UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Controle neurovascular do fluxo sanguíneo muscular e da atividade nervosa simpática durante o exercício em pacientes após síndrome isquêmica miocárdica instável com polimorfismos do receptor β_2 -adrenérgico Gln27Glu

LARISSA FERREIRA DOS SANTOS

SÃO PAULO

2014

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Controle neurovascular do fluxo sanguíneo muscular e da atividade nervosa simpática durante o exercício em pacientes após síndrome isquêmica miocárdica instável com polimorfismos do receptor β_2 -adrenérgico Gln27Glu

LARISSA FERREIRA DOS SANTOS

SÃO PAULO

2014

LARISSA FERREIRA DOS SANTOS

Controle neurovascular do fluxo sanguíneo muscular e da atividade nervosa simpática durante o exercício em pacientes após síndrome isquêmica miocárdica instável com polimorfismos do receptor β_2 -adrenérgico Gln27Glu

Dissertação apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de Concentração:
Biodinâmica do Movimento Humano

Orientadora:
Profª. Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon

SÃO PAULO

2014

Catálogo da Publicação
Serviço de Biblioteca
Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Santos, Larissa Ferreira dos

Controle neurovascular do fluxo sanguíneo muscular e da atividade nervosa simpática durante o exercício em pacientes após síndrome isquêmica miocárdica instável com polimorfismos do receptor β_2 -adrenérgico Gln27Glu / Larissa Ferreira dos Santos. – São Paulo :[s.n.], 2014.

98p.

Dissertação (Mestrado) - Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon.

1. Fisiologia do exercício 2. Adrenérgicos 3. Polimorfismos
4. Exercício I. Título.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: SANTOS, Larissa Ferreira dos

Título: Controle neurovascular do fluxo sanguíneo muscular e da atividade nervosa simpática durante o exercício em pacientes após síndrome isquêmica miocárdica instável com polimorfismos do receptor β_2 -adrenérgico Gln27Glu

Dissertação apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Esta dissertação é dedicada aos meus amados pais, **Mário José e Geny**, aos meus queridos irmãos, **Karina, Bruno e Igor** e aos meus lindos sobrinhos, **Maria Luiza, Lorena e João Pedro**. Obrigada por fazerem parte da minha vida e me apoiarem com tanto amor e carinho em todas as etapas da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha orientadora, Professora Doutora (“Mestra”, “Mãe”, “Conselheira”) ***Maria Urbana Pinto Brandão Rondon***, por todo respeito e carinho nestes anos de convivência, e acima de tudo, por dividir comigo o seu conhecimento acadêmico-científico, que é imenso. Muito obrigada por todos os ensinamentos!

À Professora Doutora ***Ivani Credidio Trombetta***, pela sua generosidade e carinho desde o aprimoramento no InCor aos anos que seguiram no Mestrado.

Ao Professor Doutor ***Carlos Eduardo Negrão*** pela sua ética profissional, revisões de trabalhos e por ter aberto as portas para que eu pudesse desenvolver meu trabalho em colaboração com a Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor. Obrigada!

Às Médicas da Unidade de Reabilitação e Fisiologia do Exercício, ***Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves, Ana Maria Fonseca Wanderley Braga e Patrícia de Oliveira***, obrigada pela atenção e cuidado com os pacientes!

Ao Professor Doutor (“02”, “Mestre 2”) ***Daniel Godoy Martinez***, por toda a sua paciência em me orientar e ajudar desde a época do aprimoramento e por proporcionar muitos momentos de risadas. Você é o cara! Admiro muito! Obrigada!

Ao Professor Doutor (“03”, “Mestre 3”) ***Edgar Toschi Dias***, por seu companheirismo no trabalho e sua dedicação. Bate papos e conversas sérias. Admiro muito a pessoa que você é. Obrigada pela força sempre!

Ao ***Carlos Alcino Nascimento Filho*** e à ***Graziela Amaro***, por compartilharem o dia a dia no laboratório LACAC (não poderia faltar aqui, rs!) e pelas conversas divertidas e cafezinhos. Estamos juntos and WE ARE THE NEW GENERATION!

Ao Professor Doutor **Igor Lucas Gomes dos Santos** e ao Professor Mestre **Felipe Xerez Cêpeda**, meus amigos e companheiros, de laboratório, de bar, de pagar as contas de casa, rsrs!!!!
Obrigada por tudo, pois com a convivência de vocês esses anos foram muito mais prazerosos!

Aos amigos que fiz no InCor, **Camila Paixão Jordão, Ana Sayegh, Francis Ribeiro, Sara Rodrigues, Thais Pavan**, obrigada por me acompanharem nesta jornada nada fácil, mas com certeza vocês suavizaram muito as coisas! THANKS A LOT!

Às Doutoradas e Doutorandas, **Ligia de Moraes Antunes Corrêa, Raphaela Vilar Ghoers-Miranda, Thais Simões Nobre, Adriana Sarmento, Denise Lobo, Patrícia Trevizan**, pelos conselhos, conversas, cafés e, sobretudo, carinho! Obrigada meninas!!!!

Ao Professor Mestre **Eduardo Rondon** e à secretária **Elaine Guth**, por tornarem meus dias na EEFE mais prazerosos e aconchegantes. Muito obrigada pela gentileza, sorrisos, risadas, partidas de tênis e os cafezinhos de sempre!

Aos **Professores de educação física, Nutricionistas, Psicólogas, Aprimorandos e Estagiários** da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício. Obrigada por ajudarem na execução do trabalho.

Às secretárias da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, **Mônica Marques, Sandra Sino e Mari Santos**, pelo respeito e trabalho durante esses anos de convivência.

À Pós-Graduação da EEFE, representada brilhantemente pela **Ilza, Mariana, Márcio e Paulo**, obrigada por me orientarem de forma paciente e calma ao longo dos anos do Mestrado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP**), pelo apoio financeiro.

À Universidade de São Paulo (**USP**) e, em especial, à **EEFEUSP** e ao Instituto do Coração (**InCor**) do HCFMUSP que possibilitaram a realização do meu trabalho de Mestrado.

Especialmente, aos **Voluntários** que participaram da pesquisa. Sem vocês este trabalho não seria realizado. Muitíssimo Obrigada!

“Cada um de nós compõe a sua história

Cada ser em si

Carrega o dom de ser capaz

E ser feliz...”

[Almir Sater]

LISTA DE ABREVIATURAS

ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
AT	Angiotensina
CVA	Condutância vascular do antebraço
CVM	Contração voluntária máxima
DCV	Doença cardiovascular
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FSM	Fluxo sanguíneo muscular
HRM	<i>High Resolution Melting</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IMC	Índice de massa corporal
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
SIMI	Síndrome isquêmica miocárdica instável
TF	Treinamento físico
VO ₂ pico	Consumo de oxigênio no pico do exercício
β ₂ -adrenérgico	beta ₂ -adrenérgico
χ ²	Teste Qui-quadrado

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1. Gene, troca do nucleotídeo, posição do aminoácido e rs id..... 48

Tabela 2. Características físicas e funcionais dos pacientes com SIMI com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após evento isquêmico..... 53

Tabela 3. Características clínicas dos pacientes com SIMI com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após evento isquêmico..... 55

Tabela 4. Características hemodinâmicas e neurovasculares em repouso dos pacientes com SIMI com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após evento isquêmico..... 56

Tabela 5. Características hemodinâmicas durante o exercício dos pacientes com SIMI com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após evento isquêmico..... 57

Tabela 6. Características hemodinâmicas e neurovasculares em repouso dos pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, no período pré e pós-treinamento físico..... 64

Tabela 7. Características hemodinâmicas durante o exercício dos pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, no período pré e pós-treinamento físico 66

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1. Mecanismos pelos quais os receptores β_2 -adrenérgicos promovem relaxamento vascular.....	35
Figura 2. A internalização do receptor β_2 -adrenérgico.....	36
Figura 3. Receptor β_2 -adrenérgico e alguns polimorfismos relatados.....	38
Figura 4. Organograma de entrada e seguimento dos pacientes no estudo.....	43
Figura 5. Avaliação da atividade nervosa simpática por microneurografia.....	45
Figura 6. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular por pletismografia de oclusão venosa.....	46
Figura 7. Protocolo de genotipagem com a Curva de Melting para análise dos genótipos do polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico.....	49
Figura 8. Protocolos experimentais 1 e 2.....	51
Figura 9. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM), medida em disparos por minuto, durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico.....	58
Figura 10. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), medida em disparos por minuto, durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico.....	59
Figura 11. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico.....	60
Figura 12. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico.....	60

Figura 13. Fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico..... 61

Figura 14. Resposta (mudança absoluta) do fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico..... 61

Figura 15. Condutância vascular do antebraço (CVA) durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico..... 62

Figura 16. Resposta (mudança absoluta) da condutância vascular do antebraço (CVA) durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico..... 62

Figura 17. Consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico) avaliado 1 (pré) e 3 (pós) meses após o evento isquêmico em pacientes com SIMI com genótipos CC e CG+GG..... 63

Figura 18. Resultados individuais da pressão arterial média (PAM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 67

Figura 19. Resposta (mudança absoluta) da pressão arterial média (PAM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 67

Figura 20. Resultados individuais da pressão arterial média (PAM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 68

Figura 21. Resposta (mudança absoluta) da pressão arterial média (PAM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 68

Figura 22. Resposta (mudança absoluta) da pressão arterial média (PAM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, após treinamento físico de oito semanas..... 69

Figura 23. Resultados individuais da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), em disparos por minuto, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 70

Figura 24. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), em disparos por minuto, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 70

Figura 25. Resultados individuais da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 71

Figura 26. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 71

Figura 27. Resultados individuais da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), em disparos por minuto, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 72

Figura 28. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), em disparos por minuto, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 73

Figura 29. Resultados individuais da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 73

Figura 30. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 74

Figura 31. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), em disparos por minuto, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, após treinamento físico de oito semanas..... 75

Figura 32. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, após treinamento físico de oito semanas..... 75

Figura 33. Resultados individuais do fluxo sanguíneo muscular (FSM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 76

Figura 34. Resposta (mudança absoluta) do fluxo sanguíneo muscular (FSM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 77

Figura 35. Resultados individuais do fluxo sanguíneo muscular (FSM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 77

Figura 36. Resposta (mudança absoluta) do fluxo sanguíneo muscular (FSM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 78

Figura 37. Resposta (mudança absoluta) do fluxo sanguíneo muscular (FSM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, após treinamento físico de oito semanas..... 78

Figura 38. Resultados individuais da condutância vascular do antebraço (CVA) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 79

Figura 39. Resposta (mudança absoluta) da condutância vascular do antebraço (CVA) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 80

Figura 40. Resultados individuais da condutância vascular do antebraço (CVA) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 80

Figura 41. Resposta (mudança absoluta) da condutância vascular do antebraço (CVA) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós)..... 81

Figura 42. Resposta (mudança absoluta) da condutância vascular do antebraço (CVA) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, após treinamento físico de oito semanas.....82

RESUMO

Santos LF. Controle neurovascular do fluxo sanguíneo muscular e da atividade nervosa simpática durante o exercício em pacientes após síndrome isquêmica miocárdica instável com polimorfismos do receptor β_2 -adrenérgico Gln27Glu. 2015 98f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2014.

INTRODUÇÃO: A síndrome isquêmica miocárdica instável (SIMI) leva a importantes alterações neurovasculares, tais como à hiperativação simpática e a diminuição do fluxo sanguíneo muscular (FSM) tanto em repouso como durante manobras fisiológicas como o exercício. A presença de alguns polimorfismos na genética humana, como o dos receptores β_2 -adrenérgicos Gln27Glu, apresenta importante associação com a funcionalidade cardiovascular em indivíduos saudáveis. Contudo, não é conhecido se em pacientes com SIMI, a presença dos polimorfismos do receptor β_2 -adrenérgico leva a respostas neurovasculares distintas durante o exercício, e, ainda, se o treinamento físico poderá modificar essa resposta. **OBJETIVOS:** Estudar a influência do polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico Gln27Glu no controle neurovascular da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e do FSM em repouso e durante o exercício físico de preensão de mão, em pacientes com SIMI e, num segundo momento, avaliar o efeito do treinamento físico nas respostas neurovasculares durante o exercício nestes pacientes. **MÉTODOS:** Inicialmente, foram selecionados para o estudo, 78 pacientes com SIMI com fração de ejeção $\geq 45\%$, no momento da hospitalização. Um mês após o evento isquêmico, 61 pacientes retornaram para as avaliações iniciais. Os pacientes foram genotipados e posteriormente divididos em dois grupos de acordo com o polimorfismo Gln27Glu do receptor β_2 -adrenérgico: 1- Gln27Gln (CC, n=35) e 2- Gln27Glu+Glu27Glu (CG+GG, n=26). Destes, 29 pacientes concordaram em participar de um protocolo de treinamento físico por um período de 8 semanas, sendo que, 25 finalizaram o protocolo (CC, n=17; CG+GG, n=8). A avaliação do controle neurovascular foi realizada em repouso e durante o exercício físico de preensão de mãos em 30% da contração voluntária máxima. Foram avaliados a ANSM, medida pela técnica direta de microneurografia, o FSM, medido pelo método de pletismografia de oclusão venosa, a pressão arterial, medida pelo método oscilométrico indireto e a frequência cardíaca, pelo eletrocardiograma. Todas as avaliações foram realizadas nos pacientes um mês após o evento isquêmico e, para aqueles que participaram do protocolo de treinamento físico, foram repetidas

após 8 semanas de intervenção. RESULTADOS: Um mês após o evento isquêmico, a ANSM ($P=0,26$) e a pressão arterial média (PAM, $P=0,14$) de repouso foram semelhantes entre os grupos com genótipo CC e CG+GG. Entretanto, durante o exercício, a resposta da ANSM foi maior no grupo CC quando comparado com o grupo com CG+GG ($\Delta=11\pm2$ vs. 4 ± 2 disparos/100batimentos, $P=0,02$). Adicionalmente, a resposta de PAM foi maior no grupo CC quando comparado ao grupo CG+GG ($\Delta=24\pm2$ vs. 18 ± 2 mmHg, $P=0,04$). A resposta de condutância vascular no antebraço (CVA) durante o exercício foi semelhante entre ambos os grupos. Após treinamento físico a ANSM basal diminuiu no grupo com genótipo CC (63 ± 3 vs. 48 ± 5 disparos/100batimentos, $P<0,001$), mas não no grupo com genótipo CG+GG (70 ± 4 vs. 55 ± 5 disparos/100batimentos, $P=0,06$). De forma semelhante, durante o exercício, o treinamento físico diminuiu o nível ($P=0,007$) e a resposta da ANSM ($\Delta=12\pm2$ vs. 5 ± 2 disparos/100batimentos, $P=0,02$) no grupo com genótipo CC, mas não no grupo com genótipo CG+GG ($P=0,10$) e ($\Delta=7\pm3$ vs. 7 ± 3 disparos/100batimentos, $P=0,96$), respectivamente. O treinamento físico não modificou os níveis de PAM e CVA, durante o exercício, em ambos os grupos. Contudo, analisando-se o período pós-treinamento físico, o grupo CG+GG apresentou resposta de PAM menor ($P=0,01$) e CVA maior ($P=0,03$) durante o exercício quando comparado ao grupo CC. CONCLUSÃO: Pacientes com SIMI, portadores do genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico apresentam resposta aumentada da ANSM durante a manobra fisiológica de exercício, quando comparados aos pacientes com genótipo CG+GG. O treinamento físico reverte esta resposta exacerbada de ANSM nos pacientes com genótipo CC. Esses resultados sugerem um risco cardiovascular aumentado nos pacientes com SIMI com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico. Por outro lado, o treinamento físico deve ser fortemente recomendado para esses pacientes, sobretudo naqueles com o genótipo CC.

Palavras-chave: Síndrome isquêmica miocárdica instável, exercício, polimorfismo, receptor β_2 -adrenérgico, controle neurovascular.

ABSTRACT

Santos LF. Neurovascular control of forearm blood flow and sympathetic nerve activity during exercise in patients after acute coronary syndrome with polymorphisms of β 2-adrenergic receptor Gln27Glu. 2015. 98f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2014.

