

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Comportamento da capacidade aeróbia em pacientes com doença arterial coronariana participantes de um programa de reabilitação cardiovascular baseada em exercício físico ao longo de 10 anos

Mayara Alves dos Santos

São Paulo

2020

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Comportamento da capacidade aeróbia em pacientes com doença arterial coronariana participantes de um programa de reabilitação cardiovascular baseada em exercício físico ao longo de 10 anos

Mayara Alves dos Santos

São Paulo

2020

MAYARA ALVES DOS SANTOS

Comportamento da capacidade aeróbia em pacientes com doença arterial coronariana participantes de um programa de reabilitação cardiovascular baseada em exercício físico ao longo de 10 anos

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

Área de concentração:

Estudos Biodinâmicos da Educação Física e Esporte

Orientadora:

Profa. Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon

São Paulo

2020

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

Santos, Mayara Alves dos

Comportamento da capacidade aeróbia em pacientes com doença arterial coronariana participantes de um programa de reabilitação cardiovascular baseada em exercício físico ao longo de 10 anos / Mayara Alves dos Santos. – São Paulo : [s.n.], 2020. 89p.

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

Orientadora: Profa. Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon

1. Medidas e avaliação 2. Composição corporal 3. Exercício físico 4. Reabilitação cardiovascular I. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: SANTOS, Mayara

Título: Comportamento da capacidade aeróbia em pacientes com doença arterial coronariana participantes de um programa de reabilitação cardiovascular baseada em exercício físico ao longo de 10 anos

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

Data: __/__/__

Banca Examinadora:

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Banca Examinadora:

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Banca Examinadora:

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Dedico esta dissertação:

Aos meus pais, Antonio Nivaldo Santos Ferreira e Iacyara Alves Guimaraes Ferreira, que são minha base e sustentação para tudo. Agradeço imensamente por todo o esforço que fizeram para me proporcionar esta formação desde o início da minha trajetória acadêmica.

Ao meu marido, Leandro Silva Alves, meu companheiro de vida e de profissão que sempre me apoiou em todas as minhas decisões. Agradeço por todo o amor e pelas palavras de otimismo que me fizeram seguir em frente nos momentos de dificuldade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à **Deus** pelo caminho abençoado que tenho percorrido até aqui, pela minha saúde e por alcançar mais esta realização profissional.

À minha orientadora, Professora Doutora **Maria Urbana Pinto Brandão Rondon**, por ser um exemplo de profissional que me motivou a seguir neste caminho e pela confiança depositada em mim. Obrigada por me colocar para cima nos momentos de desespero e insegurança sempre com muito carinho e compreensão.

Ao Professor Doutor **Carlos Eduardo Negrão**, por me proporcionar a oportunidade de conciliar as atividades acadêmicas e assistenciais, sempre incentivando o meu crescimento acadêmico.

À toda equipe de professores da Unidade de Reabilitação Cardiovascular do InCor, em especial à coordenadora **Daniela Agostinho**, ao professor **Renato Pelaquim** e ao professor **Newton Nunes**, pela compreensão em todas as vezes que me ausentei do serviço. Obrigada pelas vezes que gentilmente modificaram suas agendas para que eu pudesse realizar este trabalho.

À minha amiga, sócia e colega de trabalho, **Luciana Santos**, por ser meu braço direito me cobrindo em todos os lugares, sempre me apoiando sem medir esforços. Obrigada por sempre dizer “eu dou um jeitinho” quando eu precisei de força na prática.

Às secretárias da Unidade de Reabilitação Cardiovascular do InCor, por todo respeito e apoio ao longo destes anos de trabalho. Em especial à **Elaine Guth**, por sempre ter se colocado à disposição para me ajudar na busca incansável por prontuários. E principalmente por ter ouvido com tanto amor e carinho meus desabafos ao longo deste caminho, por ter me distraído da rotina cansativa dando risadas e tornando o dia mais leve.

Aos médicos e médicas da Unidade de Reabilitação Cardiovascular do InCor, pelo trabalho em equipe e compartilhamento de conhecimento profissional.

Ao Professor Doutor **Daniel Godoy Martinez**, pela orientação ao longo do Aprimoramento Profissional no InCor, que foi determinante para minha motivação em seguir para a pós-graduação neste grupo.

Aos colegas pesquisadores do LACAC, que me receberam carinhosamente no grupo, em especial a Professora Mestra **Graziela Amaro Vicente Ferreira Saraiva**, e a Professora Mestra **Larissa Ferreira dos Santos** por terem me auxiliado sempre que necessário com tanta boa vontade.

Ao Professor Doutor **Luciano Basso** pelo auxílio para as análises estatísticas deste trabalho. Obrigada por todos esclarecimentos e por tomar seu tempo buscando soluções importantes nestas análises.

À Professora Doutora **Claudia Lúcia de Moraes Forjaz**, que foi o início de tudo nesta trajetória, quem me apresentou esta área que tanto amo - “Exercício e Coração”. Obrigada pela orientação na graduação e por continuar sendo uma inspiração para minha carreira.

Ao meu irmão, **Renan Alves dos Santos** e minha cunhada, **Vanessa Elias**, que junto aos meus pais sempre me proporcionam os momentos de “desligamento profissional” e me fazem lembrar da minha essência.

Aos funcionários da Escola de educação Física e Esporte da USP, sempre muito atenciosos e de prontidão para sanar dúvidas e me auxiliar em questões práticas.

E a todos pacientes da reabilitação cardiovascular do InCor e da Cardio Team, que tive e tenho o prazer de acompanhar, por serem os agentes inspiradores das minhas curiosidades científicas neste trabalho e na vida profissional como um todo.

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”

Isaac Newton

RESUMO

SANTOS, MA. **Comportamento da capacidade aeróbia em pacientes com doença arterial coronariana participantes de um programa de reabilitação cardiovascular baseada em exercício ao longo de 10 anos.** 2020. 89 p. Dissertação (Mestrado) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2020

Introdução: A doença arterial coronariana (DAC), é considerada a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Por outro lado, a reabilitação cardiovascular (RC) baseada em exercício físico é uma ferramenta terapêutica adjuvante importante no tratamento da DAC. Os benefícios da RC a curto e médio prazo já foram demonstrados, destacando-se a melhora da capacidade aeróbia (consumo máximo de oxigênio, $VO_{2máx}$) e auxílio no controle dos fatores de risco cardiovasculares. Porém, não é bem documentado se esses benefícios se mantêm por um longo período de RC. **Objetivo:** Avaliar o comportamento do $VO_{2máx}$ e dos principais fatores de risco cardiovasculares ao longo de 10 anos de participação em um programa de RC baseada em exercício em pacientes com DAC. **Métodos:** Foram analisados retrospectivamente prontuários de pacientes com DAC, participantes do programa de RC do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. O desfecho principal foi o comportamento do $VO_{2máx}$, bem como, sua resposta em subgrupos de pacientes que realizaram 1, 3, 5 e 10 anos de RC. Os desfechos secundários foram: peso, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial (PA) de repouso, lípides sanguíneos e glicemia de jejum. O modelo misto generalizado foi utilizado para a análise estatística longitudinal do $VO_{2máx}$. O teste t de “Student” foi utilizado nos subgrupos para a comparação das variáveis: $VO_{2máx}$ estimado e medido diretamente, % do VO_2 predito para idade e sexo, e para os desfechos secundários pré e pós RC. Foi considerada diferença significativa $p<0,05$. **Resultados:** Na análise longitudinal, o $VO_{2máx}$ aumentou a partir dos 3 meses de RC e parte deste ganho inicial foi mantido até 10 anos de RC. Na análise do tempo de RC por subgrupos de pacientes, tanto o $VO_{2máx}$ estimado como o medido diretamente aumentaram significativamente após 1, 3 e 5 anos de RC em relação ao pré e manteve-se semelhante ao pré após 10 anos de RC. A % do $VO_{2máx}$ predito para idade e sexo aumentou ($p<0,05$) em todos os tempos de RC analisados. A PA diastólica reduziu em todos os tempos de RC analisados ($p<0,05$). Já, a PA sistólica reduziu após 1 e 10 anos de RC ($p<0,05$) e a PA média reduziu após 1, 5 e 10 anos de RC ($p<0,05$). O HDL-colesterol aumentou em todos os tempos de RC analisados ($p<0,05$) e o colesterol total, LDL-colesterol e TG reduziram após 10 anos de RC ($p<0,05$ para todos). O peso corporal, o IMC e a glicemia de jejum foram

mantidos semelhantes ao período pré em todos os tempos de RC analisados. **Conclusão:** Em pacientes com DAC, a participação continuada em programa de RC baseado em exercício físico promoveu aumento inicial da capacidade aeróbia, o qual foi sustentado parcialmente até 10 anos; melhora da PA e do perfil lipídico e; manutenção do peso corporal e da glicemia de jejum. Esses resultados sugerem que a continuidade da participação em um programa de RC baseado em exercício físico por longos períodos é eficaz na manutenção dos benefícios alcançados na fase inicial.

Palavras-chave: doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, reabilitação cardiovascular, reabilitação cardiovascular baseada em exercício, capacidade aeróbia.

ABSTRACT

SANTOS, MA. **Aerobic capacity behavior in coronary artery disease patients enrolled on an exercise-based cardiac rehabilitation program over 10 years.** 2020. 89 p. Dissertação (Mestrado) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2020

Background: Coronary artery disease (CAD) is considered the main cause of death in Brazil and worldwide. On the other hand, exercise-based cardiac rehabilitation (CR) is an important adjunctive therapeutic tool in the treatment of CAD. CR benefits in short- and medium-term have already been demonstrated, highlighting the improvement in aerobic capacity (maximum oxygen consumption, VO_{2max}) and favorable control of cardiovascular risk factors. However, it is not well documented whether these benefits are maintained for a long period of CR.

Objective: To evaluate the behavior of VO_{2max} and the main cardiovascular risk factors over 10 years of participation in an exercise-based CR program in patients with CAD. **Methods:** Medical records of patients with CAD who participated in CR program at the Institute of Heart of Medical School of University of São Paulo were retrospectively analyzed. The main outcome was the VO_{2max} behavior, as well as its response in subgroups of patients who underwent 1, 3, 5 and 10 years of CR. Secondary outcomes were: body weight, body mass index (BMI), resting blood pressure (BP), blood lipids and fasting blood glucose. The generalized mixed model was used for the longitudinal statistical analysis of VO_{2max} . Student's t-test was used in the subgroups for the comparison of the variables: estimated and direct measured VO_{2max} , % of predicted VO_2 by age and sex and for all secondary outcomes. Significant differences were assumed to be when $p < 0.05$. **Results:** In the longitudinal analysis, VO_{2max} increased after 3 months of CR and part of this initial gain was maintained up to 10 years of CR. In the analysis of CR time by subgroups of patients, both estimated and direct measured VO_{2max} increased significantly after 1, 3 and 5 years of CR comparing with pre-period and remained similar with pre-period after 10 years of CR. The % of predicted VO_{2max} by age and sex increased ($p < 0.05$) in all analyzed CR times. Diastolic BP decreased at all analyzed CR times ($p < 0.05$). The systolic BP decreased after 1 and 10 years of CR ($p < 0.05$) and the mean BP decreased after 1, 5 and 10 years of CR ($p < 0.05$). HDL-cholesterol increased at all analyzed CR times ($p < 0.05$) and total cholesterol, LDL-cholesterol and TG decreased after 10 years of CR ($p < 0.05$ for all). Body weight, BMI and fasting blood glucose were kept similar to the pre-period in all analyzed CR times.

