CAMILA REGINA ALVES DE ASSUMPÇÃO

Teste cardiopulmonar em pacientes com angina refratária: análise funcional e isquêmica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Educação e Saúde
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciana Diniz Nagem Janot de Matos

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2020**

CAMILA REGINA ALVES DE ASSUMPÇÃO

Teste cardiopulmonar em pacientes com angina refratária: análise funcional e isquêmica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Educação e Saúde
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciana Diniz Nagem Janot de Matos

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Assumpção, Camila Regina Alves de
Teste cardiopulmonar em pacientes com angina
refratária : análise funcional e isquêmica / Camila
Regina Alves de Assumpção. -- São Paulo, 2020.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de
Concentração: Educação e Saúde.
Orientadora: Luciana Diniz Nagem Janot de Matos.

Descritores: 1.Angina pectoris 2.Teste de esforço
3.Consumo de oxigênio 4.Isquemia miocárdica 5.Doença
da artéria coronariana 6.Esforço físico

USP/FM/DBD-257/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho. Ao Dr. Luís Gowdak pela oportunidade de participar das reuniões da equipe de angina refratária e, assim, me acrescentar muito no conhecimento da fisiopatologia desses pacientes. Ao Dr. Marcelo Vieira pela realização e suporte de todos os exames de ecocardiograma de esforço. À Dra. Fabiana Hodas pelo apoio, reconhecimento e ensinamentos desde que me inseri na unidade de Reabilitação. Ao Dr. Danilo Prado por todo auxílio na análise dos dados e execução do artigo final. À Dra. Luciana Dourado que me apoiou muito durante todo esse meu período do mestrado, me auxiliando nos testes cardiopulmonares, nas apresentações nos congressos, nas ideias para realização deste trabalho e estando por perto sempre que necessário. À Me Camila Jordão que me abriu as portas para que tudo isso fosse possível, desde o aprimoramento, sempre me ajudando nos exames, nas apresentações, nas escritas, nas análises dos dados e por ser a pessoa mais presente e amiga deste período. À minha orientadora Dra. Luciana Janot por ser uma orientadora presente e dedicada, pela oportunidade que me deu de fazer parte deste grupo do Recar, pelo esforço exigido e por tornar tudo isso possível.

Um agradecimento especial à minha família, meus pais Cristina e Odair, meus irmãos Thais e Thiago e meu namorado Sergio. Sem eles não teria dado certo, eles me deram forças para continuar nos momentos de pressão, nos momentos mais difíceis e, principalmente, todo suporte emocional e financeiro necessário para continuar.

Gostaria de agradecer também a todos citados, por acreditarem em mim, acreditarem na minha capacidade e esforço para a obtenção deste título.

À FAPESP pelo apoio financeiro concedido através do processo nº 201400345-0, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Resumo

Assumpção CRA. *Teste cardiopulmonar em pacientes com angina refratária: análise funcional e isquêmica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: O teste cardiopulmonar (TCP), exame considerado padrão-ouro para avaliação da capacidade funcional, possui a vantagem de permitir a análise de variáveis como o *slope* de eficiência do consumo de oxigênio (OUES), mesmo quando executado de forma submáxima. Além disso, o TCP tem sido reconhecido como ferramenta útil para detecção de isquemia. A angina refratária é condição crônica crescente em nosso meio e tem como importante característica clínica a baixa capacidade de esforço e qualidade de vida dos pacientes. Conhecer a capacidade funcional de forma objetiva e a utilidade do TCP na detecção de isquemia de pacientes com angina refratária pode ser o primeiro passo para sua mais ampla utilização na prática clínica.

Objetivos: Determinar a capacidade cardiorrespiratória pelo OUES em pacientes com angina refratária, analisar o comportamento da curva do pulso de O₂ pelo TCP e verificar a associação no momento de sua alteração, pela frequência cardíaca (FC), com o momento das alterações isquêmicas determinadas pela ecocardiografia sob estresse físico e comparar as diferenças nas variáveis cardiorrespiratórias de acordo com a classe funcional de angina.

Métodos: Este estudo trata-se de uma análise transversal realizado nos participantes do estudo denominado “Reabilitação cardíaca em pacientes com angina refratária”, com pacientes em acompanhamento na Unidade de Coronariopatias Crônicas do InCor- HC-FMUSP (Classificação da Sociedade Cardiovascular Canadense de II a IV). Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, ao ecocardiograma de esforço em cicloergômetro de membros inferiores adaptado à maca, utilizando protocolo escalonado e ao TCP em esteira rolante utilizando o protocolo em rampa.

A distribuição da amostra foi avaliada pelo teste de Kolmogorov Smirnov. A análise de variância unidirecional com medidas repetidas foi realizada para testar: 1) diferenças dentro do grupo para resposta cardiorrespiratória durante exercício graduado e 2) diferenças para parâmetros cardiorrespiratórios entre pacientes de acordo com a CCS. Quando diferenças significativas foram detectadas, post hoc de Tukey foi realizado. A correlação de Pearson foi realizada para determinar a relação entre a FC no início da

resposta de mudança na curva do pulso de O₂ e a FC relacionada à isquemia miocárdica detectada pelo ecocardiograma de esforço.

Resultados: Foram estudados 31 pacientes de ambos os sexos, com idade média de $61,3 \pm 8,4$ anos. Os pacientes demonstraram baixa capacidade cardiorrespiratória (OUES de $1,74 \pm 0,4$ L/min; $63,9 \pm 14,7\%$ do previsto), e 77% dos pacientes apresentaram platô ou queda na resposta do pulso de O₂. A análise de correlação mostrou associação positiva entre a FC no início da isquemia miocárdica detectada pelo ecocardiograma de esforço e a FC no início de alteração da curva do pulso de O₂ pelo TCP ($R = 0,48$; $P = 0,019$). As variáveis cardiorrespiratórias do TCP, quando comparadas de acordo com a CCS dos pacientes não mostraram diferenças significativas entre os grupos ($p > 0,05$).

Conclusões: Pacientes com angina refratária apresentam baixa capacidade cardiorrespiratória detectado pelo OUES. Uma relação significativa foi observada entre a resposta em platô do pulso de O₂ durante o TCP e as alterações contráteis detectadas pelo ecocardiograma de esforço. Nossos resultados não demonstraram diferenças na resposta cardiorrespiratória ao comparar pacientes com angina refratária de acordo com o CCS.

Descritores: Angina pectoris; Teste de esforço; Consumo de oxigênio; Isquemia miocárdica; Doença da artéria coronariana; Esforço físico.

Abstract

Assumpção CRA. *Cardiopulmonary exercise test in patients with refractory angina: functional and ischemic evaluation* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Introduction: The cardiopulmonary exercise test (CPET), an exam considered the gold standard for assessing functional capacity, has the advantage of allowing the analysis of variables, such as the oxygen consumption efficiency slope (OUES), even when performed submaximally. In addition, CPET has been recognized as a useful tool for detecting ischemia. Refractory angina, a chronic condition that is growing in our country and has as an important clinical characteristic the low effort capacity and quality of life of patients. Knowing the functional capacity in an objective way and the usefulness of TCP in the detection of ischemia in patients with refractory angina may be the first step towards its wider use in clinical practice.

Aims: We aimed to determine the cardiorespiratory capacity by using the OUES in patients with refractory angina. In addition, to study the O₂ pulse response by CPET, and the association of ischemic changes with contractile modifications by exercise stress echocardiography and to compare the differences in cardiorespiratory variables according to the functional class of angina.

Methods: This study is a cross-sectional analysis carried out on the participants of the study called “Cardiac rehabilitation in patients with refractory angina”, with patients being followed up at the InCor- HC-FMUSP Chronic Coronary Diseases Unit (Canadian Cardiovascular Society Classification II to IV). They underwent clinical evaluation, CPET on a treadmill using the ramp protocol, and subsequently, the exercise stress echocardiogram on a lower limb cycle ergometer adapted to the stretcher, using a stepped protocol.

Sample distribution was assessed using the Kolmogorov Smirnov test. The unidirectional analysis of variance with repeated measures was performed to test: 1) differences within the group for cardiorespiratory response during graduated exercise and 2) differences for cardiorespiratory parameters between patients according to the CCS. When significant differences were detected, Tukey's post hoc were performed. Pearson's correlation was performed to determine the relationship between HR at the

beginning of the O₂ pulse flattening response and HR related to myocardial ischemia detected by exercise stress echocardiogram.

Results: 31 patients of both sexes were studied, with a mean age of 61.3 ± 8.4 years. The patients demonstrated low cardiorespiratory capacity (OUES of 1.74 ± 0.4 L / min; $63.9 \pm 14.7\%$ of predicted), and 77% of the patients presented plateau or drop in the O₂ pulse response. The correlation analysis showed a positive association between HR at the beginning of myocardial ischemia detected by exercise stress echocardiogram and HR at the beginning of changes in the O₂ pulse curve by CPET ($R = 0.48$; $P = 0.019$). The cardiorespiratory variables of the CPET, when compared according to the patients' CCS, did not show significant differences between the groups ($p > 0.05$).

Conclusions: Patients with refractory angina have low cardiorespiratory capacity detected by OUES. A significant relationship was observed between the flattening response of the O₂ pulse during TCP and the contractile changes detected by the exercise echocardiogram. Our results showed no difference in cardiorespiratory response when comparing patients with refractory angina according to the CCS.

Descriptors: Angina pectoris; Exercise test; Oxygen consumption; Myocardial ischemia; Coronary artery disease; Physical exertion.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Pulso de O ₂ : pulso de oxigênio; Painei A: Curva de pulso de O ₂ normal apresentando aumento linear contínuo durante o esforço; Painei B: Curva de pulso de O ₂ alterada com platô precoce/queda durante o esforço	17
Figura 2. Análise da curva da relação $\Delta VO_2/\Delta WR$ para diagnóstico de isquemia; Sa: <i>Slope</i> do início do esforço até a perda de linearidade; Sb: <i>Slope</i> do início da perda de linearidade até o pico do esforço	18
Figura 3: Evolução de carga a cada minuto pelo protocolo Balke 2,5mph	21
Figura 4. Trajetória do $\Delta VO_2/\Delta WR$ e do $\Delta \text{pulsoO}_2/\Delta WR$	24
Figura 5.	26
Figura 6. Fluxograma dos pacientes.	27
Figura 7. Resposta do VO ₂ (painel A); Resposta do pulso de O ₂ durante o TCP (painel B); $\Delta VO_2/\Delta WR$ <i>slope</i> (painel C); $\Delta \text{pulsoO}_2/\Delta WR$ (painel D)	31
Figura 8. Correlação entre FC do platô precoce ou queda da resposta do pulso de oxigênio, detectada pelo TCP, e FC de alterações isquêmicas pela alteração na contratilidade verificada no ecocardiograma de esforço (painel A); e FC de início de angina detectados pelo TCP e ecocardiograma de esforço (painel B)	33
Figura 9. Resposta cardiorrespiratória em pacientes com angina refratária de acordo com a CCS	34
Tabela 1. Graduação da angina, segundo a Sociedade Cardiovascular Canadense	13
Tabela 2. Características dos pacientes	28
Tabela 3. Parâmetros do TCP	30
Tabela 4. Parâmetros do ecocardiograma de esforço	32