INTRODUCTION: Acute coronary syndrome (ACS) leads to important neurovascular abnormalities such as sympathetic hyperactivity and decreased forearm blood flow (FBF) at rest and during physiological maneuvers as exercise. The presence of some polymorphisms in human genetics, as the β 2-adrenoceptor Gln27Glu, presents a significant association with cardiovascular functionality in healthy subjects. However, it is not known whether in patients with ACS, the presence of polymorphisms of the β 2-adrenoceptor leads to distinct neurovascular responses during exercise, and if the exercise training can modify this response. **OBJECTIVES:** To study the influence of Gln27Glu β 2-adrenoceptor polymorphisms on neurovascular control of muscle sympathetic nerve activity (MSNA) and FBF at rest and during handgrip exercise, in patients with ACS; and to evaluate the effect of exercise training on neurovascular responses during exercise in these patients. **METHODS:** Initially, were selected 78 patients with ACS with ejection fraction $\geq 45\%$ at the time of hospitalization. One month after the ischemic event, 61 patients returned for the initial assessments. Patients were genotyped and then divided into two groups according to the Gln27Glu β 2-adrenoceptor polymorphisms: 1-Gln27Gln (CC, n=35) and 2-Gln27Glu + Glu27Glu (CG +GG, n=26). Of these, 29 patients agreed to participate in an exercise training protocol for a period of 8 weeks, but only 25 patients completed the protocol (CC, n=17; CG+GG, n=8). The evaluation of neurovascular control was performed at rest and during a handgrip exercise at 30% of the maximum voluntary contraction. We evaluated the MSNA, by the direct technique of microneurography, the FBF, by venous occlusion plethysmography technique, blood pressure (BP), by indirect oscillometric device and heart rate, by electrocardiogram. All evaluations were performed one month after the ischemic event and, for those patients subjected to the exercise training protocol the same evaluations were repeated after 8 weeks of intervention. **RESULTS:** One month after the ischemic event, the MSNA (P=0.26) and mean arterial pressure (MAP, P=0.14) at rest were similar between groups with

genotype CC and CG+GG. However, during exercise, the response of MSNA was higher in the CC group compared with the CG+GG group ($\Delta=11\pm2$ vs. 4 ± 2 bursts/100HB, $P=0.02$). In addition, BP response during exercise was higher in the CC group compared to the CG + GG group ($\Delta=24\pm2$ vs. 18 ± 2 mmHg, $P=0.04$). The forearm vascular conductance (FVC) response during exercise was similar in both groups. After exercise training, baseline MSNA decreased in the group with CC genotype (63 ± 3 vs. 48 ± 5 bursts/100HB, $P<0.001$) but not in the group with CG+GG genotypes (70 ± 4 vs. 55 ± 5 bursts/100HB, $P=0.06$). Similarly, exercise training decreases the level ($P=0.007$) and the response of MSNA ($\Delta=12\pm2$ vs. 5 ± 2 bursts/100HB, $P=0.02$) during exercise in the group with CC genotype but not in the CG+GG group ($P=0.10$) and ($\Delta=7\pm3$ vs. 7 ± 3 bursts/100HB, $P=0.96$), respectively. Exercise training did not change the levels of MAP and FVC, during exercise in both groups. However, in the post exercise training period, the CG+GG group had lower MAP response ($P=0.01$) and higher FVC ($P=0.03$) during exercise compared to the CC group. CONCLUSION: Patients with ACS, carrying the CC genotype of the β_2 -adrenoceptor have increased MSNA response during physiological maneuver as exercise when compared with patients carrying the CG+GG genotype. Exercise training reverses this exacerbated response of MSNA in patients with CC genotype. These results suggest an increased cardiovascular risk in patients with ACS with CC genotype of the β_2 -adrenoceptor. Furthermore, exercise training should be strongly recommended for patients with ACS, especially for those with the CC genotype.

Keywords: acute coronary syndrome, exercise, polymorphism, β_2 -adrenergic receptor, neurovascular control.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	23
2. OBJETIVO.....	27
2.1 Objetivo primário.....	27
2.2 Objetivo secundário.....	27
3. HIPÓTESE.....	28
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	29
4.1 Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável	29
4.2 Disfunção neurovascular em pacientes com SIMI	30
4.3 Controle neurovascular em repouso e durante o exercício.....	31
4.4 Receptores β_2 -adrenérgicos	33
4.5 Receptores β_2 -adrenérgicos e controle neurovascular	37
4.7 Polimorfismos do receptor β_2 -adrenérgico e controle neurovascular.....	38
4.8 Treinamento físico e controle neurovascular	40
5. MÉTODOS.....	42
5.1 Sujeitos.....	42
5.2 Critérios de inclusão.....	43
5.3 Critérios de exclusão.....	44
5.4 Critérios para diagnóstico da síndrome isquêmica miocárdica instável.....	44
5.5 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular	44
5.6 Avaliação do Fluxo Sanguíneo Muscular	45
5.7 Avaliação da pressão arterial basal.....	46
5.8 Avaliação da pressão arterial durante o exercício.....	46
5.9 Avaliação da frequência cardíaca	47
5.10 Avaliação da capacidade cardiorrespiratória	47
5.11 Genotipagem	47
5.11.1 Extração do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e Amplificação por Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)	47
5.11.2 High Resolution Melting (HRM)	48
5.12 Protocolo de treinamento físico	49
5.13 Protocolo Experimental 1: Registro em repouso.....	50

5.14 Protocolo Experimental 2: Exercício isométrico	50
5.15 Análise Estatística	51
6. RESULTADOS	53
6.1 Avaliações iniciais um mês após o evento isquêmico nos pacientes com SIMI com polimorfismo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico	53
6.1.1 Características físicas, funcionais e clínicas um mês após o evento isquêmico	53
6.1.2 Características hemodinâmicas e neurovasculares em repouso, um mês após o evento isquêmico	56
6.1.3 Características hemodinâmicas e neurovasculares durante o exercício, um mês após o evento isquêmico	57
6.2 Efeito do treinamento físico na capacidade funcional	63
6.3 Efeito do treinamento físico no controle neurovascular em repouso.....	63
6.4 Efeito do treinamento físico no controle neurovascular durante o exercício	65
6.4.1 Características Hemodinâmicas durante o exercício pós treinamento físico.....	65
6.4.2 Características Neurovasculares durante o exercício pós treinamento físico.....	69
7. DISCUSSÃO.....	83
8. CONCLUSÃO	89
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90

1. INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis são a causa principal de mortalidade na grande maioria dos países e têm importante impacto na saúde pública, já que, o tratamento destas é de curso prolongado, onerando indivíduos, famílias e sistemas de saúde (WHO, 2011). Tem sido documentado, no entanto, que nas últimas duas décadas passou-se a observar uma diminuição expressiva na taxa de mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis, principalmente nos países com alta renda per capita (WHO, 2011). Contudo, apesar dessa diminuição, elas ainda continuam ocorrendo de forma bastante expressiva em todo o mundo.

Dentre as doenças crônicas não transmissíveis, a doença cardiovascular, o câncer, o diabetes mellitus e a doença respiratória são as de maior prevalência. Nos Estados Unidos da América só no ano de 2009, 83,6 milhões de pessoas foram diagnosticadas com algum tipo de doença cardiovascular. No Brasil este quadro não é diferente. Dados da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010) revelaram que no ano de 2010 as doenças crônicas não transmissíveis foram responsáveis por 73,9% dos óbitos no país, sendo que, ocorreram 325.956 mortes por doença cardiovascular, o que equivale a 31,2% do total de mortes por doenças crônicas não transmissíveis. Em relação à doença isquêmica do coração, esta diminuiu em torno de 40% nos últimos 20 anos, porém, para a população idosa (> 60 anos) no ano de 2010, esta foi a responsável por uma taxa de 404 mortes por 100 mil habitantes (BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A síndrome isquêmica miocárdica instável (SIMI) é caracterizada por dor torácica aguda, de duração e intensidade variáveis, sendo que, assim que o paciente dá entrada na emergência de um hospital, esta pode ser diagnosticada a partir de aspectos de história e exame físico, parâmetros eletrocardiográficos e da dosagem de marcadores séricos de necrose miocárdica (MEHTA E EAGLE, 2000). A SIMI é caracterizada por um quadro agudo de Angina Instável ou IAM sem supradesnivelamento do segmento ST ou, ainda, IAM com supradesnivelamento do segmento ST (AMERICAN COLLEGE OF EMERGENCY PHYSICIANS, 1995).

Dentre as alterações fisiopatológicas decorrentes da SIMI, tem sido documentado que esta síndrome, principalmente o IAM, provoca importantes alterações no controle autonômico do indivíduo (ROSENWINKEL *et al.*, 2001; GRAHAM *et al.*, 2002). Estas

disfunções autonômicas têm implicações clínicas, já que, tanto o aumento nos níveis de atividade nervosa simpática (GRAHAM *et al.*, 2002; MARTINEZ *et al.*, 2011) quanto a disfunção barorreflexa presente nesses pacientes (LA ROVERE *et al.*, 1988; MARTINEZ *et al.*, 2011) estão diretamente relacionados a um pior prognóstico (LA ROVERE *et al.*, 1988; BARRETTO *et al.*, 2009) e conseqüentemente, contribuem para a elevação da taxa de mortalidade por essa síndrome.

E de fato, Graham et al. (GRAHAM *et al.*, 2002) observaram que em pacientes com infarto do miocárdio, a exacerbação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) estava presente desde a fase aguda do infarto, isto é, de dois a quatro dias após admissão no hospital e permanecia elevada seis meses após o evento isquêmico. Ainda, mais recentemente, Martinez et al. (MARTINEZ *et al.*, 2011) observaram que não só a ANSM estava aumentada após o infarto agudo do miocárdio mas, também, o controle barorreflexo da frequência cardíaca e da atividade nervosa simpática se encontrava diminuído nessa fase. E que, essas disfunções autonômicas estavam presentes mesmo seis meses após o infarto agudo do miocárdio.

Essa disfunção autonômica tem impacto clínico para o paciente com doença cardiovascular. Barreto et al. (BARRETTO *et al.*, 2009) demonstraram que o nível de atividade nervosa simpática muscular maior que 49 disparos por minuto predispõe o paciente com insuficiência cardíaca a maior taxa de mortalidade em um ano de seguimento quando comparados aos pacientes com níveis mais baixos de ativação simpática muscular. Ainda, La Rovere et al. (LA ROVERE *et al.*, 1988) observaram que quanto menor a sensibilidade barorreflexa arterial, menor é a sobrevida de pacientes após infarto do miocárdio.

Adicionalmente, essa disfunção autonômica observada nos pacientes com infarto do miocárdio está presente não só em repouso, mas, também, durante situações fisiológicas como o exercício. De fato, Martinez et al. (KOBILKA *et al.*, 1987) mostram que pacientes com infarto do miocárdio têm controle neurovascular prejudicado durante o exercício. Isto é, durante essa manobra fisiológica, pacientes com infarto do miocárdio apresentam maiores níveis de atividade nervosa simpática muscular e resposta vasodilatadora diminuída em relação aos indivíduos controle saudáveis, mesmo estando os pacientes com o uso otimizado da medicação.

Contudo, embora o controle neurovascular durante o exercício esteja prejudicado nos pacientes com infarto do miocárdio, observamos uma variabilidade na resposta de fluxo e atividade nervosa simpática muscular desses pacientes. Assim, uma abordagem interessante na

interpretação dessas respostas pode estar relacionada à genética humana, já que tem sido demonstrado que a presença de determinados polimorfismos parece estar associada a diferentes respostas morfofuncionais.

Nesse sentido, os polimorfismos presentes no receptor β_2 -adrenérgico, localizados no cromossomo 5q31-32 (KOBILKA *et al.*, 1987), são de grande interesse, pois estão envolvidos na regulação vascular, contratilidade miocárdica e modulação do tônus da musculatura lisa dos brônquios (BRODDE e LEINEWEBER, 2005).

Estes polimorfismos vêm sendo estudados desde a década de 80 e já foram identificados vários tipos diferentes neste receptor (REIHS AUS *et al.*, 1993). Contudo, o polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico (Gln27Glu; C79G) encontrado na posição 318 do gene, referente à posição 27 do aminoácido, em que ocorre a troca de um único nucleotídeo na posição 79 [C (citosina) por G (guanina)], configura um polimorfismo de grande importância e tem a nossa atenção neste estudo, pois está envolvido na regulação neurovascular do indivíduo.

Sendo assim, Trombetta *et al.* (TROMBETTA *et al.*, 2005) observaram que a presença do genótipo homozigoto GG (Glu, ácido glutâmico) do receptor β_2 -adrenérgico estava associada a maior vasodilatação durante o exercício em mulheres. E que, a infusão intra-arterial de propranolol, um β -bloqueador não seletivo, praticamente aboliu a resposta vasodilatadora durante a manobra fisiológica de exercício nestas mulheres. Corroborando esses dados, Gowdak *et al.* (GOWDAK *et al.*, 2010) verificaram que indivíduos saudáveis portadores do genótipo homozigoto GG do receptor β_2 -adrenérgico também apresentavam resposta vasodilatadora muscular aumentada durante o exercício isométrico a 30% da contração voluntária máxima quando comparados aos indivíduos portadores do genótipo homozigoto CC. Esses pesquisadores observaram, ainda, que quando os indivíduos com genótipo GG eram submetidos a uma ingesta aguda de gordura, a resposta vasodilatadora diminuiu durante o exercício isométrico, o que não era observado nos indivíduos portadores do genótipo CC.

Foi demonstrado que em homens saudáveis portadores do alelo C do receptor β_2 -adrenérgico apresentam maior nível de atividade nervosa simpática muscular quando comparados aos homens portadores do genótipo homozigoto GG (TANK, J. *et al.*, 2011). E, interessante, alguns autores (SCHURKS *et al.*, 2009; YILMAZ *et al.*, 2009) demonstraram que a distribuição do genótipo homozigoto CC (Gln, glutamina) é mais frequente em pacientes com infarto do miocárdio que em sujeitos controle saudáveis.

Assim, a partir destas evidências, podemos imaginar que nos pacientes com SIMI, os quais têm controle neurovascular prejudicado não só em repouso, mas também durante o exercício, aqueles portadores do alelo G do receptor β_2 -adrenérgico poderiam apresentar uma resposta da atividade nervosa simpática muscular menor e uma resposta vasodilatadora mais preservada durante o exercício quando comparados aos pacientes portadores do alelo C.

Por outro lado, o treinamento físico é uma das condutas não farmacológicas mais importantes para a prevenção e tratamento complementar das doenças cardiovasculares, já que, tem sido bem estabelecido que ele promove importantes adaptações autonômicas e hemodinâmicas, dentre elas, diminuindo a atividade nervosa simpática (LA ROVERE *et al.*, 1988; LEITCH *et al.*, 1997; ROVEDA *et al.*, 2003; FRAGA *et al.*, 2007; LATERZA *et al.*, 2007; MARTINEZ *et al.*, 2013) e aumentando o fluxo sanguíneo periférico e a resposta vasodilatadora (HAMBRECHT *et al.*, 2000; ANTUNES-CORREA *et al.*, 2010; ANTUNES-CORREA *et al.*, 2011; SOARES-MIRANDA *et al.*, 2011) em pacientes com doença cardiovascular.

Porém, ainda não está claro se existe de fato uma interação entre a presença do polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico no códon 27 com as respostas neurovasculares durante o exercício em pacientes com SIMI, bem como, o efeito do treinamento físico nas respostas neurovasculares durante o exercício na presença do polimorfismo no receptor β_2 -adrenérgico.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo primário

Estudar a influência do polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico Gln27Glu no controle neurovascular da atividade nervosa simpática e do fluxo sanguíneo muscular em repouso e durante o exercício físico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar o efeito do treinamento físico no controle neurovascular da atividade nervosa simpática muscular e do fluxo sanguíneo muscular em repouso e durante o exercício físico, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável, portadores do polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico Gln27Glu.