Conclusion: In patients with CAD, continued participation in an exercise-based CR program

promoted an initial increase in aerobic capacity, which was partially sustained for up to 10 years; improved BP and lipid profile and; maintenance of body weight and fasting glucose. These results together suggest that continued participation in an exercise-based CR program for long periods is effective in maintaining the benefits achieved in the initial phase.

Key words: coronary artery disease, myocardial infarction, cardiac rehabilitation, exercise-based cardiac rehabilitation, aerobic capacity

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características físicas e clínicas iniciais da amostra total dos pacientes com doença arterial coronariana	46
Tabela 2. Descrição das características físicas e clínicas iniciais dos subgrupos na análise de 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos de participação no programa de reabilitação cardiovascular nos pacientes com doença arterial coronariana	47
Tabela 3. Variação descritiva do comportamento do $VO_{2máx}$ estimado entre o pré e cada período analisado ao longo de 10 anos nos pacientes com doença arterial coronariana	49
Tabela 4. Comportamento das características físicas, hemodinâmicas e metabólicas após 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos de reabilitação cardiovascular nos pacientes com doença arterial coronariana	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Composição da amostra	44
Figura 2. Comportamento do $VO_{2máx}$ estimado ao longo de 10 anos de participação no programa de reabilitação cardiovascular	48
Figura 3. Consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço, na admissão pré-reabilitação (PRÉ) e na reavaliação após 1 ano de reabilitação (PÓS 1 ano)	50
Figura 4. Painel A: Consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) avaliado por medida direta através do teste cardiopulmonar, na admissão pré-reabilitação (PRÉ) e na reavaliação após 1 ano de reabilitação (PÓS 1 ano). Painel B: Porcentagem do VO_2 predito (% do VO_2 predito) para idade e sexo na admissão pré-reabilitação (PRÉ) e na reavaliação após 1 ano de reabilitação (PÓS 1 ano)	50
Figura 5. Consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço, na admissão pré-reabilitação (PRÉ) e na reavaliação após 3 anos de reabilitação (PÓS 3 anos)	51
Figura 6. Painel A: Consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) avaliado por medida direta através do teste cardiopulmonar, na admissão pré-reabilitação (PRÉ) e na reavaliação após 3 anos de reabilitação (PÓS 3 anos). Painel B: Porcentagem do VO_2 predito (% do VO_2 predito) para idade e sexo na admissão pré-reabilitação (PRÉ) e na reavaliação após 3 anos de reabilitação (PÓS 3 anos)	51
Figura 7. Consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço, na admissão pré-reabilitação (PRÉ) e na reavaliação após 5 anos de reabilitação (PÓS 5 anos)	52
Figura 8. Painel A: Consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) avaliado por medida direta através do teste cardiopulmonar, na admissão pré-reabilitação (PRÉ) e na reavaliação após 5 anos de reabilitação (PÓS 5 anos). Painel B: Porcentagem do VO_2 predito (% do VO_2 predito) para idade e sexo na admissão pré-reabilitação (PRÉ) e na reavaliação após 5 anos de reabilitação (PÓS 5 anos)	52

Figura 9. Consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço, na admissão pré-reabilitação (PRÉ) e na reavaliação após 10 anos de reabilitação (PÓS 10 anos)53

Figura 10. Painel A: Consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) avaliado por medida direta através do teste cardiopulmonar, na admissão pré-reabilitação (PRÉ) e na reavaliação após 10 anos de reabilitação (PÓS 10 anos). Painel B: Porcentagem do VO_2 predito (% do VO_2 predito) para idade e sexo na admissão pré-reabilitação (PRÉ) e na reavaliação após 10 anos de reabilitação (PÓS 10 anos)54

Figura 11. Painel A: Variação absoluta do $VO_{2máx}$ estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço (ESTIMADO); variação absoluta do $VO_{2máx}$ predito para idade e sexo (PREDITO) no período de 1 ano; e a diferença de ambos, representando o ganho final de VO_2 estimado ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) no período de 1 ano (GANHO ESTIMADO). Painel B: Variação absoluta do $VO_{2máx}$ avaliado por medida direta a partir do teste cardiopulmonar (TCARD); variação absoluta do $VO_{2máx}$ predito para idade e sexo (PREDITO) no período de 1 ano; e a diferença de ambos, representando o ganho final de VO_2 ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) medido no período de 1 ano (GANHO MEDIDA DIRETA)55

Figura 12. Painel A: Variação absoluta do $VO_{2máx}$ estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço (ESTIMADO); variação absoluta do $VO_{2máx}$ predito para idade e sexo (PREDITO) no período de 3 anos; e a diferença de ambos, representando o ganho final de VO_2 estimado ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) no período de 3 anos (GANHO ESTIMADO). Painel B: Variação absoluta do $VO_{2máx}$ avaliado por medida direta a partir do teste cardiopulmonar (TCARD); variação absoluta do $VO_{2máx}$ predito para idade e sexo (PREDITO) no período de 3 anos; e a diferença de ambos, representando o ganho final de VO_2 ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) medido no período de 3 anos (GANHO MEDIDA DIRETA)55

Figura 13. Painel A: Variação absoluta do $VO_{2máx}$ estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço (ESTIMADO); variação absoluta do $VO_{2máx}$ predito para idade e sexo (PREDITO) no período de 5 anos; e a diferença de ambos, representando o ganho final de VO_2 estimado ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) no período de 5 anos (GANHO ESTIMADO). Painel B: Variação absoluta do $VO_{2máx}$ avaliado por medida direta a partir do teste cardiopulmonar (TCARD); variação absoluta do $VO_{2máx}$ predito para idade e sexo (PREDITO) no período de 5 anos; e a diferença

de ambos, representando o ganho final de VO_2 ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) medido no período de 5 anos (GANHO MEDIDA DIRETA)56

Figura 14. Painel A: Variação absoluta do $VO_{2máx}$ estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço (ESTIMADO); variação absoluta do $VO_{2máx}$ predito para idade e sexo (PEDITO) no período de 10 anos; e a diferença de ambos, representando o ganho final de VO_2 estimado ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) no período de 10 anos (GANHO ESTIMADO). Painel B: Variação absoluta do $VO_{2máx}$ avaliado por medida direta a partir do teste cardiopulmonar (TCARD); variação absoluta do $VO_{2máx}$ predito para idade e sexo (PEDITO) no período de 10 anos; e a diferença de ambos, representando o ganho final de VO_2 ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) medido no período de 10 anos (GANHO MEDIDA DIRETA)57

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	20
2 OBJETIVOS.....	23
2.1 Objetivo principal	23
2.2 Objetivos secundários	23
3 HIPÓTESES.....	24
3.1 Hipótese principal	24
3.2 Hipóteses secundárias	24
4 REVISÃO DE LITERATURA	25
4.1 Doenças cardiovasculares e doença arterial coronariana.....	25
4.2 Reabilitação cardiovascular: implicações prognósticas.....	26
4.3. Reabilitação cardiovascular e melhora da capacidade aeróbia.....	29
4.4 Reabilitação cardiovascular e melhora dos fatores de risco cardiovasculares	32
5 MÉTODOS	35
5.1 Desenho do estudo	35
5.2 Amostra.....	35
5.3 Critérios de inclusão	35
5.4 Critérios de exclusão.....	36
5.5 Características do Programa de Reabilitação	36
5.6 Medidas e avaliações	37
5.6.1 Avaliação da capacidade aeróbia	37
5.6.2 Predição do consumo de oxigênio máximo ($VO_{2máx}$) para idade e sexo	38
5.6.3 Porcentagem do consumo de oxigênio (VO_2) predito.....	38
5.6.4 Ganho final do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$)	39
5.6.5 Avaliação do índice de massa corporal	39
5.6.6 Avaliação da pressão arterial clínica	39
5.6.7 Avaliação do perfil lipídico	39
5.6.8 Avaliação da glicemia de jejum	40
5.7 Análise dos dados	40

5.7.1	Análise longitudinal	40
5.7.2	Análise por subgrupos	40
5.8	Análise estatística	41
5.8.1	Análise estatística – longitudinal	41
5.8.2	Análise estatística – por subgrupos	41
6	RESULTADOS	43
6.1	Composição da amostra	43
6.2	Características iniciais da amostra	45
6.3	Resposta da capacidade aeróbia	47
6.3.1	Resultados longitudinais da capacidade aeróbia	48
6.3.2	Resultados por subgrupo após 1 ano, 3 anos, 5anos e 10 anos de participação no programa de RC da capacidade aeróbia	49
6.3.2.1	Resposta da capacidade aeróbia após 1 ano de RC.....	49
6.3.2.2	Resposta da capacidade aeróbia após 3 anos de RC	50
6.3.2.3	Resposta da capacidade aeróbia após 5 anos de RC	51
6.3.2.4	Resposta da capacidade aeróbia após 10 anos de RC	53
6.3.3	Ganho final do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$)	54
6.3.3.1	Ganho final do $VO_{2máx}$ após 1 ano de RC	54
6.3.3.2	Ganho final do $VO_{2máx}$ após 3 anos de RC.....	55
6.3.3.3	Ganho final do $VO_{2máx}$ após 5 anos de RC.....	56
6.3.3.4	Ganho final do $VO_{2máx}$ após 10 anos de RC.....	56
6.4	Resposta das características físicas, hemodinâmicas e metabólicas.....	57
7	DISCUSSÃO.....	60
7.1	Aumento e manutenção da capacidade aeróbia ao longo de 10 anos de reabilitação cardiovascular baseada em exercício físico.....	61
7.2	Redução dos níveis de pressão arterial de repouso ao longo de 10 anos de reabilitação cardiovascular baseada em exercício físico.....	66
7.3	Melhora do perfil lipídico ao longo de 10 anos de reabilitação cardiovascular baseada em exercício físico.....	68
7.4	Manutenção do peso ao longo de 10 anos de reabilitação cardiovascular baseada em exercício físico.....	70

7.5 Manutenção da glicemia de jejum ao longo de 10 anos de reabilitação cardiovascular baseada em exercício físico	71
7.6 Limitações	72
8 CONCLUSÃO.....	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
ANEXOS	81
ANEXO A. Medicamentos antes e após 1 ano de reabilitação.	81
ANEXO B. Medicamentos antes e após 3 anos de reabilitação.....	82
ANEXO C. Medicamentos antes e após 5 anos de reabilitação.....	83
ANEXO D. Medicamentos antes e após 10 anos de reabilitação.....	84
ANEXO E. Parecer Comitê de Ética HC-FMUSP	85
ANEXO F. Parecer Comitê de Ética EEFÉ-USP.....	87

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são consideradas a principal causa de morte no mundo, sendo ainda, uma grande preocupação para a saúde pública no século 21. Dentre as DCV, a mais frequente e responsável pelo maior número de mortes é a doença arterial coronariana (DAC), caracterizando-se pelo comprometimento da circulação coronária com alterações no lúmen das artérias, na maioria das vezes causado pela aterosclerose, tendo como o desfecho principal o infarto agudo do miocárdio (MACHADO *et al.*, 2016). Sua alta morbimortalidade gera um dos mais altos gastos em assistência médica e custos econômicos relacionados à morte e invalidez no Brasil e no mundo (HERDY *et al.*, 2014; CESAR *et al.*, 2014; GBD 2017 Causes of Death Collaborators, 2018).

No mundo, a DAC foi responsável por aproximadamente 9 milhões de mortes em 2017 (GBD 2017 Causes of Death Collaborators, 2018). No Brasil, é a principal causa de morte em todas as regiões na população adulta e idosa, representando 180 mil mortes em 2016 (BRASIL. Ministério da Saúde, 2019). E, em 2015, o gasto direto com internações e consultas por DCV foi superior a 5 bilhões de reais no país (SIQUEIRA *et al.*, 2017).

