CAROLINA BORGES GARCIA

**Avaliação da capacidade aeróbia e do controle
autonômico cardíaco em pacientes com síndrome
antifosfolípide primária**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Imunes e
Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto

**SÃO PAULO
2013**

*A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original.*

Albert Einstein

Dedico esta tese ao meu esposo Gustavo,
meu maior amigo, companheiro e confidente.

Aos meus pais, Deila e Élcio, meus maiores
exemplos de vida, de dedicação e de amor
incondicional.

Aos meus sogros, Célia e Gilberto, pelo
carinho e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto, pela dedicação e paciência, como mestre e conselheiro.

À Dra. Fernanda Lima e Dra. Ana Lúcia, pela confiança, pelo apoio e por participarem ativamente desse trabalho.

À Profa. Dra. Eloísa Bonfá, pelo apoio e pelos ensinamentos.

Aos meus colegas da Reumatologia, Patrícia, Levi, Monique, Juliane, Zilcem, Rafael e em especial à Luciana, pela amizade e pelas trocas de experiências.

Aos colegas do LACRE, que me ajudaram na realização desse trabalho.

Aos meus irmãos, Paulo, meu consultor de informática, Luciana e Henrique, por serem sempre os melhores amigos que a vida me concedeu.

Aos pacientes, que tornaram possível este estudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referencias: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2012.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	8
3 MÉTODOS	10
3.1 Casuística	11
3.2 Métodos	12
3.2.1 Avaliação da capacidade aeróbia	12
3.2.2 Índices do controle autonômico do coração	13
3.2.3 Avaliação do tempo de protrombina.....	13
3.2.4 Análise estatística	14
4 RESULTADOS	15
4.1 Dados Demográficos e Cardiorrespiratórios	16
4.2 Resposta da FC Durante o Teste Ergoespiométrico	17
3.2 Avaliação do Tempo de Protrombina.....	18
5 DISCUSSÃO	20
6 CONCLUSÕES.....	24
7 ANEXOS.....	26
8 REFERÊNCIAS	31
9 APÊNDICES	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFL	- Anticorpos antifosfolípidos
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CO ₂	- Dióxido de carbono
DP	- Desvio Padrão
FC	- Frequência cardíaca
FCR	- Frequência cardíaca de recuperação
FCR1min	- Frequência cardíaca de recuperação no primeiro minuto
FCR2min	- Frequência cardíaca de recuperação no segundo minuto
IC	- Incompetência cronotrópica
IMC	- Índice de massa corporal
LA	- Limiar anaeróbio
PCR	- Ponto de compensação respiratória
RC	- Reserva cronotrópica
SAF	- Síndrome antifosfolípide
SPSS	- <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TP/INR	- Tempo de protrombina/ <i>normalized international ratio</i>
TTPA	- Tempo de tromboplastina parcial ativada
VE	- Ventilação
VO ₂ max	- Consumo máximo de oxigênio
VO ₂	- Consumo de oxigênio
VO ₂ pico	- Pico do consumo de oxigênio

RESUMO

Garcia CB. *Avaliação da capacidade aeróbia e do controle autonômico cardíaco em pacientes com Síndrome Antifosfolípide Primária* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

A Síndrome Antifosfolípide (SAF) primária está associada com o risco aumentado de doenças cardiovasculares e mortalidade. A capacidade aeróbia e o controle autonômico cardíaco também estão associados a esses riscos. **Objetivos:** Avaliar a capacidade aeróbia e o controle autonômico cardíaco em pacientes com SAF primária. **Métodos:** Treze mulheres com SAF e treze controles saudáveis pareados por idade, sexo e índice de massa corporal foram incluídos no estudo. Ambos os grupos eram sedentários e não estavam em uso de medicações cronotrópicas, antidepressivas e hipolipemiantes. Todos os indivíduos realizaram o teste ergoespirométrico em esteira. A capacidade aeróbia foi avaliada através do pico do consumo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), tempo no limiar anaeróbio ventilatório (LAV) e no ponto de compensação respiratória (PCR) e tempo no pico de esforço, enquanto o controle autonômico do coração foi avaliado através da reserva cronotrópica (RC) e frequência cardíaca na recuperação no primeiro e segundo minutos após o exercício (FCR1min e FCR2min, respectivamente). **Resultados:** Todos os índices de capacidade aeróbia estavam reduzidos nos pacientes com SAF primária em comparação com os controles saudáveis: $\text{VO}_{2\text{pico}}$ ($30,2 \pm 4,7$ vs. $34,6 \pm 4,3$ mL.kg⁻¹.min⁻¹ $P = 0,021$), tempo no LA ($3,0 \pm 1,5$ vs. $5,0 \pm 2,0$ min; $P = 0,016$), tempo no PCR ($6,5 \pm 2,0$ vs. $8,0 \pm 2,0$ min; $P = 0,050$), tempo no pico de esforço ($8,5 \pm 2,0$ vs. $11,0 \pm 2,5$ min; $P = 0,010$). As FCR1min (22 ± 9 vs. 30 ± 7 bpm; $P = 0,032$) e FCR2min (33 ± 9 vs. 46 ± 8 bpm; $P = 0,002$) foram menores nos pacientes com SAF em comparação com os controles saudáveis mas a RC não foi significativamente diferente ($P = 0,272$). Dessa forma, observamos uma diminuição na capacidade aeróbia e no controle autonômico nos pacientes com SAF.

Descritores: Síndrome Antifosfolípide. Mortalidade. Exercício físico. Sistema nervoso autônomo. Consumo de oxigênio. Frequência cardíaca.

SUMMARY

Garcia CB. *Evaluation of aerobic capacity and cardiac autonomic control in patients with primary Antiphospholipid Syndrome*[thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Primary antiphospholipid syndrome (PAPS) is associated with increased risk of cardiovascular disease and mortality. Aerobic capacity and cardiac autonomic control are also associated with these risks. **Objective:** To assess aerobic capacity and cardiac autonomic control in PAPS patients. **Methods:** Thirteen women with PAPS and 13 healthy controls matched for age, gender, and body mass index were enrolled for the study. Both groups were sedentary and were not under chronotropic, antidepressants and hypolipemiant drugs. All subjects performed a treadmill graded maximal exercise. Aerobic capacity was assessed by peak oxygen uptake (VO_2peak), time at anaerobic ventilatory threshold (VAT) and respiratory compensation point (RCP), and time-to-exhaustion, whereas cardiac autonomic control by chronotropic reserve (CR) and heart rate recovery of the first and second minutes after graded exercise (HRR1min and HRR2min, respectively). **Results:** All aerobic capacity indexes were reduced in PAPS patients than healthy subjects: VO_2peak (30.2 ± 4.7 vs. $34.6 \pm 4.3 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, $P = 0.021$), time at LAV (3.0 ± 1.5 vs. 5.0 ± 2.0 min, $P = 0.016$), time at RCP (6.5 ± 2.0 vs. 8.0 ± 2.0 min, $P = 0.050$), time-to-exhaustion (8.5 ± 2.0 vs. 11.0 ± 2.5 min, $P = 0.010$). HRR1min (22 ± 9 vs. $30 \pm 7 \text{ bpm}$, $P = 0.032$) and HRR2min (33 ± 9 vs. $46 \pm 8 \text{ bpm}$, $P = 0.002$) were delayed in PAPS patients compared to healthy controls but CR was not significantly different ($P = 0.272$). In conclusion, an impaired aerobic capacity and cardiac autonomic control was identified in PAPS.

Descriptors: Antiphospholipid syndrome. Mortality. Exercise. Autonomic nervous system. Oxygen consumption. Heart rate.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma trombofilia adquirida, caracterizada por eventos trombóticos ou arteriais e/ou eventos obstétricos na presença de níveis persistentemente elevados dos anticorpos antifosfolípides (AFL), e é definida como primária quando ocorre sem a associação com outras doenças autoimunes^{1,2}. Pacientes com SAF apresentam risco aumentado de doença coronariana, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral^{3,4}. Classicamente, a SAF é considerada uma coagulopatia e, nos últimos anos, muitos estudos tentaram elucidar o papel dos anticorpos antifosfolípides nos mecanismos de trombose. Sabe-se que esses anticorpos reagem contra fosfolípidios de membrana, plaquetas e proteínas presentes no plasma, como a beta 2 glicoproteína 1 e a protrombina⁵. Recentemente, especial atenção tem sido dada ao papel das células endoteliais no estado de hipercoagulabilidade. Estudos demonstraram que a interação dos anticorpos antifosfolípides com as células endoteliais representa um papel central na doença vascular na SAF com evidências de ativação de células endoteliais, de marcadores de ativação e de dano endotelial⁶. De fato, a SAF é atualmente considerada uma doença do endotélio com amplo espectro de apresentação, e a disfunção endotelial juntamente com a presença dos anticorpos antifosfolípides parecem ter um papel importante na aterosclerose precoce observada nesses pacientes⁷.

Na SAF eventos cardiovasculares adversos podem ocorrer em pacientes jovens, mesmo na ausência de fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares⁸. Além disso, esses fatores de risco também parecem estar aumentados nesses pacientes⁹. Dessa forma, estratégias terapêuticas que incluam controle da doença e dos demais fatores de risco são essenciais para reduzir a morbidade e a mortalidade.

A redução da capacidade aeróbia tem sido considerada um importante preditor de mortalidade na população geral¹⁰ e a sua avaliação é realizada através da caracterização de índices que consigam mensurar a aptidão física, como o consumo máximo de oxigênio e o limiar anaeróbio. Esses índices podem ser obtidos com o teste cardiorrespiratório, que permite determinar o consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (CO_2), refletindo, em última análise, a integridade de todos os sistemas envolvidos com o processo de respiração celular e suas adaptações durante a realização de um exercício de esforço máximo¹¹.