3. HIPÓTESE

Testaremos as hipóteses de que em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável:

- 1) Os portadores do alelo G (Glu27) do receptor β_2 -adrenérgico apresentarão menor atividade nervosa simpática muscular e maior resposta vasodilatadora durante o exercício quando comparados aos pacientes portadores do alelo C (Gln27) do receptor β_2 -adrenérgico.
- 2) Após o treinamento físico, os pacientes portadores do alelo C (Gln27) do receptor β_2 -adrenérgico diminuirão os níveis de atividade nervosa simpática e aumentarão o fluxo sanguíneo muscular em repouso e durante o exercício físico de forma mais expressiva que nos pacientes portadores do alelo G (Glu27) do receptor β_2 -adrenérgico.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável

A doença cardiovascular (DCV) atinge, aproximadamente, um terço da população mundial. Nos Estados Unidos, estimou-se que no ano de 2009, 83,6 milhões de pessoas tinham algum tipo de DCV. Projeções para 2030 indicam que 40,8% da população americana terá algum tipo de DCV e os custos com a doença deverão aumentar de 320 para 818 bilhões de dólares, um aumento de 52% nos gastos comparado com o que foi gasto no ano de 2009 (GO *et al.*, 2013). No Brasil, dados do Ministério da Saúde revelam que no ano de 2009 ocorreram 962.931 mortes em indivíduos acima de 30 anos. Nesse ano, a aterosclerose foi responsável por 193.309 mortes, seguido das neoplasias, responsável por 166.036 mortes e as doenças do aparelho respiratório, responsável por 106.927 mortes (MANSUR e FAVARATO, 2012). Já no ano de 2010, ocorreram 325.956 mortes por DCV, o que equivale a 31,2% do total de mortes por doenças crônicas não transmissíveis (Brasil. Ministério Da Saúde, 2010a). Desta forma, as Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis (SIMI), que compreendem o infarto agudo do miocárdio (IAM) e a angina instável, se destacam nesse cenário clínico atual, tornando-se importante a sua detecção e tratamento precoces ou, preferencialmente, sua prevenção.

O IAM se caracteriza pela perda de miócitos cardíacos (necrose) devido a uma isquemia prolongada. A isquemia caracteriza-se por um desequilíbrio de perfusão entre a oferta e a demanda do músculo cardíaco. Podemos identificar clinicamente uma isquemia pela história do paciente e também através de exames como o eletrocardiograma (ECG) e os exames laboratoriais de marcadores de necrose do miocárdio (níveis de CK-MB e Troponina I). Alguns sintomas isquêmicos comuns incluem dores no peito, epigástrica, braço e dor irradiando para mandíbula durante esforço ou até mesmo em repouso (ALPERT, THYGESEN *et al.*, 2000).

Sabe-se que a aterosclerose coronária é a responsável pela grande maioria dos infartos do miocárdio (ANTMAN e BRAUNWALD, 2008). Esta, por sua vez, é uma doença inflamatória crônica que leva à formação de placas de ateroma na camada íntima dos vasos sanguíneos, sendo que as formações dessas placas advêm do processo de injúria endotelial decorrente de diversos fatores, tais como a hipertensão arterial, o tabagismo, a diabetes mellitus, a obesidade, as dislipidemias, o sedentarismo entre outras (LIBBY, 2002; LIBBY e THEROUX,

2005). Se esta placa for instável, pode ocorrer ruptura, com posterior extravasamento do seu conteúdo para a corrente sanguínea levando à formação de trombo, que pode causar a obstrução total da passagem do fluxo sanguíneo, culminando, assim, no IAM. Contudo, se a placa for estável, ela não irá se romper, porém a sua progressão ao longo dos anos pode obstruir parcialmente o fluxo sanguíneo coronário provocando a angina instável, que é caracterizada por sintomas clínicos como “*angina pectoris*”, que se caracteriza por dor no peito (INSTITUTO DO CORAÇÃO, 2006; GUIDELINES, 2007).

Os critérios para diagnóstico da SIMI são: a) Na angina instável, presença de sintomas clínicos, sem alteração do segmento ST no ECG e sem elevação de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica; (b) No IAM sem supradesnivelamento do segmento ST, presença de sintomas clínicos, sem alteração do segmento ST no ECG e elevação de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica e; (c) No IAM com supradesnivelamento do segmento ST, presença de sintomas clínicos, alteração do segmento ST e elevação de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica (MEHTA e EAGLE, 2000).

4.2 Disfunção neurovascular em pacientes com SIMI

Várias alterações fisiopatológicas que advêm da SIMI, sobretudo o IAM, podem ser levantadas neste capítulo. A presença de disfunção autonômica, caracterizada por aumento da ANSM e alterações na sensibilidade barorreflexa estão entre os principais acometimentos, pois trazem repercussões clínicas negativas para o paciente e isto já está bem estabelecido na literatura (LA ROVERE *et al.*, 1988; ROSENWINKEL *et al.*, 2001; GRAHAM *et al.*, 2002).

O controle barorreflexo é um marcador importante de disfunção autonômica e está presente em pacientes com IAM (LA ROVERE *et al.*, 1988). De fato, estudo realizado por La Rovere *et al.* (LA ROVERE *et al.*, 1988), que avaliou o controle barorreflexo da frequência cardíaca em pacientes após IAM por meio da infusão intravenosa de fenilefrina, demonstrou que os pacientes que foram a óbito por doença cardiovascular em dois anos de seguimento, eram aqueles que apresentaram sensibilidade barorreflexa arterial diminuída um mês após o infarto do miocárdio.

A exacerbação da ANSM em pacientes com IAM estava presente desde a fase aguda do infarto, isto é, de dois a quatro dias após admissão no hospital e permanecia elevada seis

meses após o evento isquêmico Graham et al. (GRAHAM *et al.*, 2002). E, ainda mais recentemente, Martinez et al (MARTINEZ *et al.*, 2011) observaram que não só o controle barorreflexo da frequência cardíaca, mas também da atividade nervosa simpática, se encontra diminuído após o IAM, sendo mantidos alterados por pelo menos seis meses após o evento isquêmico.

Além disso, esses autores (MARTINEZ *et al.*, 2011) e outros (GRAHAM *et al.*, 2002) observaram que o estado de hiperativação simpática avaliado por meio da medida direta da atividade nervosa simpática muscular, encontrava-se aumentado logo após o infarto do miocárdio (nos primeiros 2 a 4 dias) e também permanecia elevado por um período prolongado.

E em um estudo com pacientes acometidos por insuficiência cardíaca, foi medido o nível de ANSM e verificou-se que aqueles pacientes que tinham ANSM maior que 49 disparos por minuto apresentaram maior taxa de mortalidade em um ano de seguimento quando comparados com pacientes que possuíam níveis menores de ANSM (BARRETTO *et al.*, 2009).

4.3 Controle neurovascular em repouso e durante o exercício

O controle neurovascular em repouso e as respostas autonômicas e hemodinâmicas ao exercício são orquestradas por interações de diversos mecanismos neurais centrais e periféricos, como a ativação da atividade nervosa simpática e o aumento do fluxo sanguíneo muscular em resposta a um estímulo de estresse ou exercício físico (FISHER, J. P, 2014; NOBREGA, A. C. *et al.*, 2014). Durante o exercício físico ocorre o aumento da atividade nervosa simpática que leva ao aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e do débito cardíaco, além de diminuir o fluxo sanguíneo da região visceral. Todas essas alterações, conjuntamente, levam ao aumento do fluxo sanguíneo na musculatura esquelética para a execução do exercício físico (MARK, A.L. *et al.*, 1985; SHEPHERD, J.T., 1987). Esse aumento da atividade simpática para o coração e os vasos sanguíneos durante o exercício se deve à ativação do comando central e de receptores (ergorreceptores) na musculatura esquelética ativa. Uma vez que o comando central parece ter um efeito relativo sobre a ativação da ANSM durante o exercício de preensão de mãos (VICTOR, R.G. *et al.*, 1989), a estimulação de aferências da musculatura esquelética (mecano e metaborreceptores) é um importante mecanismo de controle

das respostas neurovasculares durante esta manobra fisiológica (MITCHELL, J.H.,1985; SHEPHERD, J.T.,1987).

Em pacientes com doença cardiovascular, as alterações autonômicas e hemodinâmicas observadas em repouso também ocorrem durante o exercício físico (LEITCH, J. W. *et al*, 1997; ANTUNES-CORREA *et al.*, 2010; ANTUNES-CORREA *et al.*, 2011; SOARES-MIRANDA *et al.*, 2011).

No estudo de Martinez et al. (MARTINEZ, D.G *et al.*, 2013) foi demonstrado que pacientes após IAM têm controle neurovascular prejudicado durante o exercício. Foi realizada manobra fisiológica de exercício nos pacientes com IAM e estes apresentaram níveis elevados de ANSM e uma resposta vasodilatadora diminuída quando comparados a indivíduos saudáveis.

Em relação à resposta vasodilatadora durante o exercício ou estresse farmacológico, Ludmer et al. (LUDMER, P. L. *et al.*, 1986) demonstraram vasoconstrição paradoxal induzida pela infusão intra-arterial de acetilcolina, um potente vasodilatador que age aumentando a síntese de óxido nítrico no endotélio em pacientes com doença aterosclerótica. Hambrecht et al. (HAMBRECHT, R. *et al.*, 2000) observaram que em pacientes com doença arterial coronariana, o fluxo sanguíneo periférico e a resposta vasodilatadora durante a infusão intra-coronária de acetilcolina estavam diminuídos. Martinez et al. (MARTINEZ, D. G. *et al.*, 2013) demonstraram que durante uma manobra fisiológica de exercício de preensão de mãos realizada a 30% da contração voluntária máxima, a resposta vasodilatadora muscular estava praticamente abolida nos pacientes após infarto do miocárdio em relação aos indivíduos controle saudáveis.

Interessantemente, um dos possíveis mecanismos para explicar essa vasodilatação diminuída nos pacientes com doença cardiovascular, além da disfunção endotelial já documentada (GUTIERREZ, E. *et al.*, 2013), pode ser a presença da hiperatividade simpática observada durante o exercício nesses pacientes. Alves et al. (ALVES, M. J. *et al.*, 2007) demonstraram que a resposta vasodilatadora durante o exercício em pacientes com insuficiência cardíaca era significativamente aumentada após bloqueio farmacológico simpático, durante infusão intra-arterial de fentolamina, um bloqueador α -adrenérgico. Esses resultados sugerem, portanto, que a exacerbação simpática durante o exercício diminui, pelo menos em parte, a vasodilatação endotélio-dependente, em pacientes com doenças cardiovasculares.

4.4 Receptores β_2 -adrenérgicos

Os receptores β -adrenérgicos são alvos das catecolaminas, noradrenalina e adrenalina, e representam um componente importante para a manutenção da homeostase no sistema nervoso simpático (SMALL, K. M. *et al.*, 2003), controle cardiovascular, respiratório e metabólico (DIXON, R. A. *et al.*, 1986). Os receptores β -adrenérgicos são membros da superfamília de receptores de superfície celular com sete domínios transmembranários que realizam a sinalização via acoplamento com o nucleotídeo guanina ligado a proteínas (proteínas-G) (DIXON, R. A. *et al.*, 1987; SMALL, K. M. *et al.*, 2003). A sinalização intracelular provocada pela ativação dos receptores β -adrenérgicos acoplados a proteína-G, sinaliza para que a sua parte estimulatória (Gs) ative a adenilato ciclase, para que seja formado monofosfato de adenosina cíclica (AMPC). Esta, por sua vez, ativa a proteína kinase A, que desencadeará vários processos de sinalização intracelular (ROSENBAUM, D. M. *et al.*, 2009).

Já foram identificados quatro subtipos de receptores β -adrenérgicos (β_1 , β_2 , β_3 , e β_4). Os receptores β_1 estão distribuídos em vários órgãos e regiões do nosso corpo, com predomínio no coração, sendo um dos responsáveis pelo cronotropismo e inotropismo cardíacos. Já os receptores β_2 estão presentes no coração mas, em abundância, na musculatura lisa dos brônquios e na musculatura lisa vascular e têm como papel, promover o relaxamento dos brônquios e vasodilatação na musculatura lisa vascular. Os receptores β_3 estão presentes principalmente nas células adiposas e têm como função, a lipólise (ARCH, J. R. e KAUMANN, A.J., 1993), também atuam na liberação de leptina, um hormônio produzido pelo tecido adiposo branco, que tem como função, principalmente, o controle da ingestão alimentar (NONOGAKI, K., 2000). E, por último, o mais recente dos receptores β -adrenérgicos já identificados e classificados, o receptor que foi denominado β_4 , o qual não é declarado de fato uma nova classe de receptor, mas estabeleceu-se que este é um novo estado da proteína do receptor β_1 -adrenérgico (GRANNEMAN, J. G., 2001).

Em relação aos receptores β_2 -adrenérgicos, foco de interesse deste estudo, eles estão presentes em vários órgãos do corpo dos seres humanos. Eles são abundantemente expressos nas células musculares lisas dos brônquios. Além disso, eles também são expressos em miócitos cardíacos e nas células da musculatura lisa vascular.

Sabe-se que o gene que codifica esses receptores está localizado no cromossomo 5q31-q32 (KOBILKA, B. K. *et al.*, 1987). Este receptor consiste em um único éxon com 2015 nucleotídeos, que codifica 413 aminoácidos. Os receptores β_2 -adrenérgicos são membros da superfamília de receptores de superfície celular com sete domínios transmembranários que realizam a sinalização via acoplamento à proteína-G (SMALL, K.M. *et al.*, 2003). A sinalização intracelular provocada pela ativação dos receptores β_2 -adrenérgicos acoplados à proteína-G, sinaliza para que a sua parte estimulatória (G_{α}) ative a adenilato ciclase, para que seja formado monofosfato de adenosina cíclica (AMPc). Este, por sua vez, é um segundo mensageiro que ativará a proteína kinase A, que desencadeará o processo de regulação e ativação de várias proteínas celulares incluindo os canais de cálcio tipo-L. Os mecanismos pelos quais os receptores β_2 -adrenérgicos promovem liberação de óxido nítrico (NO) parecem envolver várias vias sinalizadoras, como a proteína kinase ativada por mitogênio (MEK), as p42/p44 proteínas kinase ativadas por mitogênio (MAPK) ou ERK1/2 e fosfatidilinositol 3 kinase (PI3K). A ativação dessas enzimas pelos receptores β_2 -adrenérgicos leva à ativação da sintase do NO endotelial (eNOS) presente na célula endotelial, que, por sua vez, vai ativar o aminoácido L-arginina, formando NO e L-citrulina. (FIGURA 1) (SILVA, A. & ZANESCO, A., 2010).

Figura 1. Mecanismos pelos quais os receptores β_2 -adrenérgicos promovem relaxamento vascular. A via clássica de ativação dos receptores beta-adrenérgicos é pela proteína-G. **(B)** ativação da enzima adenilil ciclase e formação de segundo mensageiro, monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que ativa a proteína kinase A. **(A)** ativação de várias proteínas que ativam a enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e resultam em formação de óxido nítrico (NO). **(C)** abertura dos canais de potássio, promovendo hiperpolarização da membrana, que por sua vez, promove fechamento dos canais de cálcio voltagem-dependente. β_2 -AR=receptores β_2 -adrenérgicos; KC=canais de potássio; CC=canais de cálcio voltagem-dependente (SILVA, A. & ZANESCO, A., 2010).

O NO tem papel de suma importância, pois atua no relaxamento das células musculares lisas dos vasos, assim permitindo a vasodilatação (MUNZEL, T. *et al.*, 2010; GUTIERREZ, E. *et al.*, 2013).

Por outro lado, tem sido documentado também na literatura que os receptores β_2 -adrenérgicos são passíveis de sofrer dessensibilização provocada pelo excesso do seu agonista (catecolaminas). Esta condição já foi demonstrada tanto em eritrócitos de sapos (CHUANG, D. M. 1981; STADEL, J. M. *et al.*, 1986) como em cultura de células de mamíferos (HARDEN, T. K. *et al.*, 1980; FREDERICH, R. C. *et al.*, 1983; PERKINS, J. P. *et al.*, 1984). Alternativamente, esses receptores também podem sofrer uma resposta deprimida (*down-regulation*) induzida por uma resposta agonista exagerada. E, tem sido documentado, ainda, que para recuperar um receptor que sofreu uma dessensibilização (internalização) não é necessária nova síntese

proteica, porém quando ocorre o processo de *down-regulation* (degradação de receptores), é necessário que ocorra nova síntese proteica (HERTEL, C. & PERKINS, J. P., 1984).

A ativação do receptor β_2 -adrenérgico também pode promover fosforilação pela proteína kinase acoplada à proteína- G, que por consequência levará ao acoplamento da β -arrestina (PIPPIG, S. *et al.*, 1993). A β -arrestina é uma proteína sinalizadora e regulatória que promove ativação de sinais extracelulares induzidos pelas kinases, evitando a ativação da proteína-G e promovendo internalização (dessensibilização) do receptor (ROSENBAUM, D. M.*et al.*, 2009), (Figura 2).

Figura 2. A internalização do receptor β_2 -adrenérgico. A presença das catecolaminas (CA) ativa o receptor β_2 -adrenérgico acoplado a proteína-G, sendo a Gs a proteína-G estimulatória da adenilil ciclase (AC) e a Gi inibitória desta via. A proteína β -arrestina (β -arr) quando ativada promove internalização do receptor β_2 -adrenérgico.