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. Revisão de Literatura	12
1.1.1. Doença arterial coronariana e angina refratária	12
1.1.2. Teste cardiopulmonar e seus parâmetros	14
1.1.2.1. Consumo de oxigênio (VO_2)	15
1.1.2.2. VE/VCO_2 Slope	16
1.1.2.3. OUES	16
1.1.2.4. Pulso de Oxigênio	17
1.1.2.5. $\Delta VO_2/\Delta WR$	18
2. OBJETIVOS	19
2.1. Objetivo primário	19
2.2. Objetivo específico	19
3. MATERIAL E MÉTODOS	19
3.1.1. Critérios de inclusão	20
3.1.2. Critérios de exclusão	20
3.2. Termo de consentimento livre esclarecido	21
3.3. Avaliação clínica	21
3.4. Teste cardiopulmonar	21
3.4.1. Cálculo da inclinação da eficiência de captação de oxigênio (OUES)	23
3.4.2. Cálculo da eficiência ventilatória	23
3.4.3. $\Delta VO_2/\Delta WR$ Slope, Δ pulso O_2 / ΔWR e análise de padrões de pulso de O_2	23
3.4.4. Análise da resposta da frequência cardíaca (FC)	25
3.5. Ecocardiograma em repouso e ao esforço	25
3.6. Análises Estatísticas	26
4. RESULTADOS	27
5. DISCUSSÃO	34
5.1. Perspectivas clínicas	38
6. CONCLUSÃO	39
7. REFERÊNCIAS	39
8. ANEXOS	45
8.1. Anexo 1	45

1. INTRODUÇÃO

As doenças crônico-degenerativas apresentam alta prevalência em nosso meio e com o envelhecimento gradativo da população brasileira, pelo aumento da expectativa de vida, haverá crescimento adicional deste grupo de doenças nos próximos anos.¹ Dentre estas condições, destaca-se a aterosclerose e suas manifestações clínicas mais frequentes, como a angina de esforço (estável), o infarto do miocárdio (IAM) e o acidente vascular encefálico (AVE), além da morte súbita de origem cardiovascular.^{1; 2} Apesar dos enormes avanços terapêuticos, que se traduziram, por exemplo, em redução da mortalidade associada às síndromes coronarianas agudas, a soma de todos estes elementos fará com que cresça, em particular, uma subpopulação especial de pacientes, a de pacientes portadores de angina refratária.^{3; 4}

Extrapolando os dados epidemiológicos obtidos de países desenvolvidos para a população brasileira, teríamos pelo menos 900 mil brasileiros com angina do peito e pelo menos 18 mil novos casos de angina por ano, baseados num total de 30 casos de angina estável para cada caso de infarto agudo hospitalizado em um ano.²

De acordo com a Diretriz de Angina Estável da Sociedade Brasileira de Cardiologia², a angina do peito é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em qualquer das seguintes regiões: tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, sendo tipicamente desencadeada ou agravada com esforço físico ou estresse emocional e atenuada com uso de nitroglicerina e derivados. A angina usualmente acomete portadores de doença arterial coronária (DAC) com comprometimento de, pelo menos, uma artéria epicárdica.² Entretanto, pode também ocorrer em casos de doença cardíaca valvar, cardiomiopatia hipertrófica, hipertensão não controlada, entre outros.²

Devido à baixa tolerância ao exercício pela angina, testes que envolvem estresse físico geralmente não são solicitados a esta população, tal qual pesquisas neste contexto também apresentam escassez na literatura. Desta forma, a capacidade funcional desses pacientes ainda é pouco conhecida. A avaliação da capacidade funcional tem extrema relevância prognóstica tanto para populações saudáveis como para indivíduos com doenças cardiovasculares⁵ e atualmente tem sido referida e aceita como um novo sinal vital.^{6; 7; 8}

Nesse contexto, o teste cardiopulmonar (TCP), exame considerado padrão-ouro para avaliação funcional cardiorrespiratória e reconhecido como importante ferramenta

para avaliação diagnóstica e prognóstica de diversas doenças cardiorrespiratórias, incluindo a DAC,^{9; 10} pode ser útil, uma vez que permite a análise de variáveis ao esforço submáximo.

Dentre essas variáveis destaca-se a análise do *slope* da eficiência do consumo de oxigênio (OUES), o qual é uma medida objetiva e reprodutível da reserva cardiopulmonar.^{11; 12} O OUES integra os sistemas cardiovascular, pulmonar e músculo-esquelético durante o exercício e nos fornece uma estimativa da eficiência da ventilação em relação ao consumo de oxigênio (VO₂).^{11; 12; 13; 14} Desta forma, o OUES reduzido significa que menos oxigênio é consumido a cada litro de ar respirado, ou seja, maior esforço ventilatório é necessário para o VO₂.^{15; 16} Além de não perder seu valor prognóstico em testes submáximos, o OUES não apresenta diferenças significativas em distintos ergômetros (esteira ou bicicleta)¹¹ e se mostra mais estável e reprodutível comparado com o VO₂, especialmente após um programa de reabilitação cardíaca.¹⁴

Outro destaque que tem sido dado ao TCP é sua boa acurácia na detecção de isquemia.^{9; 17; 18; 19} O principal parâmetro para avaliar a isquemia miocárdica pelo TCP é o pulso de oxigênio (pulso de O₂),^{9; 17; 18} definido pela relação entre o VO₂ e a frequência cardíaca (FC). O pulso de O₂ representa uma avaliação indireta do volume sistólico (VS) durante o esforço.^{9; 17; 18; 20} Alguns estudos já demonstraram que a trajetória da curva de pulso de O₂ alterada durante o exercício, sendo como platô precoce ou queda, apresenta mais eficiência no diagnóstico de isquemia do que o infradesnívelamento do seguimento ST detectado pelo eletrocardiograma (ECG) de esforço.^{17; 18} Ainda no contexto de detecção de isquemia pelo TCP, a análise do aumento do VO₂ em função da taxa de trabalho executado ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$) também se apresenta como uma variável útil para esse fim.^{17; 18; 20}

É importante destacar que, por ser o pulso de O₂ um marcador dependente da FC, muitos estudos que o analisaram, o fizeram com a suspensão de medicações que influenciam a FC, como os beta-bloqueadores (BB), com a finalidade de evitar interferência nos seus resultados.^{17; 18; 19; 21} O BB é uma medicação imprescindível para portadores de angina, desta forma sua suspensão para realização do TCP em pacientes com angina refratária se torna inviável.^{2; 22} Nesse sentido, estudos que correlacionem alterações na trajetória da curva de pulso de O₂ com exames considerados padrão-ouro para diagnóstico de isquemia, como o ecocardiograma de esforço, poderão auxiliar no conhecimento do real valor deste marcador em pacientes com angina refratária.

Finalmente, outra característica marcante nos pacientes com angina refratária é a forma subjetiva como se dá a classificação da angina pela Sociedade Cardiovascular Canadense (CCS), o que a torna dependente da interpretação do avaliador e sujeita a erros. Em pacientes com insuficiência cardíaca, o TCP também se destaca por permitir uma classificação mais objetiva da classe funcional dos pacientes pelos valores encontrados de VO_2 pico e no limiar anaeróbio (LA), conhecida como classificação de Weber e Janicki.²³ Poder conhecer se os principais parâmetros ventilatórios diferem entre as classes funcionais subjetivas de angina pode ser mais uma utilidade do TCP.

Portanto, diante de todo o exposto, a avaliação dos parâmetros do TCP na população de pacientes com angina refratária, sua correlação com exames diagnósticos para detecção de isquemia, bem como a comparação de parâmetros objetivos entre os pacientes classificados subjetivamente em diferentes classes funcionais poderá auxiliar na verificação de sua utilidade nessa população.

1.1. Revisão de Literatura

1.1.1. Doença arterial coronariana e angina refratária

As doenças cardiovasculares estão entre as maiores causas de mortalidade no mundo.^{4; 24; 25} Complicações ocasionadas pela obstrução das artérias coronárias são, em grande parte, responsáveis por este fator²⁵. Uma das causas mais comuns de doenças vasculares obstrutivas é a aterosclerose.² É caracterizada pela diminuição da luz da artéria, a qual é preenchida por placas de gordura, compostas principalmente pelo colesterol.^{25; 26} A formação dessas placas inicia-se por meio de uma agressão ao endotélio²⁶. Isto ocorre por meio de diversos fatores de risco, como diabetes, hipertensão arterial, tabagismo, entre outros.^{2; 25; 26} Esta agressão acarreta disfunção do endotélio, favorecendo a penetração e retenção de pequenas partículas de colesterol, a lipoproteína de baixa densidade (LDL).^{25; 26} O depósito de LDL no endotélio está diretamente relacionado com a sua concentração na corrente sanguínea, isto é, quanto mais LDL circulante, maior a chance da formação das placas^{25; 26}. O aumento da permeabilidade de LDL no endotélio permite que células inflamatórias se integrem a placa.^{25; 26} Posteriormente, alguns mediadores da inflamação estimulam a proliferação de células musculares lisas, formando uma capa fibrosa que contribui para o aumento da

placa.^{25; 26} Desta forma, a capacidade de suprimento sanguíneo ao miocárdio é progressivamente reduzida.^{25; 26}

Em 90% dos casos, a DAC ocorre devido ao acúmulo de placas ateroscleróticas nas artérias coronarianas, podendo ser obstrutivas ou não.² Os principais indicadores prognósticos da doença são o número e local do comprometimento arterial, além da área de miocárdio em risco e o estado funcional do ventrículo esquerdo.² Doença crônica e na maioria das vezes progressiva, necessita de terapias farmacológicas, intervenções invasivas e mudanças no estilo de vida para alcançar sua estabilização ou regressão.^{2; 27} No intuito de reduzir a isquemia miocárdica e sintomas como a angina, o BB constitui o medicamento de primeira linha, como preconiza a Diretriz de Doença Coronariana Estável da Sociedade Brasileira de Cardiologia, trazendo benefícios quanto a mortalidade e à redução de infarto agudo do miocárdio após evento agudo coronariano.²

A angina estável é uma das apresentações clínicas na forma crônica da DAC, sendo o quadro inicial em 50% dos pacientes.² É caracterizada por dor ou desconforto no tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, com comprometimento de, pelo menos, uma artéria epicárdica.²

De modo geral, os pacientes com angina estável têm seus sintomas controlados por fármacos e/ou intervenções invasivas, como revascularização percutânea ou cirúrgica.^{2; 28} Entretanto, alguns pacientes não são elegíveis a estes procedimentos e mesmo com o tratamento clínico otimizado apresentam angina limitante.^{28; 29; 30} Esses casos, classificados como angina refratária, apresentam prevalência estimada de 5 a 10% dos pacientes com DAC.²⁸

Com mortalidade em torno de 3,9%, o maior desafio dessa população é sua alta morbidade, com necessidade de múltiplas intervenções e internações ao longo do curso da doença.²⁸ Característica marcante nesses pacientes é a baixa tolerância ao esforço pela angina, a qual é dividida em quatro classes funcionais pela Sociedade Cardiovascular Canadense, como demonstrado na tabela 1, onde quanto maior a classe funcional, maior a limitação do indivíduo em seu dia a dia.²

TABELA 1: Graduação da angina, segundo a Sociedade Cardiovascular Canadense

Classe de Angina	Atividades limitantes
Classe I	Angina ocorre com esforços físicos prolongados e intensos

Classe II	Discreta limitação para atividades habituais como caminhar ou subir escadas rapidamente, caminhar em aclives, caminhar ou subir escadas após refeições, ou no frio, ou sob estresse emocional, ou apenas durante poucas horas após o despertar. A angina pode ocorrer também após caminhar dois quarteirões planos ou subir mais de um lance de escada em condições normais
Classe III	Limitação por angina para atividades habituais como caminhar um quarteirão plano ou subir um lance de escada
Classe IV	Incapacidade de realizar qualquer atividade habitual sem dor no peito; angina pode estar presentes também no repouso

Classes de angina de acordo com as atividades limitantes.