Dentre os índices de aptidão física, nenhum parâmetro é tão preciso como o consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_2 \text{ max}$). Ele reflete diretamente a capacidade do sistema cardiorrespiratório em fornecer oxigênio para a célula em atividade e a capacidade tecidual em extrair esse oxigênio. O $\text{VO}_2 \text{ max}$ pode ser definido como o maior volume de oxigênio por unidade de tempo que um indivíduo consegue captar respirando ar atmosférico durante o exercício físico, sendo alcançado quando se atingem níveis máximos de débito cardíaco e de extração periférica de oxigênio, e não se conseguindo ultrapassá-lo com maior carga de trabalho muscular¹².

Durante o exercício físico ocorre aumento proporcional de VO_2 e eliminação de CO_2 até uma determinada intensidade. Acima de uma determinada intensidade de exercício ocorre acúmulo de ácido láctico no sangue, acompanhado de aumento na excreção de gás carbônico e da ventilação. Essas alterações decorrem da desproporção entre aporte e demanda mitocondrial de oxigênio, aumentando a relação piruvato/lactato e levando, como consequência, o início da acidose metabólica do exercício¹³. O limiar anaeróbio pode ser definido como um nível de intensidade a partir da qual a ventilação (VE) e a produção de CO_2 aumentam desproporcionalmente, elevando o quociente de trocas respiratórias expresso pela razão entre o CO_2 produzido e o VO_2 . O limiar anaeróbio é considerado um índice que reflete satisfatoriamente a aptidão física. Já o ponto de compensação respiratória ou segundo limiar ventilatório representa o momento no qual a respiração atinge o limite para a compensação do metabolismo anaeróbico. Após este ponto, ocorre grande aumento da formação de lactato¹⁴.

A redução na capacidade aeróbia já foi observada em diversas doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico¹⁵, artrite reumatoide¹⁶, esclerose sistêmica¹⁷ e espondilite anquilosante¹⁸, o que pode representar um risco aumentado de doenças cardiovasculares e de mortalidade nesses pacientes. Entretanto, a capacidade aeróbia ainda não foi avaliada em pacientes com SAF.

Alterações na modulação do sistema nervoso autônomo também estão associadas à mortalidade e a doença cardíaca na população geral¹⁹. O

aumento da frequência cardíaca (FC) que ocorre durante o exercício físico se deve a uma combinação da ativação do sistema nervoso simpático e da redução do tônus vagal. A recuperação da frequência cardíaca imediatamente após o exercício físico é modulada pela reativação do tônus vagal. A diminuição no tônus vagal é um fator de risco reconhecido de mortalidade na população geral, e um atraso na recuperação da frequência cardíaca após o exercício físico pode ser um importante marcador prognóstico²⁰.

A incompetência cronotrópica (IC) é definida como a inability do coração em aumentar a FC em resposta ao aumento da atividade ou da demanda. É um achado comum em pacientes com doença cardiovascular e uma causa importante de intolerância ao exercício físico²¹. Essas alterações no sistema nervoso autônomo foram observadas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico²², fibromialgia²³, artrite reumatoide²⁴, e espondilite anquilosante²⁵. Paralelamente, a disfunção do sistema nervoso autônomo em pacientes com SAF primária foi observada por Bilora *et al.*²⁶. Esses autores avaliaram a disfunção autonômica através de testes autonômicos cardiovasculares como a manobra de valsalva, teste de *handgrip* ou exercício estático, teste postural (ortostatismo) e arritmia sinusal respiratória, entretanto, esses autores não avaliaram o controle autonômico durante e após o exercício físico. A avaliação durante o exercício físico é considerada uma metodologia superior, porque permite a avaliação da ativação simpática e parassimpática, além de ser um instrumento adicional para a estimativa do risco cardiovascular em pacientes com SAF.

Paralelamente, o exercício físico tem sido proposto como terapia adjuvante ao tratamento farmacológico com resultados benéficos na melhoria da capacidade aeróbia em diversas doenças reumatológicas como na esclerose sistêmica¹⁷, artrite reumatoide²⁷, miopatias inflamatórias, lúpus eritematoso sistêmico e espondilite anquilosante²⁸ e na melhoria da incompetência cronotrópica e na frequência cardíaca de recuperação observada em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico²⁹. Estudos recentes também demonstraram que o exercício físico pode melhorar a função endotelial em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico³⁰.

Apesar dos potenciais efeitos favoráveis do exercício físico, não há na literatura estudos sobre a segurança dessa intervenção em pacientes com SAF, em especial no que diz respeito ao uso de anticoagulação oral. A varfarina é o anticoagulante oral mais frequentemente prescrito para pacientes com SAF primária, mas o seu uso requer monitorização sistemática e seguimento frequente dos pacientes. O controle da anticoagulação com a varfarina é realizado através do tempo de protrombina/*normalized international ratio* (TP/INR) e pode ser afetado por várias condições. Na verdade, a varfarina é a principal medicação com maior interação com outras substâncias e alimentos³¹ e já é bem definido que o exercício agudo de fato interfere na farmacocinética de várias drogas, como a doxiciclina, atenolol, digoxina e teofilina³² e isso também poderia ocorrer com a varfarina.

Com relação à atividade física e o sistema de coagulação, estudos demonstraram um estado de hipercoagulabilidade transitório após o

exercício agudo em indivíduos saudáveis³³. Uma redução no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)³⁴ e aumento no fator VIII de coagulação e no fator de von Willebrand já foram demonstrados³⁵. Porém a resposta do TP/INR ao exercício permanece controversa e infelizmente, estudos sobre o efeito do exercício no TP/INR em pacientes em uso de anticoagulação com varfarina são escassos na literatura. Apenas um pequeno estudo com três pacientes e um indivíduo saudável demonstrou uma redução no TP/INR com o aumento da atividade física diária³⁶.

Em um cenário em que o risco de complicações cardiovasculares aumenta a morbidade e mortalidade de pacientes com SAF³, o desenvolvimento de novas estratégias de detecção e prevenção desses riscos se torna imperativo. Além disso, a avaliação do efeito do exercício agudo no TP/INR de pacientes em uso de anticoagulação oral com varfarina é um passo importante para a recomendação do exercício físico como estratégia terapêutica.

2 OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi avaliar a capacidade aeróbia e a modulação autonômica em resposta ao exercício em pacientes com SAF e determinar o efeito do exercício aeróbio agudo no tempo de protrombina/*normalized international ratio*.

3 MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo de pesquisa 1036/07) e todos os participantes leram, concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexos A e B).

3.1 Casuística

Treze mulheres sedentárias com SAF de acordo com os critérios de Sydney³⁷ com trombose venosa exclusiva e 13 controles saudáveis também sedentárias pareadas por idade, sexo e índice de massa corporal (IMC) foram selecionadas no estudo. Os pacientes faziam seguimento regular no ambulatório de SAF do setor de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil. Os critérios de inclusão foram: idade maior que 18 anos, evento trombótico venoso prévio confirmado por exames de imagem, e estar fisicamente inativo por pelo menos seis meses antes do início do estudo. Os critérios de exclusão foram: trombose arterial, evento hemorrágico ou trombótico no último ano, tromboembolismo pulmonar, hipertensão arterial sistêmica (PA > 140X90 mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva), obesidade (IMC > 30 kg/m²), dislipidemia, tabagismo, uso

de álcool, presença de doença cardiovascular, renal, pulmonar, musculoesquelética ou neurológica, outras doenças autoimunes, gravidez, uso de drogas cronotrópicas, antidepressivas e hipolipemiantes. Todos os pacientes com SAF estavam em uso de varfarina com controle do tempo de protrombina estável por pelo menos um mês antes do estudo. O tempo de protrombina foi avaliado através de amostra de sangue capilar antes e após o teste ergoespirométrico em esteira. As pacientes e os sujeitos controles estavam em uso de medroxirogesterona.

3.2 Métodos

3.2.1 Avaliação da capacidade aeróbia

A capacidade aeróbia foi avaliada através de teste ergoespirométrico em esteira (Centurion 200, Micromed, Brazil) com incrementos de velocidade e inclinação a cada minuto até a exaustão. O consumo de oxigênio e a produção de CO₂ foram obtidos respiração a respiração e expressos em média a cada 30 segundos usando um sistema de calorimetria indireta (Cortex - model Metalyzer IIIB, Leipzig, Germany). A FC foi registrada em repouso e ao longo de todo teste por meio do eletrocardiograma de 12 derivações (Ergo PC Elite, InC. Micromed, Brazil). O teste ergoespirométrico foi considerado máximo quando um dos seguintes critérios foi atingido: pico do consumo de oxigênio (VO₂pico) (< 150 mL/min de aumento entre dois estágios consecutivos); razão de trocas respiratórias acima de 1,10; e FC a pelo menos 10 batimentos abaixo da FC máxima predita para a idade. O VO₂pico foi considerado a média dos últimos 30 segundos do teste. Os limiares ventilatórios foram identificados seguindo os

procedimentos de Wasserman *et al.*¹⁴. O limiar anaeróbio foi identificado quando o equivalente ventilatório de VO_2 (VE/VO_2) aumentou sem o aumento concomitante do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2). O ponto de compensação respiratória foi determinado quando o VE/VO_2 e o VE/VCO_2 aumentaram simultaneamente. O $\text{VO}_{2\text{pico}}$, tempo no limiar anaeróbio, tempo no ponto de compensação respiratória e tempo no pico de esforço foram considerados como indicadores da capacidade aeróbia para comparar os pacientes com SAF em relação aos controles saudáveis.