Interessantemente, já se tem conhecimento que alguns polimorfismos presentes nos receptores β_2 -adrenérgicos podem aumentar a suscetibilidade a esta condição de dessensibilização e/ou *down-regulation* devido a uma estimulação exacerbada do seu agonista (catecolaminas) (HARDEN, T. K., 1983; KIMURA, H. *et al.*, 1993)

4.5 Receptores β_2 -adrenérgicos e controle neurovascular

Este receptor tem sido vastamente estudado devido a sua importância na regulação do controle cardiovascular. Os receptores β_2 -adrenérgicos fazem parte do sistema nervoso simpático, pois são ativados pela presença das catecolaminas, principalmente a adrenalina. No coração eles auxiliam nas respostas cronotrópica e inotrópica cardíaca e na musculatura lisa vascular causam vasodilatação (LANDS, A. M. *et al.*, 1967).

A importância do receptor β_2 -adrenérgico na regulação neurovascular tem sido evidenciada pelo fato de que a presença de agonistas do receptor β_2 -adrenérgico, como por exemplo, o isoproterenol, provoca vasodilatação endotélio-independente através da ativação da adenilato ciclase e consequente produção de AMPc (GRAY, D. W. e MARSHALL, I. 1992; MAJMUDAR, N. G. *et al.*, 1999).

Por outro lado, a ativação β_2 -adrenérgica e a produção de AMPc pode estimular, também, a ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) em células endoteliais (Ferro, Queen *et al.*, 1999), conforme mencionado anteriormente, demonstrando o papel dos receptores β_2 -adrenérgicos na liberação de óxido nítrico NO no endotélio vascular (NETO, M. A. R. *et al.*, 2006).

De fato, a produção de NO é intensificada pela realização de exercício físico, que mobilizará maior volume de sangue, produzindo aumento da força de cisalhamento do sangue contra a parede do endotélio vascular, cujo processo é conhecido como “*shear stress*”. Assim, o exercício tem o seu papel importante na intensificação da produção de NO, resultando em maior vasodilatação e diminuição do estresse oxidativo (WHYTE, J. J. e LAUGHLIN, M. H., 2010).

Ressaltando a participação dos receptores β_2 -adrenérgicos na biodisponibilidade de NO, Davel *et al.* (DAVEL, A. P. *et al.*, 2012) demonstraram, em um elegante estudo em camundongos knockout para o receptor β_2 -adrenérgico, que houve aumento da expressão de NADPH-oxidase, o qual estava associado com a redução da biodisponibilidade de NO nas aortas torácicas desses animais e, quando utilizado apocinina, um inibidor do complexo NADPH-oxidase, esta resposta de estresse oxidativo foi normalizada.

Portanto, estes conhecimentos nos dão a dimensão da importância da presença da atividade do receptor β_2 -adrenérgico para a manutenção do controle neurovascular.

4.7 Polimorfismos do receptor β_2 -adrenérgico e controle neurovascular

O gene do receptor β_2 -adrenérgico tem sido ressequenciado em várias populações diferentes e mais de oitenta polimorfismos já foram identificados, sendo que um número de 45 polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) e 2 polimorfismos de inserção/deleção já foram validados em mais de um estudo (HAWKINS, G. A. *et al.*, 2006; ORTEGA, V. *et al.*, 2007). Dois destes polimorfismos por SNPs (Figura 3) codificados para mudanças, um deles no aminoácido na posição 16 (glicina para arginina, Gly16Arg; rs1042713; 46A>G) e o outro na posição 27 (glutamina para ácido glutâmico, Gln27Glu; rs1042714; 79C>G), são comuns e têm uma frequência do alelo menor (MAF) de 0,47 e 0,24, respectivamente.

Figura 3. Receptor β_2 -adrenérgico e alguns polimorfismos relatados (Adaptado de JOHNSON, M., 1998).

Lanfer et al. observaram que entre pacientes que receberam tratamento com betabloqueador após síndrome coronariana aguda, aqueles homozigotos tanto para Arg16 (AA) quanto Gln27 (CC) tinham maior risco de morte em um seguimento de 3 anos (taxa de

mortalidade de 20%) quando comparados com outros diplótipos (taxa de mortalidade de 6-11%) (LANFEAR, D. E. *et al.*, 2005).

Ainda, de forma interessante, vários estudos têm demonstrado que o polimorfismo Gln27Glu do β_2 -adrenérgico está associado ao risco de doença cardiovascular (HECKBERT, S. R. *et al.*, 2003; WALLERSTEDT, S. M. *et al.*, 2005). Por exemplo, (HECKBERT, S. R. *et al.*, 2003; SCHURKS, M. *et al.*, 2009; YILMAZ, A. *et al.*, 2009) demonstraram que indivíduos idosos, portadores do alelo G, apresentaram menor risco de evento coronariano quando comparados aos idosos portadores do alelo C. Yilmaz et al (YILMAZ, A. *et al.*, 2009) observaram que pacientes com infarto do miocárdio apresentavam frequência de distribuição do genótipo homozigoto CC maior que em sujeitos controle saudáveis. Já Wallerstedt et al (WALLERSTEDT, S. M. *et al.*, 2005), avaliaram a presença deste polimorfismo no risco de desenvolvimento de infarto do miocárdio em uma população hipertensa da Suíça. Esses autores mostraram que os indivíduos hipertensos homozigotos para o alelo C tinham níveis de pressão arterial sistólica maiores que os indivíduos homozigotos para o alelo G e heterozigotos CG. Corroborando com esses achados, foi verificado por outros autores que a presença do alelo G do polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico tem um efeito protetor contra o infarto do miocárdio em jovens com dislipidemia (SALA, G. *et al.*, 2001). Estudos mais recentes demonstraram que indivíduos portadores do genótipo GG do polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico têm relação direta com o fenótipo que caracteriza obesidade (DANIELEWICZ, *et al.* 2014; ZHANG, *et al.* 2014)

Em relação à ativação simpática, Tank et al. (TANK, J. *et al.*, 2011) mostraram haver relação entre atividade nervosa simpática muscular e o polimorfismo Gln27Glu. Esses autores verificaram que os indivíduos homens normotensos e portadores do alelo C tinham o número de disparos simpáticos corrigidos por 100 batimentos cardíacos significativamente maiores do que aqueles indivíduos portadores do alelo G. Porém, não é conhecido se essa maior ativação simpática nesses indivíduos ocorre também durante manobras fisiológicas como o exercício físico.

Assim, tem sido demonstrado que durante o exercício físico ou estresse mental, indivíduos portadores do polimorfismo com presença do alelo G do receptor β_2 -adrenérgico apresentam maior resposta vasodilatadora que indivíduos portadores do alelo C (TROMBETTA, I. C. *et al.*, 2005; GOWDAK, M. M. *et al.*, 2010). E de fato esta resposta parece estar fortemente

associada à presença desse polimorfismo, já que a infusão intra-arterial de propranolol diminui expressivamente a vasodilatação em mulheres durante o exercício (TROMBETTA, I. C. *et al.*, 2005).

Talvez essa resposta vasodilatadora aumentada nos indivíduos portadores do polimorfismo GG do receptor β_2 -adrenérgico possa ser, pelo menos em parte, atribuída à dessensibilização presente nos receptores β_2 -adrenérgicos. Tem sido documentado que uma contínua estimulação do receptor β_2 -adrenérgico por seus agonistas pode levar, posteriormente, a uma dessensibilização dos tecidos vasculares em promover vasodilatação por um agonista. Assim, em uma população saudável de ambos os sexos, não fumantes e com idades entre 18 e 50 anos foi avaliada a dessensibilização vascular na presença de polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico (DISHY, V. *et al.*, 2001). Esses autores observaram que indivíduos homozigotos para o alelo G tinham aumento da resposta vasodilatadora ao isoproterenol. E é sugerido por alguns investigadores que esta resposta ocorra devido aos indivíduos homozigotos para o alelo G apresentarem resistência à dessensibilização promovida pelo seu agonista (GREEN, S. A. *et al.*, 1994; COCKCROFT, J. R. *et al.*, 2000).

4.8 Treinamento físico e controle neurovascular

O treinamento físico tem sido utilizado nas últimas décadas como uma importante ferramenta não farmacológica, consolidando-se cada vez mais como uma estratégia segura e eficaz para o tratamento adjuvante das doenças cardiovasculares já estabelecidas e dos fatores de riscos que levaram ao seu desenvolvimento.

Os efeitos benéficos do treinamento físico no controle autonômico e hemodinâmico têm sido observados tanto em pacientes já acometidos com a doença cardiovascular como nos fatores de risco para o seu desenvolvimento. De fato, vários estudos têm documentado melhora da sensibilidade barorreflexa arterial (LEITCH, J. W. *et al.*, 1997; LA ROVERE, M. T. *et al.*, 2002; MARTINEZ, D. G. *et al.*, 2011) e da variabilidade da frequência cardíaca (MALFATTO, G. *et al.*, 1996; LEITCH, J. W. *et al.*, 1997; CARUNCHIO, A. *et al.*, 2000) em pacientes com infarto do miocárdio após um período de treinamento físico. Além disso, temos observado que o treinamento físico diminui expressivamente a atividade nervosa simpática muscular basal em pacientes após infarto agudo do miocárdio (MARTINEZ, D. G. *et al.*, 2013), com insuficiência

cardíaca (ROVEDA, F. *et al.*, 2003), em pacientes hipertensos (LATERZA, M. C. *et al.*, 2007) e obesos (TROMBETTA, I. C. *et al.*, 2003).

Sabe-se também, que as células endoteliais presentes nos vasos são capazes de sintetizar e liberar a partir de estímulos físicos como o exercício físico, fatores relaxantes derivados do endotélio como o óxido nítrico e as prostaciclina, auxiliando na resposta vasodilatadora (TRIGGLE, C. R. *et al.*, 2003). Tem sido sugerido que o treinamento físico aumenta o fluxo sanguíneo muscular durante o exercício em pacientes com insuficiência cardíaca (SOARES-MIRANDA, L. *et al.*, 2011) e melhora a função endotelial mensurada pela dilatação fluxo-mediada após um período de 4 semanas de treinamento físico em pacientes com infarto do miocárdio recente (VONA, M. *et al.*, 2009).

Esses achados, em conjunto, têm importante implicação clínica para pacientes com doença cardiovascular. La Rovere et al. (LA ROVERE, M. T. *et al.*, 2002) relataram que o treinamento físico, quando acompanhado de melhora no controle barorreflexo arterial, é um possível modificador no tempo de sobrevida de pacientes após infarto do miocárdio. É possível, também, imaginar que a normalização da atividade nervosa simpática muscular observada após um período de treinamento físico e a possível melhora do fluxo sanguíneo periférico também contribua para um melhor prognóstico em pacientes com doença cardiovascular. Foi documentado que pacientes com insuficiência cardíaca com um nível de atividade nervosa simpática muscular basal menor que 49 disparos por minuto e fluxo sanguíneo muscular maior que 1,87 ml/min/100ml apresentavam uma taxa de mortalidade em um ano de acompanhamento, significativamente menor que aqueles pacientes com maior nível de atividade simpática e menor valor de fluxo periférico (BARRETTO, A. C. *et al.*, 2009).

Neste contexto, se considerarmos a influência e funcionalidade dos polimorfismos do receptor β_2 -adrenérgico, podemos imaginar que pacientes com SIMI que já apresentam uma disfunção neurovascular em repouso e durante o exercício também possam apresentar um comportamento diferenciado relacionado a cada polimorfismo. Sendo assim, podemos especular que pacientes com SIMI portadores do polimorfismo com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico apresentem maior ativação simpática e menor vasodilatação muscular durante o exercício que os pacientes com alelo G. Supomos também que o treinamento físico poderá melhorar estas repostas, diminuindo a ativação simpática e aumentando a vasodilatação muscular nos pacientes com SIMI.

5. MÉTODOS

5.1 Sujeitos

Setenta e oito pacientes, com SIMI (angina instável, infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST), atendidos na Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) preencheram o critério de inclusão no presente estudo. Todos os pacientes foram submetidos à cinecoronariografia durante a fase de hospitalização e, se detectada lesão obstrutiva grave (>75%), esta foi corrigida por intervenção coronária percutânea (pacientes submetidos à correção cirúrgica foram excluídos do protocolo – favor ver critérios de exclusão).

Um mês após o evento clínico, 61 pacientes com SIMI retornaram a Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, HC-FMUSP para as avaliações iniciais e, então, após genotipagem, eles foram divididos em dois grupos de acordo com o polimorfismo Gln27Glu do receptor β_2 -adrenérgico [Gln27(CC) com 35 pacientes e Gln27Glu(CG)+Glu27(GG) com 26 pacientes]. Destes, 29 pacientes (CC, n=19; CG+GG, n=10) concordaram em participar do protocolo de treinamento físico por um período de oito semanas. Porém dois pacientes do grupo CC e dois pacientes do grupo CG+GG não finalizaram o protocolo de treinamento físico por razões pessoais. O organograma de entrada e seguimento dos pacientes no estudo está representado na Figura 4.

Este projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob nº. 980/03 e todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Figura 4. Organograma de entrada e seguimento dos pacientes no estudo. SIMI= Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável; TF=treinamento físico.

5.2 Critérios de inclusão

- Ambos os sexos, na faixa etária de 30 a 70 anos,
- Pacientes estáveis clinicamente, com ausência de obstrução(ões) coronária(s) maiores que 75% na última cinecoronariografia, realizada durante a fase de hospitalização, excetuando-se oclusões crônicas,
- Uso apenas das medicações rotineiras,
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo > 45%.

5.3 Critérios de exclusão

- Internação prévia por Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável nos últimos 12 meses,
- Presença de neuropatia diabética e/ou isquemia em membros inferiores,
- Pacientes com evidências de arritmia, anormalidades de condução, insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico,
- Pacientes com contra-indicação ao uso de β -bloqueadores,
- Cirurgia de revascularização miocárdica durante a fase de hospitalização.

5.4 Critérios para diagnóstico da síndrome isquêmica miocárdica instável

Para o diagnóstico da SIMI seguiu os critérios das “Rotinas nas Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis” do Instituto do Coração (InCor) – HC.FMUSP (INSTITUTO DO CORAÇÃO, 2006). Em resumo, além de quadro clínico compatível, típico aumento e queda de marcadores bioquímicos (Troponina I e/ou CK-MB massa) com pelo menos uma das características: a) sintomas isquêmicos; b) desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG; c) alterações no ECG indicativas de isquemia (elevação ou depressão do segmento ST); ou d) intervenção coronária (angioplastia).

5.5 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada através da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular, na parte posterior do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça fibular. Essa técnica tem sido validada e empregada em estudos em humanos (VALLBO, A. B. *et al.*, 1979; GRAHAM, L. N. *et al.*, 2002; ROVEDA, F. *et al.*, 2003; LATERZA, M. C. *et al.*, 2007). Os registros foram obtidos por meio de implante de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo referência, na pele, a aproximadamente 1 cm de distância do primeiro. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo foi alimentado através de um filtro passabanda sendo, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude com saída em caixa de

som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado por um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural.

O sinal da atividade nervosa simpática foi gravado em um computador numa frequência de 500Hz no programa Windaq, em seguida, foi analisado o número de descargas ocorridas em cada minuto, e posteriormente, corrigido pela frequência cardíaca.

Figura 5. Avaliação da atividade nervosa simpática por microneurografia. Um microeletrodo inserido no nervo fibular e outro microeletrodo referência inserido na pele.

5.6 Avaliação do Fluxo Sanguíneo Muscular

O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. O braço contralateral (aquele que não realizou o exercício isométrico) foi elevado acima do nível do átrio direito para garantir uma adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão foi colocado ao redor do antebraço, a 5 cm de distância da articulação úmero-radial e conectado a um pletismógrafo. Um manguito foi colocado ao redor do pulso e outro na porção média do braço. O manguito do pulso foi inflado a um nível supra-sistólico 1 minuto antes de se iniciar as medidas. Em intervalos de 15 segundos, o manguito do braço foi inflado acima da pressão venosa por um período de 7 a 8 segundos. O aumento em tensão no tubo silástico reflete o aumento de volume do antebraço e, consequentemente, sua vasodilatação. O sinal de fluxo foi gravado em computador numa frequência de 500 Hz e em seguida, analisado no programa Windaq.

A condutância vascular no antebraço foi calculada pela divisão do fluxo sanguíneo no antebraço (ml/min/100ml) pela pressão arterial média (mmHg) e multiplicada por 100, sendo expressa em unidades arbitrárias.

Figura 6. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular por pletismografia de oclusão venosa.

