardiol.** 2006; 86: 276-82.
- 19- Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. **Circulation.** 1993; 87: 755-63.
- 20- Touchstone DA, Beller GA, Nygaard TW, et al. Effects of successful intravenous reperfusion therapy on regional myocardial function and geometry in humans: a topographic assessment using two-dimensional echocardiography. **J Am Coll Cardiol.** 1989; 13:1506 –13.
- 21- Buller CE, Dzavik V, CAREERE RG, et al, for the TOSCA Investigators. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). **Circulation.** 1998; 100:236 –42.
- 22- White HD, Cross DB, Elliot JM, et al. Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. **Circulation.** 1994; 89:61– 7.
- 23- Kim CB, Braunwald E. Potencial benefits of late reperfusion on infarcted myocardium: the open artery hypothesis. **Circulation** 1993; 88:2426-36.
- 24- GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. **Lancet.** 1994; 343:1115–22.
- 25- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate

and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. **Lancet**. 1995; 345:669–682.

26- Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD investigators. **Circulation**. 1993; 88:2277-83.

27- Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with heart failure. SOLVD investigators. **Circulation**. 1992; 86:431-38.

28- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. **Lancet**. 1993; 342:821-8.

29- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. **N Engl J Med**. 1995; 333:1670-6.

30- Darghie HL. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. **Lancet** 2001; 357: 1385-90.

31- Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease: Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. **J Am Coll Cardiol**. 1997; 29:1060 –6.

32- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity e mortality in patients with chronic heart failure. **N Engl J Med**. 1996; 334:1349-55.

33- Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, et al. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The Carvedilol and ACE-inhibitor Remodeling Mild Heart Failure Evaluation Trial (CARMEN). **Cardiovascular Drugs and Therapy**. 2004; 18:57-66.

34- Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal trial in myocardial infarction with angiotensin II antagonist losartan. **Lancet**. 2002; 360:752-60.

35- Pfeffer MA. Effects of valsartan relative to captopril in patients with myocardial infarction complicated with heart failure and/or left ventricular dysfunction. VALIANT trial. **N Engl J Med**. 2003; 349:1843-906.

36- Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.

Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators (EPHESUS). **N Engl J Med**. 2003; 348:1309-16.

37- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications. Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**. 2011; 24(3):277-313.

38- Shaw SM, Fox DJ, Williams SG. The development of left ventricular torsion and its clinical relevance. **Int J Cardiol**. 2008; 130(3):319-25.

39- Garot J, Pascal O, Diebold B, et al. Alterations of systolic left ventricular twist after acute myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282:H357-62.

40- Russel IK, Gotte MJW, Bronzwaer JG, Knaapen P, Paulus WJ, Van Rossum AC. Left ventricular torsion: an expanding role in the analysis of myocardial dysfunction. **JACC Cardiovasc Imaging**. 2009; 2(5):648-55.

41- Dong SJ, Hees PS, Huang WM, Buffer SAJR, Weiss JL, Shapiro EP. Independent effects of preload, afterload, and contractility on left ventricular torsion. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 1999; 277:H1053–H1060.

42- Kim WJ, Lee BH, Kim YJ, et al. Apical rotation assessed by speckle-tracking echocardiography as an index of global left ventricular contractility. **Circ Cardiovasc Imaging**. 2009; 2:123-31.

43- Takeuchi M, Nishikage T, Nakai H, Kokumai M, Otani S, Lang RM. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging. **J Am Soc Echocardiogr**. 2007; 20(1):36-44.

44- Han W, Xie MX, Wang XF, Lü Q, Wang J, Zhang L, Zhang J. Assessment of left ventricular torsion in patients with anterior wall myocardial infarction before and after revascularization using speckle tracking imaging. **Chin Med J (Engl)**. 2008; 121(16):1543-8.

45- Nucifora G, Marsan NA, Bertini M, et al. Reduced left ventricular torsion early after myocardial infarction is related to left ventricular remodeling. **Circ Cardiovasc Imaging**. 2010; 3(4):433-42.

46- Shetye A, Nazir SA, Squire IB, McCann GP. Global myocardial strain assessment by different imaging modalities to predict outcomes after ST-elevation myocardial infarction: A systematic review. **World J Cardiol**. 2015; 7(12):948-60.

47- Anand IS, Florea VG, Solomon SD, Konstam MA, Udelson JE. Noninvasive assessment of left ventricular remodeling: concepts, techniques and implications for clinical trials. **J Card Fail**. 2002; 8 (Suppl 6): S452-64.

48- Saeed M, Van TA, Krug R, Hetts SW, Wilson MW. Cardiac MR imaging: current status and future direction. **Cardiovasc Diagn Ther**. 2015; 5(4):290-310.

49- Lang RM, Bieirg M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standart Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. **J Am Soc Echocardiogr**. 2005; 18:1440-63.

50- Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, Atary JZ, Borleffs CJ, Boersma E, et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. **Eur Heart J**. 2010; 31(13):1640-7.

51- Bloch A, Maeder JP, Haissly JC, Felix J, Blackburn H. Early mobilization after myocardial infarction. A controlled study. **Am J Cardiol**. 1974; 34(2):152-7.

52- Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, et al. Cardiac Rehabilitation. Clinical Practice Guideline No. 17. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute; **AHCPR publication** No. 96-0672, October 1995.

53- Fletcher GF, Balady G, Steven NB. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. **Circulation**. 1996; 94:857-62.

54- Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction: hemodynamic and metabolic effects. **Circulation**. 1988; 78:506-15.

55- O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. **Circulation**. 1989; 80:234-44.

56- Taniguchi K, Itoh H, Yajima T. PredischARGE early exercise therapy in patients with acute myocardial infarction on the basis of anaerobic threshold. **Jpn Circ J**. 1990; 54:1419-25.

57- Oh BH, Ono S, Gilpin E, Ross J. Altered left ventricular remodeling with beta-adrenergic blockade and exercise after coronary reperfusion in rats. **Circulation**. 1993; 87:608-616.