3.2.2 Índices do controle autonômico do coração

O controle autonômico do coração foi avaliado através da reserva cronotrópica (RC) e da frequência cardíaca de recuperação após o teste ergoespirométrico. A reserva cronotrópica foi determinada através da fórmula: $[\text{RC}] = [\text{FC pico} - \text{FC repouso} / 220 - \text{idade} - \text{FC repouso}] \times 100$ ²¹. A frequência cardíaca de recuperação (FCR) foi definida como a diferença entre a FC pico e a FC no primeiro (FCR1min) e segundo (FCR2min) minutos de recuperação após o teste.

3.2.3 Avaliação do tempo de protrombina

Para determinar o efeito do exercício aeróbio no TP/INR, amostras de sangue capilar foram obtidas pré (basal), após, e uma hora após o exercício (uma hora de recuperação). TP/INR foi analisado através do aparelho portátil Coagucheck XS (Roche Diagnostics, Indianapolis, EUA)³⁸.

3.2.4 Análise estatística

Os resultados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão (DP). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste Kolmogorov Smirnov's (com correção de Lilliefors). A capacidade aeróbia e os índices do controle autonômico do coração foram comparados através de um teste t independente quando os dados foram paramétricos e pelo teste de Mann-Whitney U quando os dados foram não paramétricos. O nível de significância foi estabelecido quando $P < 0,05$. Toda a análise dos dados foi realizada utilizando o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 17.0 para Windows.

Para análise dos valores de TP/INR os resultados também foram expressos em média $\pm$ DP. Pacientes e controles foram comparados utilizando o teste t Student (dados demográficos) e análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas com correção de Huynh-Feldt e *post hoc* de Bonferroni (valores do TP/INR). O nível de significância foi estabelecido quando $P < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Dados Demográficos e Cardiorrespiratórios

Os pacientes com SAF e controles foram pareados para idade ($P = 0,964$), altura ($P = 0,272$), peso ($P = 0,855$) e IMC ($P = 0,452$).

O VO_{2pico} , o tempo no limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico de esforço foram significativamente menores em pacientes com SAF comparado aos controles saudáveis (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos e cardiorrespiratórios de pacientes com SAF e controles

	Pacientes SAF (n = 13)	Controles (n = 13)	P
<i>Parâmetros antropométricos</i>			
Idade (anos)	33,4 ± 10,0	33,6 ± 6,9	0,964
Peso (kg)	59,8 ± 9,7	59,2 ± 6,3	0,855
Altura (cm)	160,2 ± 5,6	162,7 ± 6,0	0,272
IMC(kg/m ²)	23,3 ± 3,6	22,5 ± 1,8	0,452
<i>Parâmetros cardiorrespiratórios</i>			
FC pico (bpm)	175 ± 11	179 ± 10	0,314
R pico	1,12 ± 0,06	1,12 ± 0,05	0,755
Tempo LA (min)	3,0 ± 1,5	5,0 ± 2,0	0,016
Tempo PCR (min)	6,5 ± 2,0	8,0 ± 2,0	0,050
Tempo exaustão (min)	8,5 ± 2,0	11,0 ± 2,5	0,010
VO_{2pico} , (mL/kg·min ⁻¹)	30,2 ± 4,7	34,6 ± 4,3	0,021

SAF: Síndrome antifosfolípide primária; IMC: Índice de massa corporal; FC: Frequência cardíaca; R: razão de trocas gasosas; LA: Limiar anaeróbio; PCR: Ponto de compensação respiratória; VO_2 : Consumo de Oxigênio.

4.2 Resposta da FC Durante o Teste Ergoespiométrico

As FCR1min (22 ± 9 bpm vs. 30 ± 7 bpm, $P = 0,032$) e FCR2min (33 ± 9 bpm vs. 46 ± 8 bpm, $P = 0,002$) foram significativamente menores em pacientes com SAF comparadas as controles saudáveis. A RC foi similar em pacientes com SAF e as controles saudáveis ($89,3 \pm 12,5\%$ vs. $94,4 \pm 10,9\%$, $P = 0,272$) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Diferença estatística entre a FCR1min e a FCR2min de pacientes com SAF e controles

FCR1min: diferença entre a frequência cardíaca de pico e a frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação após o teste ergoespiométrico; FCR2min: diferença entre a frequência cardíaca de pico e a frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação após o teste ergoespiométrico; SAF: síndrome antifosfolípide primária. * diferença entre pacientes com SAF e controles ($P < 0,05$).

3.2 Avaliação do Tempo de Protrombina

Nos pacientes com SAF primária, aumento pequeno, porém significativo foi observado nos valores do TP/INR uma hora após o exercício (recuperação) comparado aos valores pré ($2,33 \pm 0,34$ vs. $2,26 \pm 0,29$; $P = 0,001$) e aos valores imediatamente após o exercício ($2,33 \pm 0,34$ vs. $2,26 \pm 0,32$; $P = 0,001$). Por outro lado, os valores de TP/INR uma hora após o exercício (recuperação) no grupo controle foi semelhante ao observado no pré- ($P = 1,00$) e após o exercício ($P = 1,00$). Nenhum paciente com SAF primária apresentou qualquer sintoma adverso durante e após o exercício e nenhum evento trombótico ou de sangramento foi relatado em um seguimento de sete dias (Tabela 2 e Gráfico 2).

Tabela 2 - Comparação dos valores de TP/INR em pacientes com SAF primária e controles pré, após e uma hora após o teste ergoespiométrico (recuperação)

	n	TP/INR (Pré)	TP/INR (Após)	TP/INR (1h recuperação)
SAF	13	$2,26 \pm 0,29$	$2,26 \pm 0,32$	$2,33 \pm 0,34^*$
Controles	13	$1,01 \pm 0,07$	$1,00 \pm 0,06$	$0,99 \pm 0,07$

Resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão (DP)

* $p=0,001$ vs. Pré e vs. Após

Gráfico 2 - Média dos valores de INR pré, após e 1 hora após o exercício (recuperação) de pacientes com SAF primária e controles

$P < 0,05$

5 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo que avaliou a capacidade aeróbia e o controle autonômico cardíaco através da frequência cardíaca de recuperação em pacientes com SAF, e demonstrou claramente que as duas variáveis estão comprometidas nessa doença. Esta conclusão foi fortemente sugerida pela evidência de menores valores de VO_2 pico, tempo no limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória e tempo no pico de esforço em pacientes com SAF. Além disso, houve um atraso na frequência cardíaca nos primeiro e segundo minutos de recuperação após o exercício máximo.

A redução da capacidade aeróbia observada em pacientes com SAF primária já foi anteriormente demonstrada em outras doenças reumatológicas como no lúpus eritematoso sistêmico¹⁵, artrite reumatoide¹⁶, esclerose sistêmica¹⁷ e espondilite anquilosante¹⁸ e está associada com o aumento do risco cardiovascular e de mortalidade na população geral¹⁰. Além disso, em um estudo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico a redução da capacidade aeróbia estava associada à pior qualidade de vida³⁹. Dessa forma, a avaliação da capacidade aeróbia pode ser uma ferramenta importante na avaliação de pacientes com SAF, que classicamente apresentam risco aumentado de doença coronariana, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral^{3,4}.

Nosso estudo confirmou estudos prévios que demonstraram alteração do controle autonômico em pacientes com SAF quando comparado a

controles saudáveis²⁶. Resultados similares foram observados em pacientes com fibromialgia²³, lúpus eritematoso sistêmico²² e espondilite anquilosante²⁵. Em pacientes com SAF, os parâmetros da coagulação foram relatados como correlacionados a disfunção autonômica, sugerindo que a disfunção neural seja consequência do dano vascular cerebral que pode ocorrer nessa síndrome²⁶.

Apesar da reserva cronotrópica ter sido semelhante nos dois grupos, o retardo na frequência cardíaca de recuperação em pacientes com SAF sugere uma redução no tônus parassimpático. Na população geral, a diminuição no tônus parassimpático aumenta o risco de eventos cardíacos⁴⁰ e a diminuição na frequência cardíaca de recuperação no primeiro minuto está associado à maior frequência de doenças cardiovasculares⁴¹ e mortalidade²⁰. Em conjunto, estes resultados reforçam a relevância da avaliação do controle autonômico do coração na determinação de riscos cardiovasculares de pacientes com SAF.

Assim como na população geral, a redução na capacidade aeróbia e nos índices de controle autonômico do coração observados nas pacientes com SAF podem estar associados com maior risco cardiovascular. Estratégias para melhorar estas disfunções parecem ser uma abordagem interessante neste grupo de pacientes que já apresentam um alto risco de eventos cardiovasculares. Nesse contexto, o exercício físico parece ser uma estratégia eficaz na melhoria da capacidade aeróbia^{17,27,39}, da incompetência cronotrópica e da frequência cardíaca de recuperação²⁹.

Com relação ao controle da coagulação durante o exercício agudo, nosso estudo demonstrou um aumento pequeno, porém significativo nos

valores do TP/INR uma hora após o exercício (recuperação) comparado aos valores pré e aos valores imediatamente após o exercício. Porém, o aumento de 0,1 unidades no valor do TP/INR observado em quase dois terços dos pacientes com SAF primária tem relevância clínica mínima. De fato, isso representa um aumento de menos de 5% no valor do TP/INR basal e não predispõe os pacientes a um alto risco de sangramento. Esse efeito parece ser transitório na fase aguda do exercício e pode não persistir por muito tempo. Entretanto, a segurança do exercício físico crônico em relação aos parâmetros de coagulação precisa ser determinada em estudos futuros.

Dessa forma, deve-se ter cuidado com o exercício físico intenso que pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares e injúrias musculoesqueléticas tais como entorses e fraturas⁴², o que podem levar a maiores complicações em pacientes anticoagulados.