5.7 Avaliação da pressão arterial basal

A pressão arterial foi medida continuamente, a cada batimento cardíaco, por técnica não invasiva. Foi colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão direita, mantendo-se o braço direito apoiado sobre uma mesa de altura ajustável de modo que o dedo fique na altura do ventrículo esquerdo. Esse manguito foi conectado a um monitor de pressão arterial (Ohmeda, 2300 Finapres), o qual aferiu a pressão arterial sistólica, diastólica e média a cada batimento cardíaco. Esse sinal foi gravado em um computador numa frequência de 500Hz e em seguida, analisado no programa Windaq.

5.8 Avaliação da pressão arterial durante o exercício

Durante o protocolo de exercício isométrico, a pressão arterial foi medida a cada minuto, no membro inferior esquerdo, pelo método oscilométrico indireto (monitor automático de pressão arterial – Dixtal, modelo DX 2710).

5.9 Avaliação da frequência cardíaca

A frequência cardíaca foi obtida por meio do registro eletrocardiográfico. O sinal do eletrocardiograma foi gravado em computador numa frequência de 500Hz e em seguida, analisado no programa Windaq.

5.10 Avaliação da capacidade cardiorrespiratória

A capacidade máxima foi determinada por meio de um teste progressivo máximo, realizado em cicloergômetro em protocolo de Rampa. O consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono foram medidos por meio de um sistema computadorizado de troca gasosa (Sensor Medics, Vmax 29, Buena Vista, CA, USA) a cada ciclo respiratório. O consumo de oxigênio de pico foi definido como o consumo de oxigênio máximo obtido no final do período de exercício, isto é, quando o paciente não conseguir manter o nível de esforço. O limiar anaeróbio foi determinado pela perda de relação linear entre a produção de dióxido de carbono e o consumo de oxigênio, ou o ponto em que a relação entre a ventilação pulmonar e o consumo de oxigênio e a pressão expirada final de oxigênio alcançarem seus respectivos valores mínimos antes de começarem a aumentar. E o ponto de descompensação respiratória foi determinado no ponto em que a relação entre a ventilação pulmonar e a produção de dióxido de carbono alcançar o seu menor valor antes de começar a aumentar, e quando a pressão expirada final de dióxido de carbono atingir o seu maior valor antes de começar a diminuir.

5.11 Genotipagem

5.11.1 Extração do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e Amplificação por Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)

O DNA genômico foi extraído a partir de leucócitos de amostra de sangue venoso total (7-10 ml), coletado em tubos contendo EDTA (10mL), pela digestão com proteinase K pelo método sal-clorofórmio (“salting-out”). A quantificação dos DNAs foi analisada pelo espectrofotômetro (1,0 unidade DO260 = 50 µg/ml). As análises das amplificações por

“polymerase chain reaction” (PCR) dos segmentos do gene β_2 -adrenérgico foram realizadas pelo termociclador automático Perkin Elmer Corporation, Foster City, CA, USA.

A análise do genótipo para o polimorfismo no gene g.5318C>G, (Tabela 1), foi realizada por amplificação do segmento de DNA contendo o códon 27 do gene receptor β_2 -adrenérgico será realizada em volume de 26 μ l contendo aproximadamente 300 ng de DNA. O “primer” senso foi 5'-CCGGACCACGACGTCAC-3' e o “primer” reverso foi 5'-GCCAGGACGATGAGAGACAT-3'. O produto de PCR apresentou 184 pb.

Tabela 1. Gene, troca do nucleotídeo, posição do aminoácido e rs id.

Gene (mRNA)	Troca do nucleotídeo	Posição do aminoácido	rs id
g.5318C>G	c.79C>G	p.Gln27Glu	rs1042714

5.11.2 High Resolution Melting (HRM)

Após a padronização da temperatura de anelamento dos primers pelo PCR, foi realizada a reação de HRM no Rotor Gene 6000 (Qiagen, Courtaboeuf, France). A reação para HRM é semelhante à reação de PCR normal, com a diferença do acréscimo de 1,5 μ M de SYTO9 (Invitrogen, Carlsbad, USA). O SYTO9 se intercala nas alças da dupla fita do DNA e emite fluorescência. Após a ciclagem, que equivale a um PCR no termociclador comum, inicia-se a fase do HRM, onde o aparelho acrescenta 0,1C° a cada leitura de fluorescência, partindo de 70C° até 94C°. O SYTO9 emite fluorescência apenas quando ligado ao DNA dupla fita. Com o aumento da temperatura, a dupla fita de DNA se abre, essa denaturação leva à dissociação do SYTO9 levando a uma diminuição da fluorescência a cada aumento da temperatura, e esses dados são registrados em uma curva característica de cada amostra. Uma troca de nucleotídeo é capaz de resultar em uma curva diferente das demais, pois terá um padrão da diminuição da fluorescência diferente das amostras normais. Após identificação das diferentes curvas (Figura 7), algumas amostras de cada curva passam por sequenciamento ou por digestão enzimática para determinação alélica da mesma.

Figura 7. Protocolo de genotipagem com a Curva de Melting para análise dos genótipos do polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico. Coloração azul-claro para o heterozigoto Gln27Glu-CG, vermelha para o homozigoto Glu27Glu-GG e verde para homozigoto Gln27Gln-CC. PCR=Polimerase Chain Reaction; HRM= High Resolution Melting.

5.12 Protocolo de treinamento físico

O programa de treinamento físico foi iniciado após a avaliação da capacidade cardiorrespiratória ter sido realizada, isto é, 1 mês após o infarto do miocárdio. Os pacientes foram monitorados eletrocardiograficamente durante a realização das sessões de exercícios, nas 4 semanas iniciais do programa. O protocolo de treinamento físico foi constituído por um período de 8 semanas de duração, com uma frequência de 3 sessões semanais de 50 minutos nas primeiras 4 semanas, e nas últimas 4 semanas, 60 minutos de duração. A distribuição das sessões de treinamento físico foi da seguinte forma:

- 5 minutos de aquecimento
- 30 a 40 minutos de exercício aeróbio (bicicleta ergométrica), na intensidade da frequência cardíaca obtida no limiar anaeróbio
- 10 minutos de exercícios de resistência muscular localizada e flexibilidade.
- 5 minutos de relaxamento.

5.13 Protocolo Experimental 1: Registro em repouso

A atividade nervosa simpática muscular, o fluxo sanguíneo muscular, a pressão arterial e a frequência cardíaca, foram registradas por um período de 5 minutos, com o paciente deitado, em repouso. Todos os pacientes realizaram este protocolo experimental no início do protocolo (1 mês após o evento isquêmico) e após 8 semanas de treinamento físico (Figura 8).

5.14 Protocolo Experimental 2: Exercício isométrico

Para a avaliação do controle neurovascular da atividade nervosa simpática muscular, do fluxo sanguíneo muscular, da pressão arterial e da frequência cardíaca durante o protocolo de exercício isométrico, o mesmo foi realizado da seguinte maneira: 3 minutos de repouso, 3 minutos de exercício de preensão de mãos em 30% de contração voluntária máxima (a qual foi previamente determinada), seguidos de 3 minutos de recuperação.

Todos os pacientes realizaram estes procedimentos experimentais no início do protocolo (1 mês após o evento isquêmico) e após 8 semanas de treinamento físico (Figura 8).

Figura 8. Protocolos experimentais 1 e 2. CVM=contração voluntária máxima, ANSM=atividade nervosa simpática muscular, PA=pressão arterial, FSM=fluxo sanguíneo muscular e FC=frequência cardíaca.

5.15 Análise Estatística

A análise descritiva dos dados e as análises comparativas entre os dois grupos estudados foram realizadas pelo programa Microsoft Office Excel. As análises inferenciais foram realizadas pelo Software Statistica for Windows, versão 8.0 (StatSoft, Inc, 2007).

Os dados são apresentados como média $\pm$ erro-padrão da média.

O teste de Qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para avaliar a distribuição do diagnóstico, procedimentos e medicações entre os pacientes com SIMI com polimorfismo CC e CG+GG.

A homogeneidade da amostra foi avaliada pelo teste de Lèvene. Foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade de distribuição de cada variável. De acordo

com a homogeneidade e normalidade de distribuição (gaussianas) da variável estudada foi definido o teste estatístico mais adequado podendo ser paramétrico ou não-paramétrico.

O teste t de Student para dados não pareados foi utilizado para a comparação das características físicas, autonômicas e hemodinâmicas basais entre os pacientes com SIMI com polimorfismo CC e CG+GG.

O teste t de Student para dados não pareados foi utilizado para comparar as respostas (mudança absoluta) das variáveis neurovasculares durante o exercício entre os pacientes com SIMI com polimorfismo CC e CG+GG.

A análise de variância de dois fatores (ANOVA) para medidas repetidas foi utilizada para testar possíveis diferenças entre as respostas das variáveis neurovasculares inter e entre grupos de pacientes com SIMI com polimorfismo CC e CG+GG após o treinamento físico. Em caso de diferença significativa, foi realizada a comparação “*pos hoc*” de Scheffè.

Foi aceito como diferença significativa em todas as análises, $P < 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1 Avaliações iniciais um mês após o evento isquêmico nos pacientes com SIMI com polimorfismo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico

6.1.1 Características físicas, funcionais e clínicas um mês após o evento isquêmico

As características físicas iniciais dos grupos com genótipo CC e CG+GG, um mês após o evento isquêmico, são mostradas na Tabela 2. Não houve diferença significativa entre sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal entre os grupos. Também não houve diferença significativa entre as variáveis funcionais, consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_2 pico) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, entre os grupos.

Tabela 2. Características físicas e funcionais dos pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após evento isquêmico.

Variáveis	CC (N=35)	CG + GG (N=26)	P
Sexo (Homem/Mulher)	(26/9)	(19/7)	0,92
Idade (anos)	53 $\pm$ 1	52 $\pm$ 1	0,69
Peso (kg)	76,6 $\pm$ 2,2	80,5 $\pm$ 3,0	0,29
Altura (m)	1,67 $\pm$ 0,02	1,69 $\pm$ 0,02	0,46
IMC (kg/m ²)	27 $\pm$ 1	28 $\pm$ 1	0,45
VO₂ pico (ml/kg/min)	20,3 $\pm$ 0,8	21,0 $\pm$ 1,2	0,61
FEVE (%)	57 $\pm$ 1	59 $\pm$ 2	0,30

IMC= índice de massa corporal; VO_2 pico= consumo de oxigênio no pico do exercício; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

As características clínicas dos grupos CC e CG+GG, com relação ao diagnóstico de infarto agudo do miocárdio ou angina instável, procedimento intervencionista adotado, número de “stents” colocados e medicamentos utilizados, são apresentadas na Tabela 3. Os grupos foram semelhantes em relação aos procedimentos de intervenção coronária percutânea e medicamentos. Em relação à distribuição do número de pacientes quanto ao diagnóstico da SIMI, os grupos CC e CG+GG foram semelhantes para o diagnóstico de angina instável e IAM sem supra-ST. Porém, o grupo CC apresentou número de pacientes com IAM com supra-ST significativamente maior quando comparado ao grupo CG+GG (Tabela 3).

Tabela 3. Características clínicas dos pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após evento isquêmico.

Variáveis	CC (N=35)	CG + GG (N=26)	P
Diagnóstico (N)			
Angina Instável	4	4	0,65
IAM sem supra-ST	12	15	0,68
IAM com supra-ST	19	7	0,03
Procedimentos (N)			
Cinecoronariografia	35	26	
Intervenção Coronária Percutânea	33	25	0,96
Sem stent	1	4	0,11
1 stent	29	19	0,75
2 stents	2	2	0,77
3 stents	1	0	0,39
Medicamentos (N)			
Beta-bloqueadores	32	25	0,46
Estatina	34	25	0,83
Terapia anti-agregante plaquetária	35	26	1,0
Inibidor da ECA/bloqueador AT1	30	24	0,42

IAM= infarto agudo do miocárdio; ECA= enzima conversora de angiotensina; AT= angiotensina.

6.1.2 Características hemodinâmicas e neurovasculares em repouso, um mês após o evento isquêmico

Em relação às variáveis hemodinâmicas e neurovasculares em repouso, pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, atividade nervosa simpática muscular, tanto em disparos por minuto quanto em disparos corrigidos pela frequência cardíaca, fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular do antebraço, não foi observada diferença significativa entre os grupos CC e CG+GG, um mês após o evento isquêmico. Esses resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Características hemodinâmicas e neurovasculares em repouso dos pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após evento isquêmico.

Variáveis	CC (N=35)	CG + GG (N=26)	P
PAS (mmHg)	132 $\pm$ 4	128 $\pm$ 7	0,48
PAD (mmHg)	70 $\pm$ 2	69 $\pm$ 4	0,82
PAM (mmHg)	90 $\pm$ 3	87 $\pm$ 5	0,49
FC (bpm)	55 $\pm$ 1	55 $\pm$ 3	0,93
ANSM (disparos/min)	34 $\pm$ 1	36 $\pm$ 2	0,26
ANSM (disparos/100bat)	62 $\pm$ 2	68 $\pm$ 4	0,16
FSM (ml/min/100ml)	1,49 $\pm$ 0,07	1,52 $\pm$ 0,10	0,78
CVA (unidades)	1,69 $\pm$ 0,08	1,78 $\pm$ 0,12	0,48

PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; FC= frequência cardíaca; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVA= condutância vascular do antebraço. Valores apresentados em média $\pm$ erro-padrão da média.

6.1.3 Características hemodinâmicas e neurovasculares durante o exercício, um mês após o evento isquêmico

Os resultados hemodinâmicos durante o exercício físico de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima dos pacientes com SIMI com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico, são apresentados na Tabela 5.

A pressão arterial sistólica, diastólica e média e a frequência cardíaca aumentaram significativamente durante o exercício em ambos os grupos (Tabela 5).

As respostas (mudança absoluta entre o 3º. minuto de exercício - repouso) da pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca, durante o exercício nos pacientes com SIMI com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico foram semelhantes entre os grupos. Entretanto, a resposta da pressão arterial média durante o exercício foi significativamente menor nos pacientes com genótipo CG+GG quando comparados aos pacientes com genótipo CC (Tabela 5).

Tabela 5. Características hemodinâmicas durante o exercício dos pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após evento isquêmico.

Variáveis	CC (N=35)			CG+GG (N=26)		
	Repouso	3 min	Δ	Repouso	3 min	Δ
PAS (mmHg)	148 $\pm$ 3	168 $\pm$ 3 [†]	20 $\pm$ 2	150 $\pm$ 3	170 $\pm$ 3 [†]	20 $\pm$ 2
PAD (mmHg)	77 $\pm$ 2	96 $\pm$ 3 [†]	18 $\pm$ 2	78 $\pm$ 2	95 $\pm$ 2 [†]	16 $\pm$ 2
PAM (mmHg)	96 $\pm$ 2	120 $\pm$ 3 [†]	24 $\pm$ 2	101 $\pm$ 2	119 $\pm$ 2 [†]	18 $\pm$ 2*
FC (bpm)	54 $\pm$ 1	62 $\pm$ 2 [†]	8 $\pm$ 1	56 $\pm$ 2	62 $\pm$ 1 [†]	7 $\pm$ 1

Δ = delta absoluto (terceiro minuto de exercício menos o repouso); PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; PAM=pressão arterial média; FC=frequência cardíaca. Valores apresentados em média $\pm$ erro-padrão da média. * = $P < 0,05$ vs. Grupo CC. [†] = $P < 0,05$ vs. Repouso.

Os resultados neurovasculares durante o exercício físico de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima dos pacientes com SIMI com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico, são apresentados a seguir.

A atividade nervosa simpática muscular, medida em disparos por minuto, aumentou significativamente durante o exercício em ambos os grupos (Figura 9). Entretanto, os pacientes com o genótipo CG+GG apresentaram resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular, significativamente menor quando comparado ao grupo CC (Figura 10).

Figura 9. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM), medida em disparos por minuto, durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico. *= $P < 0,05$ vs. Repouso.

Figura 10. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), medida em disparos por minuto, durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico. * = $P < 0,05$ vs. Grupo CC.

A atividade nervosa simpática muscular, corrigida pela frequência cardíaca, aumentou significativamente durante o exercício no grupo com genótipo CC (Figura 11). E, apresentou uma tendência ($P=0,06$) ao aumento no grupo com o genótipo CG+GG (Figura 11). Adicionalmente, a resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular corrigida pela frequência cardíaca, foi significativamente menor no grupo CG+GG quando comparado ao grupo CC (Figura 12).