58- Gaudron P, Hu K, Schamberger R, Budin M, Walter B, Ertl G. Effect of endurance training early or late after coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, hemodynamics, and survival in rats with chronic transmural myocardial infarction. **Circulation**. 1994; 89:402-412.

- 59- Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: Importance of regional left ventricular function and tomography. **J Am Coll Cardiol**. 1988; 12:362-72.
- 60- Dubach P, Myers J, Dziekan G, et al. Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction: application of magnetic resonance imaging. **Circulation**. 1997; 95: 2060-7.
- 61- Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Gattone M, Giordano A, Tavazzi L, for the ELVD Study Group. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction. **Circulation**. 1997; 96:1790-97.
- 62- Kubo N, Ohmura N, Nakada I, Yasu T, Katsuki T, Fujii M. et al. Exercise at ventilatory threshold aggravates left ventricular remodeling in patients with extensive anterior acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**. 2004; 147:113-20.
- 63- Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic Interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. **Circulation**. 2007; 115:3086-94.
- 64- Giallauria F, Cirillo P, Lucci R, et al. Left ventricular remodelling in patients with moderate systolic dysfunction after myocardial infarction: favourable effects of exercise training and predictive role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil** 2008; 15:113-118.
- 65- Szauder I, Kovács A, Pavlik G. Comparison of left ventricular mechanics in runners versus bodybuilders using speckle tracking echocardiography. **Cardiovasc Ultrasound**. 2015 Feb 18; 13:7.
- 66- Drury CT, Bredin SS, Phillips AA, Warburton DE. Left ventricular twisting mechanics and exercise in healthy individuals: a systematic review. **Open Access J Sports Med**. 2012; 3:89-106.
- 67- Amundsen BH, Rognmo Ø, Hatlen-Rebhan G, Slørdahl SA. High-intensity aerobic exercise improves diastolic function in coronary artery disease. **Scand Cardiovasc J**. 2008; 42(2):110-7.
- 68- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. **Eur Heart J**. 2012; 33(20):2551-67.
- 69- Buser PT, Auffermann W, Holt WW, Wagner S, Kircher B, Wolfe C, Higgins CB. Noninvasive evaluation of global left ventricular function with use of cine nuclear magnetic resonance. **J Am Coll Cardiol**. 1989; 13:1294-1300.
- 70- Pennel DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. **Eur Heart J** 2004; 25:1940-65.

71- Ohyama Y, Ambale-Venkatesh B, Chamera E, et al. Comparison of strain measurement from multimodality tissue tracking with strain-encoding MRI and harmonic phase MRI in pulmonary hypertension. **International Journal of Cardiology**. 2015; 182:342–48.

72- Stein R, Vilas-Boas F. et al. Normatização de técnicas e equipamentos para realização de exames em ergometria e ergoespirometria. **Arq Bras Cardiol**. 2003; 80: 458-64.

73- Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. **Arq Bras Cardiol**. 2010; 95(5 supl.1): 1-26.

74- Borg G. Borg's Perceived Exertion and Pain Scales. Human Kinetics. Champaign: 1998.

75- Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B. et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**. 2010; 122:191-225.

76- Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, Urhausen A. & Williams MA. (2012). Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: A joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**. 2012; 32(6):327-350.

77- Helgerud J, Høydal K, Wang E, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. **Med Sci Sports Exerc**. 2007; 39:665–671.

78- SAS Institute Inc., *SAS/STAT® User's Guide, Version 9*, Cary, NC: SAS Institute Inc., 2003.

79- Schall R. Estimation in generalized linear models with random effects. **Biometrika**. 1991; 78: 719-727.

80- PACKER M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. **J Am Coll Cardiol** 1992; 20:248.

81- Froelicher VF, Myers J. N. Exercise and the Heart. 3^o edição. Philadelphia: WB Saunders, 2000. FROELICHER, V. F., MYERS, J. N. Exercise and the Heart. 3^o edição. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

82- Thompson PD: Exercise prescription and proscription for patients with

coronary artery disease. **Circulation**. 2005; 112:2354.

83- Leon AS, Franklin BA, COSTA F, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. **Circulation**. 2005; 111:369.

84- Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. **N Engl J Med**. 2002; 346:793 – 801.

85- Pfeffer JM, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. **Circulation**. 1990; 81:1161-72.

86- Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. **Circulation**. 1993; 87:755-63.

87- Giallauria F, Lucci R, De Lorenzo A, D'Agostino M, Del Forno D, Vigorito C. Favourable effects of exercise training on N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels in elderly patients after acute myocardial infarction. **Age Ageing** 2006; 35: 601–607.

88- Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. **Am Heart J**. 2001; 141:334–41.

89- Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JMO, Bourgoun M, Velazquez EJ, et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Mass and Geometry Following Myocardial Infarction. **J Am Coll Cardiol Img**. 2008; 1:582–91.

90- Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. **European Heart Journal – Cardiovascular Imaging** (2015) 16, 1–11.

91- Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. **Circ Cardiovasc Imaging**. 2009; 2(5):356-64.

92- Becker M, Hoffmann R, Kuhl HP, Grawe H, Katoh M, Kramann R, et al. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural strain in chronic myocardial infarction. **Eur Heart J**. 2006; 27(21):2560-6.

93- Gjesdal O, Helle-Valle T, Hopp E, Lunde K, Vartdal T, Aakhus S, et al. Noninvasive separation of large, medium, and small myocardial infarcts in

survivors of reperfused st-elevation myocardial infarction: A comprehensive tissue doppler and speckle-tracking echocardiography study. **Circ Cardiovasc Imaging**. 2008; 1(3):189-96.

94- Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle-Valle T, Aakhus S, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. **Clin Sci (Lond)**. 2007; 113(6):287-96.

95- Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. **JACC Cardiovasc Imaging**. 2009; 2(1):80-4.

96- Reckefuss N, Butz T, Horstkotte D, Faber L. Evaluation of longitudinal and radial left ventricular function by two-dimensional speckletracking echocardiography in a large cohort of normal probands. **Int J Cardiovasc Imaging**. 2010; 27: 515 – 526.