Nesse contexto, podemos supor que esses pacientes apresentem baixa capacidade funcional. Entretanto, pela limitação do esforço pela angina, testes com estresse físico são pouco solicitados nessa população, assim como pesquisas neste âmbito também apresentam escassez.

A capacidade funcional é um importante marcador para risco cardiovascular, mortalidade por todas as causas e tem extrema importância prognóstica, sendo cada vez mais reconhecida e aceita como um novo sinal vital.^{6; 7; 8} Portanto, poder avaliar e conhecer objetivamente a capacidade funcional de pacientes com angina refratária poderá trazer informações úteis no manejo clínico desses pacientes e possibilitar, inclusive, que intervenções como reabilitação cardíaca possam ter, futuramente, seu efeito melhor estudado e com isso, ser mais amplamente aceita e baseada em evidências científicas nessa população.

1.1.2. Teste cardiopulmonar e seus parâmetros

O TCP é um exame que consiste em levar o avaliado até a exaustão ou sintomas limitantes que o impeçam de continuar o esforço físico.^{9; 31} Pode ser realizado em esteira ou bicicleta ergométrica, com incrementos de cargas aplicadas de forma gradativa, idealmente utilizando protocolos em rampa.^{9; 31} Décadas de pesquisas com o TCP o tornaram um exame padrão-ouro para avaliação funcional cardiorrespiratória, com a associação entre o eletrocardiograma e as trocas ventilatórias o fazendo ser considerado um exame mais completo que o teste ergométrico simples.^{9; 17; 32} O TCP

apresenta uma análise integrada dos sistemas cardiovascular, pulmonar e músculo-esquelético, oferecendo uma análise central e periférica do organismo.^{9; 31; 32}

Os softwares de ergoespirometria oferecem diversas variáveis que permitem: 1) verificar a aptidão física, 2) prescrever treinamento físico individualizado, seguro e eficaz, desde o alto rendimento até a reabilitação cardíaca e, ainda, 3) diagnosticar e verificar o prognóstico de diversas doenças de origem cardiorrespiratória.^{9; 15; 31} Dentre os principais parâmetros extraídos do TCP serão apresentados em mais detalhes aqueles preconizados para avaliação da capacidade funcional e os sugeridos para avaliação de isquemia, utilizados nesse estudo.

1.1.2.1. Consumo de oxigênio (VO₂)

O VO₂ representa a capacidade do indivíduo de captar, transportar e utilizar o oxigênio.^{9; 31} É o produto do débito cardíaco e diferença arteriovenosa de oxigênio durante o esforço.^{31; 32} Marcador amplamente utilizado para verificar a capacidade física, o VO₂ pico, ou seja, valor atingido no pico do esforço, possui um valor dependente de sexo e idade, sendo reduzido fisiologicamente com o envelhecimento.^{31; 32} Também sofre influência de genética, etnia, composição corporal, nível de atividade física e tipo de exercício físico praticado.³¹ Pode ser apresentado de duas formas, o VO₂ absoluto, em ml/min e o VO₂ relativo ao peso corporal (ml/kg/min).³¹

O VO₂ pico é um dos marcadores de desempenho físico e prognóstico mais bem estabelecidos do TCP.^{5; 9; 10} Juntamente com a inclinação da ventilação pulmonar versus produção de dióxido de carbono (*VE/VCO₂ Slope*) são utilizados na cardiologia clínica desde a determinação de causas fisiopatológicas da limitação ao esforço até a avaliação pré-transplante cardíaco.^{5; 9; 10; 15} Já é reconhecido, inclusive, uma relação entre os valores obtidos do VO₂ pico com a classe funcional de pacientes com insuficiência cardíaca.^{5; 23}

Todavia, para uma adequada avaliação da capacidade funcional pelo VO₂ pico, é necessário que o indivíduo realize um TCP considerado máximo do ponto de vista metabólico, ou seja, com coeficiente respiratório maior que 1.10 para população em geral e 1.05 para portadores de insuficiência cardíaca.^{5; 9; 15} Neste sentido, devido a diversos tipos de limitações de muitos pacientes, a realização de um teste máximo torna-se difícil, fazendo com que marcadores que não perdem seu valor prognóstico em testes submáximos venham sendo cada vez mais estudados e utilizados na prática clínica.^{15; 16}

1.1.2.2. VE/VCO₂ Slope

O VE/VCO₂ Slope representa o equivalente ventilatório de gás carbônico (CO₂), isto é, o quanto é preciso ventilar, em litros de ar, para eliminar um litro de CO₂.^{5; 9; 15} Desta forma, valores elevados indicam que é necessário ventilar maior volume de ar para cada litro de CO₂ expirado e, por consequência, menor é a eficiência ventilatória.¹⁵

O VE/VCO₂ slope é atualmente considerado um preditor de mortalidade e/ou de hospitalização tão ou mais poderoso que o VO₂ pico, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca ou doença pulmonar obstrutiva crônica.⁹ Indica prognóstico mais adverso quanto maior o seu valor, sendo considerado normal valores menores que 30, podendo apresentar um ligeiro aumento com o envelhecimento.⁹

1.1.2.3. OUES

A análise do OUES tem se tornado um importante marcador para avaliação da capacidade cardiorrespiratória, principalmente por não perder seu valor prognóstico em testes submáximos.^{12; 15; 16; 33} Em 1996, Baba *et al*,¹³ foram os primeiros a introduzir o conceito do OUES para avaliação submáxima da capacidade funcional e verificaram significativa correlação com o VO₂ pico. O OUES é baseado fisiologicamente na ventilação pulmonar do espaço morto fisiológico e na capacidade do sistema cardiovascular para fornecer fluxo sanguíneo ao músculo esquelético, ou seja, débito cardíaco.^{11; 12; 13} Desta forma, incorpora as funções cardiovasculares, respiratórias e musculoesqueléticas em um único índice.^{11; 12; 13} Uma inclinação mais íngreme indica que menos esforço ventilatório é necessário para o consumo de oxigênio, ou seja, quanto maior seu valor maior a sua eficiência.^{11; 15} Sendo assim, valores abaixo de 1,47 ou abaixo de 70% do predito apresentam pior prognóstico^{5; 12; 15}.

O OUES é obtido a partir da equação $VO_2 = a \log_{10} VE + b$, onde a é o OUES e b é a intercepção¹³.

O OUES apresenta diversas vantagens, além da sua análise em testes submáximos. Dentre elas, o OUES não apresenta diferenças significativas em diferentes ergômetros (esteira ou bicicleta),¹¹ se mostra mais estável e reprodutível comparado com o VO₂, especialmente após um programa de reabilitação cardíaca e pode ter seu valor determinado em todos os pacientes.¹⁴

1.1.2.4. Pulso de Oxigênio

Outro marcador importante que não perde valor em testes submáximos é o pulso de O_2 . É obtido por meio da relação VO_2 e FC, e assim representa uma avaliação indireta do VS esquerdo durante o esforço.^{9; 15; 17} Portanto, anormalidades verificadas em sua trajetória durante o esforço podem representar uma incapacidade de aumento do VS aos valores necessários para atender às demandas de oxigênio.^{9; 15; 18} Desta forma, a curva do pulso de O_2 já foi bastante estudada na literatura e apresenta boa acurácia para diagnóstico de isquemia miocárdica, suspeita ou confirmada.^{9; 17; 18} Portanto, a maioria das pesquisas contempla pacientes portadores de DAC, pessoas saudáveis e atletas.^{17; 18; 20; 34} O diagnóstico de isquemia se obtém quando a curva apresenta platô precoce ou queda durante o esforço.^{9; 17} A curva normal e a curva alterada estão exemplificadas na Figura 1.

Figura 1: Pulso de O_2 : pulso de oxigênio; Paineis A: Curva de pulso de O_2 normal apresentando aumento linear contínuo durante o esforço; Paineis B: Curva de pulso de O_2 alterada com platô precoce/queda durante o esforço.

A curva do pulso do O_2 também já foi analisada na literatura em função da taxa de trabalho, ou seja, pulso O_2 /WR.²⁰ Esta análise consiste em verificar a existência de perda de linearidade entre o pulso de O_2 e a carga de trabalho, se assim houver, a curva será dividida em dois *Slopes*, sendo Sa do início do esforço até o momento em que a curva se altera, e Sb da alteração da curva até o pico do esforço.²⁰ Em seguida, por meio de regressão linear, verifica-se se há diferenças significativas entre Sa e Sb para a

confirmação de isquemia.²⁰ A mesma análise é feita para $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$,^{9; 17; 18} a qual se encontra exemplificada na figura 2.

É importante destacar que, por ser o pulso de O_2 um marcador dependente da FC, muitos estudos que o analisaram, fizeram com a suspensão de medicações como o BB, com a finalidade de evitar interferência nos seus resultados.^{17; 18; 19; 21} Entretanto, nem todos os pacientes tem a possibilidade desta suspensão para a realização do TCP, como é o caso dos pacientes com angina refratária. Portanto mais pesquisas são necessárias para verificar o valor deste marcador mesmo em uso de drogas cronotrópicas negativas.

1.1.2.5. $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$

A relação $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ segue a mesma interpretação da trajetória do pulso de O_2 , uma vez que se espera que o VO_2 aumente linearmente durante o incremento de carga no TCP.^{9; 17} Dessa forma, a perda na linearidade, com um desvio da curva para direita, mostra um déficit no incremento do VO_2 .⁹ Principalmente quando avaliado em conjunto com o pulso de O_2 , demonstra boa acurácia para diagnosticar isquemia do miocárdio^{17; 18}. Belardinelli *et al.*,¹⁷ verificaram em seu estudo que a análise desses dois marcadores associados é mais sensível para diagnóstico de isquemia quando comparado com as alterações de isquemia detectadas pelo eletrocardiograma de esforço.

A análise de perda de linearidade da curva se obtém da mesma forma que já descrito, no item anterior, para a relação pulso O_2 /WR e está exemplificada na figura 2.

Figura 2: Análise da curva da relação $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ para diagnóstico de isquemia; Sa: *Slope* do início do esforço até a perda de linearidade; Sb: *Slope* do início da perda de linearidade até o pico do esforço.

É importante ressaltar que a relação $\Delta VO_2/\Delta WR$ é um marcador dependente de uma única variável de carga de trabalho. Sendo assim, as pesquisas que o analisam^{17;}¹⁸, utilizam o TCP em cicloergômetro de membros inferiores, uma vez que este utiliza o incremento de carga apenas em Watts, diferente da esteira, a qual a carga é progressivamente aumentada por velocidade e/ou inclinação. Entretanto, no Brasil poucos lugares utilizam a bicicleta ergométrica para a execução do TCP, o que dificulta a avaliação desse parâmetro na prática clínica em nosso país. Nesse sentido, a fórmula proposta por McArdle³⁵ para carga de trabalho, calculada com base na velocidade, inclinação da esteira e no peso corporal do paciente pode ser uma alternativa para tornar possível a avaliação da relação $\Delta VO_2/\Delta WR$ em TCP realizados na esteira. O cálculo é obtido a partir da fórmula $WR(Kg/m.m^{-1}) = F \times S (\text{seno } \Theta \times D) / 60 \text{ min}$, onde; F = peso corporal em kg; S = velocidade da esteira; seno θ = seno do ângulo da esteira; D = distância; min = minutos; $Kg/m.m^{-1}$ = metros por minuto em relação ao peso corporal.

2. OBEJTIVOS

2.1. Objetivo primário

O objetivo primário deste trabalho foi determinar a capacidade cardiorrespiratória pelo OUES, em pacientes com angina refratária.