Por outro lado, nas últimas décadas tem se reconhecido a reabilitação cardiovascular (RC) como um instrumento fundamental e de grande impacto adjuvante no tratamento dos pacientes com DAC, bem como, no controle dos fatores de risco cardiovasculares. A RC é definida pela Organização Mundial da Saúde como “o somatório das atividades necessárias para garantir aos pacientes portadores de cardiopatia as melhores condições física, mental e social, de forma que eles consigam, pelo seu próprio esforço, reconquistar uma posição normal na comunidade e levar uma vida ativa e produtiva” (WHO, 1964).

Programas de RC são por definição, multiprofissionais. Porém, o exercício físico tem sido considerado o componente central para todas as intervenções de prevenção e reabilitação. Estudos que avaliam o benefício da RC baseada em exercício físico associada ao tratamento clínico convencional intensificaram-se a partir da década de 80 quando foram publicadas as primeiras metanálises, cujos resultados mostraram reduções de 20 a 24 % no risco de morte por todas as causas (total) e 22 a 25% no risco de morte por causa cardiovascular (OLDRIDGE *et al.*, 1988; O’CONNOR *et al.*, 1989). Desde então, diversos estudos randomizados e revisões sistemáticas até o período atual têm consistentemente demonstrado os benefícios da RC no prognóstico dos pacientes com DAC (JOLLIFFE *et al.*, 2001; TAYLOR *et al.*, 2004; HERAN *et al.*, 2011; ANDERSON *et al.*, 2016; ABELL *et al.*, 2017).

Tal impacto clínico da RC baseada em exercício físico é resultante dos benefícios diretos e indiretos ao sistema cardiovascular (RONDON *et al.*, 2019). Dentre eles as modificações dos fatores de risco cardiovasculares (TAYLOR *et al.*, 2006) e melhora da capacidade funcional (KETEYIAN *et al.*, 2008)

A RC baseada em exercício leva a importantes adaptações cardiovasculares, autonômicas e hemodinâmicas que são fundamentais para a melhora da qualidade de vida e do prognóstico de pacientes com DAC (NIEBAUER *et al.*, 1997; HAMBRECHT *et al.*, 2003; BELARDINELLI *et al.*, 1998; LAUFS *et al.*, 2004; MARTINEZ *et al.*, 2013). Essas adaptações associadas às adaptações na musculatura esquelética corroboram para melhorar a tolerância ao esforço no paciente com DAC e aumentar a capacidade aeróbia, expressa pelos ganhos no consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) (HERDY *et al.*, 2014; RONDON *et al.*, 2019).

Um dos principais fatores que contribuem para o sucesso da RC está atrelado à melhora da capacidade aeróbia, a qual é um forte preditor independente de mortalidade nesses pacientes, além de estar associada a qualidade de vida (KETEYIAN *et al.*, 2008). De fato, tem sido documentado que cada $1 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ de aumento no $VO_{2máx}$ pode levar à redução do risco de morte em aproximadamente 16% nesta população (HERDY *et al.*, 2014; KETEYIAN *et al.*, 2008).

Programas de RC baseado em exercício físico podem promover melhora de $3,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ em média no $VO_{2máx}$ (SANDERCOCK *et al.*, 2013a). Contudo, a maioria das evidências na literatura são baseadas em protocolos de intervenção de curto prazo (3 a 6 meses), e pouco se sabe sobre a manutenção destes efeitos a longo prazo.

Adicionalmente, está estabelecido na literatura que o $VO_{2máx}$ sofre um declínio de 2% em média por ano (FLEG *et al.*, 2005), sendo que esse declínio é acelerado com o avanço da idade, podendo chegar a reduções em torno de 11 a 14% a cada década a partir dos 40 anos (ADES *et al.*, 2006). No entanto, evidências sugerem que o treinamento físico pode atenuar esta perda na população saudável (FLEG *et al.*, 2005), mas na população com DAC isto não foi estudado de maneira consistente.

Apenas dois estudos avaliaram o comportamento da capacidade aeróbia em pacientes que realizaram programas de RC por mais de um ano (GAYDA *et al.*, 2006; PRYZBEK *et al.*, 2019). Estes estudos longitudinais sugerem que a RC é capaz de aumentar a capacidade aeróbia nos primeiros anos e atenuar a queda que seria esperada pelo envelhecimento naturalmente. Entretanto, destes estudos, apenas um chegou ao período de 10 anos de seguimento, e avaliou uma população específica de idade muito avançada (acima de 80 anos). Ambos são baseados em banco de dados de programas canadenses (GAYDA *et al.*, 2006; PRYZBEK *et al.*, 2019),

e por tanto, retratam uma realidade local, que ainda não se sabe se é reproduzida em outras regiões. Não há estudos nestas características em outros países ainda, assim como não há no Brasil.

Além do impacto positivo na capacidade aeróbia, estudos têm mostrado os benefícios da RC baseada em exercício sobre os fatores de risco cardiovasculares a curto e médio prazo, especialmente na redução da pressão arterial e melhora do perfil lipídico (JOLLIFFE *et al.*, 2001; TAYLOR *et al.*, 2004; TAYLOR *et al.*, 2006). Uma metanálise envolvendo 19 estudos clínicos avaliou o impacto da RC baseada em exercício no prognóstico de pacientes DAC, constatando redução de 28% na taxa de mortalidade cardíaca. Os autores analisaram o impacto de cada fator de risco no resultado final do prognóstico, e verificaram que 50% da redução de mortalidade, alcançada através da RC, poderia ser atribuída ao controle dos principais fatores de risco cardiovasculares, especialmente tabagismo, dislipidemia e hipertensão arterial (TAYLOR *et al.*, 2006).

Entretanto, não se sabe se os benefícios alcançados em um programa de RC poderiam ser mantidos por longos períodos, considerando que, o processo de envelhecimento leva a alterações cardíacas estruturais e funcionais que são naturais (LAKATTA, 2002; STRAIT e LAKATTA, 2012), e estudos transversais mostram um aumento na prevalência de fatores de risco cardiovasculares em idades mais avançadas (MACEK *et al.*, 2020), o que em conjunto, poderia limitar os benefícios da RC

Outro aspecto a ser considerado é que o conhecimento científico nesta área tem sido bem documentado num contexto laboratorial, em estudos com delineamento experimental, onde os pacientes são voluntários de um protocolo de investigação cuidadosamente controlado. Sabemos da dificuldade em extrapolar estes resultados para o dia-a-dia da população, onde diversos fatores podem interferir nos desfechos clínicos, desde a aderência voluntária do participante quanto à continuidade da participação regular do mesmo em um programa de RC.

Dessa forma, no presente estudo pretende-se analisar os resultados longitudinais ao longo de 10 anos de um programa de RC baseado em exercício, em que os participantes realizaram o treinamento físico de forma voluntária.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar o comportamento longitudinal da capacidade aeróbia ($VO_{2máx}$) ao longo de 10 anos em pacientes com DAC que participaram de um programa de RC baseada em exercício físico, bem como a resposta da capacidade aeróbia especificamente após 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos de participação no programa.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Em pacientes com DAC que realizaram um programa de RC baseada em exercício físico:

- Comparar o $VO_{2máx}$ após 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos de participação no programa com o $VO_{2máx}$ predito para a idade e sexo;

- Analisar o ganho do consumo de oxigênio após 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos de participação no programa de RC, considerando-se o comportamento observado e o predito para a idade e sexo;

- Avaliar a resposta das seguintes variáveis após 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos:

a) pressão arterial sistólica, diastólica e média de repouso;

b) peso corporal e índice de massa corporal;

c) triglicérides (TG), colesterol total e frações: lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL-c);

d) glicemia de jejum.

3 HIPÓTESES

3.1 HIPÓTESE PRINCIPAL

O programa de reabilitação cardiovascular baseado em exercício físico promoverá aumento da capacidade aeróbia nos primeiros anos, e irá manter o benefício até os 10 anos de seguimento nos pacientes com DAC

3.2 HIPÓTESES SECUNDÁRIAS

Nas análises após 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos o programa de reabilitação cardiovascular baseado em exercício promoverá nos pacientes com DAC:

- Aumento da porcentagem do $VO_{2máx}$ predito para a idade e sexo;
- Ganho do $VO_{2máx}$;
- Redução da pressão arterial sistólica, e manutenção da pressão arterial diastólica e pressão arterial média de repouso;
- Manutenção do peso corporal e índice de massa corporal;
- Redução dos TG, do colesterol total, e do LDL-c, e aumento do HDL-c;
- Manutenção da glicemia de jejum.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

As DCV são atualmente as principais causas de morte e invalidez no mundo, especialmente a DAC. Em um levantamento global envolvendo 195 países e territórios, estimou-se que a DAC foi responsável por aproximadamente 9 milhões de mortes em 2017, um aumento de 22,3% comparado a 2007, fenômeno que ocorreu principalmente na população acima de 50 anos (GBD 2017 Causes of Death Collaborators, 2018).

No Brasil a DAC é a principal causa de morte em todas as regiões, e foi responsável por mais de 180 mil mortes no país em 2016 (BRASIL. Ministério da Saúde, 2019). Nas estatísticas mais antigas, até 2014, do Ministério da Saúde (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014), a incidência de mortes por DAC acentuava-se na população a partir de 60 anos, entretanto em dados publicados mais recentemente isto ocorre já na população entre 30 e 69 anos, sendo a DAC a principal causa de mortalidade neste grupo e na população acima de 70 anos em 2016, especialmente para o sexo masculino (BRASIL. Ministério da Saúde, 2019).

Além disso, as DCV também são as principais causas de internações e geram os maiores gastos com atenção médica no Sistema Único de Saúde (SUS) no país. O gasto direto com internações e consultas por DCV em 2015 foi superior a 5 bilhões de reais, sem considerar os custos indiretos relacionados a afastamentos temporários e permanentes do trabalho (SIQUEIRA *et al.*, 2017). Somente o infarto do miocárdio, no ano de 2015, foi responsável por mais de 2 mil anos de vida saudável perdidos em virtude de incapacidade e mais de 1 milhão de anos de vida perdidos em decorrência de morte prematura no país (STEVENS *et al.*, 2018).

A DAC é caracterizada pelo comprometimento parcial ou completo do fluxo sanguíneo através das artérias coronárias, o qual ocorre principalmente, pela formação de placas ateroscleróticas (MACHADO *et al.*, 2016).

Há duas formas clínicas principais de manifestação da DAC. Uma delas estável, de natureza crônica, que com a progressão da placa de ateroma pode levar a sintomas característicos de dor torácica (angina) durante um esforço regular. E a outra manifestação seria a forma instável, conhecida como síndrome coronariana aguda, onde os sintomas podem surgir mesmo em repouso e pode ter como desfecho final o infarto agudo do miocárdio, sendo esta a condição de maior risco e a principal causa de mortalidade (GIRALDEZ *et al.*, 2016).

O processo de aterogênese resulta de uma condição inflamatória multifatorial que está associada aos chamados fatores de risco cardiovasculares (MACHADO *et al.*, 2016). O

conhecimento científico mais aprofundado sobre estes fatores de risco e sobre a relação entre os hábitos de vida e risco cardiovascular iniciou-se em 1948 com um estudo populacional denominado “Estudo de Framingham” (MAHMOOD *et al.*, 2014). O referido estudo, recrutou inicialmente 5.209 indivíduos saudáveis que foram acompanhados longitudinalmente até suas gerações descendentes para a avaliação de desenvolvimento de DCV. Os resultados dessas observações permitiram a identificação dos principais fatores de risco cardiovasculares hoje conhecidos, tais como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, tabagismo, sedentarismo e obesidade.