97- Goffinet C, Chenot F, Robert A, Pouleur AC, Waroux JBP, Vancrayenest D, et al. Assessment of subendocardial vs subepicardial left ventricular rotation and twist using two-dimensional speckle tracking echocardiography: comparison with tagged cardiac magnetic resonance. **Eur Heart J**. 2009; 30(5):608-17.

98- Haykowsky M, Scott J, Esch B, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. **Trials** 2011, 12:92.

ANEXO A

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

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

www.hcrp.fmrp.usp.br

Ribeirão Preto, 17 de fevereiro de 2009.

Ofício nº.471/2009.
CEP/ MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO SOBRE O REMODELAMENTO VENTRICULAR E SUA CORRELAÇÃO COM A ATIVAÇÃO NEURO-HUMORAL EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO ANTERIOR RECENTE"** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em sua 280ª Reunião Ordinária, realizada em 16/02/2009, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o Processo HCRP nº. 11612/2008.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de harmonização de Boas Práticas Clínica (ICH-GCP), bem como a Resolução CNS 196/96.

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

Atenciosamente.

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
GIOVANI LUIZ DE SANTI
PROF. DR. LOURENÇO GALLO JÚNIOR
Departamento de Clínica Médica – Divisão de Cardiologia

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA – 0000 2733; IRB – 0000 2186 – Registro CONEP/SISNEP nº. 4
Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.fmrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

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

Ribeirão Preto, 21 de novembro de 2012

Ofício nº 4099/2012
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 11612/2008

Prezados Pesquisadores,

O Comitê de Ética em Pesquisa tomou ciência e aprovou "AD REFERENDUM" o Relatório Parcial, bem como a extensão do prazo de desenvolvimento do estudo intitulado **"EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO SOBRE O REMODELAMENTO VENTRICULAR E SUA CORRELAÇÃO COM A ATIVAÇÃO NEURO-HUMORAL EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO ANTERIOR RECENTE"**.

Atenciosamente.

DR^a MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

GIOVANI LUIZ DE SANTI
PROF. DR. LOURENÇO GALLO JÚNIOR (Supervisor)
Depto. de Clínica Médica – Divisão de Cardiologia

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

ANEXO B

Termo de consentimento livre e esclarecido

⁸⁹
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
Campus Universitário - USP - Bairro: Monte Alegre – Ribeirão Preto - SP
CEP 14048-900 - Fone: (016) 3602-1000
Centro de Cardiologia, Laboratório de Fisiologia do Exercício
Fone: (16) 3602-2782 / 3602-2599

Termo de Consentimento Formal - Pós Informação

Pesquisa: “Efeitos do treinamento físico aeróbico sobre o remodelamento ventricular e sua correlação com a ativação neuro-humoral em pacientes com infarto agudo do miocárdio anterior recente”

Pesquisadores Responsáveis: Prof. Dr. Lourenço Gallo Júnior

Giovani Luiz De Santi

O senhor está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Este projeto de pesquisa envolverá pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio (IAM). Após este evento (IAM), as células do coração podem sofrer alguma alteração, modificando sua forma e função. Estas alterações são adaptativas e ocorrem após a lesão do coração.

A pesquisa tem por objetivo avaliar como o seu coração responde ao exercício físico e todos os benefícios encontrados durante o período de tratamento.

Caso concorde em participar do estudo, será submetido a uma avaliação clínica pelo médico responsável pelo projeto e por um fisioterapeuta

da equipe. Executará alguns exames, tais como: ecocardiograma, teste cardiopulmonar de exercício e ressonância magnética cardíaca. Cinco minutos antes de iniciar o teste cardiopulmonar de exercício, será colhida uma amostra de sangue venoso, e uma segunda amostra será colhida imediatamente após o término do exame. Os exames realizados fazem parte da rotina do seu tratamento e avaliarão como está o seu coração.

Após as avaliações, o senhor poderá participar de um programa de exercício físico com duração de 03 meses, supervisionado por fisioterapeutas e, com uma equipe médica à disposição em caso de qualquer problema.

Caso não se interesse em participar do programa de atividade física, apesar dos inúmeros benefícios, ou não tenha disponibilidade de comparecer ao Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto para a realização do treinamento; ainda sim, poderá realizar os exames complementares que avaliarão seu coração no primeiro e no terceiro mês após o infarto.

Durante a sessão de treinamento, os exercícios serão realizados em esteira rolante, no Centro de Reabilitação do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, 03 vezes por semana, por um período de aproximadamente 50 minutos. Os horários do atendimento serão de acordo com a sua disponibilidade.

Nas sessões de exercícios físicos colocaremos no senhor uma cinta na região do tórax que servirá para captar os batimentos cardíacos, além de medidas de pressão arterial e dosagem de açúcar do sangue, se necessário. Estes procedimentos não oferecem riscos à saúde.

Os benefícios esperados com o programa de reabilitação cardíaca são muitos, como melhora na qualidade de vida e realização dos esforços

habituais, redução de sintomas de dor no peito, benefício psicológico, auxílio no controle de fatores de risco como obesidade, colesterol alto, cigarro, diabetes, e possíveis alterações na força de contração do coração e na forma das células.

Para qualquer dúvida, o médico responsável pelo projeto, Giovani Luiz De Santi, estará à disposição. Os telefones para contato são: (16) 3602-2782 (Laboratório de Fisiologia do Exercício), (16) 3602-2599 (Recepção da Cardiologia). O mesmo também se encontrará à disposição em Ribeirão Preto na rua APPA, nº 1484, B. Monte Alegre.