Além do exercício físico, outras estratégias não farmacológicas como a terapia cognitiva comportamental e o treinamento de biofeedback da variabilidade de frequência cardíaca, podem ser efetivos em reduzir a ativação do sistema nervoso autônomo simpático e aumentar o tônus parassimpático, melhorando o desbalanço autonômico nas doenças reumatológicas, como já foi descrito em pacientes com fibromialgia^{43,44}. Portanto, novos estudos devem avaliar a eficácia desses tratamentos em pacientes com SAF.

6 CONCLUSÕES

Nosso estudo demonstrou claramente que pacientes com SAF apresentam diminuição na capacidade aeróbia e no controle autonômico do coração, o que pode contribuir para o já conhecido aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular destes pacientes. O exercício físico pode auxiliar no controle dessas alterações, mas estudos que avaliem a segurança de um programa de exercício físico em pacientes com SAF são necessários antes de recomendá-lo como terapia adjuvante não farmacológica. Além disso, observamos que o exercício agudo pode alterar os valores de TP/INR, porém essa interferência parece não ter relevância clínica.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do protocolo

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 30/01/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1036/07**, intitulado: **"EFEITO AGUDO E CRÔNICO DO EXERCÍCIO AERÓBIO NO TEMPO DE PROTROMBINA E NA RESPOSTA VASODILATADORA DE PACIENTES COM SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE PRIMÁRIA EM USO DE VARFARINA"** apresentado pelo Departamento de **CLÍNICA MÉDICA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá**

Pesquisador (a) Executante: Dra. **Carolina Borges Garcia**

CAPPesq, 11 de Fevereiro de 2008

Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa**

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo I

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☒ F ☒
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO : Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE :
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☒ F ☒
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO : Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA
Avaliação da capacidade aeróbia e do controle autonômico cardíaco em pacientes com síndrome antifosfolípide primária
PESQUISADOR: Dra. Carolina Borges Garcia
CARGO/FUNÇÃO: Médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 118.393
UNIDADE DO HCFMUSP: Reumatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
SEM RISCO ☒ RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☒
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1- Justificativa e os objetivos da pesquisa:

Muitos trabalhos já demonstraram benefícios do exercício físico em paciente com doenças reumáticas. Não há estudos sobre a influência do exercício físico nos pacientes com síndrome antifosfolípide primária.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Levantaremos sua ficha médica para saber como está a sua doença, os remédios que você toma, se você tem alguma outra doença além da síndrome antifosfolípide e outras informações suas que possam ser úteis. Você passará por uma avaliação que incluirá teste de esforço físico e de sangue.

3. Desconfortos e riscos esperados:

O teste na esteira causa cansaço apenas na hora do exame, podendo também trazer uma leve dor nas pernas do dia seguinte. Durante o programa de exercício você poderá sentir cansaço na primeira semana, o que provavelmente não acontecerá nas outras semanas de exercícios. Os exames de sangue poderão causar um leve desconforto no local da picada, que deve desaparecer em alguns dias.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

Avaliação do estado de saúde com teste de esforço.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, as informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo a continuidade da assistência.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

3

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. Carolina Borges Garcia – Médica responsável pelo projeto de pesquisa

Av: Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255 4º andar – LACRE

Fone: 3069-8022

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

3

8 REFERÊNCIAS

1. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376(9751):1498-509.
2. Hughes G. Hughes Syndrome: the antiphospholipid syndrome: a clinical overview. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; 32(1):3-12.
3. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome: frequency, main causes and risk factors of mortality. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6(5):296-300.
4. Soltesz P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2007; 6(6):379-86.
5. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA. Tissue factor in antiphospholipid syndrome: shifting the focus from coagulation to endothelium. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42(9):1079-81.
6. Cugno M, Borghi MO, Lonati LM, Ghiadoni L, Gerosa M, grossi C, De Angelis V, Magnaghi G, Tincani A, Mari D, Riboldi P, Meroni PL. Patients with antiphospholipid syndrome display endothelial perturbation. *J Autoimmun*. 2010; 34(2):105-10.

7. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; 32:172-7.
8. Jara LJ, Medina G, Vera- Lastra O, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 25(1):79-88.
9. Muniz Caldas CA, Freire de Carvalho J. Cardiovascular comorbidities in antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9(10):987-90.
10. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA*. 1996; 276(3):205-10.
11. Sue DY, Wasserman K. Impact of integrative cardiopulmonary exercise testing on clinical decision making. *Chest*. 1991; 99(4):981-92.
12. Hawkins MN, Raven PB, Snell PG, Stray-Gundersen J, Levine BD. Maximal oxygen uptake as a parametric measure of cardiorespiratory capacity. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39(1):103-7.
13. Owles WH. Alterations in the lactic acid content of the blood as a result of light exercise, and associated changes in CO₂ -combining power of the blood and in alveolar CO₂ pressure. *J Physiol*. 1930; 69(2): 214-37.
14. Wasserman K, Whipp BJ, Koyl SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*. 1973; 35(2):236-43.

15. Forte S, Carlone S, Vaccaro F, Onorati P, Manfredi F, Serra P, Palange P. Pulmonary gas exchange and exercise capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999; 26(12):2591-4.
16. Cimen B, Deviren SD, Yorgancıoğlu ZR. Pulmonary function tests, aerobic capacity, respiratory muscle strength and endurance of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2001; 20(3):168-73.
17. Oliveira NC, dos Santos Sabbag LM, de Sá Pinto AL, Borges CL, Lima FR. Aerobic exercise is safe and effective in systemic sclerosis. *Int J Sports Med*. 2009; 30(10):728-32.
18. Carter R, Riantawan P, Banham SW, Sturrock RD. An investigation of factors limiting aerobic capacity in patients with ankylosing spondylitis. *Respir Med*. 1999; 93(10):700-8.
19. Sandvik L, Erikssen J, Ellestad M, Erikssen G, Thaulow E, Mundal R, Rodahl K. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16-year follow-up study of 1960 healthy men. *Coron Artery Dis*. 1995; 6(8):667-79.
20. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999; 341(18):1351-7.
21. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;;123(9):1010-20.

22. do Prado DL, Gualano B, Miossi R, Sá- Pinto A, Lima F, Roschel H, Borba E, Bonfá E. Abnormal chronotropic reserve and heart rate recovery in patients with SLE: a case-control study. *Lupus*. 2011; 20(7):717-20.
23. da Cunha Ribeiro RP, Roschel H, Artioli GG, Dassouk T, Perandini LA, Calich AL, de Sá Pinto AI, Lima FR, Bonfá E, Gualano B. Cardiac autonomic impairment and chronotropic incompetence in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(16):R190.
24. Janse van Rensburg DC, Ker JA, Grant CC, Fletcher L. Autonomic impairment in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2012; 15(4):419-26.
25. Kaya EB, Okutucu S, Aksoy H, Karakulak UN, Tulumen E, Ozdemir O, Inanici F, Aytemir K, Kbakci G, Tokqozoqlu L, Ozkutlu H, Oto A. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with ankylosing spondylitis via heart rate recovery and heart rate variability. *Clin Res Cardiol*. 2010; 99(12):803-8.
26. Bilora F, Biasiolo M, Zancan A, Zanon E, Veronese F, Manca F, Sartori MT. Autonomic dysfunction and primary antiphospholipid syndrome: a frequent and frightening correlation? *Int J Gen Med*. 2012; 5:339-43.
27. Flachenecker P. Autoimmune diseases and rehabilitation. *Autoimmun Rev*. 2012; 11(3):219-25.

28. Perandini LA, de Sá-Pinto AL, Roschel H, Benatti FB, Lima FR, Bonfá E, Gualano B. Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2012; 12(2):218-24.
29. Miossi Benatti FB, de Sá Pinto A, Lima FR, Borba EF, Prado DM, Perandini LA, Gualano B, Bonfá E, Roschel H. Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: A randomized trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(8):1159-66.
30. Reis-Neto ET, Silva AE, Monteiro CM, Camargo LM, Sato EI. Supervised physical exercise improves endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2013; 52(12):2187-95.
31. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31(3):326-43.
32. Lenz TL, Lenz NJ, Faulkner MA. Potential interactions between exercise and drug therapy. *Sports Med.* 2004; 34(5):293-306.
33. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Haemost.* 2009; 35(3):269-76.
34. Womack CJ, Nagelkirk PR, Coughlin AM. Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. *Sports Med.* 2003; 33(11):795-807.

-
35. Arai M, Yorifuji H, Ikematsu S, Nagasawa H, Fujimaki M, Fukutake K, Katsumura T, Ishii T, Iwane H. Influences of strenuous exercise on blood coagulation and fibrinolytic system. *Thromb Res.* 1990; 57(3):465-71.
 36. Shibata Y, Hashimoto H, Kurata C, Ohno R, Kazui T, Takinami M. Influence of physical activity on warfarin therapy. *Thromb Haemost.* 1998; 80(1):203-4.
 37. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4(2):295-306.
 38. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, Dikkeschei LD, Cervero A, Perez PL, van den Besselaar M. Results of the performance verification of the coaguCheck XS system. *Thromb Res.* 2008; 123(2):381-9.
 39. Boström C, Dupré B, Tengvar P, Jansson E, Opava CH, Lundberg IE. Aerobic capacity correlates to self-assessed physical function but not to overall disease activity or organ damage in women with systemic lupus erythematosus with low-to-moderate disease activity and organ damage. *Lupus.* 2008; 17(2):100-4.

40. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;; 94(11):2850-5.
41. Arena R, Arrowood JA, Fei D, Shelar S, Helm S, Kraft KA. The influence of sex on the relationship between heart rate recovery and other cardiovascular risk factors in apparently healthy subjects. *Scand J Med Sci Sports*. 2010; 20(2):291-7.
42. Franklin BA, Billecke S. Putting the benefits and risks of aerobic exercise in perspective. *Curr Sports Med Rep*. 2012; 11(4):201-8.
43. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009; 35(2):393-407.
44. Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG, Vaschillo B, Sigal LH, Karavidas MK, Buyske S, Lehrer PM. A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2007; 32(1):1-10.

9 APÊNDICES

Apêndice A - Artigo publicado

Lupus (2013) 22, 928–931

<http://lup.sagepub.com>

PAPER

Impaired aerobic exercise capacity and cardiac autonomic control in primary antiphospholipid syndrome

CB Garcia¹, LA Perandini¹, LPC Seguro¹, B Gualano^{1,2}, H Roschel^{1,2}, E Bonfa¹, EF Borba¹ and AL Sá-Pinto¹

¹Rheumatology Division, School of Medicine, University of São Paulo, Brazil; and ²School of Physical Education and Sport, University of São Paulo, Brazil

Primary antiphospholipid syndrome (PAPS) is associated with increased risk of cardiovascular disease and mortality. Aerobic capacity and cardiac autonomic control are also associated with these risks. The aim of our study was to assess aerobic capacity and cardiac autonomic control in PAPS patients. Thirteen women with PAPS and 13 healthy controls matched for age, gender, and body mass index were enrolled for the study. Both groups were sedentary and were not under chronotropic, antidepressants and hypolipemiant drugs. All subjects performed a treadmill-graded maximal exercise. Aerobic capacity was assessed by peak oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{peak}}$), time at anaerobic ventilatory threshold (VAT) and respiratory compensation point (RCP) and time-to-exhaustion, whereas cardiac autonomic control was assessed by chronotropic reserve (CR) and heart rate recovery at the first and second minutes after graded exercise (HRR1min and HRR2min, respectively). All aerobic capacity indexes were reduced more in PAPS patients than in healthy subjects: $\text{VO}_{2\text{peak}}$ (30.2 ± 4.7 vs $34.6 \pm 4.3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $p = 0.021$), time at VAT (3.0 ± 1.5 vs $5.0 \pm 2.0 \text{ min}$, $p = 0.016$), time at RCP (6.5 ± 2.0 vs $8.0 \pm 2.0 \text{ min}$, $p = 0.050$), time-to-exhaustion (8.5 ± 2.0 vs $11.0 \pm 2.5 \text{ min}$, $p = 0.010$). HRR1min (22 ± 9 vs $30 \pm 7 \text{ bpm}$, $p = 0.032$) and HRR2min (33 ± 9 vs $46 \pm 8 \text{ bpm}$, $p = 0.002$) were delayed in PAPS patients compared to healthy controls but CR was not significantly different ($p = 0.272$). In conclusion, an impaired aerobic capacity and cardiac autonomic control was identified in PAPS. *Lupus* (2013) 22, 928–931.

Key words: Exercise; autonomic nervous system; antiphospholipid syndrome; oxygen uptake

Introduction

Primary antiphospholipid syndrome (PAPS) is an autoimmune thrombophilia associated with venous and arterial thrombotic events and obstetric morbidity in the presence of antiphospholipid antibodies.^{1,2} In PAPS, thrombotic events may occur at a young age even in the absence of traditional risk factors for cardiovascular disease. Recurrence rate is high and further thrombotic events may increase morbidity.

Abnormalities in aerobic capacity and in autonomic nervous system modulation have been associated with mortality and heart disease in the general population.^{3,4} Both abnormalities have been found in patients with autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE),^{5,6}

fibromyalgia syndrome,⁷ rheumatoid arthritis^{8,9} and ankylosing spondylitis.^{10,11}

Regarding these abnormalities, aerobic capacity was not previously assessed in PAPS patients, whereas autonomic nervous system dysfunction was observed by Bilora et al.¹² However, these authors did not evaluate autonomic control during and after exercise, which has the advantage of assessing the combination of parasympathetic and sympathetic activation and can be an additional instrument for cardiovascular risk estimation in PAPS patients.

Thus, the objective of the present study was to evaluate aerobic capacity and autonomic modulation in response to exercise in PAPS.

Patients and methods

Study population

Thirteen women with PAPS according to the Sydney criteria¹³ with exclusive venous thrombosis

Correspondence to: Luiz Augusto Perandini, Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo, 3º andar – sala 3131 – Divisão de Reumatologia, Av. Dr. Arnaldo, 455 – Cerqueira César – São Paulo, SP – 01246-903, Brazil.

Email: luiz.perandini@hc.fm.usp.br

Received 30 September 2012; accepted 17 June 2013

© The Author(s), 2013. Reprints and permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

10.1177/0961203313497415

and 13 healthy controls matched for age, gender and body mass index (BMI) were enrolled. Patients were regularly followed at the PAPS outpatient clinic of the Rheumatology Division, Medical School, University of São Paulo, Brazil. Inclusion criteria were: age > 18 years, previous exclusive venous event confirmed by imaging exams, and being physically inactive for at least six months prior to the study. Exclusion criteria were: arterial thrombosis, thrombotic or bleeding events within the last year; pulmonary thromboembolism; hypertension (blood pressure $\geq 140 \times 90$ mmHg or the use of antihypertensive medication); obesity (BMI ≥ 30); dyslipidemia; smoking; alcohol intake; presence of cardiovascular, renal, pulmonary, musculoskeletal or neurologic disorders; another autoimmune disease; pregnancy; use of chronotropic, antidepressants and hypolipemiant drugs. All PAPS patients were under warfarin therapy with stable prothrombin time (PT) controlled for at least one month prior to the study. Capillary PT test was performed immediately before and after the evaluation. Patients and controls were taking medroxyprogesterone.

The local ethical committee approved the study and all subjects signed the written informed consent.

Aerobic capacity assessment

Aerobic capacity was assessed through a treadmill (Centurion 200, Micromed, Brazil) maximal cardiopulmonary exercise test, with increments in velocity and inclination at every minute until volitional exhaustion. Oxygen consumption (VO_2) and carbon dioxide output were obtained through breath-by-breath sampling and expressed as a 30-s average using an indirect calorimetric system (Cortex, model Metalyzer IIIB, Leipzig, Germany). Heart rate (HR) was continuously recorded at rest, during exercise and at recovery, using a 12-lead electrocardiogram (Ergo PC Elite, Inc Micromed, Brazil). Cardiopulmonary exercise test was considered maximal when one of the following criteria was met: VO_2 plateau (<150 ml/min increase between two consecutive stages), respiratory exchange ratio value above 1.10, HR no less than 10 beats below age-predicted maximal HR. $\text{VO}_{2\text{peak}}$ was considered the average (30-s) of the last stage of the test. Ventilatory threshold was identified following Wasserman et al.¹⁴ procedures. Ventilatory anaerobic threshold (VAT) was identified when ventilatory equivalent for VO_2 (VE/VO_2) increased without a concomitant increase in ventilatory equivalent for carbon dioxide (VE/VCO_2).

Respiratory compensation point (RCP) was considered when VE/VO_2 and VE/VCO_2 increased simultaneously. $\text{VO}_{2\text{peak}}$, time at VAT and RCP, and time-to-exhaustion were assessed as aerobic capacity indexes to compare PAPS patients with healthy subjects.

Cardiac autonomic control indexes

Cardiac autonomic control was assessed through the chronotropic reserve (CR) and heart rate recovery (HRR) after the cardiopulmonary exercise test. The CR was determined as follows: $[\text{CR}] = [\text{peak HR} - \text{resting HR} / 220 - \text{age} - \text{resting HR}] \times 100$.¹⁵ The HRR was defined as the difference between HR peak and HR at both the first (HRR1min) and second (HRR2min) minutes after the test.

Statistical analysis

Results were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD). The Gaussian distribution of data was attested by the Kolmogorov-Smirnov's test (with Lilliefors's correction). Aerobic capacity and cardiac autonomic control indexes were compared by an independent *t* test when data were parametric and by Mann-Whitney *U* test when data were nonparametric. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. All data analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 17.0 for Windows.

Results

Demographic and cardiorespiratory data

PAPS patients and controls had comparable age ($p = 0.964$), height ($p = 0.272$), weight ($p = 0.855$) and BMI ($p = 0.452$) as demonstrated in the Table 1.

Aerobic capacity indexes are also expressed in the Table 1. $\text{VO}_{2\text{peak}}$, time at VAT and RCP, and time-to-exhaustion were significantly lower in PAPS patients when compared to controls (Table 1).

HR response during graded exercise

HRR1min (22 ± 9 bpm vs 30 ± 7 bpm, $p = 0.032$) and HRR2min (33 ± 9 bpm vs 46 ± 8 bpm, $p = 0.002$) were significantly lower in PAPS patients compared to controls (Figure 1). CR was similar in patients and controls ($89.3 \pm 12.5\%$ vs $94.4 \pm 10.9\%$, $p = 0.272$).