Figura 11. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico. *= $P < 0,05$ vs. Repouso (efeito interação).

Figura 12. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico. * = $P < 0,05$ vs. Grupo CC.

O fluxo sanguíneo muscular não aumentou significativamente durante o exercício em relação ao repouso nos pacientes com o genótipo CC e CG+GG (Figura 13). E, a resposta (mudança absoluta) do fluxo sanguíneo muscular foi semelhante entre os grupos (Figura 14).

Figura 13. Fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico.

Figura 14. Resposta (mudança absoluta) do fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico.

A condutância vascular do antebraço (CVA) não aumentou durante o exercício em relação ao repouso nos pacientes com genótipo CC e CG+GG (Figura 15). Além disso, a resposta (mudança absoluta) da CVA foi semelhante entre os grupos, evidenciando ausência de vasodilatação muscular durante o exercício nestes pacientes (Figura 16).

Figura 15. Condutância vascular do antebraço (CVA) durante o exercício físico de apreensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico.

Figura 16. Resposta (mudança absoluta) da condutância vascular do antebraço (CVA) durante o exercício de apreensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, um mês após o evento isquêmico.

6.2 Efeito do treinamento físico na capacidade funcional

A capacidade funcional medida pelo VO_2 pico foi semelhante entre os grupos com genótipo CC e CG+GG no período um mês após evento isquêmico (pré). Após oito semanas de treinamento físico (pós) houve aumento significativo do VO_2 pico em ambos os grupos em relação ao período pré-intervenção (Figura 17).

Figura 17. Consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico) avaliado 1 (pré) e 3 (pós) meses após o evento isquêmico em pacientes com SIMI com genótipos CC e CG+GG. *= $P < 0,05$ vs. Pré.

6.3 Efeito do treinamento físico no controle neurovascular em repouso

As variáveis hemodinâmicas e neurovasculares em repouso, pré e pós-treinamento físico são apresentadas na Tabela 6.

O treinamento físico não modificou significativamente a pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular do antebraço em repouso nos grupos CC e CG+GG. Por outro lado, a atividade nervosa simpática muscular, tanto em disparos por minuto quanto corrigida pela frequência cardíaca, diminuiu significativamente após o período de treinamento físico no grupo CC (Tabela 6) e apresentou uma tendência ($P < 0,001$ e $P = 0,06$, respectivamente) a diminuir no grupo CG+GG.

Tabela 6. Características hemodinâmicas e neurovasculares em repouso dos pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, no período pré e pós-treinamento físico.

Variáveis		CC (N=17)	CG + GG (N=08)
PAS (mmHg)	Pré	129 $\pm$ 3	127 $\pm$ 7
	Pós	130 $\pm$ 4	125 $\pm$ 6
PAD (mmHg)	Pré	67 $\pm$ 3	68 $\pm$ 5
	Pós	71 $\pm$ 3	65 $\pm$ 3
PAM (mmHg)	Pré	87 $\pm$ 3	87 $\pm$ 4
	Pós	91 $\pm$ 3	85 $\pm$ 4
FC (bpm)	Pré	53 $\pm$ 1	57 $\pm$ 3
	Pós	54 $\pm$ 3	54 $\pm$ 2
ANSM (disparos/min)	Pré	33 $\pm$ 1	38 $\pm$ 2
	Pós	24 $\pm$ 2*	30 $\pm$ 4
ANSM (disparos/100bat)	Pré	63 $\pm$ 3	70 $\pm$ 4
	Pós	48 $\pm$ 5*	55 $\pm$ 5
FSM (ml/min/100ml)	Pré	1,56 $\pm$ 0,10	1,67 $\pm$ 0,09
	Pós	1,58 $\pm$ 0,13	1,75 $\pm$ 0,13
CVA (unidades)	Pré	1,82 $\pm$ 0,13	1,97 $\pm$ 0,15
	Pós	1,76 $\pm$ 0,14	2,10 $\pm$ 0,22

PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; FC= frequência cardíaca; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVA= condutância vascular do antebraço. Valores apresentados em média $\pm$ erro-padrão da média. *=P<0,05 vs. Pré.

6.4 Efeito do treinamento físico no controle neurovascular durante o exercício

6.4.1 Características Hemodinâmicas durante o exercício pós treinamento físico

O efeito do treinamento físico nas características hemodinâmicas de pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca durante o exercício de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima nos grupos de pacientes com SIMI com genótipo CC e CG+GG são apresentadas na Tabela 7.

O treinamento físico não modificou significativamente os níveis e a resposta (mudança absoluta) da pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca durante o exercício tanto nos pacientes com genótipo CC quanto nos pacientes com genótipo CG+GG (Tabela 7).

Tabela 7. Características hemodinâmicas durante o exercício nos pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico, no período pré e pós treinamento físico.

Variáveis	CC (N=17)			CG+GG (N=08)		
	Repouso	3 min ex	Δ	Repouso	3 min ex	Δ
PAS (mmHg)						
Pré	152 $\pm$ 4	171 $\pm$ 5 [†]	19 $\pm$ 4	149 $\pm$ 6	168 $\pm$ 5 [†]	19 $\pm$ 4
Pós	148 $\pm$ 4	172 $\pm$ 5 [†]	24 $\pm$ 3	153 $\pm$ 5	172 $\pm$ 4 [†]	19 $\pm$ 3
PAD (mmHg)						
Pré	79 $\pm$ 3	97 $\pm$ 4 [†]	17 $\pm$ 3	77 $\pm$ 3	94 $\pm$ 3 [†]	16 $\pm$ 2
Pós	80 $\pm$ 3	95 $\pm$ 3 [†]	15 $\pm$ 3	82 $\pm$ 4	98 $\pm$ 3 [†]	16 $\pm$ 3
FC (bpm)						
Pré	53 $\pm$ 1	60 $\pm$ 2 [†]	7 $\pm$ 2	55 $\pm$ 3	63 $\pm$ 3 [†]	7 $\pm$ 2
Pós	53 $\pm$ 2	59 $\pm$ 2 [†]	7 $\pm$ 1	53 $\pm$ 3	58 $\pm$ 2 [†]	5 $\pm$ 2

Δ = terceiro minuto de exercício menos o repouso; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; FC= frequência cardíaca. Valores apresentados em média $\pm$ erro-padrão da média. [†]= $P < 0,05$ vs. Repouso

O treinamento físico não modificou significativamente os níveis de pressão arterial média durante o exercício no grupo com genótipo CC (Figura 18) e no grupo CG+GG (Figura 20). Além disso, a reposta (mudança absoluta) da pressão arterial média durante o exercício foi semelhante no período pré e pós-treinamento físico nos pacientes com genótipo CC (Figura 19) e, apesar de uma tendência ($P=0,07$) à resposta diminuída da pressão arterial média no grupo CG+GG, esta não foi significativa (Figura 21).

Figura 18. Resultados individuais da pressão arterial média (PAM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré – linha tracejada em vermelho) e após oito semanas de treinamento físico (Pós – linha contínua em azul). *= $P < 0,05$ vs. repouso.

Figura 19. Resposta (mudança absoluta) da pressão arterial média (PAM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós).

Figura 20. Resultados individuais da pressão arterial média (PAM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré – linha tracejada em laranja) e após oito semanas de treinamento físico (Pós – linha contínua em verde). *= $P < 0,05$ vs. repouso.

Figura 21. Resposta (mudança absoluta) da pressão arterial média (PAM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós).

No entanto, análises adicionais comparando a resposta da pressão arterial média durante o exercício no período pós-treinamento físico entre os grupos CC e CC+GG, mostraram que o grupo com genótipo CG+GG apresentava uma resposta da pressão arterial média significativamente menor em relação ao grupo com genótipo CC (Figura 22).

Figura 22. Resposta (mudança absoluta) da pressão arterial média (PAM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, após treinamento físico de oito semanas. *= $P < 0,05$ vs. CC.

6.4.2 Características Neurovasculares durante o exercício pós treinamento físico

O treinamento físico diminuiu significativamente os níveis da ANSM em repouso e durante o exercício tanto em disparos por minuto (Figuras 23) como em disparos corrigidos pela frequência cardíaca (Figuras 25) nos pacientes com SIMI e com o genótipo CC em relação ao período pré-intervenção. E, além disso, o treinamento físico diminuiu a resposta (mudança absoluta entre o 3º. minuto de exercício - repouso) da atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto (Figura 24) e em disparos corrigidos pela frequência cardíaca (Figura 26) nos pacientes com genótipo CC.

Figura 23. Resultados individuais da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), em disparos por minuto, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré – linha tracejada em vermelho) e após oito semanas de treinamento físico (Pós – linha contínua em azul). * = $P < 0,05$ vs. Repouso, † = $P < 0,05$ vs. pré-treinamento físico.

Figura 24. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), em disparos por minuto, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós). * = $P < 0,05$ vs. pré-treinamento físico.

Figura 25. Resultados individuais da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré – linha tracejada em vermelho) e após oito semanas de treinamento físico (Pós – linha contínua em azul). * = $P < 0,05$ vs. Repouso, † = $P < 0,05$ vs. pré-treinamento físico.

Figura 26. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós). * = $P < 0,05$ vs. pré-treinamento físico.

Nos pacientes com SIMI com o genótipo CG+GG, o treinamento físico durante oito semanas não modificou significativamente os níveis de ANSM durante o exercício em disparos por minuto (Figura 27) e, embora o grupo apresentasse uma tendência a diminuir ANSM durante o exercício quando esta era corrigida pela frequência cardíaca, esta redução não foi significativa (Figura 29, $P=0,10$).

Já, as repostas (mudança absoluta) da ANSM durante o exercício em disparos por minuto (Figura 28) e corrigida pela frequência cardíaca (Figura 30) não foram significativamente diferentes entre o período pré e pós-treinamento físico nos pacientes com SIMI com o genótipo CG+GG.

Figura 27. Resultados individuais da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), em disparos por minuto, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré – linha tracejada em laranja) e após oito semanas de treinamento físico (Pós – linha contínua em verde). *= $P < 0,05$ vs. Repouso.

Figura 28. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), em disparos por minuto, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós).

Figura 29. Resultados individuais da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré – linha tracejada em laranja) e após oito semanas de treinamento físico (Pós – linha contínua em verde). *= $P < 0,05$ vs. repouso.

Figura 30. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós).

Análises adicionais comparando a resposta da ANSM durante o exercício entre os grupos CC e CC+GG no período pós-treinamento físico, demonstraram resposta semelhante da ANSM entre os grupos, tanto em disparos por minuto (Figura 31) como em disparos corrigidos pela frequência cardíaca (Figura 32), evidenciando, portanto, que a diferença de resposta observada entre os pacientes com genótipo CC e CG+GG no período pré-intervenção não era mais observada após o treinamento físico.

Figura 31. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), em disparos por minuto, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, após treinamento físico de oito semanas.

Figura 32. Resposta (mudança absoluta) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), corrigida pela frequência cardíaca, em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, após treinamento físico de oito semanas.

O treinamento físico não modificou significativamente os níveis de FSM durante o exercício no grupo com genótipo CC (Figura 33) e no grupo com genótipo CG+GG (Figura 35). Além disso, a reposta (mudança absoluta) de FSM durante o exercício foi semelhante entre os períodos pré e pós-treinamento físico tanto no grupo com genótipo CC (Figura 34) quanto no grupo com genótipo CG+GG (Figura 36).

Figura 33. Resultados individuais do fluxo sanguíneo muscular (FSM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré – linha tracejada em vermelho) e após oito semanas de treinamento físico (Pós – linha contínua em azul). * = $P < 0,05$ vs. Repouso.

Figura 34. Resposta (mudança absoluta) do fluxo sanguíneo muscular (FSM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós).

Figura 35. Resultados individuais do fluxo sanguíneo muscular (FSM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré – linha tracejada em laranja) e após oito semanas de treinamento físico (Pós – linha contínua em verde). * = $P < 0,05$ vs. Repouso.

Figura 36. Resposta (mudança absoluta) do fluxo sanguíneo muscular (FSM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós).

Ainda, quando comparamos a resposta do FSM durante o exercício no período pós-treinamento físico, não foi observada diferença significativa nos pacientes com o genótipo CC e CG+GG (Figura 37).

Figura 37. Resposta (mudança absoluta) do fluxo sanguíneo muscular (FSM) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, após treinamento físico de oito semanas.

O treinamento físico não modificou significativamente os níveis de condutância vascular do antebraço (CVA) durante o exercício nos pacientes com SIMI com genótipo CC (Figura 38) e nos pacientes com genótipo CG+GG (Figura 40). E, a resposta (mudança absoluta) da CVA durante o exercício foi semelhante entre os períodos pré e pós-treinamento físico no grupo com genótipo CC (Figura 39). E, apesar de observarmos uma tendência ao aumento da resposta de CVA durante o exercício no grupo com genótipo CG+GG, esta não foi significativa (Figura 41, $P=0,07$).

Figura 38. Resultados individuais da condutância vascular do antebraço (CVA) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré – linha tracejada em vermelho) e após oito semanas de treinamento físico (Pós – linha contínua em azul).

Figura 39. Resposta (mudança absoluta) da condutância vascular do antebraço (CVA) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós).

Figura 40. Resultados individuais da condutância vascular do antebraço (CVA) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré – linha tracejada em laranja) e após oito semanas de treinamento físico (Pós – linha contínua em verde). *= $P < 0,05$ vs. repouso.

Figura 41. Resposta (mudança absoluta) da condutância vascular do antebraço (CVA) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, um mês após o evento isquêmico (Pré) e após oito semanas de treinamento físico (Pós).

Contudo, quando comparamos a resposta da CVA durante o exercício no período pós-treinamento físico entre os grupos CC e CC+GG, esta foi significativamente maior no grupo com genótipo CG+GG quando comparado ao grupo com genótipo CC, evidenciando que, após o treinamento físico, os pacientes com genótipo CG+GG apresentavam maior resposta vasodilatadora que os pacientes treinados com genótipo CC (Figura 42).

Figura 42. Resposta (mudança absoluta) da condutância vascular do antebraço (CVA) em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, após treinamento físico de oito semanas. *= $P < 0,05$ vs. Grupo CC.

7. DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo são:

- 1- Pacientes com SIMI e com presença do polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico na forma homozigota para o alelo C (CC) apresentam maior resposta de ANSM e de pressão arterial média durante o exercício quando comparados aos pacientes com genótipos CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico;
- 2- A resposta de CVA durante o exercício foi semelhante em pacientes com SIMI com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico no período pré-intervenção;
- 3- O treinamento físico reduz a resposta exacerbada da ANSM durante o exercício nos pacientes com SIMI com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico, igualando essa resposta a dos pacientes com genótipos CG+GG e;
- 4- No período pós-treinamento físico pacientes com SIMI com os genótipos CG+GG apresentaram maior resposta vasodilatadora muscular e menor resposta da pressão arterial durante o exercício quando comparados aos pacientes com genótipos CC do receptor β_2 -adrenérgico.

Até onde sabemos, não se conhece outro estudo que tenha avaliado a resposta da ANSM em pacientes com SIMI com polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico. Interessantemente, o presente estudo demonstra que aqueles pacientes com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico apresentam uma resposta exacerbada da ANSM durante o exercício físico um mês após o evento isquêmico. Observamos ainda, que essa maior ativação simpática observada no grupo com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico parece ter repercussão hemodinâmica, já que esses pacientes apresentam também, maior resposta de pressão arterial durante o exercício.

Estudo realizado por Tank et al (TANK, J. *et al.*, 2011) em homens saudáveis demonstrou que aqueles indivíduos com polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico na forma homozigota para o alelo C (CC) apresentavam maiores níveis de ANSM em repouso quando comparados aos indivíduos portadores da forma homozigota para o alelo G (GG). No entanto, a influência do polimorfismo do receptor β_2 -adrenérgico na resposta da ANSM durante uma

manobra fisiológica como o exercício e em pacientes com SIMI, que sabidamente já apresentam controle neurovascular prejudicado, não havia sido documentada.