O senhor terá:

1. Acompanhamento médico e fisioterapêutico durante toda a execução da pesquisa;
2. A garantia de receber resposta a qualquer dúvida ou esclarecimento referente aos procedimentos, riscos e benefícios relacionados com a pesquisa;
3. Direito a informações atualizadas sobre seu estado de saúde durante todo o estudo;
4. A liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento, e deixar de participar no estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade do seu seguimento e tratamento neste hospital;
5. A segurança de que não será identificado, com a garantia de seu anonimato na divulgação dos resultados;
6. A continuidade de seu seguimento em relação à atividade física junto aos profissionais envolvidos no programa de Reabilitação Cardíaca do Centro de Cardiologia após o término do projeto de pesquisa.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO
PRETO**

Campus Universitário - USP - Bairro: Monte Alegre – Ribeirão Preto - SP

CEP 14048-900 - Fone: (016) 3602-1000

Divisão de Cardiologia, Laboratório de Fisiologia do Exercício

Fone: (16) 3602-2782 / 3602-2599

Tendo recebido as informações acima e ciente dos meus direitos,

Eu, _____

portador do RG _____, residente a rua:

Bairro: _____ Cidade: _____, Estado: _____,

concordo voluntariamente em participar do projeto de pesquisa “Efeitos do treinamento físico aeróbico sobre o remodelamento ventricular e sua correlação com a ativação neuro-humoral em pacientes com infarto agudo do miocárdio anterior recente” proposto pelo Laboratório de Fisiologia do Exercício do Centro de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura do voluntário

Giovani Luiz De Santi
Pós-graduando

Prof. Dr. Lourenço Gallo Junior
Orientador e docente responsável

ANEXO C

Planilha de anotações das variáveis coletadas durante as sessões de treinamento aeróbico moderado.

ANEXO D

Planilha de anotações das variáveis coletadas durante as sessões de treinamento aeróbico intervalado.

Nome: _____ RH: _____ D.N: _____ Idade: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

Diagnóstico: _____

Medicação em uso: _____

Avaliação funcional: _____

FC moderada: _____ FC intervalada: _____ VO2 máximo: _____ Próximo teste: _____

[illegible]

OBSERVAÇÕES: _____

Influence of aerobic exercise training on left ventricular remodeling and neurohumoral response in patients with myocardial infarction

Aerobic training and remodeling after myocardial infarction

Key words: myocardial infarction; ventricular remodeling; neurohumoral activation; aerobic exercise training; cardiac resonance imaging.

Giovani Luiz De Santi, Eduardo Elias Vieira de Carvalho, Daniela Caetano Costa dos Reis, Júlio César Crescêncio, André Schmidt, José Antônio Marin-Neto and Lourenço Gallo Junior

Division of Cardiology, Medical School of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo – Brazil

Corresponding author: Giovani Luiz De Santi

Mailing address: Division of Cardiology, Medical School of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo, Av. Bandeirantes, n 3.900, Ribeirão Preto – SP, Brazil, Zip code 14048-900

Telephone number: +55 16 36022599, +55 16 36022782, +55 34 98020315

Fax number: +55 16 36021504

Email adress: giovanidesanti@usp.br

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Abstract

Purpose. The aim of this study was investigated the effects of aerobic training on ventricular remodeling and neurohumoral response after myocardial infarction that they have not been completely elucidated. *Methods.* Sixteen patients with anterior wall myocardial infarction were randomized into two groups: training (TG=8) and control (CG=8). TG patients performed moderate-intensity aerobic training. Before and after a 12 week follow-up all patients underwent cardiac magnetic resonance, cardiopulmonary exercise testing and blood sampling for measurement of NT-proBNP. *Results.* There was a significant increase in the ΔO_2 pulse in the TG (6.4 ± 1.2 to 8.1 ± 1.7 ; $p=0.01$), with no significant change in the CG (7.0 ± 2.3 to 6.9 ± 3.0 ; $p> 0.99$). It was observed an increase of LV mass/EDV ratio from 0.72 ± 0.19 to 0.96 ± 0.30 g.ml⁻¹ ($p=0.007$) in the CG, but no change in the TG from 0.89 ± 0.33 to 0.96 ± 0.26 g.ml⁻¹ ($p=0.54$). There was a significant decrease of NT-proBNP at rest and at effort peak in both groups. *Conclusion.* Aerobic training seems to have a protective effect over the spontaneous process of LV concentric remodeling after myocardial infarction, and it promotes an improvement of the LV systolic performance during dynamic physical effort, without triggering adverse neurohumoral activation.

Introduction

Ventricular remodeling (VR) is the main determinant of the clinical course of asymptomatic ventricular dysfunction and subsequent heart failure. Some VR patterns appear to be adaptive and physiological, while others are associated with adverse cardiovascular events. Data available in the literature suggest that VR is an accurate predictor of mortality in the context of post-myocardial infarction (MI) [1-3].

Therapeutic interventions aim to diminish or even reverse structural changes on cardiac architecture as a result of VR. In this sense, blocking of neurohumoral activation represents the cornerstone of therapy to minimize the process of VR, and modify the natural history of heart failure [4-6].

There is a substantial body of evidence documenting global improvement and decreased mortality related to physical exercise in the context of post-myocardial infarction. However, scientific research to assess the effects of physical exercise in the process of VR in patients with anterior wall MI and ventricular dysfunction, showed controversial results [7-9].

Under this perspective, it was investigated the influence of aerobic exercise training on physical and cardiorespiratory fitness, VR, and neurohumoral response of patients with anterior wall MI and asymptomatic ventricular dysfunction.

Methods

Patients

For this study, 16 patients with mean age of 54.6 ± 10.5 years, admitted to the Emergency Unit of General Hospital of Medical School of Ribeirao Preto of University of Sao Paulo for treatment of MI, were prospectively selected and evaluated between the 5th

and 24th weeks after MI. They were randomized into two groups: training group (TG) and control group (CG). The two groups did not show statistically significant differences related to age, anthropometric characteristics and elapsed time from MI, at the moment of inclusion in the study (Table 1).

Prospectively established inclusion criteria were: anterior wall MI, univascular coronary disease involving exclusively the proximal part of the left anterior descending artery and asymptomatic ventricular dysfunction, with left ventricular (LV) ejection fraction (EF) < 45% evaluated by cardiac magnetic resonance. Exclusion criteria were the development of symptoms of heart failure, sustained ventricular tachycardia, chronic obstructive pulmonary disease, chronic renal failure, contraindications to medications routinely used as anti-VR medication, and orthopedic and/or neurological limitations that would prevent the implementation of physical exercise training.