Table 1 Descriptive and aerobic data from PAPS patients and healthy subjects

	PAPS patients (n = 13)	Healthy subjects (n = 13)	p value
Physical measurements			
Age (years)	33.4 ± 10.0	33.6 ± 6.9	0.964
Weight (kg)	59.8 ± 9.7	59.2 ± 6.3	0.855
Height (cm)	160.2 ± 5.6	162.7 ± 6.0	0.272
BMI (kg·m ⁻²)	23.3 ± 3.6	22.5 ± 1.8	0.452
Cardiopulmonary measurements			
HRpeak (bpm)	175 ± 11	179 ± 10	0.314
RERpeak	1.12 ± 0.06	1.12 ± 0.05	0.755
Time at VAT (min)	3.0 ± 1.5	5.0 ± 2.0	0.016
Time at RCP (min)	6.5 ± 2.0	8.0 ± 2.0	0.050
Time-to-exhaustion (min)	8.5 ± 2.0	11.0 ± 2.5	0.010
VO ₂ peak (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	30.2 ± 4.7	34.6 ± 4.3	0.021

PAPS: primary antiphospholipid syndrome; BMI: body mass index; HR: heart rate; RER: respiratory exchange ratio; VAT: ventilatory anaerobic threshold; RCP: respiratory compensation point; VO₂: oxygen uptake.

Figure 1 Statistical difference among HRR1min and HRR2min of PAPS and healthy subjects.

HRR1min: difference between heart rate peak and heart rate at first minute after the cardiopulmonary test; HRR2min: difference between heart rate peak and heart rate at second minute after the cardiopulmonary test; PAPS: primary antiphospholipid syndrome. *Difference among PAPS and healthy subjects ($p < 0.05$).

Discussion

This was the first study to evaluate aerobic capacity and cardiac autonomic control through HRR in PAPS and clearly demonstrated that both variables were impaired in this disease. This conclusion is strongly suggested by the evidence of lower values of VO₂peak, time at VAT and RCP, and time-to-exhaustion in PAPS patients. Also, there was a delayed HRR in the first and second minutes after maximal graded exercise.

The reduction in aerobic capacity in PAPS patients was in line with previous findings in

other rheumatologic diseases, such as SLE and rheumatoid arthritis, in which these parameters were also decreased.^{5,6,8} Interestingly, in lupus patients the reduction in aerobic capacity was also associated with a poor health-related quality of life.¹⁶ Moreover, lower levels of aerobic capacity indexes in the general population are associated with increased cardiovascular risk and mortality.¹⁷ Thus, these variables can be important tools in evaluation of risks in PAPS patients.

We have confirmed previous observation of impaired autonomic control in PAPS patients compared to healthy subjects.¹² Similar results were found in fibromyalgia,⁷ SLE⁶ and ankylosing spondylitis.¹¹ In PAPS, coagulation parameters were reported to be correlated with autonomic dysfunction, raising the possibility that neural dysfunction may be a consequence of cerebrovascular damage of this syndrome.¹²

Although CR was comparable in both groups, delayed HRR in PAPS patients suggests a reduction in parasympathetic drive. In the general population, lower parasympathetic outflow increases the risk of cardiac events¹⁸ and delayed HRR during the first minute is associated with higher frequency of cardiovascular diseases¹⁹ and mortality.⁴ Taken together, these findings reinforce the potential relevance of a cardiac autonomic evaluation in PAPS patients risk assessment.

The reduced aerobic capacity and cardiac autonomic control indexes detected in our PAPS patients are traditionally associated with higher cardiovascular risk. Strategies to improve these abnormalities could be an interesting approach for these patients who already have a high risk for cardiovascular events. Physical exercise has been proposed as an adjuvant therapy to pharmacological treatment with beneficial results; the improvement in aerobic capacity indexes,²⁰⁻²² chronotropic incompetence and delayed HRR²³ were observed in other rheumatologic diseases.

Despite the potential favorable effects of physical exercise, there are no controlled studies determining the safety of this intervention in PAPS patients. Therefore, care must be taken during strenuous exercise that increases the risk of cardiovascular events and musculoskeletal injuries such as strains, sprains, and fractures,²⁴ which can also lead to major complications in anticoagulated patients. In addition, there are no controlled studies on the effects of exercise in PT control or on the safety of patients under warfarin therapy. Only one small study showed a decrease in PT that was parallel with the rise in the number of daily steps of three patients under warfarin therapy.²⁵ Actually,

both increase and decrease in PT would have deleterious consequences in PAPS patients because of an increase in thrombotic and hemorrhagic risks, respectively.

In addition to physical exercise, other safe non-pharmacologic strategies, such as cognitive behavioral therapy and heart rate variability biofeedback training, might also be effective in reducing activation of the sympathetic nervous system and increasing parasympathetic outflow thus improving autonomic dysregulation in rheumatic diseases (e.g. fibromyalgia).^{26,27} Therefore, further studies should evaluate the efficacy of these treatments in PAPS patients.

In conclusion, our study clearly demonstrated that PAPS have impaired aerobic capacity and cardiac autonomic control, which may contribute to the known increased cardiovascular morbidity and mortality in these patients. Physical exercise can improve these abnormalities, but studies assessing the safety of the exercise program in PAPS patients are necessary before we can recommend it as an adjuvant beneficial nonpharmacologic approach.

Funding

EF Borba and E Bonfa were supported by grants from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ #306963/2011-6 and #301411/2009-3) and the Federico Foundation. LA Perandini is supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES).

Conflict of statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- 1 Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 30: 1498–1509.
- 2 Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome: Frequency, main causes and risk factors of mortality. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 296–300.
- 3 Sandvik L, Erikssen J, Ellestad M, et al. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: A 16-year follow-up study of 1960 healthy men. *Coron Artery Dis* 1995; 6: 667–679.
- 4 Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341: 1351–1357.
- 5 Forte S, Carlone S, Vaccaro F, et al. Pulmonary gas exchange and exercise capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 2591–2594.

Impaired aerobic exercise capacity and cardiac autonomic control in PAPS
CE Garcia et al.

931

- 6 do Prado DL, Gualano B, Miossi R, et al. Abnormal chronotropic reserve and heart rate recovery in patients with SLE: A case-control study. *Lupus* 2011; 20: 717–720.
- 7 da Cunha Ribeiro RP, Roschel H, Artioli GG, et al. Cardiac autonomic impairment and chronotropic incompetence in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R190.
- 8 Cimen B, Deviren SD, Yorgancıoğlu ZR. Pulmonary function tests, aerobic capacity, respiratory muscle strength and endurance of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 168–173.
- 9 Janse van Rensburg DC, Ker JA, Grant CC, Fletcher L. Autonomic impairment in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2012; 15: 419–426.
- 10 Carter R, Riantawan P, Banham SW, Sturrock RD. An investigation of factors limiting aerobic capacity in patients with ankylosing spondylitis. *Respir Med* 1999; 93: 700–708.
- 11 Kaya EB, Okutucu S, Aksoy H, et al. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with ankylosing spondylitis via heart rate recovery and heart rate variability. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 803–808.
- 12 Bilora F, Biasiolo M, Zancan A, et al. Autonomic dysfunction and primary antiphospholipid syndrome: A frequent and frightening correlation? *Int J Gen Med* 2012; 5: 339–343.
- 13 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
- 14 Wasserman K, Whipp BJ, Koyl SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973; 35: 236–243.
- 15 Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: Causes, consequences, and management. *Circulation* 2011; 123: 1010–1020.
- 16 Boström C, Dupré B, Tengvar P, Jansson E, Opava CH, Lundberg IE. Aerobic capacity correlates to self-assessed physical function but not to overall disease activity or organ damage in women with systemic lupus erythematosus with low-to-moderate disease activity and organ damage. *Lupus* 2008; 17: 100–104.
- 17 Blair SN, Kampert JB, Kohl 3rd HW, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 1996; 276: 205–210.
- 18 Tsuji H, Larson MG, Venditti Jr FJ, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *The Framingham Heart Study*. *Circulation* 1996; 94: 2850–2855.
- 19 Arena R, Arrowood JA, Fei D, Shelar S, Helm S, Kraft KA. The influence of sex on the relationship between heart rate recovery and other cardiovascular risk factors in apparently healthy subjects. *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20: 291–297.
- 20 Oliveira NC, dos Santos Sabbag LM, de Sá Pinto AL, Borges CL, Lima FR. Aerobic exercise is safe and effective in systemic sclerosis. *Int J Sports Med* 2009; 30: 728–732.
- 21 Flacheneker P. Autoimmune diseases and rehabilitation. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 219–225.
- 22 Perandini LA, de Sá-Pinto AL, Roschel H, et al. Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 218–224.
- 23 Miossi R, Benatti FB, de Sá Pinto A, et al. Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: A randomized trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1159–1166.
- 24 Franklin BA, Billecke S. Putting the benefits and risks of aerobic exercise in perspective. *Curr Sports Med Rep* 2012; 11: 201–208.
- 25 Shibata Y, Hashimoto H, Kurata C, Ohno R, Kazui T, Takinami M. Influence of physical activity on warfarin therapy. *Thromb Haemost* 1998; 80: 203–204.
- 26 Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: Patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35: 393–407.
- 27 Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG, et al. A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2007; 32: 1–10.

Apêndice B - Artigo submetido

De: scandjrheumatol@editorialoffice.dk

Para: carolreumato@usp.br

Enviadas: Domingo, 3 de Novembro de 2013 13:54:55

Assunto: Thank you for your manuscript submission -
Scandinavian Journal of Rheumatology

Dear Dr. Garcia

The manuscript "Acute physical exercise is safe in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS) under oral anticoagulation with Warfarin" on which you are a co-author, has now been submitted to the Scandinavian Journal of Rheumatology and has been assigned the reference number SJR-2013-0465.

The full list of authors is:

Garcia, Carolina; Seguro, Luciana; Perandini, Luiz; Pinto, Ana Lucia; Lima, Fernanda; Negrão, Carlos; Bonfa, Eloisa; Borba, Eduardo.

The submitting author may view the status of the manuscript at any time by logging on to his or her account at the Scandinavian Journal of Rheumatology Manuscript Central

(<http://mc.manuscriptcentral.com/scandjrheumatol>).

If you need to contact the Editorial Office for any reason, please be prepared to quote the reference number for your manuscript.