Apesar de não ter sido o foco do presente estudo, é possível imaginar pelo menos dois mecanismos que podem estar envolvidos com o aumento exacerbado da ANSM observado durante o exercício físico nos pacientes com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico. Um possível mecanismo é a dessensibilização e/ou “*downregulation*” provocada por uma intensa exposição do receptor ao seu agonista (catecolaminas). De fato, esta condição já foi demonstrada tanto em eritrócitos de sapos (CHUANG, D. M. 1981; STADEL, J. M. *et al.*, 1986) como em cultura de células de mamíferos (HARDEN, T. K. *et al.*, 1980; FREDERICH, R. C. *et al.*, 1983; PERKINS, J. P. *et al.*, 1984. Green et al. (GREEN, S. A. *et al* 1994), utilizando cultura primária de células da musculatura lisa dos brônquios exposta ao agonista β_2 -adrenérgico por um período prolongado, observaram que o receptor na forma homozigota Gln27 (CC) sofria maior “*downregulation*” do que a forma homozigota Glu27 (GG). Essa diferença entre os polimorfismos foi evidenciada pela mudança no número de receptores presentes na membrana dessas células. Posteriormente, esses autores também demonstraram uma resistência para a ocorrência de “*downregulation*” quando utilizado o agonista do receptor β_2 -adrenérgico no homozigoto Glu27 (GREEN, S. A. *et al* 1995).

Dishy et al (DISHY, V. *et al*, 2001) demonstraram, em um elegante estudo em uma população saudável, que indivíduos com genótipo GG apresentavam maior vasodilatação na presença de isoproterenol, um agonista β_2 -adrenérgico. Outros autores sugerem que essa resposta tem sido atribuída ao fato de portadores do genótipo GG do receptor β_2 -adrenérgico apresentarem maior resistência à dessensibilização promovida pelo seu agonista (GREEN, S. A. *et al.*, 1994; COCKCROFT, J. R. *et al.*, 2000).

Outro possível mecanismo que poderia explicar a hiperativação simpática durante o exercício é o controle ergorreflexo prejudicado durante o exercício. Tem sido demonstrado que pacientes com insuficiência cardíaca apresentam maior sensibilidade mecanorreflexa e sensibilidade metaborreflexa diminuída (ANTUNES-CORREA *et al.*, 2014). Pacientes com infarto do miocárdio têm níveis de atividade nervosa simpática aumentados durante o exercício quando comparados a sujeitos saudáveis (MARTINEZ, D. G. *et al*, 2013). Assim, é possível que nos pacientes com SIMI, os mecanismos de regulação cardiovascular durante o exercício,

mecano e metaborreflexo, também estejam mais prejudicados nos pacientes com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico. Porém, essa hipótese necessita ainda ser testada.

Outro achado intrigante do nosso estudo é que a resposta vasodilatadora muscular durante o exercício foi semelhante entre os grupos com genótipo CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico. Sabe-se que o receptor β_2 -adrenérgico representa uma das principais vias de regulação da resposta vasodilatadora durante o exercício. Um estudo anterior realizado por Trombetta et al. (TROMBETTA, I. C., *et al.*, 2005) em mulheres, demonstrou que a presença do genótipo homozigoto GG (Glu, ácido glutâmico) do receptor β_2 -adrenérgico promovia maior vasodilatação durante o exercício. Corroborando esses achados, Gowdak et al. verificaram que indivíduos saudáveis, de ambos os sexos, portadores do genótipo homozigoto GG do receptor β_2 -adrenérgico também apresentavam resposta vasodilatadora muscular aumentada durante o exercício quando comparados com os indivíduos portadores do genótipo homozigoto CC (GOWDAK, M. M. *et al.*, 2010).

Contudo, essa maior resposta vasodilatadora no período pré-intervenção não foi verificada nos nossos pacientes com o genótipo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico. Uma possível explicação para os resultados conflitantes observados no presente estudo é que pacientes com SIMI utilizam medicação β -bloqueadora como terapia de primeira escolha após um evento isquêmico, já que esta conduta tem sido associada à diminuição do risco de mortalidade nesses pacientes. E, o bloqueio do receptor β_2 -adrenérgico pela medicação poderia bloquear, pelo menos em parte, a vasodilatação durante o exercício. Nossos pacientes faziam uso regular de propranolol ou atenolol nos dois grupos de pacientes com SIMI estudados. O propranolol é um β -bloqueador não seletivo, que bloqueia tanto receptores β_1 -adrenérgicos que estão presentes em abundância no coração como receptores β_2 -adrenérgicos que estão presentes em maior número nos vasos sanguíneos. O atenolol, por sua vez, é um β -bloqueador seletivo, ou seja, ele é específico para bloquear somente receptores β_1 -adrenérgicos presentes no coração. Entretanto, há evidências de que o uso desse β -bloqueador em doses mais elevadas, como era o caso dos nossos pacientes, causaria uma perda na seletividade do atenolol, o que acabaria bloqueando também os receptores β_2 -adrenérgicos (CLERICI, C. *et al.*, 1988). De fato, a possibilidade do uso de β -bloqueadores diminuir a resposta vasodilatadora muscular do exercício, parece bastante razoável, já que, no estudo de Trombetta et al. (TROMBETTA, I. C. *et al.*, 2005), quando os pesquisadores fizeram a infusão intra-arterial de propranolol nas mulheres com polimorfismo

GG do receptor β_2 -adrenérgico, as quais apresentavam maior vasodilatação durante o exercício, a resposta vasodilatadora foi praticamente abolida após a infusão do β -bloqueador.

Outro importante achado deste estudo é que o programa de treinamento físico desenvolvido com os pacientes com SIMI reduziu a resposta exacerbada da ANSM durante o exercício de preensão de mãos nos pacientes portadores do genótipo CC, fazendo com que os níveis atingidos pós-treinamento físico nesses pacientes, se igualassem aos dos pacientes portadores dos genótipos CG+GG.

Tem sido documentado que o treinamento físico realizado por um período de 6 meses, diminui os níveis de ANSM de repouso em pacientes com infarto do miocárdio (MARTINEZ, D. G. *et al.*, 2011). Nós observamos que 8 semanas de treinamento diminuiu a resposta da ANSM durante o exercício nos pacientes com genótipo CC mas, essa redução foi menos evidente nos pacientes com genótipos CG+GG. Nesse sentido, é possível imaginar que o treinamento físico tenha beneficiado mais expressivamente aqueles pacientes que apresentavam maior disfunção simpática durante o exercício. Ou, alternativamente, os pacientes com polimorfismo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico necessitem de um tempo maior de realização de um programa de treinamento físico. Porém, chama a nossa atenção o fato de que após as 8 semanas de treinamento físico a redução na resposta da ANSM durante o exercício no grupo de pacientes com genótipo CC fez com que esse grupo somente se igualasse à resposta do grupo CG+GG (favor observar as figuras 31 e 32). E que, essa diminuição nos níveis de ANSM durante o exercício nos pacientes com genótipo CC não se refletiu em atenuação na resposta de pressão arterial. Ao contrário, no período pós-treinamento físico, a resposta de pressão arterial média durante o exercício era significativamente menor nos pacientes com polimorfismo CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico.

Ainda em relação ao efeito do treinamento físico, outro resultado interessante do presente estudo é que após as 8 semanas de treinamento físico, o grupo de pacientes com SIMI com os genótipos CG+GG passa a ter uma resposta vasodilatadora muscular durante o exercício significativamente maior que os pacientes com SIMI com genótipo CC, sugerindo que a funcionalidade desses genótipos observada em indivíduos saudáveis (TROMBETTA, I. C., *et al.*, 2005; GOWDAK, M. M. *et al.*, 2010), também possa estar presente em pacientes com SIMI (favor observar a figura 42). Contudo, é importante reforçar que essa funcionalidade do alelo G

do receptor β_2 -adrenérgico não foi observada na fase inicial, pré-treinamento físico, conforme discutido anteriormente.

Durante todo o protocolo experimental, nossos pacientes não modificaram a prescrição de medicamentos, o que nos faz pensar que a influência dos β -bloqueadores na resposta vasodilatadora muscular durante o exercício também possa limitar o efeito do treinamento físico nesses pacientes. De fato, não observamos aumento significativo da CVA após 8 semanas de treinamento físico em ambos os grupos, embora o grupo CG+GG apresentasse uma forte tendência a aumentá-la.

Corroborando esses achados, estudo de Motohiro et al. (MOTOHIRO, M. *et al.*, 2005) não observou aumento da vasodilatação mediada por hiperemia reativa após 3 semanas de treinamento físico em pacientes com infarto do miocárdio. E, segundo esses autores, 86% dos pacientes participantes do estudo faziam uso de β -bloqueadores. Já, estudo clássico realizado por Hambrecht et al. (HAMBRECHT, R. *et al.*, 2000) demonstrou que um período de 4 semanas de treinamento físico melhorou a resposta de vasodilatação coronariana em pacientes com doença arterial coronariana. Contudo, nesse estudo a medicação de rotina utilizada por estes pacientes foi descontinuada 24 horas antes das avaliações. Desta maneira, podemos especular que muito provavelmente o uso de β -bloqueadores interfira, pelo menos em parte, na resposta vasodilatadora após o treinamento físico e que, alternativamente, as respostas vasodilatadoras nas artérias coronárias e nos vasos musculares possam ser diferentemente moduladas pelo treinamento físico. Finalmente, não podemos descartar a hipótese de que outros mecanismos também possam influenciar na vasodilatação após o treinamento físico. Alguns estudos reportaram que o treinamento físico, em particular o exercício aeróbio, promove adaptações favoráveis na função celular endotelial (HAMBRECHT, R. *et al.*, 2003) favorecendo maior biodisponibilidade de NO, reduzindo o estresse oxidativo no músculo esquelético (LAWLER, *et al.* 2006), na vasculatura (FUKAI, T. *et al.*, 2000) e também reduzindo os níveis circulantes de marcadores de estresse oxidativo (RICHTER, B. *et al.*, 2005). Contudo a participação desses mecanismos na vasodilatação mediada pelo exercício ainda necessita ser estudada em pacientes com SIMI e principalmente, naqueles com diferentes polimorfismos do receptor β_2 -adrenérgico.

Por fim, deve ser ressaltado a efetividade do protocolo de treinamento físico utilizado no presente estudo. Observamos que o VO_2 pico, um marcador de capacidade física, foi

significativamente aumentado após 8 semanas de treinamento físico em ambos os grupos estudados.

Limitações

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação de alguns resultados. A frequência de pacientes homozigotos para o alelo G (GG) em nossa amostra de pacientes com SIMI foi bastante reduzida, comparada aos pacientes homozigotos para o alelo C (CC). De fato, na fase pré intervenção, dos 26 pacientes incluídos no grupo CG+GG, somente 5 tinham o polimorfismo homozigoto GG. Curiosamente, embora não tenha sido objetivo do estudo avaliar a frequência de distribuição desses polimorfismos do receptor β_2 -adrenérgicos Gln27Glu, essa observação a partir dos presentes dados corrobora os achados de outros estudos que se ocuparam em demonstrar que a distribuição do genótipo homozigoto CC (Gln, glutamina) é mais frequente em pacientes com infarto do miocárdio que em sujeitos controle saudáveis (SCHURKS, *et al.*, 2009; YILMAZ, *et al.*, 2009).

No nosso estudo esse fato nos fez incluir pacientes homozigotos (GG) e heterozigotos (CG) em um mesmo grupo, comparando, portanto, a presença do alelo G (CG+GG) em um grupo, com os pacientes homozigotos CC em outro grupo. Nesse sentido, não podemos descartar a possibilidade de que as diferenças observadas entre os grupos estudados poderiam ser mais evidentes se analisássemos somente pacientes com SIMI homozigotos. Ainda, esse fato também se refletiu na análise longitudinal do estudo em que o número de pacientes com genótipo CG+GG que concluíram o programa de treinamento físico foi relativamente reduzido.

8. CONCLUSÃO

Um mês após evento isquêmico, pacientes com SIMI:

- 1- Apresentam controle neurovascular em repouso semelhante entre os grupos com genótipos CC e CG+GG do receptor β_2 -adrenérgico;
- 2- Com genótipo CC apresentam maior resposta de ANSM e de pressão arterial média durante o exercício quando comparados aos pacientes com genótipos CG+GG
- 3- Apresentam resposta semelhante de CVA durante o exercício entre os grupos CC e CG+GG

O treinamento físico:

- 1- Diminuiu os níveis de ANSM em repouso e a resposta de ANSM durante o exercício nos pacientes com SIMI com genótipo CC, igualando essa resposta à dos pacientes com genótipos CG+GG;
- 2- Não modificou significativamente a resposta vasodilatadora durante o exercício nos pacientes de ambos os grupos. Porém, no período pós-treinamento físico, essa resposta vasodilatadora era maior nos pacientes com genótipos CG+GG quando comparado aos pacientes com genótipo CC.
- 3- Não modificou significativamente a resposta pressão arterial média durante o exercício nos pacientes de ambos os grupos. Porém, no período pós-treinamento físico, essa resposta pressórica era menor nos pacientes com genótipos CG+GG quando comparado aos pacientes com genótipo CC.

Esses resultados sugerem um risco cardiovascular aumentado nos pacientes com SIMI com genótipo CC do receptor β_2 -adrenérgico. Por outro lado, o treinamento físico deve ser fortemente recomendado para esses pacientes, sobretudo naqueles com o genótipo CC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALPERT, J.S; THYGESEN, K. *et al.* Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol**, v.36, n.3, Sep, p.959-69. 2000.

ALVES, M. J. *et al.* Sympathetic nerve activity restrains reflex vasodilatation in heart failure. **Clin Auton Res**, v.17, n.6, Dec, p.364-9. 2007.

American College of Emergency Physicians, A. **Ann Emerg Med**. 1995.

ANTMAN, E. & BRAUNWALD, E. ST-elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. In: Zipes DP, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. **Philadelphia**: Saunders Elsevier; p.1207-32. 2008.

ANTUNES-CORREA, L. M. *et al.* Exercise training improves neurovascular control and functional capacity in heart failure patients regardless of age. **Eur J Prev Cardiol**, v.19, n.4, Aug, p.822-9. 2011.

ANTUNES-CORREA, L. M. *et al.* Impact of gender on benefits of exercise training on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in heart failure. **Eur J Heart Fail**, v.12, n.1, Jan, p.58-65. 2010.

ANTUNES-CORREA, L. M. *et al.* Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.307, n.11, Dec 1, p.H1655-66. 2014.

ARCH, J. R. & KAUMANN, A. J.,. Beta 3 and atypical beta-adrenoceptors. **Med Res Rev**, v.13, n.6, Nov, p.663-729. 1993.

AUTZEN, P. *et al.* Bone morphogenetic protein 6 in skeletal metastases from prostate cancer and other common human malignancies. **Br J Cancer**, v.78, n.9, Nov, p.1219-23. 1998.

BARRETTO, A. C. *et al.* Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. **Int J Cardiol**, v.135, n.3, Jul 10, p.302-7. 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2010: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. p.http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Fev/21/saudebrasil2011parte1_cap5.pdf. 2010a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2010: 20 anos de Sistema Único de

Saúde (SUS) no Brasil.,
 p.[http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Fev/21/saudebrasil2011parte1_c
 ap4.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Fev/21/saudebrasil2011parte1_c

 ap4.pdf). 2010b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2010: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.,
 p.http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/saudebrasil2011_parte1_cap8.pdf. 2010.

BRODDE, O. E. & LEINEWEBER, K. Beta2-adrenoceptor gene polymorphisms. **Pharmacogenet Genomics**, v.15, n.5, May, p.267-75. 2005.

CARUNCHIO, A. *et al.* [The effect of cardiovascular rehabilitation on the variability of the RR cycle after a first uncomplicated acute myocardial infarct]. **Ital Heart J Suppl**, v.1, n.2, Feb, p.241-9. 2000.

CHIBA, S. & TSUKADA, M.. Vascular responses to beta-adrenoceptor subtype-selective agonists with and without endothelium in rat common carotid arteries. **J Auton Pharmacol**, v.21, n.1, Feb, p.7-13. 2001.

CHUANG, D. M. Inhibitors of transglutaminase prevent agonist-mediated internalization of beta-adrenergic receptors. **J Biol Chem**, v.256, n.16, Aug 25, p.8291-3. 1981.

CLERICI, C. *et al.* Effects of cardioselective beta blockade on the peripheral lung in guinea pigs. **Eur Respir J**, v.1, n.1, Jan, p.10-4. 1988.

COCKCROFT, J. R. *et al.* Beta(2)-adrenoceptor polymorphism determines vascular reactivity in humans. **Hypertension**, v.36, n.3, Sep, p.371-5. 2000.

DANIELEWICZ, H. What the Genetic Background of Individuals with Asthma and Obesity Can Reveal: Is beta2-Adrenergic Receptor Gene Polymorphism Important? **Pediatr Allergy Immunol Pulmonol**, v.27, n.3, Sep 1, p.104-110. 2014.