2.2. Objetivos secundários

Os objetivos secundários foram:

- Observar o comportamento da curva do pulso de O_2 no TCP e correlacionar a frequência cardíaca onde iniciava-se a modificação na curva do pulso de O_2 com a FC onde iniciavam-se as modificações contráteis pelo detectadas pelo ecocardiograma de esforço;
- Comparar diferenças nas variáveis cardiorrespiratórias OUES, pulso de O_2 e VO_2/WR , em pacientes com angina refratária, de acordo com a CCS.

3. MATERIAS E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma análise transversal dos dados do teste cardiopulmonar e ecocardiograma de esforço realizados nos participantes do estudo denominado “Reabilitação cardíaca em pacientes com angina refratária” (FAPESP nº 201400345-0),

aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAAE: 24308213.7.0000.0068) e registrado no Clinical Trials (NCT 03218891). Todos os pacientes incluídos eram acompanhados pela Unidade de coronariopatias crônicas do InCor- HC-FMUSP e apresentavam angina refratária.

Todos os participantes do estudo, após convite e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram submetidos a uma avaliação clínica, TCP em esteira ergométrica e ecocardiograma de esforço em cicloergômetro de membros inferiores.

3.1.1. Critérios de inclusão

- Ambos os sexos foram elegíveis;
- Idade entre 45 e 75 anos;
- Angina sintomática (CCS de II a IV), com duração de pelo menos três meses e em terapia médica otimizada;
- Pacientes em ritmo cardíaco sinusal;
- Isquemia miocárdica documentada pelo Ecocardiograma de esforço;
- Pacientes não elegíveis a procedimentos de revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea convencional, devido à anatomia desfavorável.

3.1.2. Critérios de exclusão

- Pacientes portadores de marca-passo definitivo ou cardioversor-desfibrilador implantável (CDI);
- História de síndrome coronariana aguda recente (<3 meses) ou revascularização do miocárdio (percutânea ou cirúrgica);
- Comprometimento funcional causado por qualquer condição clínica que impedisse a realização do exercício;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <45%;
- Pacientes que não alcançassem pelo menos 180 segundos de esforço no TCP.

3.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Os TCLE (ANEXO 1) foram assinados pelos pacientes após explicações sobre o protocolo de pesquisa, de acordo com modelo utilizado pela instituição, após aprovação pelas comissões responsáveis.

3.3. Avaliação clínica

Para avaliar a condição clínica de cada paciente, no momento da inclusão foi realizada uma consulta médica cardiológica, sempre com o mesmo cardiologista, para que não houvessem divergências nos critérios de determinação da CCS.

3.4. Teste cardiopulmonar

O TCP foi realizado em uma esteira rolante (Modelo T2100, GE Healthcare, EUA), utilizando um protocolo de exercício em rampa (Balke, 2,5 mph) (Figura 3). A carga de trabalho do exercício (velocidade e/ou inclinação) aumentou um equivalente metabólico (MET), ou seja, 3,5 ml/kg/min, a cada minuto, até que os critérios de interrupção fossem atendidos, conforme Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico.³⁶

Tempo	Balke 2,5
1	1,0 a 0%
2	2,0 a 0%
3	2,5 a 0%
4	2,5 a 2%
5	2,5 a 4%
6	2,5 a 6%
7	2,5 a 8%
8	2,5 a 10%
9	2,5 a 12%
10	2,5 a 14%
11	2,5 a 16%
12	2,5 a 18%
13	2,5 a 20%
14	2,5 a 22%
15	2,5 a 24%
16	2,5 a 26%
17	—
Rec 1	2,0 a 0%
Rec 2	1,0 a 0%

Figura 3: Evolução de carga a cada minuto pelo protocolo Balke 2,5mph.

O VO_2 e a produção de dióxido de carbono foram medidos continuamente, respiração a respiração e expressos como uma média de 30 segundos, utilizando um

ergoespirômetro computadorizado (SensorMedics - VmaxAnalyzer Assembly, Encore 29S, EUA). Antes do teste, os analisadores de gases foram calibrados usando uma mistura de gases contendo concentrações conhecidas de dióxido de carbono e oxigênio balanceados com nitrogênio, e o medidor de vazão foi calibrado usando uma seringa de 3L.

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado por eletrocardiograma (Micromed – Cardio PC 13) com doze derivações simultâneas, utilizando-se os critérios das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico para determinação de isquemia pelo eletrocardiograma (ECG).³⁶ A FC foi registrada em repouso, com o indivíduo em pé na esteira, durante todo o teste de esforço e até o sexto minuto de recuperação. A pressão arterial foi avaliada pelo método auscultatório no repouso, a cada dois minutos de exercício, no pico do esforço e no 1º, 3º e 5º minuto do período de recuperação.

O VO_2 pico foi definido como o máximo VO_2 atingido ao esforço, tendo sido esse interrompido por exaustão ou por critério clínico, como dor. Os seguintes critérios foram utilizados para definir o esforço como máximo: 1) os participantes demonstraram evidência subjetiva de exaustão (marcha instável, rubor facial e hiperpnéia) e 2) coeficiente respiratório (RQ) > 1,05. O VO_2 pico previsto foi calculado pela equação proposta por Wasserman¹¹.

Para determinar o LA foi considerada a FC do minuto em que o paciente apresentasse pelo menos duas das seguintes variáveis: 1) Perda de linearidade entre a ventilação (VE) e o VO_2 observado a partir da razão VE/VO_2 ; 2) Menor valor da pressão parcial de oxigênio no final da expiração (PetO_2), precedendo sua ascensão; 3) Perda de linearidade entre a produção de CO_2 (VCO_2) e o VO_2 ,³⁷ pelo método *V slope*.

No momento que o paciente relatava, por gestos, o início da angina, registrávamos a FC para as futuras análises de correlação com a FC de angina do ecocardiograma de esforço. Ao final do exame era solicitado ao paciente que quantificasse a angina, caso a tivesse apresentado, em uma escala de dor de 0 a 10, a qual zero significava nada de dor e 10 a pior dor que pudesse já ter sentido.

3.4.1. Cálculo da inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES)

O OUES foi avaliado com base nos dados respiratórios obtidos durante o exercício, calculando a inclinação da relação entre o VO_2 (eixo y) e o logaritmo da VE (eixo x), utilizando-se o modelo de regressão linear. O OUES foi derivado da relação: $\text{VO}_2 = a \log_{10} \text{VE} + b$, onde a é o OUES e b é a interceptação. Antes da inclusão na análise de regressão linear, os dados respiratórios eram calculados em média a cada 30 segundos, até evidente exaustão.

O valor OUES predito em porcentagem foi calculado usando a equação proposta por Hollenberg *et al.*³⁸ Consideramos o mínimo de 70% do valor predito como corte para considerar o valor dentro da normalidade.¹²

3.4.2. Cálculo da eficiência ventilatória

O VE/VCO_2 *Slope*, que reflete a taxa de aumento da ventilação por minuto por aumento unitário na produção de dióxido de carbono (VCO_2) foi obtido por análise de regressão linear da relação entre VE e VCO_2 desde o início do exercício até o ponto de compensação respiratória (PCR),³⁹ ou pico de esforço para os que não atingissem o PCR.

3.4.3. $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ *Slope*, $\Delta\text{pulsoO}_2/\Delta\text{WR}$ e análise de padrões de pulso de O_2

O VO_2 e o pulso de O_2 em função da taxa de trabalho ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$, $\Delta\text{pulsoO}_2/\Delta\text{WR}$, respectivamente) foram calculados usando o modelo de regressão linear.

Em relação a $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ e $\Delta\text{pulsoO}_2/\Delta\text{WR}$, consideramos como inclinação normal quando o VO_2 e pulso de O_2 mostraram resposta linear em função da taxa de trabalho (S_a) e inclinação anormal quando esses parâmetros apresentaram perda de linearidade ou resposta de achatamento (S_b), como exemplificado na figura 4. Para o cálculo do *Slope*, o VO_2 foi filtrado respiração a respiração com remoção de valores extremos (valores > 3 do desvio padrão da média local).

A análise do comportamento das curvas, foi realizada por dois pesquisadores, cega e separadamente. Os resultados conflitantes foram avaliados por um terceiro pesquisador para ajudar a determinar a análise.

Figura 4: Trajetória do $\Delta VO_2/\Delta WR$ e do $\Delta \text{pulsoO}_2/\Delta WR$; O₂ Pls: pulso de oxigênio (em verde); VO₂: consumo de oxigênio (em vermelho); HR: frequência cardíaca (em azul); WR: taxa de trabalho; Sa: resposta linear do VO₂ e pulso de O₂ em função da carga de trabalho; Sb: perda da linearidade ou platô função da carga de trabalho.

A taxa de trabalho (WR) foi calculada com base na velocidade e na inclinação da esteira e no peso corporal do paciente. A WR foi determinada pela seguinte equação sugerida por McArdle:

$$WR \text{ (Kg/m.m}^{-1}\text{)} = F \times S (\text{seno } \Theta \times D) / 60 \text{ min.}$$

Onde; F = peso corporal em kg; S = velocidade da esteira; seno θ = seno do ângulo da esteira; D = distância; min = minutos; Kg/m.m⁻¹ = metros por minuto em relação ao peso corporal.³⁵

3.4.4. Análise da resposta da frequência cardíaca (FC)

A FC em função da taxa de trabalho ($\Delta FC/\Delta WR$) e a FC em relação ao consumo de oxigênio ($\Delta FC/\Delta VO_2$) foram calculados com um modelo de regressão linear desde o início do teste de esforço até 10 segundos antes do LA (S1) e 10 segundos após o LA até o pico de exercício (S2). A porcentagem de mudança no *Slope* $\Delta FC/\Delta WR$ foi calculada como a diferença entre S2 e S1, dividida por S1 e multiplicada por 100.

A resposta da FC durante o exercício também foi analisada pela reserva cronotrópica (RC) pela seguinte fórmula³⁶: $(RC) = (\text{pico da FC} - \text{FC em repouso} / (220 - \text{idade}) - \text{FC em repouso}) \times 100$. Valores abaixo de 62% foram considerados como incompetência cronotrópica.

3.5. Ecocardiograma em repouso e ao esforço

A avaliação bidimensional do ecocardiograma foi realizada com o aparelho Vivid9 (versão 110.x.x, GE Healthcare) e de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia.⁴⁰

Após o ecocardiograma em repouso, o esforço foi realizado em cicloergômetro de membro inferior adaptado à maca, com inclinação de 45° lateral e 45° horizontalmente. A carga de trabalho foi progressivamente aumentada de 5 a 25 watts (dependendo da capacidade física estimada para cada indivíduo), a cada 3 minutos. As análises ecocardiográficas foram realizadas durante todo o esforço. Os seguintes critérios foram utilizados para definir o esforço como máximo: 1) os participantes demonstravam evidência subjetiva de exaustão e/ou 2) a FC máxima prevista para a idade era atingida. O teste ergométrico era interrompido quando os pacientes atingiam a exaustão ou apresentavam dor, critérios hemodinâmicos ou eletrocardiográficos pré-determinados, de acordo com as orientações da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico.³⁶

Para avaliar a contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo foi adotado o escore de pontos proposto por Schiller,⁴¹ que divide o ventrículo esquerdo em 17 segmentos. São eles: basal anterior, basal anteroseptal, basal inferoseptal, basal inferior, basal inferolateral, basal anterolateral, médio anterior, médio anteroseptal, médio inferoseptal, médio inferior, médio inferolateral, médio anterolateral, apical anterior, apical septal, apical inferior, apical lateral e apical, exemplificado na figura 5.