Atualmente a RC é reconhecida pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (HERDY *et al.*, 2014) e pelas principais instituições internacionais (AMERICAN HEART ASSOCIATION AND AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION, 2011; EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 2020), como um importante instrumento no tratamento das DCV, reduzindo a mortalidade em pacientes com diagnóstico de DAC e auxiliando no controle dos fatores de risco cardiovasculares. Diversos estudos clínicos e meta-análises já documentaram as vantagens desta intervenção em relação ao tratamento convencional apenas medicamentoso, melhorando prognóstico e qualidade de vida dessa população (OLDRIDGE *et al.*, 1988; O’CONNOR *et al.*, 1989; JOLLIFFE *et al.*, 2001; TAYLOR *et al.*, 2004; HERAN *et al.*, 2011; ANDERSON *et al.*, 2016; ABELL *et al.*, 2017).

4.2 REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR: IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS

A RC é definida pela Organização Mundial de Saúde como “o somatório das atividades necessárias para garantir aos pacientes portadores de cardiopatia as melhores condições física, mental e social, de forma que eles consigam, pelo seu próprio esforço, reconquistar uma posição normal na comunidade e levar uma vida ativa e produtiva” (WHO, 1964). Desta forma, a RC é recomendada para pacientes que apresentam algum destes quadros cardiovasculares: infarto agudo do miocárdio; cirurgia de revascularização miocárdica; angioplastia coronária; angina estável; reparação ou troca valvular; transplante cardíaco; insuficiência cardíaca crônica; doença vascular periférica; doença coronária assintomática e; pacientes com alto risco de DCV (HERDY *et al.*, 2014).

Em geral, programas de RC são desenvolvidos por uma equipe multiprofissional. Contudo, o exercício físico é o componente central tanto na prevenção como na RC. Daí origina-se o termo “RC baseada em exercício”, mundialmente utilizado.

A associação entre atividade física e menor risco cardiovascular foi sugerida pela primeira vez, a partir dos dados obtidos no estudo pioneiro de Framingham (KANNEL e SORLIE, 1979). Estudos epidemiológicos prospectivos que envolveram atividade física, tanto de lazer como de trabalho, mostraram menor prevalência de eventos cardiovasculares, bem como, dos fatores de risco cardiovasculares nos sujeitos considerados fisicamente ativos quando comparados à população sedentária (LEE *et al.*, 1997; KOHL, 2001; MORRIS *et al.*, 1953). Vale ressaltar um estudo epidemiológico clássico publicado na década de 50, que mostrou maior incidência de DCV e morte súbita nos motoristas de ônibus de Londres e funcionários de escritório dos correios, quando comparados aos funcionários que tinham atividades ocupacionais com maior dispêndio energético como os cobradores dos ônibus de 2 andares e os carteiros (MORRIS *et al.*, 1953).

Atualmente sabe-se que o treinamento físico traz uma série de benefícios diretos e indiretos ao sistema cardiovascular, além de ser primordial para o controle dos fatores de risco associados às DCV. Nesse sentido, tem sido amplamente documentado que tanto o exercício físico regular quanto o incremento informal dos níveis de atividade física se associam a uma acentuada redução da mortalidade tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos com DCV (LAVIE *et al.*, 2009; GRGIC *et al.*, 2018; MYERS *et al.*, 2004; LU *et al.*, 2018).

Em pacientes com DAC diagnosticada, frequentemente as revisões sistemáticas e meta-análises demonstram redução nas taxas de mortalidade e melhora na qualidade de vida após um período de intervenção com programas de RC baseada em exercício físico (JOLLIFFE *et al.*, 2001; TAYLOR *et al.*, 2004; HERAN *et al.*, 2011; ANDERSON *et al.*, 2016; ABELL *et al.*, 2017).

Estudos que avaliam o benefício da RC baseada em exercício físico comparada ao tratamento clínico convencional intensificaram-se a partir da década de 80. As duas primeiras revisões sistemáticas de RC publicadas naquela década, mostraram resultados otimistas com reduções de 20 a 25% na mortalidade total e cardíaca (OLDRIDGE *et al.*, 1988; O'CONNOR *et al.*, 1989).

Esses achados benéficos da RC vêm sendo consistentemente demonstrados em diversas revisões e meta-análises até o período atual (HERAN *et al.*, 2011; ANDERSON *et al.*, 2016; ABELL *et al.*, 2017). Uma grande revisão sistemática, incluindo 63 ensaios clínicos e totalizando 14.486 pacientes seguidos em média por 12 meses após RC, mostrou redução de 26% na mortalidade por causa cardiovascular e redução no risco de internações hospitalares de 18%. Além de evidenciar níveis elevados da qualidade de vida relatada em 1 ou mais domínios após a RC comparado aos indivíduos controles (ANDERSON *et al.*, 2016).

Contrastando com estes resultados positivos, um grande estudo multicêntrico envolvendo 1813 pacientes do Reino Unido, batizado de RAMIT (*Rehabilitation After Myocardial Infarction Trial*), levantou novos questionamentos na área. O estudo não mostrou nenhum benefício da RC para os desfechos de mortalidade total, mortalidade cardiovascular, morbidade e qualidade de vida (WEST *et al.*, 2012). O resultado frustrante colocou em questão se a RC ainda teria o mesmo impacto no prognóstico dos pacientes com DAC, levando em consideração que as revisões e metanálises até então publicadas incluíam estudos realizados a mais de 20 anos que poderiam não representar o impacto da RC na era contemporânea, dado o avanço no tratamento clínico da DAC, em que o uso de estatinas, betabloqueadores e intervenções de angioplastia e revascularização aumentaram muito a expectativa de vida desses pacientes.

Nesse sentido, procurando esclarecer essa questão, uma recente revisão, analisou apenas os dados de estudos cujos pacientes foram recrutados a partir do ano de 2000 (incluindo o RAMIT), com o objetivo de verificar a eficácia contemporânea da RC baseada em exercício (POWELL *et al.*, 2018). Foram selecionados 22 estudos incluindo 4834 pacientes, e os resultados não mostraram nenhum efeito significativo da RC para os desfechos de mortalidade total ou cardiovascular e, apenas uma pequena redução (com significância estatística limítrofe) foi constatada no número de admissões hospitalares.

Porém, esta metanálise recebeu críticas já que, o estudo principal incluído foi justamente o RAMIT, cujas características da intervenção são questionáveis devido ao baixo volume e intensidade dos programas de exercício físico envolvidos (em média 16 sessões, total de 20 horas, com intensidade entre 40 e 70% da frequência cardíaca máxima predita para a idade). De fato, alguns estudos sugerem que os programas de RC do Reino Unido não provocam melhorias clinicamente relevantes na aptidão física (SANDERCOCK *et al.*, 2013b; HOUCHEN-WOLLOFF *et al.*, 2015), e isto poderia explicar, pelo menos em parte, porque os mesmos parecem não melhorar a sobrevida do paciente.

Contrariamente, outra metanálise que também avaliou a eficácia da RC contemporânea, considerando apenas estudos publicados entre 2010 e 2015, mostrou resultado positivo. A revisão incluiu 18 ensaios randomizados, com total de 7691 pacientes de prevenção cardíaca primária ou secundária. Os resultados mostraram reduções de 58% da mortalidade cardiovascular e 30% de infarto do miocárdio, porém sem nenhum benefício para mortalidade total na análise geral (HALEWIJN *et al.*, 2017). Entretanto, quando realizada uma subanálise considerando programas de RC mais abrangentes que visavam o controle de 6 ou mais fatores de risco, observou-se redução de 37% na mortalidade total. Este estudo reforça a importância

da RC com contexto mais amplo do tratamento visando o controle dos fatores de risco cardiovasculares, ainda na era contemporânea (HALEWIJN *et al.*, 2017).

Está bem estabelecido na literatura que a RC baseada em exercício físico é capaz de promover diretamente adaptações metabólicas e cardiovasculares que explicam a melhora no prognóstico em pacientes com DAC (NIEBAUER *et al.*, 1997; HAMBRECHT *et al.*, 2003; BELARDINELLI *et al.*, 1998; LAUFS *et al.*, 2004; MARTINEZ *et al.*, 2013). Dentre os principais benefícios estão a melhora da capacidade funcional levando à maior tolerância ao esforço e melhor qualidade de vida, além da melhora nos fatores de risco cardiovasculares, como o controle da pressão arterial, do perfil lipídico, da glicemia e da composição corporal (KACHUR *et al.*, 2017).

Aparentemente, um dos principais efeitos positivos da RC está associado à melhora da capacidade funcional. Há evidências de que mesmo com a evolução dos tratamentos para a DAC, a capacidade aeróbia continua sendo um forte preditor de mortalidade, sendo o incremento de cada 1 mL.kg⁻¹.min⁻¹ no VO_{2máx} relacionado à redução do risco de morte em aproximadamente 15% na população DAC (KETEYIAN *et al.*, 2008). Desta forma, pode-se considerar o VO_{2máx} um importante indicador de sucesso ou insucesso na resposta individual do paciente ao tratamento na RC baseada em exercício físico.

4.3. REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR E MELHORA DA CAPACIDADE AERÓBIA

Incrementos significativos na capacidade aeróbia após um período de treinamento físico, já foram demonstrados nos programas de RC em pacientes com e sem disfunção cardíaca (SANDERCOCK *et al.*, 2013a; PEIXOTO, 2015; LEWINTER *et al.*, 2015; DRUGMORE *et al.*, 1999).

Uma metanálise agrupou dados de 31 estudos que avaliaram a capacidade aeróbia pré e pós RC baseada em exercício físico. Os resultados demonstraram um aumento de 1,5 METS (1 MET= 3,5 mL.kg⁻¹.min⁻¹) após RC, sendo os resultados mais expressivos atribuídos aos pacientes que realizaram acima de 36 sessões (SANDERCOCK *et al.*, 2013a). Segundo os autores, este ganho poderia representar uma redução de 16 a 54% na mortalidade cardiovascular.

Resultados de uma metanálise publicada posteriormente, envolvendo estudos do Reino Unido mostraram melhoras mais discretas da capacidade aeróbia após RC, apenas 1/3 do observado no estudo citado anteriormente (ALMODHY *et al.*, 2016). Entretanto os próprios

autores acreditam que o resultado inferior se deve ao baixo volume de exercício realizado pelos pacientes, o que se confirma com base em estudo retrospectivo multicêntrico utilizando banco de dados de programas de RC do Reino Unido, onde documentou-se que os pacientes realizavam em média apenas 8 sessões de exercício ao longo do programa (SANDERCOCK *et al.*, 2013b).

Entretanto, estudos cujos protocolos de RC envolviam mais sessões de treinamento (a partir de 24 sessões) além de maior volume (30 a 60 min) e intensidade (45 – 85% FC reserva ou 50 a 80% do $VO_{2máx}$), mostram a eficácia da RC em melhorar o $VO_{2máx}$ a curto, médio e longo prazo ano (GAYDA *et al.*, 2006; PRYZBEK *et al.*, 2019; DRUGMORE *et al.*, 1999; LADDU *et al.*, 2020). Isso se comprovou tanto em pacientes com bom prognóstico quanto em pacientes com mau prognóstico (classificação de prognóstico baseada na função cardíaca, alterações eletrocardiográficas, resposta hemodinâmica e capacidade funcional) (DRUGMORE *et al.*, 1999).

Contudo, são raros os estudos que avaliaram esse efeito a longo prazo. A maior consistência das evidências científicas relacionadas a capacidade aeróbia após RC são baseadas em protocolos de intervenção de no máximo 3 meses, o que representa boa parte dos estudos incluídos nas metanálises citadas anteriormente.