During the acute MI, seven patients were maintained on clinical treatment without reperfusion therapy because they were not eligible at the time of admission for fibrinolytic therapy or primary percutaneous coronary intervention. Seven patients received fibrinolytic therapy by intravenous administration of alteplase or tenecteplase. Two patients were treated with primary percutaneous coronary intervention (Table 1).

All patients underwent during the hospital admission cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention for the obstructed left anterior descending coronary artery. At the end of the procedure angiography of the infarct-related artery showed epicardial coronary flow TIMI 3 in all patients included in this study.

Patients in both groups were maintained throughout the study in regular use of optimized doses of recommended medications to improve the survival and prevent adverse VR after MI (Table 1).

This study was carried out in accordance with the declaration of Helsinki and was approved by the local ethics research committee. A signed informed consent was obtained from all patients studied.

Cardiopulmonary exercise testing

During exercise test a mouth piece connected to a valve allowed the expired gases to be measured with a CPX/D analyzer MedGraphics (Saint Paul, USA). The Software BreezeEX was used for acquisition, processing and storage of the cardiorespiratory variables.

All patients were submitted to a modified Balke treadmill protocol, with fixed speed from the third stage and successive increments of 2% slope every minute thereafter. Continuous cardiac monitoring was performed by Mason-Likar deriving system modified with 13 derivations, and blood pressure measured manually every minute during the stress and recovery periods. All tests were conducted up to the intensity level in which the patient referred significant fatigue or dyspnea, and had reached a respiratory exchange ratio greater than 1.05, that was used as a maximum exercise test criterion [10].

Cardiac magnetic resonance

Cardiac magnetic resonance imaging was carried out using MRI equipment - Achieva Phillips – Siemens – 1.5 T (Erlangen, Germany), with 25 mT gradient coils, of circular polarization. After the images of heart localization, sequences were carried out for evaluating cardiac function. The sequence used was the rapid gradient echo with TRUE_FISP state-balance acquisition with adjusted parameters in order to optimize the signal-to-noise ratio. Flip angle = 10 degrees, slice thickness = 8 mm; interval among slices = 0 mm; 13 phases of cardiac cycle in a single slice, after each respiratory apnea, always synchronized to the electrocardiogram signal. In doing so it was possible to obtain

a film of the cardiac cycle with great temporal resolution and delineation of endocardium and epicardium (optimized spatial resolution). Images from the LV were obtained in short axis, in order to cover all the extension of LV (10 to 13 slices). Data using dedicated software were obtained for measurement of the following variables: end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), EF, cardiac output (CO) and LV mass; dedicated software Segment version 1.9 RXXXX (<http://segment.heiberg.se>), based on Simpson's technique, was used to calculate EF.

Neurohumoral assessment

Neurohumoral status was evaluated through measurement of NT-proBNP plasma levels. Venous blood was sampled before and immediately after cardiopulmonary exercise testing through a venous catheter inserted in a large vein of the left upper limb, approximately 35 minutes before the cardiopulmonary exercise testing. Five minutes before starting the test a 5m blood sample was collected, having the patient remained resting in a sitting position since the catheter insertion [11]. A second sample was collected immediately after the end of the cardiopulmonary exercise testing. Aliquots of plasma were stored -80°C for NT-proBNP measurements, after centrifugation at 3,000 rpm for 10 min at 4°C. The NT-proBNP plasma concentration was measured through an immunoenzymatic method *type* sandwich, associated to a final stage of detection, through ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) technique using kit Vidas® NT-proBNP (bioMérieux SA).

Aerobic training

Patients selected for TG were submitted to 03 supervised sessions per week of aerobic exercise training, on treadmill, at the Rehabilitation Center of the Medical School of Ribeirao Preto of the University of Sao Paulo.

The exercise training was of moderate intensity, set at a value close to the ventilatory anaerobic threshold [12], determined through the initial cardiopulmonary exercise testing. Target heart rate (HR) was calculated through direct method by plotting the heart rate versus the VO_2 values, both having been measured simultaneously. Then, the minimum training heart rate (HR) was defined as the one reaching a value 10% below the anaerobic threshold, and the maximum heart rate as the one 10% above the anaerobic threshold.

Training sessions included the following phases: warming up, lasting 05 minutes; conditioning, with load settings (speed and inclination) in order to maintain the HR within the training zone for 30 minutes; and recovery with duration of 05 minutes. During each training session it was obtained the HR values continuously, using a cardiofrequency device (Polar® FS1), and blood pressure by the auscultatory method, using an aneroid sphygmomanometer, at baseline, peak exertion and at the 5th minute of recovery. The Borg scale was used for the evaluation of perceived exertion during the training sessions.

Patients in the CG were told to perform their usual activities of daily living. All patients were routinely followed at the outpatient cardiac rehabilitation clinic in our institution. The cardiac magnetic resonance imaging and the cardiopulmonary exercise testing with blood sampling for measurement of NT-proBNP were performed after 12 weeks of the follow up period.

Statistical analysis

Data are expressed as mean $\pm$ SD. A p-value, less than 0.05, was considered statistically significant. Based on the small sample size, the non-parametric tests were used for data analysis. The Wilcoxon's rank sum test was used for comparison of two paired samples. The Mann-Whitney's test was used for comparison of two non-paired samples.

The authors had full access to and take full responsibility for the integrity of the data. All authors have read and agreed to the manuscript content as written.

Results

Parameters of cardiopulmonary exercise testing

Comparative analysis between the groups, GC and TG, did not disclose any statistically significant difference in the initial assessment of the parameters derived from the cardiopulmonary exercise testing.