Yours sincerely,

Dorit Sylvest
Managing Editor

Acute physical exercise is safe in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS) under oral anticoagulation with Warfarin

Carolina Borges Garcia¹, Luciana Parente Costa Seguro¹, Luiz Augusto Perandini¹, Ana Lúcia de Sá Pinto¹, Fernanda Rodrigues Lima¹, Carlos Eduardo Negrão², Eloisa Bonfa¹, Eduardo Ferreira Borba¹.

¹ Rheumatology Division, School of Medicine, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

² Heart Institute, School of Medicine, Cardiovascular Rehab Unit and Physiology of Exercise, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Correspondence:

Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo - 3º andar - sala 3131 -
Divisão de Reumatologia

Av. Dr. Arnaldo, 455 - Cerqueira César - São Paulo, SP – Brazil, Postal code:
01246-903

Phone: +55 11 3061.7490 / 3061.7492; Fax: +55 11 3061.7490;

E-mail: carolreumato@usp.br

ABSTRACT

Warfarin is the leading anticoagulant prescribed for primary antiphospholipid syndrome (PAPS) patients but studies about the influence of acute physical exercise on coagulation parameters in this disease is lacking.

METHODS: Eighteen physically inactive women with PAPS (Sidney criteria) with exclusive venous events and without thrombocytopenia were included. All PAPS patients were under stable warfarin therapy (PT/INR target: 2.0-3.0). Eighteen age-matched healthy sedentary women without thrombosis/bleeding disorders were selected as controls. All subjects performed a maximal exercise test and capillary blood samples were obtained pre-, post- and at 1h post-exercise (recovery time) for PT/INR analysis using a portable Coagucheck.

RESULT: PAPS and controls had similar mean age (31.50 ± 8.06 vs. 29.61 ± 7.05 years= 0.46) and BMI (24.16 ± 3.67 vs. 24.66 ± 2.71 kg/m²; $p=0.65$). PAPS patients had a mild but significant increase in PT/INR value at one- hour post-exercise (recovery) compared to pre- (2.33 ± 0.34 vs. 2.26 ± 0.29 , $p=0.001$) and post-exercise (2.33 ± 0.34 vs. 2.26 ± 0.32 , $p=0.001$). Eleven patients (61.11%) had an increase in recovery PT/INR, however for the majority (9/11) this increase was solely of 0.1 units in the PT/INR value. Of note, all but one patient remained within the target range. None of the subjects had thrombotic or bleeding complications related to the acute exercise.

CONCLUSION: Acute exercise in PAPS patients was safe with a minor increase in PT/INR. This is an important step to introduce exercise test assessment to guide regular exercise training as a therapeutic tool in the management of these patients.

Key Words: Primary antiphospholipid syndrome, exercise, prothrombin time, anticoagulation, warfarin.

INTRODUCTION

Primary antiphospholipid syndrome (PAPS) is an acquired autoimmune thrombophilia characterized by arterial and venous thrombosis and pregnancy loss in the presence of antiphospholipid antibodies.¹ Long-term anticoagulation therapy prevents recurrent thrombotic events and is indicated in this group of patients.²

Warfarin is the leading oral anticoagulant prescribed for PAPS patients but its use requires systematic monitoring and patient follow-up. Warfarin coagulation control by prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR) can be affected by several conditions. In fact, warfarin tops the list of medications with most drug and dietary interactions.³ Data on the effect of exercise on TP/INR in patients under warfarin therapy are scarce since only one small study with three patients and one healthy subject showed a reduction in TP/INR after increase in daily physical activity.⁴

Regarding physical activity and coagulation system, studies showed a transient hypercoagulability state in healthy subjects after acute exercise.⁵ Shortening of activated partial thromboplastin time (aPTT)⁶ and increase in coagulation factor VIII and von Willebrand factor have been demonstrated.^{7,8} PT/INR response to exercise remains, however controversial, with both shortening^{9,10} and no significant differences.^{11,12}

Concern about the risk of thrombotic events and bleeding¹³ may justify the absence of previous studies accessing exercise in PAPS patients under warfarin therapy in spite of the fact that long-term exercise training may cause favorable effects on cardiovascular risk.¹⁴ Taking into consideration that cardiac manifestations in APS comprise accelerated atherosclerosis with consequent cardiovascular disease¹⁵ the measurement of exercise tolerance is an essential step to guide physical activity in these patients.

Therefore, the purpose of the present study was to evaluate, for the first time, the effects of maximal acute physical exercise on TP/INR in PAPS patients under oral anticoagulation with warfarin. We also assessed the safety of acute exercise in regard to thrombosis and bleeding risk.

PATIENTS AND METHODS

Subjects

Eighteen women with PAPS diagnosis according to Sydney criteria¹⁶ with exclusive venous events and under warfarin therapy (PT/INR target between 2.0 and 3.0) were included in this study. Inclusion criteria were: age ≥ 18 years, stable control of PT/INR and warfarin dose in the last two months with PT/INR ranging between 2.0 and 3.0. To avoid dietary interactions, nutritional assessment and counseling was done by a nutritionist in the two months before the test and patients were excluded if the PT/INR were > 3.0 or < 2.0 in the day of the test. Patients should be physically inactive for at least 6 months. Exclusion criteria were: other autoimmune disease (secondary APS), thrombocytopenia $< 150,000/\text{mm}^3$, arterial thrombosis, thrombotic or bleeding events within the last year, introduction of new drug that interfere with coagulation, arterial hypertension (BP $\geq 140 \times 90$ mmHg or use of antihypertensive drugs), obesity (BMI ≥ 30), dyslipidemia, smoking, regular alcohol intake, presence of cardiovascular, renal, pulmonary, musculoskeletal or neurologic disorders, pregnancy and use of chronotropic, antidepressants and hypolipemiant drugs. The control group consisted of eighteen healthy sedentary women, age- and BMI-matched, without history of thrombosis or bleeding disorders, and all the exclusion criteria. Patients and controls were taking medroxyprogesterone.

Local ethical committee approved this study and all the subjects read and signed the informed consent.

Acute exercise protocol

Acute exercise was assessed through a treadmill (Centurion 200, Micromed, Brazil) maximal cardiopulmonary exercise test, with increments in velocity and inclination at every minute until volitional exhaustion. Oxygen consumption (VO_2) and carbon dioxide output were obtained through breath-by-breath sampling and expressed as a 30-s average using an indirect calorimetric system (Cortex - model Metalyzer IIIB, Leipzig, Germany). Heart rate (HR) was continuously recorded at rest, during exercise and at recovery, using a 12-lead electrocardiogram (Ergo PC Elite, InC. Micromed, Brazil). Cardiopulmonary exercise test was considered maximal when one of the following criteria was met: VO_2 plateau ($< 150 \text{ ml/min}$ increase between two consecutive stages), respiratory exchange ratio value above 1.10, HR no less than 10 beats below age-predicted maximal HR.¹⁷ To ensure the safety of the protocol, a cardiologist, a rheumatologist and a physical educator supervised all tests.

Prothrombin time measurement

Capillary blood samples for PT/INR analysis were obtained pre (baseline), post and at 1h post exercise time points (one-hour recovery time). PT/INR was assessed using a portable Coagucheck XS (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA).¹⁸

Statistical analysis

Data were expressed as mean $\pm$ standard deviation or percentage. Patients and controls were compared using the Student-t test (demographic data) and repeated measures ANOVA with Huynh-Feldt correction and Bonferroni pair wise comparisons (PT values). Statistic significance was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

Demographic and anthropometric characteristics of PAPS patients and controls are shown in Table 1. Patients and controls were all women and had similar age ($p=0.46$), weight ($p=0.99$), height ($p=0.50$) and BMI ($p=0.65$). The frequency of antiphospholipid antibodies in PAPS patients is also exhibited in Table 1 and the majority of patients (78%) presented positive lupus anticoagulant.

As expected, a significant difference was observed in the pre-exercise PT/INR values between PAPS patients and controls (2.26 ± 0.29 vs. 1.01 ± 0.07 , $p<0.001$) (Table 2). In contrast, the comparison of pre and immediately post-exercise PT/INR values were similar in PAPS patients (2.26 ± 0.29 vs. 2.26 ± 0.32 , $p=1.00$) and also in controls (1.01 ± 0.07 vs. 1.00 ± 0.06 , $p=1.00$) (Table 2).

In PAPS, a minor but significant increase was observed in one-hour post-exercise recovery time PT/INR value compared to pre (2.33 ± 0.34 vs. 2.26 ± 0.29 , $p=0.001$) and immediately post-exercise (2.33 ± 0.34 vs. 2.26 ± 0.32 , $p=0.001$) (Table 2 and Figure 1). On the other hand, the one-hour post-exercise recovery time PT/INR value in controls was similar compared to pre- ($p=1.00$) and post-exercise PT/INR values ($p=1.00$) (Table 2 and Figure 1).

As shown in Figure 2a, 11 of the 18 PAPS patients (61.11%) had an increase in PT/INR value in the post-one-hour recovery time in relation to pre-exercise and for the majority (9/11) this increase was solely of 0.1 units in the PT/INR value. The maximum increase in PT/INR value was of 0.4 units, observed in only one PAPS patient. Of note, all but one patient remained within the target range. In controls, only 1/18 subjects had an increase of 0.1 units in PT/INR value at post-one-hour recovery time in relation to pre-exercise (Figure 2b). None of PAPS patients had any adverse symptoms during and after exercise and no thrombotic or bleeding events were identified.

DISCUSSION

This is the first study that assessed the safety of acute exercise in PAPS patients under oral anticoagulation with warfarin.