Um estudo que superou este período, chegando a 12 meses de intervenção em pacientes após infarto do miocárdio, mostrou aumentos de 13 a 15% do $VO_{2máx}$ entre o mês 4 e 12 de intervenção (DRUGMORE *et al.*, 1999). E, até o momento, apenas dois estudos avaliaram o $VO_{2máx}$ em pacientes que se mantiveram envolvidos por períodos acima de 1 ano em programa de RC. Ambos retrospectivos e com base em banco de dados de programas canadenses (GAYDA *et al.*, 2006; PRYZBEK *et al.*, 2019).

O mais recente (PRYZBEK *et al.*, 2019), incluiu 160 homens (idade de entrada: 64 ± 9 anos) envolvidos ativamente na RC por pelo menos 1 ano. Os autores mostraram aumento não-linear do $VO_{2máx}$ ao longo dos 3 primeiros anos (0.33% a 3.23% por ano) seguido de redução não-linear entre 3 e 5,5 anos de envolvimento no programa de RC (-1.03% a -2.59% por ano). Também compararam esta taxa de redução do $VO_{2máx}$ observada após os 3 anos de programa com a taxa de declínio natural do envelhecimento, documentado previamente na literatura para população saudável (-2% ao ano) e não observaram diferenças significativas (PRYZBEK *et al.*, 2019).

O outro estudo canadense (GAYDA *et al.*, 2006) comparou 43 pacientes com DAC de idade avançada (todos com mais de 80 anos na última avaliação) que completaram pelo menos 1 ano em programa de RC, com 15 indivíduos controle sem DAC, de idade semelhante, que

também participaram do programa preventivamente. Os autores demonstraram aumento significativo da aptidão física, avaliada pelo equivalente metabólico (MET), após 1 ano de RC para o grupo DAC (+5,4%), sem ganhos expressivos para o grupo sem DAC. Entretanto, os autores ressaltaram que este grupo já tinha boa capacidade funcional na entrada do programa (8 METs). Já, no seguimento mais prolongado (mais de 10 anos) houve declínio da capacidade funcional para ambos grupos com e sem DAC (-2,2% e -1,3% para cada grupo respectivamente), entretanto a capacidade funcional de ambos grupos foi superior àquela prevista para idade e sexo de acordo com normativas estabelecidas previamente na literatura (GAYDA *et al.*, 2006).

Os dados destes estudos longitudinais sugerem que o exercício físico em um programa de RC é eficaz em aumentar a capacidade aeróbia nos primeiros anos, e pode atenuar a queda da capacidade aeróbia que ocorre naturalmente com o envelhecimento (GAYDA *et al.*, 2006; PRYZBEK *et al.*, 2019). No entanto, os estudos avaliaram somente programas canadenses, e uma população específica de idade bem avançada (GAYDA *et al.*, 2006), por tanto, não se sabe se os resultados podem ser replicados a outras populações.

Sabe-se que o $VO_{2máx}$ sofre um declínio progressivo a cada ano de vida, podendo reduzir em torno de 11 a 14% a cada década a partir dos 40 anos de idade (FLEG *et al.*, 2005; ADES *et al.*, 2006). Um estudo longitudinal com adultos saudáveis demonstrou que o declínio do $VO_{2máx}$ acelera de maneira expressiva com o avançar da idade. Este comportamento foi demonstrado independente do sexo e do nível de atividade física, e persistiu mesmo quando ajustado para a massa livre de gordura (FLEG *et al.*, 2005).

O prejuízo nas funções centrais (no coração) e periféricas (na circulação e estrutura da musculatura esquelética) podem explicar o declínio da capacidade aeróbia no envelhecimento, visto que o $VO_{2máx}$ é resultado do produto entre o débito cardíaco e a diferença arteriovenosa de oxigênio no esforço máximo (MCARDLE *et al.*, 2018).

Embora o declínio na capacidade aeróbia com o avançar da idade aparentemente ocorra até mesmo em indivíduos ativos, o treinamento físico parece conseguir, de certa forma, contrabalançar os efeitos do envelhecimento, pois dados longitudinais em população saudável mostram que a vantagem na capacidade aeróbia dos indivíduos fisicamente ativos é mantida em comparação aos indivíduos sedentários ao longo dos anos (FLEG *et al.*, 2005). Há ainda estudos neste âmbito que sequer demonstraram qualquer declínio da capacidade aeróbia para aqueles que se mantêm ativos em períodos prolongados de até 10 anos (KASCH *et al.*, 1990; POLLOCK *et al.*, 1987).

Entretanto, pouco se sabe sobre este comportamento em pacientes com DAC, fisicamente ativos ao longo dos anos. Há evidências de que o baixo nível de atividade física habitual antes do infarto está associado a um declínio maior da capacidade funcional (MARCHIONNI *et al.*, 2000). O que pode sugerir, que incrementos no nível de atividade física atenuaria o efeito deletério do envelhecimento na capacidade aeróbia também em pacientes com DAC.

4.4 REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR E MELHORA DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

Efeitos benéficos da RC nos principais fatores de risco cardiovasculares já foram demonstrados em algumas metanálises, mas de maneira inconsistente (JOLLIFFE *et al.*, 2001; TAYLOR *et al.*, 2004; TAYLOR *et al.*, 2006; HALEWIJN *et al.*, 2017; LAWLER *et al.*, 2011).

Uma metanálise reunindo resultados de 48 estudos e um total de 8.940 pacientes com DAC mostrou efeito da RC com ênfase em exercício físico em reduzir significativamente os níveis do colesterol total (-0,37 mmol/L), TG (-0,23 mmol/L) e pressão arterial sistólica (-3,2 mmHg). Entretanto, nenhum efeito foi observado para LDL-c e HDL-c e pressão arterial diastólica. Neste estudo, os pacientes realizaram, em média, 3 meses de treinamento físico e foram seguidos por 15 meses de acompanhamento (TAYLOR *et al.*, 2004).

Outra metanálise, mais recente, envolvendo 34 estudos e 6111 pacientes mostrou resultados favoráveis para redução de pressão arterial sistólica, mas também sem efeito para diastólica. Para os dados relacionados a perfil lipídico houve tendência à melhora, porém sem significância estatística nesta revisão (LAWLER *et al.*, 2011).

Interessantemente, uma revisão avaliou o grau de importância da melhora de fatores de risco cardiovasculares na redução de mortalidade, incluindo 19 estudos (2984 pacientes DAC), cuja única intervenção no programa de RC era o treinamento físico. Ao longo de 2 anos de acompanhamento, o desfecho final foi uma redução de 28% da taxa de mortalidade, e de acordo com os dados deste estudo, metade desta redução alcançada foi atribuída à melhora dos fatores de risco cardiovasculares, sendo o restante justificado pelos efeitos diretos do exercício no coração e nas artérias coronárias. No referido estudo houve redução no tabagismo, no colesterol total (-0,11 mmol/L) e na pressão arterial sistólica (-2 mmHg.) (TAYLOR *et al.*, 2006).

Entretanto, há evidências que sugerem que os efeitos sobre os fatores de risco só são efetivos quando o programa de RC é mais abrangente, envolvendo otimização de medicações, bem como outras intervenções necessárias relacionadas a saúde (JOLLIFFE *et al.*, 2001;

HALEWIJN *et al.*, 2017). Resultados de uma metanálise que incluiu 18 estudos da era contemporânea (publicações entre 2010 e 2015) mostram que programas cuja única intervenção foi o treinamento físico não foram eficazes em reduzir os fatores de risco, pois melhoras significativas em pressão arterial e perfil lipídico só foram alcançadas nos estudos que envolviam otimização de medicações e programas mais abrangentes (HALEWIJN *et al.*, 2017).

Da mesma forma, uma revisão sistemática anterior, reuniu 32 estudos e avaliou os efeitos tanto em programas baseado em exercício físico somente quanto em programas de RC abrangentes. O impacto no prognóstico foi importante para qualquer intervenção, com reduções nas taxas de mortalidade semelhantes, porém o efeito sobre os fatores de risco cardiovasculares ocorreu somente nos programas abrangentes, ainda que parcialmente. Estes autores não observaram efeito de nenhum dos tipos de programa na pressão arterial, no TG e no HDL-c, mas relataram resultados favoráveis para o colesterol total (-0,57mmol) e LDL-c (-0,51mmol) somente nos programas abrangentes (JOLLIFFE *et al.*, 2001).

Poucos estudos têm avaliado o efeito da RC baseada em exercício físico no peso corporal, o que seria interessante visto que o sobrepeso e obesidade estão intimamente relacionados a comorbidades cardiovasculares^{61,62}. A forte associação da obesidade a doenças crônicas como diabetes tipo 2, hipertensão, dislipidemia, apneia do sono, entre outros, a torna um dos principais fatores de risco para DAC (BRASIL. Ministério da Saúde, 2011; TROMBETTA, I. C. *et al.*, 2010).

Das metanálises citadas anteriormente, apenas uma fez análises sobre o peso corporal, e não mostrou impacto significativo da RC nesta variável (LAWLER *et al.*, 2011). Porém, apesar da aparente ineficácia em reduzir peso corporal através da RC, a manutenção do peso a longo prazo pode ser positiva por si só, se considerado que o aumento de gordura corporal é uma característica observada com o avanço da idade (ALMODHY *et al.*, 2016).

Resultados de um estudo clínico recente, que comparou os efeitos da RC com durações diferentes, 12 e 24 semanas sobre a composição corporal, mostraram que apenas aqueles que realizaram 24 semanas de programa reduziram significativamente peso corporal, IMC e circunferência abdominal (SADEGHI *et al.*, 2020). Este achado sugere que períodos mais prolongados de treinamento físico podem ser necessários para alcançar bons resultados na composição corporal. Entretanto não há estudos recentes que avaliaram este comportamento por períodos ainda mais prolongados, em pacientes com DAC.

Apesar das evidências científicas sobre os benefícios da RC na melhora dos fatores de risco cardiovasculares, não se sabe se é possível mantê-los a longo prazo, tendo em vista que o processo de envelhecimento leva a alterações cardíacas estruturais e funcionais que são naturais

(LAKATTA, 2002; STRAIT e LAKATTA, 2012). Algumas delas, tais como o enrijecimento arterial, disfunção endotelial, hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumento generalizado de tecido fibroso no músculo cardíaco e redução da complacência do ventrículo esquerdo, afetam diretamente aspectos clínicos relacionados à saúde do idoso, com destaque para a pressão arterial e a capacidade funcional (STRAIT e LAKATTA, 2012).

Análises transversais comprovam que a prevalência de fatores de risco cardiovasculares aumenta em idades mais avançadas (MACEK *et al.*, 2020). E, a escassez de estudos a longo prazo que mantêm o treinamento físico regular na população com DAC, impede que seja identificada a maneira pela qual a RC baseada em exercício físico é capaz de sobrepor a deterioração na função cardiovascular observada com o envelhecimento.

Tendo em vista as lacunas neste campo científico, no presente estudo pretende-se avaliar o comportamento da capacidade aeróbia e dos principais fatores de risco cardiovasculares em pacientes com DAC envolvidos voluntariamente em um programa de RC, ao longo de 10 anos.

5 MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo retrospectivo observacional, realizado através da análise de prontuários dos pacientes participantes do programa de RC da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP, localizado na cidade de São Paulo, SP.

5.2 AMOSTRA

Foram selecionados os prontuários dos pacientes com diagnóstico de DAC que participaram do Programa de Reabilitação Cardiovascular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP) a partir do ano 2000.

Foram incluídos todos os prontuários disponíveis cujo paciente havia realizado ao menos uma reavaliação no programa e, cujos testes de esforço tanto da admissão quanto da reavaliação tenham sido realizados em esteira.

O diagnóstico de DAC deveria estar documentado no prontuário do paciente desde o momento da admissão ao programa, realizada pelo médico cardiologista da Unidade de Reabilitação Cardiovascular.