In contrast to the CG, that showed no significant changes, the TG presented, after the period of 12 weeks of the aerobic exercise training, an increase, with statistical significance, in VO_2 peak from 19.3 ± 4.0 to 22.4 ± 4.5 $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ($p=0.007$), and in VO_2 at AT from 11.6 ± 1.9 to 13.2 ± 2.6 $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ($p=0.01$) (Table 2).

The calculated increase in O_2 pulse, from rest to peak exercise, expressed as ΔO_2 pulse, also had a different behavior in the two groups. There was a statistically significant increase in the ΔO_2 pulse of the TG (6.4 ± 1.2 to 8.1 ± 1.7 ; $p=0.01$), with no significant change in the CG (7.0 ± 2.3 to 6.9 ± 3.0 ; $p>0.99$) (Figure 1).

Parameters of cardiac magnetic resonance

Comparative analysis between the groups did not show statistically significant differences in the initial assessment of the cardiac magnetic resonance parameters. In the TG, there were no significant changes in LVEDV (156.7 ± 47.3 to 145.4 ± 42.0 ml $p=0.57$), in LVESV (93.7 ± 33.8 to 84.3 ± 35.4 ml $p=0.64$) and LV mass (132.5 ± 36.3 to 136.9 ± 36.1 g $p=0.74$). In the CG there was a significant LVEDV decrease from 168.6 ± 31.6 to 157.6 ± 31.9 ml ($p=0.03$) but no significant LVESV change (102.2 ± 29.7 to 96.5 ± 35.5 ml $p=0.54$), and it was observed a significant increase in LV mass (121.7 ± 30.4 to 146.2 ± 27.5 g $p=0.007$) (Table 3).

When the ratio of LV mass to end-diastolic volume (LV mass/EDV) was calculated, it was observed an increase in LV mass/EDV ratio from 0.72 ± 0.19 to 0.96 ± 0.30 g.ml⁻¹ ($p=0.007$) in the CG, and no significant change in the TG from 0.89 ± 0.33 to 0.96 ± 0.26 g.ml⁻¹ ($p=0.54$) (Figure 2).

No significant changes occurred in the LVEF measured in the follow-up in both groups, from baseline to end of follow-up the LVEF values were: in the TG 40.7 ± 5.6 to 43.5 ± 6.7 % ($p=0.38$) and in the CG 40.8 ± 7.6 to 40.6 ± 13.7 % ($p=0.94$) (Table 3). Also, cardiac output values were comparable in the two groups at baseline and had no significant changes after the follow-up period.

NT-proBNP plasma levels

Comparative analysis between the two groups, did not present statistically significant differences in the initial assessment of NT-proBNP plasma levels at rest and peak exercise conditions.

In the follow-up evaluation, there was a statistically significant decrease of NT-proBNP plasma levels at rest and peak exercise conditions in both groups. From baseline to follow-up in TG, NT-proBNP at rest decreased from 876 ± 406 to 443 ± 219 pg.ml⁻¹ ($p=0.007$), and in peak exercise it decreased from 998 ± 461 to 525 ± 268 pg.ml⁻¹ ($p=0.007$). Similarly in CG, NT-proBNP at rest decreased from 957 ± 540 to 461 ± 264 pg.ml⁻¹ ($p=0.007$), and in peak exercise it decreased from 1089 ± 618 to 547 ± 376 pg.ml⁻¹ ($p=0.007$).

There were no statistically significant changes in the observed NT-proBNP increases from rest to peak exercise, expressed as Δ NT-proBNP, comparing pre versus post-12-week evaluations, in either TG or CG (Table 4).

Discussion

Over the last decades several scientific works were published, which sought to assess the effects of the aerobic physical exercise on VR and the cardiac function of patients suffering from MI, who evolved with LV systolic dysfunction [7-10,13-16]. Many of these studies, considered classics and pioneers, continue to be cited in various scientific articles and are selected for composing meta-analyses, despite having been conducted at a time when blocking of neurohumoral activation after MI was not understood as the cornerstone of the treatment of ventricular dysfunction.

In contrast to most of those studies, almost all patients included in our study were in regular and optimized use of beta-blockers and inhibitors of ACEI [9,14].

Improvement of physical and cardiorespiratory fitness is an expression of the increase of VO_2peak that is a desirable adaptation for patients with MI and ventricular dysfunction engaged in aerobic training. It is considered the most important predictor of morbimortality, comparatively to other risk factors established for cardiovascular diseases, as showed in a study conducted by Myers et al [17].

Data of aerobic improvement found in this study are comparable to those described in literature, where percentage increases of VO_2 between 10 and 30% are reported [18]. In this present study, it was observed a percentage increase of VO_2peak of 16% after applying moderate-intensity aerobic physical exercise.

The O_2 pulse bears a close relationship with LV cardiac output, being considered an additional parameter of systolic performance [19]. Giallauria et al [20] showed a significant improvement in O_2 pulse for a group of patients with recent MI enrolled in an exercise-based cardiac rehabilitation program. Regarding the data of this study, the ΔO_2

pulse indicates an improvement of the LV systolic performance during dynamic physical effort in the TG.

Among several papers from the literature, Giannuzzi et al [8] showed an increase in cardiac function and maintenance of chamber volumes. Kubo et al [9] observed an increase of chamber volumes, but maintenance of cardiac function with physical activity prescription around the third week after the event. Giallauria et al [21] showed both maintenance of cardiac chamber volumes and function.

According to Dubach et al [7], discrepancies among those several studies could be attributed to factors related to heterogeneity of samples, differences of training intensity, diversity of methodology used in the calculation of chamber volume measurements and ventricular function in VR assessment, or even a combination of these factors.

In order to maximize the accuracy in chamber volume measurements, ventricular mass and estimation of cardiac function, in our study a magnetic resonance imaging study was carried out, which provides higher accuracy compared to other imaging methods. This selected methodology reduces the need for sample size for intervention studies, in addition to providing reliable assessment for individual cases [22-24].