The cardiopulmonary exercise test used herein is a valuable tool as it combines acute exercise with continuous monitoring of cardiovascular and pulmonary functions, thus providing a safe environment for exercise in high risk patients.^{17,19} Moreover, cardiopulmonary exercise test is a safe procedure, even in populations with underlying high-risk cardiovascular diagnoses.²⁰ However, the test was never performed previously in PAPS patients, probably due to concerns not only about cardiovascular thrombotic events but also on bleeding complications.

Other great advantage of our study was the strict criterion of selection. In fact, we only included female patients with definitive diagnosis of PAPS according to Sydney criteria. Only patients with exclusive venous events with PT/INR target between 2.0 and 3.0 were selected, since patients with arterial events and higher intensity of anticoagulation would be at higher risk of bleeding during exercise.^{21,22} Moreover, only patients with stable warfarin dose and TP/INR control for two months prior to the study were included. In order to define the real effect of acute exercise in coagulation potential, only sedentary PAPS patients and healthy controls were included since regular chronic exercise determines adaptations in blood haemostasis.¹⁴ In addition, age, gender and BMI matching was essential to accurately define possible changes in TP/INR values in PAPS compared to controls. Confounding variables that may influence the coagulability state, such as drugs and diet, were also controlled.

The meticulous selection conditions allowed a clear definition about the real effect of acute exercise in TP/INR during warfarin therapy and identified a minor increase of this coagulation test after one-hour of maximal acute physical exercise in PAPS. In fact, there is no previous data of this effect on TP/INR in patients under

warfarin use. In contrast to our finding, studies in subjects without anticoagulation therapy demonstrated both shortening^{9,10} and non-significant differences^{11,12} on PT/INR response to acute exercise. These observations raise the possibility that warfarin use was the main responsible for this coagulation time enhancement. Reinforcing this hypothesis, it is well defined that acute exercise indeed interferes in pharmacokinetics of several drugs, such as doxycycline, atenolol, digoxin and theophylline²³ and might also occur with warfarin. Physiological changes due to exercise may affect the absorption, distribution, metabolism and elimination parameters of certain medication. During an acute exercise the distribution of blood changes considerably and is shunted to working muscles and skin. This could affect gastric emptying and bowel transit time with changes in drug absorption in the gastrointestinal tract²⁴ and subcutaneous and intramuscular injections.²⁵ Exercise can also change drug binding to plasma protein and tissues,²⁶ alter the clearance of high hepatic extraction drugs²⁷ and decrease renal blood flow with effects on drugs whose elimination is dependent upon renal function.²⁸

Although exercise may alter certain pharmacokinetic parameters, it may not clinically affect the patients. The increase of 0.1 units in PT/INR level identified herein in almost two-thirds of PAPS patients has a minor clinical relevance. In fact, it represents an increase of less than 5% of PT baseline value and do not predispose them to a high risk of bleeding. This effect seems to be transitory in the acute phase and might not persist overtime. In fact, only one small study demonstrated a reduction in TP/INR inversely related to the increase of daily steps in three patients under warfarin therapy, including one PAPS patient.⁴ Moreover, no thrombotic or bleeding events were observed in a single case report during 12-week exercise training in one secondary APS patient, although the PT/INR was not mentioned.²⁹

Patients with PAPS show an increased cardiovascular mortality.³⁰ Coronary involvement was suggested to be closely related to the accelerated atherosclerosis

linked to the underlying systemic autoimmune disease in APS.³¹ In this regard, chronic exercise training may cause favorable adaptations that could contribute to decrease risk for ischemic events and may be of particular importance in PAPS patients.

This study provides the first evidence of acute exercise safety on PT/INR control in PAPS patients. This is an important step to introduce exercise test assessment to guide regular exercise training as a therapeutic tool in the management of these patients. However, safety of chronic exercise training regarding coagulation parameters should be determined in future studies.

REFERENCES:

1. Hughes G. Hughes Syndrome: the antiphospholipid syndrome: a clinical overview. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32 (1): 3-12.
2. Meroni PL, Moia M, Derksen RH, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus* 2003; 12(7): 504-7.
3. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31(3): 326-43.
4. Shibata Y, Hashimoto H, Kurata C, et al. Influence of physical activity on warfarin therapy. *Thromb Haemost* 1998; 80(1): 203-4.
5. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Haemost* 2009; 35(3): 269-76.
6. Womack CJ, Nagelkirk PR, Coughlin AM. Exercise- Induced Changes in Coagulation and Fibrinolysis in Healthy Populations and Patients with cardiovascular Disease. *Sports Med* 2003; 33 (11): 795-807.
7. Arai M, Yorifuji H, Ikematsu S, et al. Influences of strenuous exercise on blood

- coagulation and fibrinolytic system. *Thromb Res* 1990; 57:465-71.
8. Salton G, Ribeiro J, Bandinelli E et al. Efeitos de diferentes intensidades de exercício nos níveis plasmáticos do fator Von Willebrand. *Rev Bras Med Esporte* 2002; 8 (5): 203.
 9. Ferguson EW, Bernier LL, Banta GR, et al. Effects of exercise and conditioning on clotting and fibrinolytic activity in men. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1416-21.
 10. Hilberg T, Nowacki PE, Muller- Berghaus G, et al. Changes in blood coagulation and fibrinolysis associated with maximal exercise and physical conditioning in women taking low dose oral contraceptives. *J Sci Med Sport* 2000; 3: 383-90.
 11. Molz AB, Heyduck B, Lill H, et al. The effect of different exercise intensities on the fibrinolytic system, *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993; 67 (4): 298-304.
 12. Rocker L, Gunay S, Gunga HC, et al. Activation of blood platelets in response to maximal isometric exercise of the dominant arm. *Int J Sports Med* 2000; 21: 191-4
 13. Franklin BA, Billecke S. Putting the benefits and risks of aerobic exercise in perspective. *Curr Sports Med Rep* 2012; 11 (4): 201-8.
 14. El- Sayed MS, El- Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in healthy and disease: an update. *Sports Med* 2004; 34(3):181-200.
 15. Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, et al. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*; 2007, 6(6):379-86.
 16. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for define antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 (2): 295-306.
 17. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 191-225.

18. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, et al. Results of the performance verification of the coaguCheck XS system. *Thromb Res* 2008; 123 (2): 381-9.
19. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Heart* 2007; 93 (10):1285-92.
20. Skalski J, Allison TG, Miller TD. The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation*. 2012; 126: 2465-72.
21. Ross MD, Elliott R. Acute Knee haemarthrosis: a case report describing diagnosis and management for a patient on anticoagulation medication. *Physiother Res Int* 2011; 16 (2): 120-3.
22. Auten JD, Schofer JM, Banks SL, et al. Exercise-induced bilateral rectus sheath hematomas presenting as acute abdominal pain with scrotal swelling and pressure: case report and review. *J Emerg Med* 2010; 38 (3):9-12.
23. Lenz TL, Lenz NJ, Faulkner MA. Potential interactions between exercise and drug therapy. *Sports Med* 2004; 34 (5): 293-306.
24. Brouns F, Saris WHM, Rehrer NJ. Abdominal complaints and gastrointestinal function during long-lasting exercise. *Int J Sports Med* 1987; 8: 175-89.
25. Fernqvist E, Linde B, Ostman J, et al. Effect of physical exercise on insulin absorption in insulin-dependent diabetics comparison between human and porcine insulin. *Clin Physiol* 1986; 6:489-98.
26. Van Baak MA. Influence of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19 (1):32-43.
27. Sweeney GD. Drugs: some basic concepts. *Med Sci Sports Exerc* 1981; 13: 247-51.
28. Khazaeinia T, Ramsey AA. The effects of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *J Pharm Pharm Sci* 2000; 3 (3): 292-302.

29. Prado DM, Gualano B, Pinto AL et al. Exercise in a child with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43 (12):2221-3.
30. Belizna C, Lartigue A, Favre J et al. Antiphospholipid antibodies induce vascular functional changes in mice: a mechanism of vascular lesions in antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2008; 17 (3): 185-94.
31. Jara LJ, Medina G, Vera- Lastra O, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25 (1): 79-88.

Table 1: Demographic, anthropometric and serological characteristics of PAPS patients and controls

	PAPS (n=18)	Controls (n=18)	<i>p</i>
Age (years)	31.50 ± 8.06	29.61 ± 7.05	0.46
Female gender (%)	100	100	1.00
Weight (kg)	63.64 ± 12.33	63.61 ± 8.32	0.99
Height (cm)	161.89 ± 6.20	160.53 ± 5.85	0.50
BMI (kg/m ²)	24.16 ± 3.67	24.66 ± 2.71	0.65
Lupus anticoagulant (%)	78	-	
Anticardiolipin (%)	33	-	
Anti-β2GP1 (%)	56	-	
APL triple positive (%)	22	-	

Data were expressed as mean ± standard deviation or percentage
 BMI: body mass index; APL: antiphospholipid

Table 2: Comparison of capillary PT measurement in PAPS patients and controls in pre-, post- and 1 hour post-exercise (recovery time)

	n	PT/INR (Pre)	PT/INR (Post)	PT/INR (1h-recovery)
PAPS	18	2.26 ± 0.29	2.26 ± 0.32	2.33 ± 0.34*
Controls	18	1.01 ± 0.07	1.00 ± 0.06	0.99 ± 0.07

Data were expressed as mean ± standard deviation

*p=0.001 vs. Pre and vs. Post

Figure 1: Mean pre-, post- and one-hour post-exercise (recovery time) PT/INR values of PAPS patients and controls

Figure 2a: Pre-, post- and one-hour post-exercise (recovery time) PT/INR values of PAPS patients

Figure 2b: Pre-, post- and one-hour post-exercise (recovery time) PT/INR values of controls