Devido ao formato do estudo retrospectivo, com base em banco de dados, todos os prontuários observados que constavam as informações necessárias das variáveis de interesse no estudo foram incluídos, não sendo realizado o cálculo amostral e nem a aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (CAAE 96424018.0.0000.5391) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAAE 96424018.0.3001.0068).

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Prontuários de pacientes com diagnóstico de DAC, baseado em registro médico na admissão ao programa;
- Prontuários de pacientes de ambos os sexos;

- Prontuários de pacientes com registro das avaliações de admissão no programa e de pelo menos uma reavaliação, com as variáveis de interesse devidamente documentadas;
- Prontuários de pacientes que realizaram teste de esforço em esteira rolante.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Prontuários danificados pelo longo tempo em arquivo, impossibilitando o manuseio;
- Prontuários de pacientes que ingressaram no programa antes do ano 2000.
- Prontuários com registros insuficientes das variáveis de interesse;
- Prontuários de pacientes que realizaram teste de esforço em cicloergômetro;
- Prontuários de pacientes que realizaram a admissão e não deram seguimento ao programa, não havendo registro de reavaliações.

5.5 CARACTERÍSTICAS DO PROGRAMA DE REABILITAÇÃO

O programa de RC do InCor é multiprofissional, envolvendo profissionais de educação física, médicos cardiologistas, psicóloga e nutricionista. A principal intervenção regular do Programa é o treinamento físico aeróbio combinado com exercícios de resistência muscular localizada, conduzido pelos profissionais de educação física com acompanhamento do médico cardiologista.

Para admissão ao programa de RC, o participante passa por uma avaliação clínica com o médico cardiologista da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e realiza um teste de esforço progressivo máximo convencional ou cardiopulmonar (ergoespirometria). A partir da estratificação de risco cardiovascular realizada pelo cardiologista e com base nos resultados do teste de esforço realizado, é feita a prescrição individualizada de exercício aeróbio.

A intensidade de treinamento físico aeróbio é prescrita entre os limiares ventilatórios identificados no teste cardiopulmonar, ou pelo percentual da frequência cardíaca de reserva calculada a partir do teste ergométrico. Esta prescrição de intensidade pode variar entre 50 a 80% da frequência cardíaca de reserva. Em alguns casos, a prescrição não segue esse padrão devido a possíveis alterações eletrocardiográficas, como arritmias ou isquemia no teste de esforço. Nestes casos são necessárias adaptações individuais, respeitando sempre 10 batimentos abaixo da frequência cardíaca em que ocorre a alteração eletrocardiográfica no teste de esforço.

Ao iniciar o treinamento físico, o paciente recebe também orientações gerais do nutricionista e psicólogo da equipe multidisciplinar. A sessão de exercício é realizada durante

60 minutos, assim distribuídos: 5 a 10 minutos de aquecimento, 30 a 40 minutos de exercício aeróbio e 10 a 15 minutos de exercícios de resistência muscular localizada. O exercício aeróbio é realizado por meio de caminhada e/ou corrida alternando com sessões em bicicleta ergométrica e o exercício resistido é realizado com peso livre e peso do próprio corpo, priorizando os grandes grupos musculares com intensidade moderada, baseada no cansaço subjetivo. A frequência semanal das sessões de treinamento físico é de livre escolha do participante e definida no momento da admissão, tendo como opção a realização de 2 ou 3 sessões semanais.

O Programa prevê ainda, que cada participante realize reavaliações periódicas envolvendo a avaliação clínica com o médico cardiologista do programa, o teste de esforço e exames laboratoriais. A periodicidade recomendada das reavaliações é de seis meses, com exceção da primeira reavaliação que é realizada após 3 meses da admissão. E a prescrição de intensidade do treinamento aeróbio é atualizada a cada nova reavaliação, com base nos resultados do teste de esforço mais atual.

5.6 MEDIDAS E AVALIAÇÕES

5.6.1 Avaliação da capacidade aeróbia

A capacidade aeróbia foi avaliada através do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$), o qual foi determinado com base nos dados registrados em prontuário do teste de esforço progressivo máximo ergométrico e cardiopulmonar.

No Programa de RC, os testes poderiam ser realizados no laboratório de escolha dos pacientes ou na própria Unidade de RC do InCor, e os dados eram inseridos no prontuário do paciente na admissão e reavaliações do programa.

Foram incluídos os dados dos testes de esforço com as seguintes características:

- Interrompido por cansaço físico intenso;
- Com registro da pressão arterial, da frequência cardíaca e do eletrocardiograma, no repouso e no exercício, incluindo o estágio máximo atingido no teste.

O $VO_{2máx}$ foi analisado de duas formas distintas: valor estimado a partir da carga máxima atingida no teste ergométrico e, medida direta a partir do teste cardiopulmonar.

Para o valor estimado do $VO_{2m\acute{a}x}$, foram utilizados os dados de velocidade máxima e inclinação máxima alcançada no teste de esforço e aplicados às fórmulas do *American College of Sports Medicine* (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2014):

Para protocolos realizados com corrida:

- $VO_2 \text{ (mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}) = (\text{velocidade (m/min)} \times 0,2) + (\% \text{ inclinação} \times \text{velocidade (m/min)} \times 0,9) + 3,5$

Para protocolos realizados com caminhada:

- $VO_2 \text{ (mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}) = (\text{velocidade (m/min)} \times 0,1) + (\% \text{ inclinação} \times \text{velocidade (m/min)} \times 1,8) + 3,5$

Para a medida direta do $VO_{2m\acute{a}x}$ foram considerados os dados do teste cardiopulmonar, quando este estava disponível. Assim, considerou-se medida direta do $VO_{2m\acute{a}x}$, o valor de VO_2 relativo ao peso registrado no pico do esforço.

5.6.2 Predição do consumo de oxigênio máximo ($VO_{2m\acute{a}x}$) para idade e sexo

O $VO_{2m\acute{a}x}$ predito de acordo com idade e sexo foi determinado a partir das seguintes equações adaptadas para esteira (JONES e CAMPBELL apud ALMEIDA, 2014):

- Sexo masculino:

$$VO_{2m\acute{a}x} \text{ predito} = (60,0 - (0,55 \times \text{idade})) \times 1,11$$

- Sexo feminino:

$$VO_{2m\acute{a}x} \text{ predito} = (48,0 - (0,37 \times \text{idade})) \times 1,11$$

As fórmulas utilizadas são preditivas para a população geral, pois não encontramos fórmulas validadas para a população com DAC especificamente. Entretanto estas fórmulas são utilizadas na rotina médica dos programas de RC como um parâmetro comparativo para condição clínica dos pacientes.

5.6.3 Porcentagem do consumo de oxigênio (VO_2) predito

A porcentagem do VO_2 predito para idade e sexo foi calculada da seguinte forma:

- **% VO_2 predito** = (VO_2 pico atingido no teste cardiopulmonar / $VO_{2m\acute{a}x}$ predito para idade e sexo) x 100

Este dado, do ponto de vista clínico, ilustra o quanto o paciente está próximo ou distante dos valores tidos como normais para a população geral da mesma idade e sexo.

5.6.4 Ganho final do consumo máximo de oxigênio (VO₂máx)

O ganho final do VO₂máx foi calculado da seguinte forma:

- **Ganho** = Variação do VO₂ pico no teste de esforço - Variação do VO₂ máximo predito para idade e sexo no período analisado

Desta forma, este dado contempla não só a resposta do VO₂ mas também o tempo de envelhecimento, que por si só influencia nesta variável.

5.6.5 Avaliação do índice de massa corporal

Foram analisados os dados do peso corporal e estatura registrados na admissão ao programa e nas reavaliações seguintes. A partir destes dados foi calculado o índice de massa corporal (IMC), pela seguinte fórmula:

- **IMC**= peso (kg)/altura² (m).

5.6.6 Avaliação da pressão arterial clínica

Foi analisado o registro da pressão arterial sistólica e diastólica, medida pelo método auscultatório no dia da avaliação de admissão e em todas as reavaliações. A pressão arterial média foi calculada por meio da seguinte fórmula:

- **Pressão arterial média**= (pressão arterial sistólica - diastólica)/3 + pressão arterial diastólica

5.6.7 Avaliação do perfil lipídico

Foram analisados os dados de exames de sangue laboratoriais que estavam registrados na admissão do programa e nas reavaliações seguintes em que foram solicitados ao paciente. As variáveis analisadas para avaliação do perfil lipídico foram: colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicérides (TG).

5.6.8 Avaliação da glicemia de jejum

Foram analisados os dados de glicemia de jejum que estavam registrados na admissão do programa e nas reavaliações seguintes em que foram solicitados ao paciente.

5.7 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram analisados de duas maneiras distintas:

- 1) Análise longitudinal;
- 2) Análise por subgrupos em períodos pré-estabelecidos de 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos.

5.7.1 Análise longitudinal

Nesta etapa foram considerados todos os dados da capacidade aeróbia, utilizando a estimativa do $VO_{2máx}$, dos pacientes que realizaram ao menos 2 avaliações no programa.

Foram considerados os tempos: pré, 3 meses, 9 meses, 15 meses, 3 anos, 5 anos e 10 anos no programa. Para os tempos que estão em meses (3, 9 e 15 meses), foram considerados intervalos de mais ou menos 1 mês, por exemplo, nos dados de 9 meses foram consideradas avaliações entre 8 e 10 meses (apenas uma neste período para cada sujeito). E, para os tempos que estão em anos (3, 5 e 10 anos) foram incluídas avaliações que estavam dentro do período anual, por exemplo, para os dados de 3 anos foram consideradas avaliações que estavam dentro do intervalo de 3 anos e 1 mês até 3 anos e 11 meses (apenas uma neste período para cada sujeito).

5.7.2 Análise por subgrupos

Nesta etapa, foram analisados os dados pré e pós programa de RC para cada subgrupo isoladamente. Os subgrupos analisados continham dados pareados da admissão do programa e do fim de determinados períodos no programa, são eles: 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos.

Um único prontuário poderia ser analisado em mais de um subgrupo, a depender do período em que o paciente esteve frequentando o programa e dos registros de reavaliações.

Nesta etapa, foram analisadas as respostas das seguintes variáveis, para cada subgrupo:

- Capacidade aeróbia ($VO_{2máx}$ estimado, $VO_{2máx}$ medida direta, % VO_2 predito para idade e sexo);

- Ganho final do $VO_{2m\acute{a}x}$ (análise descritiva);
- Composição corporal (peso e IMC);
- Pressão arterial de repouso (sistólica, diastólica e média);
- Perfil lipídico (colesterol total, LDL-c, HDL-c e TG);
- Glicemia de jejum.

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tratamento estatístico está descrito a seguir separadamente para cada etapa das análises.

5.8.1 Análise estatística – longitudinal

Para a análise longitudinal do comportamento da capacidade aeróbia ao longo de 10 anos, foi utilizado o modelo misto generalizado (GMM – “*general mixed models*”). Este modelo estatístico foi adotado devido sua alta flexibilidade e permissão para análises com dados faltantes, número de medidas desiguais entre os sujeitos e intervalos distintos entre as medidas.

Para construir o modelo, inicialmente foram considerados 4 tipos de matrizes de covariância e o modelo com mais aderência com base no AIC, foi o modelo com uso da matriz de covariância não estruturado. Foi feito o Q-Q plot que atesta a variação dos resíduos constante, validando os resultados do GMM.