In the present study, we observed the maintenance of the chamber volumes and of the LV function with the aerobic training of moderate intensity. Fagard [25] postulates that the intermittent volume overload, promoted by aerobic exercise training, can lead to propitiate the appearance of eccentric ventricular hypertrophy. This effect could explain the absence of decrease of the chamber volumes in the TG, notably of the EDV, in comparison with the decrease observed in the CG.

The ratio of LV mass to end-diastolic volume (LV mass/EDV) is closely related to the relative wall thickness. It is a parameter that can be used to define the patterns of LV

remodeling and geometry. An increase of LV mass/EDV indicates the development of concentric geometry [26]. Verma et al [27] showed that LV concentric geometry was associated with increased risk of cardiovascular adverse events in post-MI patients. In our study, the behavior of the LV mass/EDV suggests that aerobic exercise training has a protective effect over the spontaneous process of LV concentric remodeling exhibited by the CG as compared to the TG.

It is known that plasma levels of natriuretic peptides increase after MI, and several authors have studied the impact of aerobic training in type B Natriuretic Peptide (BNP) secretion in an after-MI context. Yamamoto et al [16] and Wisløff et al [10] did not observed changes of BNP and proBNP plasma levels, after aerobic training of moderate intensity. Giallauria et al [21,28] showed a decrease of NT-proBNP circulating levels after three months of moderate-intensity aerobic training, in patients with ventricular dysfunction after MI.

Our data show that moderate-intensity aerobic training does not interfere with the natural course of NT-proBNP plasma level decrease, which usually occurs in the context of MI, associated to VR, as reported by Nagaya et al [29].

Study limitations

It was established a rigid inclusion criteria for the study of patients in the post-MI context, what reflected in a relatively small sample; however, it also resulted in a homogeneous sample, related to the age, anthropometric characteristics, modality and topography of MI, as well as the time elapsed between MI and the inclusion in the study.

Patients were included between the 5th and 24th weeks after MI, and the aerobic training period was 12 weeks. In recent meta-analysis, Haykowsky et al [30] suggested largest benefits in aerobic training programs with early onset and prolonged duration.

Finally, in our study we did not assess the presence of myocardial viability in the infarct area. Its presence might represent an important determinant of the results of physical training.

Conclusions

Aerobic exercise training seems to have a protective effect over the spontaneous process of LV concentric remodeling in the context of post-myocardial infarction patients, and it promotes an improvement of the LV systolic performance during dynamic physical effort, without triggering adverse neurohumoral activation.

References

- [1] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-582.
- [2] Sutto MGSJ, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: Pathophysiology and Therapy. *Circulation* 2000;101:2981-2988.
- [3] Chareonthaitawee P, Christian TF, Hirose K, Gibbons RJ, Rumberger JA. Relation of initial infarct size to extent of left ventricular remodeling in the year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:567-573.
- [4] Middlekauff HR, Mark AL. The treatment of heart failure: the role of neurohumoral activation. *Intern Med* 1998; 37(2):112-122.
- [5] Packer, M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(1):248-254.
- [6] Antonopoulos GV, Lau J, Konstam MA, Udelson JE. Are drug-induced changes in left ventricular ejection fraction or volumes adequate surrogates for long-term natural history outcomes in heart failure? *Circulation* 1999;100:1296.
- [7] Dubach P, Myers J, Dziekan G, et al. Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction: application of magnetic resonance imaging. *Circulation* 1997;95:2060-2067.
- [8] Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Gattone M, Giordano A, Tavazzi L. For the ELVD Study Group. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:1790-1797.
- [9] Kubo N, Ohmura N, Nakada I, et al. Exercise at ventilatory threshold aggravates left ventricular remodeling in patients with extensive anterior acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;147:113-120.

- [10] Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic Interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007;115:3086-3094.
- [11] Boomsma F, Van Den Meiracker AH. Plasma A - and B – Type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovascular Research* 2001;51:442-449.
- [12] Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, et al. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973;33:236-243.
- [13] Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: Importance of regional left ventricular function and tomography. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:362-372.
- [14] Jette M, Heller R, Landry F, Blümchen G. Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1991;84:1561-1567.
- [15] Giannuzzi P, Tavazzi L, Temporelli PL, et al. Long-term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction: results of the Exercise in Anterior Myocardial Infarction (EAMI) trial. EAMI Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1821-1829.
- [16] Yamamoto A, Tanabe K, Yokoyama Y, Itoh H, Murayama M. Influence of aerobic exercise training on brain natriuretic peptide secretion in patients in the chronic phase of myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1998;62: 658-664.
- [17] Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793 - 801.
- [18] Valkeinen H, Aaltonen S, Kujala UM. Effects of exercise training on oxygen uptake in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20(4):545-555.
- [19] ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(2):211- 277.

- [20] Giallauria F, Acampa W, Ricci F, et al. Effects of exercise training started within 2 weeks after acute myocardial infarction on myocardial perfusion and left ventricular function: a gated SPECT imaging study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(6):1410-1419.
- [21] Giallauria F, De Lorenzo A, Pilerici F, et al. Reduction of N terminal-pro-brain (B-type) natriuretic peptide levels with exercise-based cardiac rehabilitation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13(4):625-632.
- [22] Buser PT, Auffermann W, Holt WW, et al. Noninvasive evaluation of global left ventricular function with use of cine nuclear magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1294-1300.
- [23] Cowan BR, Young AA. Regional analysis of left ventricular motion after myocardial infarction. *Proc Int Soc Magn Reson* 1998;2:884.
- [24] Pennel DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004;25:1940-1965.
- [25] Fagard R. Athlete's heart. *Heart* 2003;89: 1455-1461.
- [26] Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1733-1740.
- [27] Verma A, Meris A, Skali H, et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Mass and Geometry Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol Img* 2008;1:582–591.
- [28] Giallauria F, Cirillo P, Lucci R, et al. Left ventricular remodelling in patients with moderate systolic dysfunction after myocardial infarction: favourable effects of exercise training and predictive role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:113-118.
- [29] Nagaya N, Goto Y, Nishikimi T, et al. Sustained elevation of plasma brain natriuretic peptide levels associated with progressive ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *Clin Sci* 1999;96(2):129-136.