DAVEL, A. P. *et al.* Increased vascular contractility and oxidative stress in beta(2)-adrenoceptor knockout mice: the role of NADPH oxidase. **J Vasc Res**, v.49, n.4, p.342-52. 2012.

DAWES, M. *et al.* Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway on vasodilation caused by beta-adrenergic agonists in human forearm. **Circulation**, v.95, n.9, May 6, p.2293-7. 1997.

DISHY, V. *et al.* The effect of common polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. **N Engl J Med**, v.345, n.14, Oct 4, p.1030-5. 2001.

DIXON, R. A. *et al.* Cloning of the gene and cDNA for mammalian beta-adrenergic receptor and homology with rhodopsin. **Nature**, v.321, n.6065, May 1-7, p.75-9. 1986.

DIXON, R. A. *et al.* Structural features required for ligand binding to the beta-adrenergic receptor. **EMBO J**, v.6, n.11, Nov, p.3269-75. 1987.

FERRO, A. *et al.* Activation of nitric oxide synthase by beta 2-adrenoceptors in human umbilical vein endothelium in vitro. **Br J Pharmacol**, v.126, n.8, Apr, p.1872-80. 1999.

FISHER, J. P. Autonomic control of the heart during exercise in humans: role of skeletal muscle afferents. **Exp Physiol**, v.99, n.2, Feb, p.300-5. 2014.

FRAGA, R. *et al.* Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. **Eur J Heart Fail**, v.9, n.6-7, Jun-Jul, p.630-6. 2007.

FREDERICH, R. C. *et al.* Characterization of agonist-induced beta-adrenergic receptor-specific desensitization in C62B glioma cells. **J Cyclic Nucleotide Protein Phosphor Res**, v.9, n.2, p.103-18. 1983.

FUKAI, T. *et al.* Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. **J Clin Invest**, v.105, n.11, Jun, p.1631-9. 2000.

GIELEN, S. *et al.* Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. **Circulation**, v.103, n.1, Jan 2, p.E1-6. 2001.

GIELEN, S. *et al.* Home-based versus hospital-based exercise programs in patients with coronary artery disease: effects on coronary vasomotion. **Am Heart J**, v.145, n.1, Jan, p.E3. 2003.

GO, A. S. *et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v.127, n.1, Jan 1, p.143-52. 2013.

GOLDIE, R. G., J. M. Papadimitriou, *et al.* Autoradiographic localization of beta-adrenoceptors in pig lung using [125I]-iodocyanopindolol. **Br J Pharmacol**, v.88, n.3, Jul, p.621-8. 1986.

GOWDAK, M. M. *et al.* A high-fat meal impairs muscle vasodilatation response to mental stress in humans with Glu27 beta2-adrenoceptor polymorphism. **Lipids Health Dis**, v.9, p.55. 2010.

GRAHAM, L. N. *et al.* Time course of sympathetic neural hyperactivity after uncomplicated acute myocardial infarction. **Circulation**, v.106, n.7, Aug 13, p.793-7. 2002.

GRANNEMAN, J. G. The putative beta4-adrenergic receptor is a novel state of the beta1-adrenergic receptor. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v.280, n.2, Feb, p.E199-202. 2001.

GRAY, D. W. & MARSHALL, I. Novel signal transduction pathway mediating endothelium-dependent beta-adrenoceptor vasorelaxation in rat thoracic aorta. **Br J Pharmacol**, v.107, n.3, Nov, p.684-90. 1992.

GREEN, S. A. *et al.* Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. **Biochemistry**, v.33, n.32, Aug 16, p.9414-9. 1994.

GREEN, S. A. *et al.* Influence of beta 2-adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airway smooth muscle cells. **Am J Respir Cell Mol Biol**, v.13, n.1, Jul, p.25-33. 1995.

GUIDELINES, U. [Guidelines for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition, 2007)]. **Arq Bras Cardiol**, v.89, n.4, Oct, p.e89-131. 2007.

GUTIERREZ, E. *et al.* Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. **Eur Heart J**, v.34, n.41, Nov, p.3175-81. 2013.

HAMBRECHT, R. *et al.* Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. **N Engl J Med**, v.342, n.7, Feb 17, p.454-60. 2000.

HAMBRECHT, R. *et al.* Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. **Circulation**, v.107, n.25, Jul 1, p.3152-8. 2003.

HARDEN, T. K. Agonist-induced desensitization of the beta-adrenergic receptor-linked adenylate cyclase. **Pharmacol Rev**, v.35, n.1, Mar, p.5-32. 1983.

HARDEN, T. K. *et al.* Catecholamine-induced alteration in sedimentation behavior of membrane bound beta-adrenergic receptors. **Science**, v.210, n.4468, Oct, p.441-3. 1980.

HAWKINS, G. A. *et al.* Sequence, haplotype, and association analysis of ADRbeta2 in a multiethnic asthma case-control study. **Am J Respir Crit Care Med**, v.174, n.10, Nov 15, p.1101-9. 2006.

HECKBERT, S. R. *et al.* Beta2-adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly. **Circulation**, v.107, n.15, Apr 22, p.2021-4. 2003.

HERTEL, C. & PERKINS, J. P. Receptor-specific mechanisms of desensitization of beta-adrenergic receptor function. **Mol Cell Endocrinol**, v.37, n.3, Oct, p.245-56. 1984.

HSIAO, T. J. & LIN, E. Evaluation of the glutamine 27 glutamic acid polymorphism in the adrenoceptor beta2 surface gene on obesity and metabolic phenotypes in Taiwan. **J Investig Med**, v.62, n.2, Feb, p.310-5. 2014.

ICHINOSE, M. *et al.* Baroreflex and muscle metaboreflex: control of muscle sympathetic nerve activity. **Med Sci Sports Exerc**, v.40, n.12, Dec, p.2037-45. 2008.

Instituto Do Coração, I. INSTITUTO DO CORAÇÃO – INCOR -HCFMUSP. Rotinas nas Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis sem supradesnível do segmento ST. v.19. 2006.

JOHNSON, M. The beta-adrenoceptor. **Am J Respir Crit Care Med**, v.158, n.5 Pt 3, Nov, p.S146-53. 1998.

JOHNSON, M. Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists. **Paediatr Respir Rev**, v.2, n.1, Mar, p.57-62. 2001.

JOHNSON, M. Molecular mechanisms of beta(2)-adrenergic receptor function, response, and regulation. **J Allergy Clin Immunol**, v.117, n.1, Jan, p.18-24; quiz 25. 2006.

KIMURA, H. *et al.* Down-regulation of beta-adrenoceptors and loss of Gs alpha subunit levels in ventricular myocardium of rats treated with isoproterenol. **Life Sci**, v.53, n.10, p.PL171-6. 1993

KOBILKA, B. K. *et al.* cDNA for the human beta 2-adrenergic receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.84, n.1, Jan, p.46-50. 1987.

KONKAR, A. A. *et al.* beta1-adrenergic receptors mediate beta3-adrenergic-independent effects of CGP 12177 in brown adipose tissue. **Mol Pharmacol**, v.57, n.2, Feb, p.252-8. 2000.

LA ROVERE, M. T. *et al.* Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. **Circulation**, v.106, n.8, Aug 20, p.945-9. 2002.

LA ROVERE, M. T. *et al.* Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. **Circulation**, v.78, n.4, Oct, p.816-24. 1988.

LANDS, A. M. *et al.* Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. **Life Sci**, v.6, n.21, Nov 1, p.2241-9. 1967.

LANFEAR, D. E. *et al.* Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. **JAMA**, v.294, n.12, Sep 28, p.1526-33. 2005.

LATERZA, M. C. *et al.* Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. **Hypertension**, v.49, n.6, Jun, p.1298-306. 2007.

LAWLER, J. M. *et al.* Exercise training reverses downregulation of HSP70 and antioxidant enzymes in porcine skeletal muscle after chronic coronary artery occlusion. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.291, n.6, Dec, p.R1756-63. 2006.

LEITCH, J. W. *et al.* Randomized trial of a hospital-based exercise training program after acute myocardial infarction: cardiac autonomic effects. **J Am Coll Cardiol**, v.29, n.6, May, p.1263-8. 1997.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v.420, n.6917, Dec 19-26, p.868-74. 2002.

LIBBY, P. & THEROUX, P. Pathophysiology of coronary artery disease. **Circulation**, v.111, n.25, Jun 28, p.3481-8. 2005.

LIGGETT, S. B. Molecular and genetic basis of beta2-adrenergic receptor function. **J Allergy Clin Immunol**, v.104, n.2 Pt 2, Aug, p.S42-6. 1999.

LITONJUA, A. A. *et al.* Very important pharmacogene summary ADRB2. **Pharmacogenet Genomics**, v.20, n.1, Jan, p.64-9. 2010.

LUDMER, P. L. *et al.* Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. **N Engl J Med**, v.315, n.17, Oct 23, p.1046-51. 1986.

MAJMUDAR, N. G. *et al.* Contribution of nitric oxide to beta2-adrenoceptor mediated vasodilatation in human forearm arterial vasculature. **Br J Clin Pharmacol**, v.47, n.2, Feb, p.173-7. 1999.

MALFATTO, G. *et al.* Short and long term effects of exercise training on the tonic autonomic modulation of heart rate variability after myocardial infarction. **Eur Heart J**, v.17, n.4, Apr, p.532-8. 1996.

MANSUR, A. P. & FAVARATO, D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. **Arq Bras Cardiol**, v.99, n.2, Aug, p.755-61. 2012.

MARK, A. L. *et al.* Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. **Circ Res**, v.57, n.3, Sep, p.461-9. 1985.

MARTINEZ, D. G. *et al.* Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. **Hypertension**, v.58, n.6, Dec, p.1049-56. 2011.

MARTINEZ, D.G *et al.* Abnormal muscle vascular responses during exercise in myocardial infarction patients. **Int J Cardiol**, v.165, n.1, Apr 30, p.210-2. 2013.

MEHTA, R. H. & EAGLE, K. A. Missed diagnoses of acute coronary syndromes in the emergency room--continuing challenges. **N Engl J Med**, v.342, n.16, Apr 20, p.1207-10. 2000.

MITCHELL, J. H. Cardiovascular control during exercise: central and reflex neural mechanisms. **Am J Cardiol**, v.55, n.10, Apr 26, p.34D-41D. 1985.

MOTOHIRO, M. *et al.* Cardiovascular adaptations to exercise training after uncomplicated acute myocardial infarction. **Am J Phys Med Rehabil**, v.84, n.9, Sep, p.684-91. 2005.

MUNZEL, T. *et al.* Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? **Eur Heart J**, v.31, n.22, Nov, p.2741-8. 2010.

NETO, M. A. R. *et al.* Receptores b-adrenérgicos no sistema cardiovascular. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v.39, p.3-12. 2006.

NOBREGA, A. C. *et al.* Neural regulation of cardiovascular response to exercise: role of central command and peripheral afferents. **Biomed Res Int**, v.2014, p.478965. 2014.

NONOGAKI, K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. **Diabetologia**, v.43, n.5, May, p.533-49. 2000.

O'DONNELL, S. R. & WANSTALL, J. C. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor-mediated responses in preparations of pulmonary artery and aorta from young and aged rats. **J Pharmacol Exp Ther**, v.228, n.3, Mar, p.733-8. 1984.

ORTEGA, V. *et al.* Sequencing of the beta2 adrenergic receptor gene in the Puerto Ricans with asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, v.175, p.665-684. 2007.

PERKINS, J. P. *et al.* Regulation of beta-adrenergic receptors during exposure of astrocytoma cells to catecholamines. **Adv Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res**, v.17, p.37-46. 1984.

PIPPIG, S. *et al.* Overexpression of beta-arrestin and beta-adrenergic receptor kinase augment desensitization of beta 2-adrenergic receptors. **J Biol Chem**, v.268, n.5, Feb 15, p.3201-8. 1993.

POURAGEAUD, F. *et al.* Role of beta2-adrenoceptors (beta-AR), but not beta1-, beta3-AR and endothelial nitric oxide, in beta-AR-mediated relaxation of rat intrapulmonary artery. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v.372, n.1, Jul, p.14-23. 2005.

RAY, C. A. & HUME, K. M.. Sympathetic neural adaptations to exercise training in humans: insights from microneurography. **Med Sci Sports Exerc**, v.30, n.3, Mar, p.387-91. 1998.

REIHSANUS, E. *et al.* Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. **Am J Respir Cell Mol Biol**, v.8, n.3, Mar, p.334-9. 1993.

RICHTER, B. *et al.* Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. **Thromb Haemost**, v.94, n.6, Dec, p.1306-11. 2005.

ROSENBAUM, D. M. *et al.* The structure and function of G-protein-coupled receptors. **Nature**, v.459, n.7245, May 21, p.356-63. 2009.

ROSENWINKEL, E. T. *et al.* Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. **Cardiol Clin**, v.19, n.3, Aug, p.369-87. 2001.

ROVEDA, F. *et al.* The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. **J Am Coll Cardiol**, v.42, n.5, Sep 3, p.854-60. 2003.

SALA, G. *et al.* The E27 beta2-adrenergic receptor polymorphism reduces the risk of myocardial infarction in dyslipidemic young males. **Thromb Haemost**, v.85, n.2, Feb, p.231-3. 2001.

SCHURKS, M. *et al.* Association between polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor gene with myocardial infarction and ischaemic stroke in women. **Thromb Haemost**, v.101, n.2, Feb, p.351-8. 2009.

SHEPHERD, J. T. Circulatory response to exercise in health. **Circulation**, v.76, n.6 Pt 2, Dec, p.VI3-10. 1987.

SILVA, A. & ZANESCO, A. Exercício Físico, receptores β -adrenérgicos e resposta cardiovascular. **J Vasc Bras.**, v.9(2), p.47-56. 2010.

SMALL, K. M. *et al.* Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v.43, p.381-411. 2003.

SOARES-MIRANDA, L. *et al.* Effects of exercise training on neurovascular responses during handgrip exercise in heart failure patients. **Int J Cardiol**, v.146, n.1, Jan 7, p.122-5. 2011.

STADEL, J. M. *et al.* Biochemical characterization of phosphorylated beta-adrenergic receptors from catecholamine-desensitized turkey erythrocytes. **Biochemistry**, v.25, n.12, Jun 17, p.3719-24. 1986.

TANK, J. *et al.* Beta-2 adrenoreceptor gene polymorphisms and sympathetic outflow in humans. **Clin Auton Res**, v.21, n.5, Oct, p.333-8. 2011.

TAVERNIER, G. *et al.* The positive chronotropic effect induced by BRL 37344 and CGP 12177, two beta-3 adrenergic agonists, does not involve cardiac beta adrenoreceptors but baroreflex mechanisms. **J Pharmacol Exp Ther**, v.263, n.3, Dec, p.1083-90. 1992.

TRIGGLE, C. R. *et al.* The endothelium in health and disease--a target for therapeutic intervention. **J Smooth Muscle Res**, v.39, n.6, Dec, p.249-67. 2003.

TROMBETTA, I. C. *et al.* Gly16 + Glu27 beta2-adrenoceptor polymorphisms cause increased forearm blood flow responses to mental stress and handgrip in humans. **J Appl Physiol (1985)**, v.98, n.3, Mar, p.787-94. 2005.

TROMBETTA, I. C. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.285, n.3, Sep, p.H974-82. 2003.

VALLBO, A. B. *et al.* Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. **Physiol Rev**, v.59, n.4, Oct, p.919-57. 1979.

VICTOR, R. G. *et al.* Effects of partial neuromuscular blockade on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. **Circ Res**, v.65, n.2, Aug, p.468-76. 1989.

VONA, M. *et al.* Effects of different types of exercise training followed by detraining on endothelium-dependent dilation in patients with recent myocardial infarction. **Circulation**, v.119, n.12, Mar 31, p.1601-8. 2009.

WALLERSTEDT, S. M. *et al.* Haplotype association analysis of the polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu of the adrenergic beta2 receptor in a Swedish hypertensive population. **J Hum Hypertens**, v.19, n.9, Sep, p.705-8. 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Mortality, all NCDs, deaths per 100,000. . p.<http://apps.who.int/ghodata/> (acesso em 10/11/2014).

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Global status report on noncommunicable diseases 2010. **Geneva: WHO**. 2011.

WHYTE, J. J. & LAUGHLIN, M. H.. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. **Acta Physiol (Oxf)**, v.199, n.4, Aug, p.441-50. 2010.

YILMAZ, A. *et al.* Association of beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms with myocardial infarction. **J Clin Lab Anal**, v.23, n.4, p.237-43. 2009.

ZHANG, H. *et al.* Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in Beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. **PLoS One**, v.9, n.6, p.e100489. 2014.