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

5.8.2 Análise estatística – por subgrupos

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

Foi testada a normalidade, através do teste Kolmogorov-Smirnov, para todas as variáveis analisadas: $VO_{2m\acute{a}x}$ estimado; $VO_{2m\acute{a}x}$ medida direta; % do VO_2 predito para idade e sexo; Peso; IMC; pressão arterial de repouso (sistólica, diastólica e média); colesterol total; LDL-c; HDL-c; TG; e glicemia de jejum.

Para as variáveis com distribuição normal, foi aplicado o Teste T de Student para dados pareados, a fim de verificar possíveis diferenças entre o momento pré e pós programa de RC

em cada subgrupo analisado. E para as variáveis com distribuição não-normal, foi aplicado o teste de Wilcoxon.

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

Para a variável ganho final do $VO_{2\text{máx}}$ não foi aplicada nenhuma análise estatística, pois os dados são apenas descritivos.

6 RESULTADOS

6.1 COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA

Inicialmente foram verificados 473 prontuários. Destes, foram selecionados 289 com diagnóstico de DAC na admissão do programa de RC. Dos pacientes que não foram incluídos por não apresentarem diagnóstico de DAC no prontuário:

- 33 eram preventivos (sem DCV e/ou fatores de risco cardiovasculares);
- 118 eram pacientes que apresentavam apenas fatores de risco cardiovasculares (hipertensão arterial, dislipidemia e/ou diabetes);
- 33 eram pacientes que tinham miocardiopatias de outras etiologias (não isquêmicas).

Dos 289 prontuários de pacientes com DAC, foram incluídos no trabalho 150, sendo excluídos:

- 38 prontuários que estavam danificados, impossibilitando o manuseio;
- 14 prontuários cuja admissão do paciente foi anterior ao ano de 2000;
- 12 prontuários com registro do teste de esforço em cicloergômetro;
- 32 prontuários com registros insuficientes;
- 43 prontuários com dados somente da admissão no programa sem nenhuma reavaliação registrada.

Desta forma, a amostra total foi composta por 150 prontuários de pacientes com diagnóstico de DAC que participaram do programa de RC do InCor, a partir do ano de 2000 e apresentavam registros válidos da admissão e de ao menos uma reavaliação no programa.

Posteriormente, foram formados subgrupos a partir da amostra total para as análises de 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos de RC. Nestes subgrupos, foram incluídos somente os prontuários que haviam registro de reavaliações dentro de cada período pré-estipulado acima, possibilitando assim, analisar as respostas das variáveis de interesse pré e pós RC em cada período de forma isolada. É importante ressaltar que um único prontuário pode estar presente em mais de um subgrupo.

As informações referentes a seleção dos prontuários podem ser observadas na figura 1.

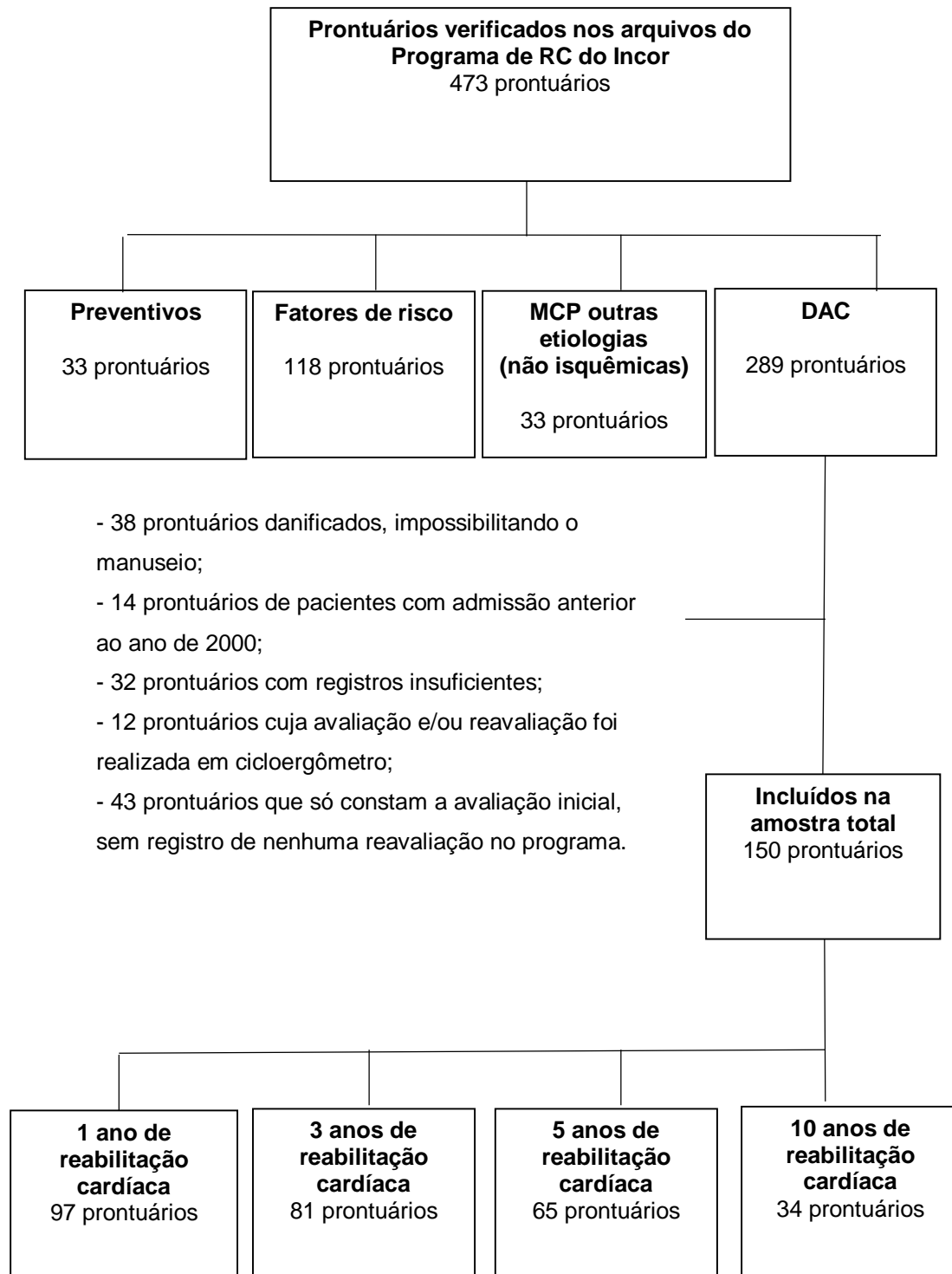


Figura 1. Composição da amostra. MCP= miocardiopatia; DAC= doença arterial coronariana.

6.2 CARACTERÍSTICAS INICIAIS DA AMOSTRA

As características físicas e clínicas iniciais, bem como o uso de medicações da amostra total estão descritas na tabela 1.

Como pode-se observar na tabela 1, a média de idade dos participantes analisados era de 60 anos e em média tinham sobrepeso. A maioria da amostra (84,7%) era composta por pacientes do sexo masculino. Nota-se que pouco mais da metade da amostra (54,3%) tinha história de infarto agudo do miocárdio prévia, enquanto o restante (45,7%) apesar do diagnóstico de DAC, nunca havia sofrido infarto agudo do miocárdio.

Podemos observar que os fatores de risco mais prevalentes na amostra eram dislipidemia (68,7%), hipertensão arterial (64,0%) e história familiar de doença cardiovascular (61,3%). Com relação aos tratamentos em que haviam sido submetidos anteriormente à admissão do programa, 46,0% da amostra já havia realizado pelo menos uma angioplastia coronariana, sendo este o tratamento mais frequente entre os pacientes, e 38,7% já havia se submetido à cirurgia de revascularização do miocárdio. Apenas 15,3% dos pacientes não haviam sido submetidos a nenhum tratamento cardiovascular invasivo, sendo o tratamento clínico medicamentoso a única intervenção até o momento da admissão.

Estas características clínicas iniciais, observadas separadamente para cada subgrupo (1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos de reabilitação) estão descritas na tabela 2. Nota-se que as características de cada subgrupo observadas separadamente são semelhantes às daquelas da amostra total descritas anteriormente na tabela 1.

Todos os subgrupos têm sua amostra com maior prevalência do sexo masculino; mais da metade da amostra apresentava história de infarto do miocárdio; e o tratamento prévio mais prevalente era a angioplastia coronariana seguido da revascularização do miocárdio; além disto, os principais fatores de risco cardiovasculares observados foram dislipidemia, hipertensão arterial e história familiar.

Tabela 1. Características físicas e clínicas iniciais da amostra total dos pacientes com doença arterial coronariana.

Variável	Amostra geral (n=150)
Idade (anos)	60±1
Peso (kg)	78,6 ±1,1
Estatura (m)	1,69 ±0,01
IMC (kg/m ²)	27,6 ±0,3
Sexo (n / %)	
Homem	127 / 84,7
Mulher	23 / 15,3
Infarto do miocárdio prévio (n / %)	86 / 57,3
Tratamento prévio (n / %)	
Angioplastia coronariana	69 / 46,0
Revascularização do miocárdio	58 / 38,7
Tratamento clínico	23 / 15,3
Fatores de risco (n / %)	
Hipertensão arterial	96 / 64,0
Diabetes mellitus	58 / 38,7
Dislipidemia	103 / 68,7
Tabagista	13 / 8,7
Ex-tabagista	54 / 36,0
História familiar	92 / 61,3
Sobrepeso (IMC 25 – 30)	71 / 47,3
Obesidade (IMC > 30)	36 / 24,0
Medicações (n / %)	
Betabloqueador	97 / 64,7
Estatina	129 / 86,0
IECA ou BRA	82 / 54,7
Anticoagulante	140 / 93,3
Bloqueador de canal de Ca ⁺	27 / 18,2
Diurético	25 / 16,9
Hipoglicemiante oral	33 / 22,3
Insulina	9 / 6,1
Vasodilatador	28 / 18,9
Antiarrítmico	5 / 3,4

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média (Idade, Peso, Estatura, IMC). IMC= índice de massa corporal; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA= bloqueador do receptor de angiotensina; Ca⁺= cálcio;

Tabela 2. Descrição das características físicas e clínicas iniciais dos subgrupos na análise de 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos de participação no programa de reabilitação cardiovascular nos pacientes com doença arterial coronariana

Variável	1 ano (n=97)	3 anos (n=81)	5 anos (n=65)	10 anos (n=34)
Idade (anos)	60 ±1	62 ±1	62 ±1	61 ±1
Peso (kg)	76,9 ±1,3	76,4 ±1,3	76,4 ±1,5	74,5 ±1,9
Estatura (m)	1,68 ±0,01	1,67 ±0,01	1,67 ±0,01	1,66 ±0,01
IMC (kg/m ²)	27 ±0	27 ±0	27 ±0	27±1
Sexo (n / %)				
Homem	84 / 86,6	65 / 80,2	53 / 81,5	29 / 85,3
Mulher	13 / 13,4	16 / 19,8	12 / 18,5	5 / 14,7
Infarto do miocárdio prévio (n / %)	57 / 58,8	43 / 53,1	36 / 55,4	19 / 55,9
Tratamento prévio (n / %)				
Angioplastia coronariana	50 / 51,5	39 / 48,1	34 / 52,3	15 / 44,1
Revascularização do miocárdio	37 / 38,1	35 / 43,2	27 / 41,5	15 / 44,1
Tratamento clínico	10 / 10,3	7 / 8,6	4 / 6,2	4 / 11,8
Fatores de risco (n / %)				
Hipertensão arterial	60 / 61,9	50 / 61,7	43 / 66,2	23 / 67,6
Diabetes mellitus	43 / 44,3	34 / 42,0	30 / 46,2	16 / 47,1
Dislipidemia	64 / 66,0	52 / 64,2	45 / 69,2	24 / 70,6
Tabagista	5 / 5,2	6 / 7,4	3 / 4,6	1 / 2,9
Ex-tabagista	35 / 36,1	29 / 35,8	23 / 35,4	10 / 29,4
História familiar	55 / 56,7	51 / 63,0	40 / 61,5	19 / 55,9
Sobrepeso (IMC 25 - 30)	46 / 47,4	44 / 54,3	35 / 53,8	20 / 58,8
Obesidade (IMC > 30)	20 / 20,6	14 / 17,3	10 / 15,4	5 / 14,7

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média (Idade, Peso, Estatura, IMC). IMC= índice de massa corporal.