Figura 5: Divisão do ventrículo esquerdo em 17 seguimentos para a avaliação do escore de contratilidade.

Esses segmentos recebem pontos de acordo com suas características de motilidade: 1-normal, 2-hipocinesia, 3-acinesia, 4-discinesia. Em seguida, os pontos de cada segmento são somados e divididos por 17. A isquemia miocárdica foi considerada no momento quando qualquer segmento apresentava piora da contratilidade durante o exercício em relação ao repouso. Todos os exames foram realizados por um mesmo ecocardiografista com ampla experiência na execução do exame.

3.6. Análises Estatísticas

Os dados foram analisados usando o *Statistica* para Windows (versão 5.0). As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas como porcentagens. A distribuição da amostra foi avaliada pelo teste de Kolmogorov Smirnov e caracterizada por uma distribuição simétrica. A análise de variância unidirecional (ANOVA) com medidas repetidas foi realizada para testar: 1) diferenças dentro do grupo para resposta cardiorrespiratória durante exercício graduado

e 2) diferenças para parâmetros cardiorrespiratórios entre pacientes de acordo com a CCS. Quando diferenças significativas foram detectadas, post hoc de Tukey foi realizado. A correlação de Pearson foi realizada para determinar a relação entre a FC no início da mudança de comportamento do pulso de O₂ e a FC relacionada à isquemia miocárdica detectada pelo ecocardiograma de esforço. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados para significância estatística.

4. RESULTADOS

O fluxo do processo de seleção de pacientes está ilustrado na Figura 6. Dos 80 pacientes que foram contactados quanto à participação na pesquisa, 31 preencheram os critérios de inclusão desta análise. As características clínicas e os medicamentos utilizados na população estudada estão apresentados na Tabela 2. Os pacientes apresentaram idade média de $61,3 \pm 8,4$ anos e 19 (61,3%) eram do sexo masculino. Dentre os pacientes incluídos, 13 (41,9%) foram classificados como CCS 2, 7 (22,6%) como CCS 3 e 11 (35,5%) como CCS 4.

Figura 6: Fluxograma dos pacientes. TCP: teste cardiopulmonar; s: segundos; CCS: classe da sociedade cardiovascular canadense; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Tabela 2: Características dos pacientes

Dados obtidos na avaliação clínica	N (%) ou média ± DP
Homens/Mulheres	19/12 (61,3/38,7)
Idade (anos)	61,3 ± 8,4
Características antropométricas	
Altura (m)	1,67 ± 0,10
Peso (kg)	81,4 ± 14,9
IMC (kg/m ²)	29,0 ± 3,8
CA (cm)	101,1 ± 10,4
Características hemodinâmicas	
FC repouso (bpm)	61,2 ± 5,9
PAS repouso (mmHg)	121,2 ± 16,1
PAD repouso (mmHg)	74,4 ± 10,2
CCS	
2	13 (41,9)
3	7 (22,6)
4	11 (35,5)
Fatores de risco	
HAS	25 (80,6)
Dislipidemia	30 (96,8)
DM	22 (70,9)
Obesidade	9 (29)
Tabagismo	1 (3,2)
HFDAC	21 (67,7)
IAM	25 (80,6)
Sedentarismo	22 (70,9)
Angina semanal	11,5 ± 11,7
Nitrato semanal	4,5 ± 7,46
Medicações em uso	
BB	31(100)
BCC	28 (90,3)
Clopidogrel	10 (32,2)
Estatina	31 (100)
Ácido acetilsalicílico	29 (93,5)
Nitrato	23 (74,2)
Trimetazidina	30 (96,8)
Ivabradina	6 (19,3)
IECAs	15 (48,3)
BRAs	9 (29)
Diurético	14 (45,1)
Antidiabético oral	16 (51,6)
Insulina	7(22,6)

Os valores são expostos em médias ± DP ou n (%). IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD:

pressão arterial diastólica; CCS: classe da Sociedade Cardiovascular do Canadense; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; HFDAC: histórico familiar de doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; BB: betabloqueadores; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; IECAs: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina.

Os resultados do TCP dos pacientes estão demonstrados na tabela 3 e na figura 7. Os pacientes demonstraram baixa capacidade cardiorrespiratória (VO_2 pico = $16,2 \pm 3,8$ mL/kg/min; $64,9\% \pm 17,4$ do previsto) e OUES de $1,74 \pm 0,4$ L/min ($63,9 \pm 14,7\%$ do previsto). Em contrapartida, os pacientes apresentaram capacidade aeróbia normal, com VO_2 no LA de $12,9 \pm 3,0$ mL/kg/min ($52,2 \pm 12,8\%$ do VO_2 pico previsto) e eficiência ventilatória (VE/VCO_2 slope = $29,8 \pm 5,5$; $100,9 \pm 15,7\%$ do previsto). Como esperado, os pacientes realizaram TCP submáximo, com $\text{RQ} = 1,0 \pm 0,1$ e FC pico alcançada em 62% da FC prevista para idade.

Com relação à resposta do VO_2 durante o TCP, nossos resultados não demonstraram diferenças entre LA e Pico (Figura 7, painel A; $p = 0,19$). No entanto, para o $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$, os pacientes apresentaram maiores valores de Sa quando comparados ao Sb ($8,0 \pm 3,3$ vs $1,1 \pm 1,2$ mL.m⁻¹. Kg/mm; $p = 0,001$, respectivamente) (Tabela 3 e figura 7, painel C). É importante ressaltar que nossos resultados também mostraram que 80% dos pacientes apresentaram uma resposta em platô do VO_2 durante o TCP.

Em relação à resposta de pulso de O_2 , nossos achados não mostraram diferenças entre o VO_2 no LA e no pico do exercício (Figura 7, painel B, $P = 0,47$). No entanto, para $\Delta\text{pulsoO}_2/\Delta\text{WR}$, os pacientes apresentaram maiores valores de Sa quando comparados com Sb ($0,14 \pm 0,23$ vs $0,01 \pm 0,01$ mL.bpm-1. Kg/mm-1; $P = 0,003$, respectivamente) (Tabela 3 e figura 7, painel D). 77% dos pacientes apresentaram platô precoce ou queda na resposta de pulso de O_2 , entretanto, apenas 29% apresentaram alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia.

Quanto a análise da $\Delta\text{FC}/\Delta\text{WR}$, nossos resultados mostraram significância estatística em S1 em relação a S2 ($0,20 \pm 0,12$ vs $0,06 \pm 0,07$ bpm. Kg/m.m⁻¹; $p = 0,001$, respectivamente, Tabela 3). Entretanto, para $\Delta\text{FC}/\Delta\text{VO}_2$, não foram observadas diferenças comparando S1 com os valores de S2 ($16,6 \pm 8,4$ vs $11,7 \pm 12,9$; $p = 0,07$, respectivamente, Tabela 3). É importante notar que o índice cronotrópico foi de $36,0 \pm 15,2\%$. Além disso, para $\Delta\text{FC}/\Delta\text{WR}$, nossos resultados mostraram um valor negativo de $-93,6 \pm 7,6\%$.

Durante o TCP, os pacientes apresentaram uma escala de dor de $7,0 \pm 1,9$ (Tabela 3).

Tabela 3: Parâmetros do TCP

Marcadores do TCP	% ou média $\pm$ DP
VO₂	
Pico (ml/kg/min)	$16,2 \pm 3,8$
Pico (ml/min)	$1287,8 \pm 411,2$
Predito (%)	$64,9 \pm 17,4$
Pacientes com platô precoce (%)	80
LA	
VO ₂ (ml/kg/min)	$12,9 \pm 3,0$
VO ₂ (ml/min)	$1016,7 \pm 309,9$
Pico VO ₂ (%)	$79,6 \pm 11,7$
Pico VO ₂ predito (%)	$52,2 \pm 12,8$
Pulso de O₂	
Pico (mL/bpm)	$13,2 \pm 3,7$
Pico corrigido pela FC prevista (mL/bpm)	$8,17 \pm 2,7$
Predito (%)	$105,6 \pm 24,2$
Predito corrigido pela FC prevista (%)	$65,4 \pm 17,9$
% pacientes com platô precoce ou queda	77
OUES	
L/min	$1,74 \pm 0,40$
ml/kg/min	$22,3 \pm 4,4$
Predito (%)	$63,9 \pm 14,7$
VE/VCO₂ slope	$29,8 \pm 5,5$
Reserva Cronotrópica (%)	$36,0 \pm 15,2$
FC pico (bpm)	$98,0 \pm 16,0$
Tempo total de esforço (s)	$358,1 \pm 128,6$
RQ	$1,0 \pm 0,1$
Angina	
FC (bpm)	$89,3 \pm 16,4$
Escala de dor (0-10)	$7,0 \pm 1,9$
ECG	
FC de positividade (bpm)	$94,9 \pm 15,2$
% pacientes com ECG positivo	29
$\Delta VO_2/\Delta WR$ (ml·m⁻¹· Kg/m.m⁻¹)	
Sa	$8,0 \pm 3,3$
Sb	$1,1 \pm 1,2$
P	0,001

$\Delta\text{PulsoO}_2/\Delta\text{WR}$ (ml·bpm ⁻¹ · Kg/m.m ⁻¹)	
Sa	0,14 ± 0,23
Sb	0,01 ± 0,01
P	0,003
$\Delta\text{FC}/\Delta\text{WR}$ (bpm· Kg/m.m ⁻¹)	
S1	0,20 ± 0,12
S2	0,06 ± 0,07
P	0,001
$\Delta\text{FC}/\Delta\text{WR}$ (%)	-93,6 ± 7,6
$\Delta\text{FC}/\Delta\text{VO}_2$	
S1	16,6 ± 8,4
S2	11,7 ± 12,9
P	0,07

TCP: Teste cardiopulmonar; VO₂: consumo de oxigênio; LA: limiar anaeróbio; PulsoO₂: pulso de oxigênio; FC: frequência cardíaca; OUES: *slope* da eficiência do consumo de oxigênio; s: segundos; RQ: coeficiente respiratório; ECG: eletrocardiograma.

Figura 7: Resposta do VO₂ (painel A); Resposta do pulso de O₂ durante o TCP (painel B); ΔVO₂/ΔWR *slope* (painel C); ΔpulsoO₂/ΔWR (painel D). VO₂: consumo de oxigênio; pulso de O₂: pulso de oxigênio; LA: limiar anaeróbio; Sa: resposta linear do consumo de oxigênio em função da carga de trabalho; Sb: perda da linearidade ou platô da resposta do consumo de oxigênio em função da carga de trabalho; * p<0.05 vs. repouso; # p<0.05 vs. Sa.

Os resultados do ecocardiograma de esforço estão demonstrados na tabela 4. Na condição de repouso os pacientes demonstraram FEVE normal (56,8 ± 6,7%). O escore

de contratilidade mostrou um aumento significativo durante o esforço quando comparado ao repouso ($1,30 \pm 0,26$ vs $1,49 \pm 0,32$; $p=0,001$, respectivamente).

Tabela 4. Parâmetros do ecocardiograma de esforço

Dados do ecocardiograma	% ou média $\pm$ DP
FEVE (%)	56,8 $\pm$ 6,7
Escore	
Repouso	1,30 $\pm$ 0,26
Esforço	1,49 $\pm$ 0,32
P	0,001
FC (bpm)	
Positivização	92,8 $\pm$ 12,4
Pico	98,1 $\pm$ 14,1
Predito (%)	61,8 $\pm$ 9,1
Angina	
FC (bpm)	90,1 $\pm$ 14,3
Escala de dor (0-10)	5,68 $\pm$ 2,89
Tempo de esforço (s)	
Positivização	225,9 $\pm$ 90,6
Total	280,4 $\pm$ 111,0
Médias $\pm$ DP; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca.	