[30] Haykowsky M, Scott J, Esch B, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials* 2011, 12:92.

Table legends

Table 1 – Baseline characteristics, coronary artery reperfusion strategy and medications in use by patients

Data are expressed as means $\pm$ SD or number of patients. * *Mann-Whitney's test*, significance level of 5% ($p < 0.05$). BMI indicates body mass index; MI, myocardial infarction; FT, fibrinolytic therapy; primary PCI, primary percutaneous coronary intervention; CT, clinical treatment, no reperfusion therapy; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers.

Table 2 – Cardiopulmonary exercise testing parameters

Data are expressed as means $\pm$ SD. * *Wilcoxon's rank sum test*, significance level of 5% ($p < 0.05$). VO_2 indicates oxygen uptake; AT, ventilatory anaerobic threshold; VE, minute ventilation; ΔO_2 pulse, increase of O_2 pulse from rest to peak; RER, respiratory exchange ratio; HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; RPP, rate-pressure product.

Table 3 – Cardiac magnetic resonance parameters

Data are expressed as means $\pm$ SD. * *Wilcoxon's rank sum test*, significance level of 5% ($p < 0.05$). LVEDV indicates LV end-diastolic volume; LVESV, LV end-systolic volume; LVEF, LV ejection fraction; LVSV, LV stroke volume; LVCO, LV cardiac output.

Table 4 – Values of NT-proBNP plasma levels at rest and peak exercise conditions

Data are expressed as means $\pm$ SD. * *Wilcoxon's rank sum test*, significance level of 5% ($p < 0.05$). $\Delta\text{NT-proBNP}$ indicates increase of NT-proBNP from rest to peak.

Figure legends

Figure1 – Analysis of ΔO_2 pulse response between training and control groups before and after the interventions.

Figure2 – Analysis of the LV mass/EDV ratio between the training and control groups before and after the interventions.

Table 1

	Training group (N=8)	Control group (N=8)	*
Gender (M/F)	7/1	6/2	-
Age (y)	54.1±12	55.1±9	p=0.63
Weight (Kg)	77.0±11	75.8±13	p=0.72
BMI (Kg/m ²)	27.2±5	28.8±5	p=0.52
MI Time (days)	74±27	102±44	p=0.27
Treatment in acute phase			
FT	3/8	4/8	
Primary PCI	2/8	0/8	
CT	3/8	4/8	
Medication during protocol			
ACEI/ARB	8/8	7/8	
β-blockers	8/8	8/8	
Antiplatelet	8/8	8/8	
Statins	8/8	8/8	

Table 2

	Training group (N=8)			Control group (N=8)		
	Baseline	Follow-Up	*	Baseline	Follow-Up	*
VO₂ peak (ml.kg⁻¹.min⁻¹)	19.3±4.0	22.4±4.5	P=0.007	18.9±4.8	17.6±5.1	p=0.15
VO₂ AT (ml.kg⁻¹.min⁻¹)	11.6±1.9	13.2±2.6	p=0.01	13.6±2.8	12.1±3.4	p=0.05
VE (L.min⁻¹)	63.5±11.5	71.2±12.1	p=0.06	59.2±18.1	50.5±17.4	p=0.03
O₂ pulse at rest (ml.systole⁻¹)	4.8±1.5	4.4 ±0.9	p=0.74	4.5±1.2	4.1±0.8	p=0.46
O₂ pulse peak (ml.systole⁻¹)	11.3±1.0	12.4±1.9	p=0,07	11.5±3.1	11.1±3.1	p=0.29
ΔO₂ pulse	6.4±1.2	8.1±1.7	p=0.01	7.0±2.3	6.9±3.0	p>0.99
RER	1.14±0.07	1.19±0.08	p=0.01	1.07±0.08	1.08±0.09	p=0.64
HR at rest (bpm)	64.2±13.0	64.1±8.5	p=0.84	66.3±13.4	66.6±6.8	p=0.94
HR peak (bpm)	134.5±12.1	132.0±19.3	p>0.99	128.7±23.9	127.3±25.4	p=0.54
SBP peak(mmHg)	150.6±22.1	148.1±15.3	p=0.74	156.2±20.1	153.1±8.40	p=0.68
RPP (bpm.mmHg⁻¹)	20411±4357	19854±4464	p=0.74	20159±4475	19413±3394	p=0.64

Table 3

	Training group (N=8)			Control group (N=8)		
	Baseline	Follow-Up	*	Baseline	Follow-Up	*
LVEDV (ml)	156.7±47.3	145.4±42.0	p=0.57	168.6±31.6	157.6±31.9	p=0.03
LVESV (ml)	93.7±33.8	84.3±35.4	p=0.64	102.0±29.7	96.5±35.5	p=0.54
LVEF (%)	40.7±5.6	43.5±6.7	p=0.38	40.8±7.6	40.6±13.7	p=0.94
LVSV (ml)	62.8±16.3	61.0±9.0	p=0.74	66.5±12.9	62.2±16.6	p=0.19
LVCO (l.min ⁻¹)	4.0±1.1	3.9±0.9	p=0.68	4.3±0.7	4.1±1.1	p=0.25
LV mass (g)	132.5±36.3	136.9±36.1	p=0.74	121.7±30.4	146.2±27.5	p=0.007
LV mass/EDV (g.ml ⁻¹)	0.89±0.33	0.96±0.26	p=0.54	0.72±0.19	0.96±0.30	p=0.007

Table 4

	Training group (N=8)			Control group (N=8)		
	Baseline	Follow-Up	*	Baseline	Follow-Up	*
NT-proBNP at rest (pg.ml ⁻¹)	876±406	443±219	p=0.007	957±540	461±264	p=0.007
NT-proBNP peak (pg.ml ⁻¹)	998±461	525±268	p=0.007	1089±618	547±376	p=0.007
ΔNT-proBNP	122±73	82±57	p=0,14	132±91	86±116	p=0.07

FIGURE 1

FIGURE 2