A análise de correlação mostrou uma associação positiva entre a FC de detecção de isquemia miocárdica detectada pelo ecocardiograma de esforço e a FC no momento de alteração da curva do pulso de oxigênio pelo TCP ($R = 0,48$; $p = 0,019$) (figura 8, painel A). Além disso, foi observada uma correlação positiva entre a FC de angina detectada em ambos os testes de esforço ($R = 0,64$; $p = 0,001$) (figura 8, painel B).

Figura 8: Correlação entre FC do platô precoce ou queda da resposta do pulso de oxigênio, detectada pelo TCP, e FC de alterações isquêmicas pela alteração na contratilidade verificada no ecocardiograma de esforço (painel A); e FC de início de angina detectados pelo TCP e ecocardiograma de esforço (painel B). TCP= teste cardiopulmonar; FC= frequência cardíaca.

As variáveis cardiorrespiratórias do TCP, quando comparadas de acordo com a CCS dos pacientes, não mostraram diferenças significativas entre os grupos (Figura 9; $p>0,05$).

Figura 9: Resposta cardiorrespiratória em pacientes com angina refratária de acordo com a CCS. OUES: *slope* da eficiência do consumo de oxigênio; CCS: classificação de angina da sociedade cardiovascular canadense.

5. DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro a investigar especificamente a resposta cardiorrespiratória durante o TCP em uma amostra de pacientes de ambos os sexos com angina refratária. Nossos principais achados podem ser resumidos da seguinte forma: 1) os pacientes com angina refratária apresentaram baixa capacidade cardiorrespiratória medida pelo OUES; 2) a maioria (77%) apresentou platô precoce ou queda do pulso de O₂ durante o TCP; e correlação significativa foi observada entre curva de pulso de O₂ anormal e alterações contráteis detectadas pelo ecocardiograma de esforço; e 3) nossos dados não mostraram diferenças na resposta cardiorrespiratória ao comparar pacientes com angina refratária de acordo com a CCS.

Em relação à capacidade física, a principal característica dos pacientes com angina refratária é a baixa tolerância ao exercício, o que acarreta limitação nas atividades de vida diária e na qualidade de vida.^{30; 42} Desta forma, devido à capacidade física limitada, o teste de esforço geralmente não é solicitado para esses pacientes.

Nesse cenário, há poucas informações sobre a resposta cardiorrespiratória durante o exercício em pacientes com angina refratária.

O TCP é um método altamente confiável e bem validado para avaliar a capacidade cardiorrespiratória e monitorar a tolerância ao exercício em pacientes com doença cardiovascular.^{9; 15; 16} Curiosamente, Baba *et al.*¹³ introduziu o OUES, que parece fornecer um índice objetivo para avaliação da reserva de função cardiorrespiratória e não requer um esforço máximo.¹¹ No presente estudo, nossos resultados demonstraram uma capacidade cardiorrespiratória baixa em pacientes com angina refratária. Especificamente, os pacientes apresentaram OUES correspondente a 63% do previsto. Por exemplo, o OUES nos pacientes do nosso estudo foi inferior ao observado em indivíduos saudáveis ($1,74 \pm 0,40$ vs. $2,55 \pm 1,01$),⁴³ muito próximo ao observado em pacientes com doença cardiovascular. A esse respeito, Davies *et.al.*³³ encontraram um OUES de 1,6 L/min em pacientes com insuficiência cardíaca. No mesmo estudo, os autores concluíram ao longo de nove anos de acompanhamento que OUES foi o preditor de mortalidade mais poderoso do que o VO_2 pico e o VE/VCO_2 slope.³³

Além disso, Coeckelberghs *et al.*¹² observaram em uma amostra de 1.409 pacientes com DAC, que OUES é um importante preditor de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Embora nosso estudo não tenha sido desenhado para explorar os mecanismos fisiológicos subjacentes ao OUES, podemos sugerir fatores relacionados ao OUES mais baixo observado em pacientes com angina refratária. Conforme demonstrado por estudos anteriores,^{11; 12; 38; 44; 45} o OUES é baseado fisiologicamente em alguns fatores: 1) pela produção de CO_2 (ou seja, derivada do metabolismo muscular aeróbio, bem como pela capacidade de tamponamento do H^+ pelo bicarbonato plasmático); 2) pela ventilação pulmonar do espaço morto fisiológico; e, 3) pela capacidade do sistema cardiovascular em fornecer fluxo sanguíneo ao músculo esquelético, ou seja, débito cardíaco. Curiosamente, nossos resultados sugerem que a menor capacidade cardiorrespiratória observada nesses pacientes parece estar mais relacionada a fatores centrais do que periféricos. Em relação aos fatores periféricos, os pacientes apresentaram valores de VO_2 no limiar anaeróbio ventilatório dentro dos limites da normalidade, sugerindo resposta normal ao metabolismo aeróbio durante o exercício. Além disso, nossos dados mostraram resposta ventilatória normal durante o exercício, conforme analisado pelo VE/VCO_2 slope.

Por outro lado, um achado importante observado em pacientes com angina refratária foi a resposta cardiovascular anormal durante o exercício. Notavelmente, nossos resultados mostraram uma resposta achatada do VO_2 durante o TCP. Além disso, quando analisamos tanto $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ quanto $\Delta\text{pulsoO}_2/\Delta\text{WR}$, nossos dados apresentaram maiores valores para Sa quando comparados com Sb. Portanto, a partir desses achados, podemos sugerir que essa resposta anormal do VO_2 observada nesses pacientes pode estar relacionada a anormalidades no VS. Nesse sentido, o pulso de O_2 , que é definido pela razão VO_2 pela FC, é útil como um indicador substituto das mudanças de VS durante o exercício em indivíduos saudáveis.^{9; 20} Curiosamente, um achatamento ou diminuição da curva de pulso de O_2 durante o exercício físico pode estar associado à incapacidade de aumentar o VS aos valores necessários para atender às demandas de oxigênio. Os pacientes demonstraram baixa capacidade inotrópica durante o exercício, ou seja, pico de pulso de O_2 corrigido pela FC prevista = $8,17 \pm 3,8$ mL/bpm, $65,4 \pm 17,4\%$ do previsto.

Diante do exposto, a questão que se coloca é por que os pacientes com angina refratária tiveram uma resposta inotrópica anormal durante o exercício? Essa questão também está relacionada ao segundo objetivo do presente estudo. Na verdade, sugerimos uma estreita relação entre o início da isquemia miocárdica e a piora da função sistólica do ventrículo esquerdo durante o exercício. Investigações anteriores mostraram que um atraso na resposta do VO_2 durante o exercício está relacionado à isquemia ventricular esquerda.^{17; 18; 20} Nesse contexto, Belardinelli *et al.*¹⁷ demonstraram que a associação entre a análise do $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ *slope* e a curva de pulso de O_2 apresentou sensibilidade de 89% para detecção de isquemia miocárdica pelo TCP. Especificamente, os pesquisadores avaliaram pacientes com DAC pelo TCP em cicloergômetro. Eles observaram uma inclinação normal do $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ desde o início do exercício até um momento correspondente ao início da isquemia miocárdica (ou seja, $9,4 \pm 0,5$ ml/min/W). Os autores descobriram que, acima desse ponto, a taxa de aumento do VO_2 em função da taxa de trabalho era mais achatada até o pico do exercício (ou seja, $3,5 \pm 2,0$ ml/min/W).

No presente estudo, os pacientes apresentaram o mesmo padrão para $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ *slope*. Por exemplo, a inclinação do $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ (Sa) normal foi maior do que a resposta de achatamento (Sb) ($8,0 \pm 3,3$ vs. $1,1 \pm 1,2$ ml.m⁻¹.Kg/m.m⁻¹, respectivamente). Além disso, nossos resultados também mostraram durante o TCP que 80% dos pacientes apresentaram uma resposta achatada do VO_2 . Vale ressaltar que

nosso estudo analisou a resposta cardiorrespiratória pelo TCP em protocolo de caminhada em esteira. Considerando a esteira como uma condutora em movimento com um grau variável de inclinação, a taxa de trabalho foi calculada com base no peso corporal do paciente, velocidade e distância vertical durante a caminhada até a inclinação (ou seja, seno do ângulo da esteira). Além disso, durante o protocolo de caminhada, a carga de trabalho foi aumentada em 1 MET por minuto com a finalidade de aumento linear do VO_2 durante o TCP.

O achatamento do pulso de O_2 induzido pela isquemia miocárdica pode criar um mecanismo compensatório ao aumentar imediatamente a FC para manter o débito cardíaco e, dessa forma, as demandas adequadas de oxigênio durante o esforço.^{20; 46}

Durante o exercício físico, o aumento da FC é modulado pela retirada do tônus vagal, um aumento do fluxo simpático e a sensibilidade do nó sinusal às catecolaminas.^{35; 46} Curiosamente, quando a taxa de trabalho do exercício está além do LA, há um aumento na atividade do sistema nervoso simpático e nos níveis de catecolaminas plasmáticas³⁸. A este respeito, estudos anteriores demonstraram que um aumento na inclinação $\Delta\text{FC}/\Delta\text{WR}$ após o LA está associado à doença cardíaca aterosclerótica em indivíduos saudáveis.⁴⁵ Diferente desses achados, nosso estudo demonstrou uma resposta atenuada da FC após o LA ($\text{S1} = 0,20 \pm 0,12$ vs $\text{S2} = 0,06 \pm 0,07$ bpm.Kg/m.m⁻¹). Na verdade, nossos dados indicam resposta cronotrópica reduzida durante o exercício, sugerindo uma incompetência cronotrópica. Por exemplo, estudos anteriores observaram que a incompetência cronotrópica foi relacionada a anormalidades de perfusão miocárdica analisada por teste de estresse com imagem de tálcio³⁹. No mesmo contexto, Lauer e colaboradores⁴⁷ observaram em uma coorte de pacientes consecutivos, encaminhados para ecocardiograma de esforço, uma forte associação entre incompetência cronotrópica e achados ecocardiográficos de isquemia miocárdica.

É importante ressaltar que em nosso estudo os pacientes estavam recebendo terapia com BB. A literatura possui evidências sólidas de que o uso de betabloqueadores pode atenuar o aumento da FC induzida pelo exercício.⁴⁶ Nesse sentido, investigações anteriores^{48; 49} sugeriram um critério de incompetência cronotrópica diferente para pacientes com doenças cardíacas em uso de medicamentos BB. Por exemplo, Khan et al.⁴⁸ propôs um valor de <62% para reserva cronotrópica em pacientes em uso de BB. Na presente investigação, os pacientes com angina refratária apresentaram baixa reserva cronotrópica (ou seja, $36,0 \pm 15,2\%$). Diante do exposto, parece razoável especular que

os pacientes com angina refratária apresentaram uma incompetência cronotrópica durante o exercício.

Outra informação interessante em nosso estudo é a associação positiva entre a FC no início da isquemia miocárdica detectada pelo ecocardiograma de esforço e TCP. A análise de correlação também mostrou associação significativa entre a FC de início da angina detectada por ambas as modalidades de testes de exercício. Coletivamente, esses achados sugerem boa sensibilidade do TCP para detectar resposta cardiovascular anormal durante o exercício em pacientes com angina refratária. Destaca-se que 77% dos pacientes preencheram os critérios para detecção de isquemia miocárdica pelo TCP. Por outro lado, apenas 29% dos pacientes apresentaram alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica.

Por fim, não encontramos diferenças nos parâmetros cardiorrespiratórios em pacientes com angina refratária de acordo com o CCS. Embora a CCS esteja diretamente relacionada ao prejuízo nas atividades diárias causadas pela dor, nossos dados sugerem que as classes de dor da angina podem não estar associadas à capacidade cardiorrespiratória e resposta cardiovascular anormal durante o exercício físico.

Já em relação as limitações deste estudo podemos destacar, em primeiro lugar, que este estudo é descritivo e correlacional e, portanto, não nos permite ser conclusivo quanto aos mecanismos fisiológicos propostos; e em segundo lugar, os pacientes foram submetidos a diferentes tipos de ergômetros (ou seja, esteira e cicloergômetro) durante o TCP e o ecocardiograma de esforço, respectivamente. No entanto, estudos anteriores demonstraram em pacientes com doença crônica resposta semelhante para parâmetros cardiorrespiratórios entre as duas modalidades de teste de exercício.⁴⁹ Além disso, nossos resultados mostraram valores semelhantes para a FC no pico do exercício em ambos os testes de esforço.

5.1. Perspectivas clínicas

Nosso estudo indica que o TCP pode ser usado como ferramenta diagnóstica para avaliação da capacidade cardiorrespiratória e da resposta cardiovascular durante o exercício em pacientes com angina refratária. Nossos resultados sugerem: 1) que OUES pode ser usado como um índice para avaliação da capacidade funcional em pacientes com angina refratária; 2) um achatamento abrupto de $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ e resposta anormal de pulso de O_2 durante o exercício estão associados ao início de isquemia miocárdica em

pacientes com angina refratária. Notavelmente, estudos anteriores na tentativa de usar apenas o pulso de O₂, sem $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$, mostraram-se menos úteis na investigação de angina em pacientes com carga isquêmica menor;²¹ e 3) O TCP em esteira com protocolo de caminhada foi eficaz na detecção de resposta cardiovascular anormal em pacientes com angina refratária.

6. CONCLUSÃO

Os dados do presente estudo demonstraram que pacientes com angina refratária apresentam baixa capacidade cardiorrespiratória, avaliada pelo OUES.

Uma relação significativa foi observada entre a resposta alterada do pulso de O₂ durante o TCP e as alterações contráteis detectadas pelo ecocardiograma de esforço. No entanto, nossos resultados não demonstraram diferenças nas variáveis cardiorrespiratórias OUES, pulso de O₂ e VO₂/WR de acordo com a CCS apresentada pelos pacientes com angina refratária.

7. REFERÊNCIAS

- ¹ CARDIOLOGIA, S. B. D. [Guidelines of chronic coronary disease: stable angina]. **Arq Bras Cardiol**, v. 83 Suppl 2, p. 6-43, Sep 2004. ISSN 0066-782X.
- ² CESAR, L. A. et al. Guideline for stable coronary artery disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 103, n. 2 Suppl 2, p. 1-56, Aug 2014. ISSN 1678-4170.
- ³ PSALTIS, P. J.; SIMARI, R. D. Cell therapy for refractory angina: time for more ACTion. **Stem Cell Res Ther**, v. 2, n. 6, p. 43, Nov 2011. ISSN 1757-6512.
- ⁴ TOWNSEND, N. et al. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. **Eur Heart J**, v. 36, n. 40, p. 2696-705, Oct 2015. ISSN 1522-9645.
- ⁵ MYERS, J. et al. Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. **Circ Heart Fail**, v. 6, n. 2, p. 211-8, Mar 2013. ISSN 1941-3297.

- 6 MYERS, J. et al. Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 57, n. 4, p. 306-14, 2015 Jan-Feb 2015. ISSN 1873-1740.
- 7 ROSS, R. et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 134, n. 24, p. e653-e699, 12 2016. ISSN 1524-4539.
- 8 FARRELL, S. W. et al. Is There a Gradient of Mortality Risk among Men with Low Cardiorespiratory Fitness? **Med Sci Sports Exerc**, v. 47, n. 9, p. 1825-32, Sep 2015. ISSN 1530-0315.
- 9 GUAZZI, M. et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. **Circulation**, v. 126, n. 18, p. 2261-74, Oct 2012. ISSN 1524-4539.
- 10 GUAZZI, M. et al. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? **J Am Coll Cardiol**, v. 70, n. 13, p. 1618-1636, Sep 2017. ISSN 1558-3597.
- 11 SUN, X. G.; HANSEN, J. E.; STRINGER, W. W. Oxygen uptake efficiency plateau: physiology and reference values. **Eur J Appl Physiol**, v. 112, n. 3, p. 919-28, Mar 2012. ISSN 1439-6327.
- 12 COECKELBERGHS, E. et al. Prognostic value of the oxygen uptake efficiency slope and other exercise variables in patients with coronary artery disease. **Eur J Prev Cardiol**, v. 23, n. 3, p. 237-44, Feb 2016. ISSN 2047-4881.
- 13 BABA, R. et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. **J Am Coll Cardiol**, v. 28, n. 6, p. 1567-72, Nov 1996. ISSN 0735-1097.
- 14 AKKERMAN, M. et al. The oxygen uptake efficiency slope: what do we know? **J Cardiopulm Rehabil Prev**, v. 30, n. 6, p. 357-73, 2010 Nov-Dec 2010. ISSN 1932-751X.
- 15 MARINO, P. Quando o Teste Cardiopulmonar de Exercício faz a Diferença? Derc. Rio de Janeiro. 22: 46-49 p. 2016.

- ¹⁶ GUAZZI, M. et al. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. **Eur Heart J**, May 2016. ISSN 1522-9645.
- ¹⁷ BELARDINELLI, R. et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. **Eur Heart J**, v. 24, n. 14, p. 1304-13, Jul 2003. ISSN 0195-668X.
- ¹⁸ BELARDINELLI, R. Cardiopulmonary exercise testing is more accurate than ECG-stress testing in diagnosing myocardial ischemia in subjects with chest pain. **Int J Cardiol**, v. 174, n. 2, p. 337-42, Jun 2014. ISSN 1874-1754.
- ¹⁹ CHAUDHRY, S. et al. Exercise-induced myocardial ischemia detected by cardiopulmonary exercise testing. **Am J Cardiol**, v. 103, n. 5, p. 615-9, Mar 2009. ISSN 1879-1913.
- ²⁰ VAN DE SANDE, D. A. J. P. et al. O2 Pulse Patterns in Male Master Athletes with Normal and Abnormal Exercise Tests. **Med Sci Sports Exerc**, v. 51, n. 1, p. 12-18, 01 2019. ISSN 1530-0315.
- ²¹ MUNHOZ, E. C. et al. Flattening of oxygen pulse during exercise may detect extensive myocardial ischemia. **Med Sci Sports Exerc**, v. 39, n. 8, p. 1221-6, Aug 2007. ISSN 0195-9131.
- ²² PASCUAL, I.; MORIS, C.; AVANZAS, P. Beta-Blockers and Calcium Channel Blockers: First Line Agents. **Cardiovasc Drugs Ther**, v. 30, n. 4, p. 357-365, Aug 2016. ISSN 1573-7241.
- ²³ WEBER, K. T.; JANICKI, J. S. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. **Am J Cardiol**, v. 55, n. 2, p. 22A-31A, Jan 1985. ISSN 0002-9149.
- ²⁴ ONISHI, T. et al. Effects of phase III cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events in elderly patients with stable coronary artery disease. **Circ J**, v. 74, n. 4, p. 709-14, Apr 2010. ISSN 1347-4820.
- ²⁵ TIMBY, B. K.; SMITH, N. E. **Enfermagem Médico-Cirúrgica**: Manole: 437-450 p. 2005.
- ²⁶ TERRA, N. L.; COSTA, P. D. M. **Previna-se da aterosclerose**. EDIPUCRS: 2008. 12-20

- 27 HERAN, B. S. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 7, p. CD001800, Jul 2011. ISSN 1469-493X.
- 28 MURPHY, I.; SIVASHANKAR, A.; GADOUD, A. Refractory angina is a growing challenge for palliative medicine: a systematic review of non-invasive interventions. **BMJ Support Palliat Care**, Jun 2020. ISSN 2045-4368.
- 29 CHENG, K. et al. Management of Refractory Angina Pectoris. **Eur Cardiol**, v. 11, n. 2, p. 69-76, Dec 2016. ISSN 1758-3764.
- 30 DEJONGSTE, M. J.; TIO, R. A.; FOREMAN, R. D. Chronic therapeutically refractory angina pectoris. **Heart**, v. 90, n. 2, p. 225-30, Feb 2004. ISSN 1468-201X.
- 31 ARAÚJO, C. G.; HERDY, A. H.; STEIN, R. Maximum oxygen consumption measurement: valuable biological marker in health and in sickness. **Arq Bras Cardiol**, v. 100, n. 4, p. e51-3, Apr 2013. ISSN 1678-4170.
- 32 BALADY, G. J. et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 122, n. 2, p. 191-225, Jul 2010. ISSN 1524-4539.
- 33 DAVIES, L. C. et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. **Eur Heart J**, v. 27, n. 6, p. 684-90, Mar 2006. ISSN 0195-668X.
- 34 DE LORENZO, A. et al. Value of the oxygen pulse curve for the diagnosis of coronary artery disease. **Physiol Res**, v. 67, n. 5, p. 679-686, 11 2018. ISSN 1802-9973.
- 35 MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Exercise Physiology - Nutrition, Energy, and Human Performance**. 7^a. Philadelphia: 2010.
- 36 MENEGHELO, R. E. A. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 95, n. 5, p. 1-26, 2010.
- 37 NEGRÃO, C. E.; BARRETO, A. C. P. **Cardiologia do Exercício Do atleta ao cardiopata**. 3^a. Barueri: 2010.

- 38 HOLLENBERG, M.; TAGER, I. B. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. **J Am Coll Cardiol**, v. 36, n. 1, p. 194-201, Jul 2000. ISSN 0735-1097.
- 39 PRADO, D. M. et al. Effect of exercise training on ventilatory efficiency in patients with heart disease: a review. **Braz J Med Biol Res**, v. 49, n. 7, Jun 2016. ISSN 1414-431X.
- 40 GARDIN, J. M. et al. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 15, n. 3, p. 275-90, Mar 2002. ISSN 0894-7317.
- 41 SCHILLER, N. B. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 2, n. 5, p. 358-67, 1989 Sep-Oct 1989. ISSN 0894-7317.
- 42 ASBURY, E. A. et al. Cardiac rehabilitation to improve physical functioning in refractory angina: a pilot study. **Cardiology**, v. 122, n. 3, p. 170-7, 2012. ISSN 1421-9751.
- 43 YOSHIDA, S. et al. Importance of compensatory heart rate increase during myocardial ischemia to preserve appropriate oxygen kinetics. **J Cardiol**, v. 70, n. 3, p. 250-254, Sep 2017. ISSN 1876-4738.
- 44 TANG, Y. et al. Oxygen Uptake Efficiency Slope Predicts Poor Outcome in Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. **J Am Heart Assoc**, v. 6, n. 7, Jun 2017. ISSN 2047-9980.
- 45 BUYS, R. et al. The oxygen uptake efficiency slope in 1411 Caucasian healthy men and women aged 20-60 years: reference values. **Eur J Prev Cardiol**, v. 22, n. 3, p. 356-63, Mar 2015. ISSN 2047-4881.
- 46 PEINADO, A. B. et al. Responses to increasing exercise upon reaching the anaerobic threshold, and their control by the central nervous system. **BMC Sports Sci Med Rehabil**, v. 6, p. 17, 2014. ISSN 2052-1847.
- 47 DOBRE, D. et al. Association between resting heart rate, chronotropic index, and long-term outcomes in patients with heart failure receiving β -blocker therapy: data from the HF-ACTION trial. **Eur Heart J**, v. 34, n. 29, p. 2271-80, Aug 2013. ISSN 1522-9645.

- 48 KHAN, M. N.; POTHIER, C. E.; LAUER, M. S. Chronotropic incompetence as a predictor of death among patients with normal electrograms taking beta blockers (metoprolol or atenolol). **Am J Cardiol**, v. 96, n. 9, p. 1328-33, Nov 2005. ISSN 0002-9149.
- 49 WOUDA, M. F. et al. Energetic and cardiovascular responses to treadmill walking and stationary cycling in subjects with incomplete spinal cord injury. **Spinal Cord**, v. 54, n. 1, p. 51-6, Jan 2016. ISSN 1476-5624.

8. ANEXO

8.1. Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
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 (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Reabilitação cardíaca em pacientes portadores de angina refratária

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Luis Henrique Wolff Gowdak**

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 72.627

UNIDADE DO HCFMUSP: Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular

PESQUISADOR EXECUTANTE: Luciana D.N. Janot de Matos

CARGO FUNÇÃO: Médica Pesquisadora Colaboradora

Inscrição conselho regional Nº 82.386

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☒

RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

O senhor (a) está sendo convidado (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa:
REABILITAÇÃO CARDÍACA EM PACIENTES PORTADORES DE ANGINA REFRATÁRIA

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Antes de decidir a respeito de sua participação, o senhor (a) receberá algumas informações para compreender este estudo e fazer sua escolha. Este documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), contém todas as informações sobre o estudo, seus objetivos, benefícios, riscos, desconfortos e seu direito de sair do mesmo a qualquer momento sem haver qualquer prejuízo em seu tratamento ou na relação com os médicos e a equipe de saúde responsável pelo seu cuidado.

As informações abaixo deverão ser lidas, e o senhor (a) poderá esclarecer todas as dúvidas que tiver. Apenas quando entender e quando decidir participar do estudo deverá rubricar e assinar as duas vias deste documento. Uma cópia ficará com o senhor (a) e a outra com o pesquisador responsável pelo estudo

1-Apresentação do estudo e objetivos:

Esse estudo será realizado para verificarmos se o exercício físico por 12 semanas conseguirá reduzir os episódios de dor no peito (angina) em pacientes que apresentam dor apesar de já estarem sendo tratados com todas as medicações possíveis de serem oferecidas. Pretendemos também entender como pode ocorrer essa melhora, verificando o funcionamento do coração, dos vasos e nervos. Ao aceitar participar, o senhor(a) deverá vir ao Instituto do Coração 1 vez por mês para consulta durante 4 meses, além de 4 vezes antes e depois da pesquisa começar para realização de exames. Além disso, dependendo do grupo para o qual for sorteado o senhor(a) deverá comparecer ao centro de reabilitação 3 vezes por semana por 3 meses.

2 – Exames não realizados de rotina: para que servem e como serão realizados?

- a) **Exame do nervo da perna e da quantidade de sangue que passa no braço (microneurografia, pletismografia), protocolo de estresse mental e exercício isométrico:** Nesse exame serão colocadas duas agulhas bem finas na sua perna direita, perto do joelho, e serve para sabermos a quantidade de atividade do nervo que controla a passagem de sangue na sua perna. No braço esquerdo (ou o não dominante) serão colocados dois aparelhos parecidos com os de medir pressão arterial, um no braço e um no punho, que servirão para medir a quantidade de sangue que passa pelo seu antebraço. Para medir sua pressão arterial, será colocado no braço esquerdo um aparelho de medir pressão arterial e outro no dedo da mão esquerda, semelhante a um anel. Será colocada uma cinta respiratória na sua cintura para se registrar continuamente a respiração. Serão colocados também 5 adesivos no peito do senhor (a) para a verificação dos batimentos do coração. Após 3 minutos de coleta nesta posição, colocaremos na sua mão direita ou na mão dominante um aparelho chamado “Handgrip”, onde o senhor(a) fará uma força com a mão para manter pressionado durante 3 minutos. Em seguida o senhor (a) descansará por 5 a 10 minutos e será repetido os 3 minutos parado e mais 3 minutos de um exercício onde o senhor responderá qual a cor das palavras que estarão escritas em uma folha.
- b) **Exame de avaliação dos vasos sanguíneos:** Esse exame avaliará o quando de sangue passa através dos vasos sanguíneos do braço. Será aplicado um gel na região do braço para uma melhor visualização do vaso usando um aparelho parecido com um ultrassom, em seguida um medidor de pressão será colocado no antebraço e será apertado durante cinco minutos.

2.1 – Exames realizados de rotina: para que servem e como serão realizados?

- c) **Exame de exercício na bicicleta (ergoespirometria):** Esse exame avalia a sua capacidade máxima de fazer exercício. O senhor (a) fará exercício em uma bicicleta até cansar. Nesse exame, serão colocados adesivos no seu peito para que possamos acompanhar os batimentos do seu coração. Na sua boca será colocado um aparelho de borracha (bucal) para que possamos avaliar a sua respiração durante o exercício. Ele será feito por um médico/cardiologista que tem muita experiência no exame e que realiza esse tipo de exame várias vezes ao dia.
- d) **Exame do coração em exercício (ecocardiograma sob estresse):** Esse exame serve para avaliar a função do coração durante o esforço na bicicleta. Nesse exame, será aplicado gel na região do peito para melhor visualização usando um aparelho parecido com um ultrassom que serve para avaliar a quantidade de sangue que chega e sai do coração.
- e) **Coleta de sangue:** O senhor precisará estar em jejum de 12 horas e será coletado sangue de uma veia do braço para medir os triglicérides, o colesterol total e frações, glicemia de jejum, além de outros hormônios e agentes inflamatórios. As coletas de algumas enzimas que mostram o quanto o coração está em falta de oxigênio, serão realizadas ao início e ao final do estudo, com 2 coletas no mesmo dia. O seu sangue será guardado em freezer para futura análise de todos estes elementos.
- f) **Treinamento físico:** terá duração de 3 meses e será realizado três vezes por semana. O exercício será feito em bicicleta por até 50 minutos e mais 10 minutos de exercícios para fortalecimento de alguns músculos. O treinamento será realizado na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício (bloco II – 1º subsolo), do Instituto do Coração.

3 – Quais os riscos e os desconfortos?

- a) **Exame do nervo da perna e da quantidade de sangue que passa no braço (microneurografia, pletismografia), protocolo de estresse mental e exercício isométrico:** Durante a colocação das agulhas na sua perna, o senhor (a) poderá ter sensação de “choquinho” no peito do pé e nos dedos do pé ou leve dor no local das agulhas. Entretanto, durante o exame o senhor (a) não sentirá dor ou desconforto algum, devendo apenas permanecer com a perna imóvel. Após o exame, o senhor (a) poderá sentir leve dor ou leve choque ao tocar no local onde foram colocadas as agulhas ou até um pouco de fraqueza muscular durante as duas primeiras semanas. Já foram realizados em nosso laboratório mais de 2.000 exames como este que o senhor (a) irá fazer e apenas 1 paciente teve essas sensações que acabamos de relatar por um período de 3 meses. A colocação de ar dentro dos aparelhos de pressão no seu braço e no punho poderá provocar alguma sensação de formigamento, mas esta sensação passará tão logo o ar seja retirado de dentro dos aparelhos. Não há risco pela colocação de adesivos no seu peito e da cinta respiratória na sua cintura.
- b) **Exame de exercício na bicicleta (ergoespirometria):** O exercício que o senhor (a) fará na bicicleta vai fazer o seu coração bater bastante rápido e vai causar cansaço e pode provocar dor no peito, mas tudo isto passará em alguns minutos após o fim do exercício. Durante esse exame, podem ocorrer batimentos irregulares no seu coração e até uma parada no seu coração (1 ocorrência em cada 10.000 exames). Se isto acontecer, o senhor (a) será imediatamente socorrido pelo médico cardiologista muito experiente que estará conduzindo o exame. Esse exame é feito todos os dias no InCor, para verificar se o coração e a circulação do paciente estão funcionando bem. O médico estará monitorando todas as reações do seu coração.

- c) **Exame do coração em exercício (ecocardiograma):** O senhor (a) poderá sentir um desconforto por causa do gel que é um pouco gelado. Durante esse exame, podem ocorrer dor no peito, batimentos irregulares no seu coração e até uma parada no seu coração (1 ocorrência em cada 10.000 exames). Se isto acontecer, o senhor (a) será imediatamente socorrido pelo médico cardiologista muito experiente que estará conduzindo o exame.

4 – Benefícios para o participante: Participando deste estudo o senhor estará realizando uma avaliação bem completa da sua saúde e do seu coração com exames bastante específicos. Além disso, o senhor estará sendo acompanhado mensalmente por médico. O senhor (a) estará nos ajudando a oferecer uma nova possibilidade de tratamento (exercício físico) para os pacientes com angina refratária.

5 – Garantia de acesso: Em qualquer etapa do estudo, o senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Dr. Luis Henrique Wollf Gowdak** que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 10º andar, B1 2 – telefone: 2661-5929. O senhor (a) também poderá esclarecer suas dúvidas com a Dra. Luciana Diniz Nagem Janot de Matos, no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 1º subsolo, B1 2 – telefone: 2661-5043. Se o senhor (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – telefone: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – Email: cappesq@hcnet.usp.br

6 – Participação voluntária: A participação do senhor (a) nesse estudo é voluntária e caso o senhor (a) não queira participar não haverá prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Caso o senhor (a) escolha participar desse estudo, é garantida a liberdade de retirada de seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

7 – Direito de confidencialidade: As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente, ou seja, sua identidade será sempre preservada.

8 – Informações sobre resultados: O senhor (a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais dessa pesquisa, quando o estudo ainda estiver acontecendo, e/ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

9 – Despesas e compensações: Não há previsão de recompensas pela sua participação no estudo. Entretanto, não haverá despesas pessoais para o senhor (a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames, consultas e transporte relacionados a essa pesquisa. A sua participação no estudo não terá compensação com recursos financeiros. Se existir qualquer despesa adicional relacionada a esse estudo, ela será coberta pelo orçamento da pesquisa. Em caso de algum dano à sua saúde decorrente do estudo, é garantido ao senhor (a) todo o atendimento médico na Instituição sem nenhum custo.

10 – Outras informações: O pesquisador desse estudo se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para fins de pesquisa, podendo haver estudos futuros, que só serão realizados com prévia aprovação da CAPPesq.

Caso ocorra algum dano à sua saúde decorrente da participação nessa pesquisa, o senhor (a) será atendido pela médica assistente do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, Dra. Luciana Oliveira Cascaes Dourado, no endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 10º, Bl 2 – telefone: (11) 2661-5929

Declaro que fui suficientemente informado sobre o estudo e que li ou que foram lidas para mim, todas as informações descrevendo o estudo “Reabilitação Cardíaca em Pacientes Portadores de Angina Refratária”

Eu discuti com o Dr Luis Henrique Wolff Gowdak e/ou Dra. Luciana Diniz Nagem Janot de Matos sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Ficha de avaliação

Nome: ASSUMPÇÃO, Camila Regina Alves de

Título: Teste cardiopulmonar em pacientes com angina refratária: análise funcional e isquêmica

Dissertação apresentada à Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____