6.3 RESPOSTA DA CAPACIDADE AERÓBIA

Os resultados a seguir, referentes à capacidade aeróbia, serão apresentados em duas etapas:

- 1) Resultados longitudinais ao longo de 10 anos. Nesta etapa serão apresentados os dados da estimativa do $VO_{2máx}$ a partir da carga máxima no teste de esforço
- 2) Resultados por subgrupo, apresentados na seguinte ordem: 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos de participação no programa de RC. Nesta etapa os dados serão apresentados de três formas distintas: estimativa do $VO_{2máx}$ a partir da carga máxima no teste de esforço; medida direta do $VO_{2máx}$ a partir do teste

cardiopulmonar; e porcentagem do $VO_{2\text{máx}}$ em relação ao esperado para idade e sexo (% VO_2 predito).

6.3.1 Resultados longitudinais da capacidade aeróbia

O $VO_{2\text{máx}}$ estimado aumentou significativamente desde os 3 meses de participação no programa de RC e parte deste ganho inicial foi mantido até os 10 anos de RC, conforme demonstrado na figura 2. Nota-se que a capacidade aeróbia de 3 meses até 5 anos foi significativamente maior em relação ao pré, atingindo seu ápice entre 3 e 5 anos. E aos 10 anos, apesar de igualar-se ao pré, ainda não houve diferença significativa comparado aos valores observados aos 5 anos de RC, o que demonstra que parte do ganho foi mantido.

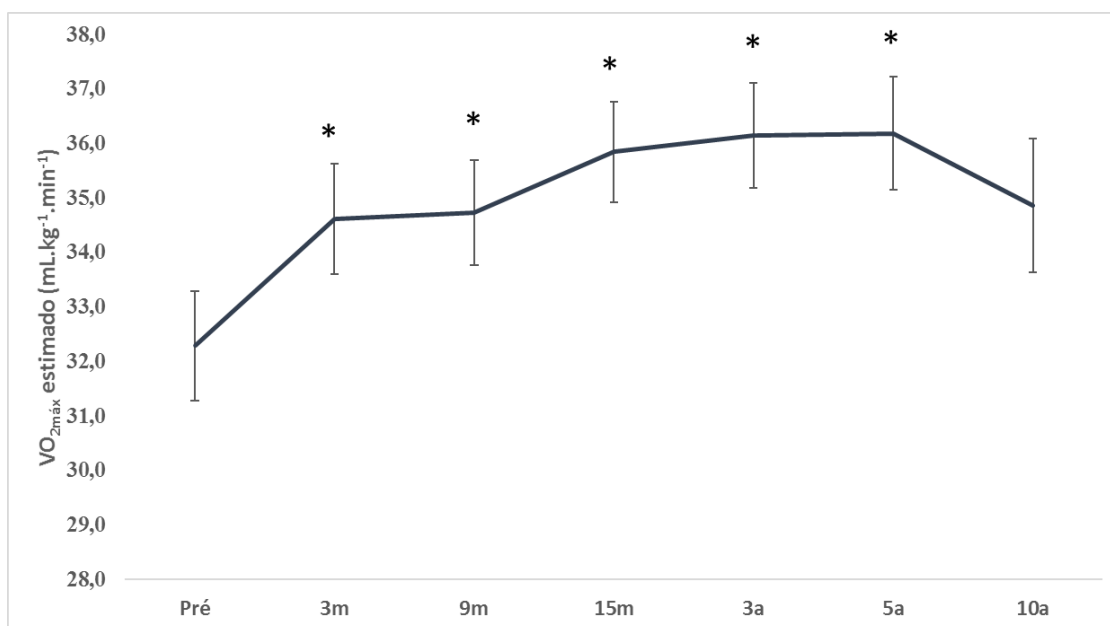


Figura 2. Comportamento do $VO_{2\text{máx}}$ estimado ao longo de 10 anos de participação no programa de reabilitação cardiovascular. Pré= admissão do programa; 3m= 3 meses de programa; 9m= 9 meses de programa; 15m= 15 meses de programa, 3a= 3 anos de programa; 5a= 5 anos de programa; 10a= 10 anos de programa. n=150. *=diferença vs.Pré $P<0,05$. (*Modelos Mistos Generalizados – GMM*)

Na tabela 4 estão descritos os valores médios do $VO_{2\text{máx}}$ estimado ao longo de todo período analisado, bem como as variações comparativas entre cada período e a admissão do programa (pré).

Tabela 3. Variação descritiva do comportamento do $VO_{2\text{máx}}$ estimado entre o pré e cada período analisado ao longo de 10 anos nos pacientes com doença arterial coronariana.

Tempo	$VO_{2\text{máx}}$ estimado ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	Delta vs. Pré ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1} / \%$)
Pré	$32,9 \pm 1,0$	
3 meses	$34,6 \pm 1,0$	+1,7 / 5,2%
9 meses	$34,7 \pm 1,0$	+1,8 / 5,5 %
15 meses	$35,8 \pm 0,9$	+2,9 / 8,8%
3 anos	$36,1 \pm 1,0$	+3,2 / 9,7%
5 anos	$36,2 \pm 1,0$	+3,3 / 10,0%
10 anos	$34,9 \pm 1,2$	+2,0 / 6,1%

Média \pm EP. Note que houve um aumento progressivo do $VO_{2\text{máx}}$, atingindo seu ápice aos 5 anos, 10% aumentado em relação ao pré. E de modo interessante, ao final dos 10 anos os incrementos iniciais ainda se mantiveram.

6.3.2 Resultados por subgrupo após 1 ano, 3 anos, 5anos e 10 anos de participação no programa de RC da capacidade aeróbia

6.3.2.1 Resposta da capacidade aeróbia após 1 ano de RC

A capacidade aeróbia foi significativamente maior após 1 ano de RC em relação a admissão no programa, tanto para os dados estimados quanto para os dados obtidos pela medida direta do VO_2 (figuras 3 e 4A, respectivamente).

Ao comparar a medida direta do $VO_{2\text{máx}}$ com o $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade e sexo em porcentagem (% do VO_2 predito – figura 4, Painel B), nota-se uma porcentagem alcançada superior após 1 ano de RC em relação à porcentagem no momento de admissão no programa (PRÉ). Os pacientes saíram de 85% no pré para 95% do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade após 1 ano, o que representa clinicamente uma melhora importante da capacidade aeróbia, praticamente igualando a capacidade aeróbia à esperada para a população saudável da mesma idade e sexo.

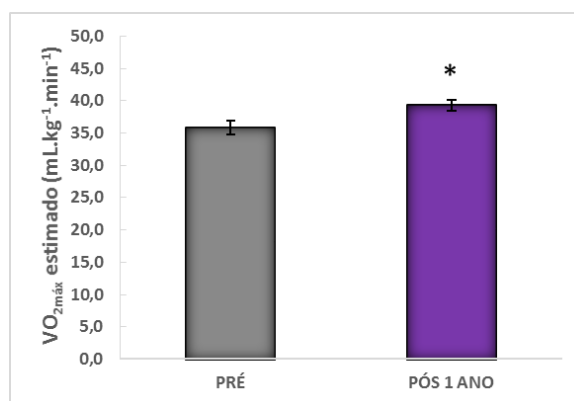


Figura 3. Consumo máximo de oxigênio (VO₂máx) estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço, na admissão pré-reabilitação (PRÉ, 35,8 ± 1,0 mL.kg⁻¹.min⁻¹) e na reavaliação após 1 ano de reabilitação (PÓS 1 ANO, 39,3 ± 0,9 mL.kg⁻¹.min⁻¹). Note que o VO₂máx estimado após 1 ano de reabilitação era significativamente maior em relação ao VO₂máx da admissão. n=96. *=diferença vs PRÉ. P < 0,001 (Teste t de Student)

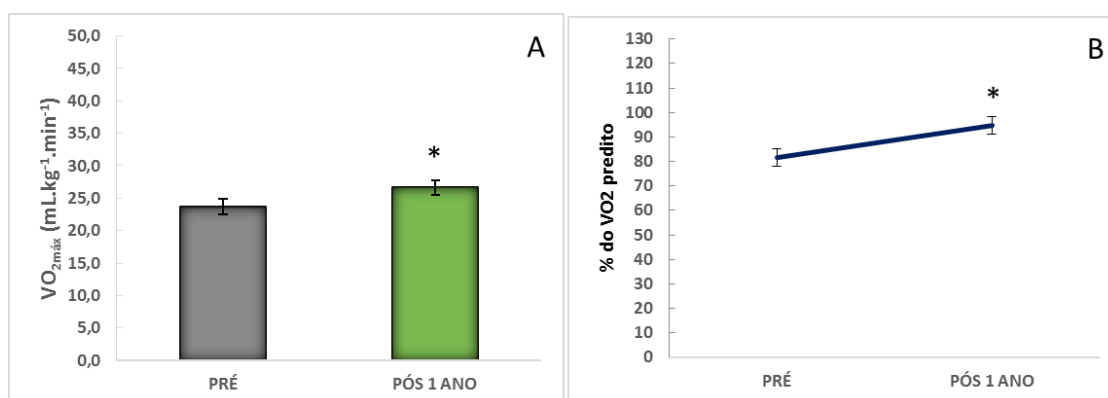


Figura 4. Painei A: Consumo máximo de oxigênio (VO₂máx) avaliado por medida direta através do teste cardiopulmonar, na admissão pré-reabilitação (PRÉ, 23,7 ± 1,2 mL.kg⁻¹.min⁻¹) e na reavaliação após 1 ano de reabilitação (PÓS 1 ANO, 26,6 ± 1,1 mL.kg⁻¹.min⁻¹), n=36. Painei B: Porcentagem do VO₂ predito (% do VO₂ predito) para idade e sexo na admissão pré-reabilitação (PRÉ, 85%) e na reavaliação após 1 ano de reabilitação (PÓS 1 ANO, 95%), n=36. Note no Painei A, que o VO₂máx medido após 1 ano de reabilitação foi significativamente maior em relação ao VO₂máx medido no PRÉ e, no Painei B, a % do VO₂ predito para idade e sexo alcançado no PÓS 1 ANO foi significativamente maior em relação a % do VO₂ predito no PRÉ. *=diferença vs PRÉ, P < 0,001 para ambos. (Teste t de Student: todas as variáveis)

6.3.2.2 Resposta da capacidade aeróbia após 3 anos de RC

A capacidade aeróbia foi significativamente maior após 3 anos de RC em relação a admissão no programa, tanto para os dados estimados quanto para os dados obtidos pela medida direta do VO₂ (figuras 5 e 6A, respectivamente).

Ao comparar a medida direta do VO₂máx com o VO₂máx predito para idade e sexo em porcentagem (% do VO₂ predito – figura 6, Painei B), nota-se uma porcentagem alcançada superior após 3 anos de RC em relação à porcentagem no momento de admissão no programa (PRÉ). Os pacientes saíram de 82% no pré para 101% do VO₂máx predito para idade após 3 anos, o que representa clinicamente uma melhora importante da

capacidade aeróbia, igualando a capacidade aeróbia à esperada para a população saudável da mesma idade e sexo.

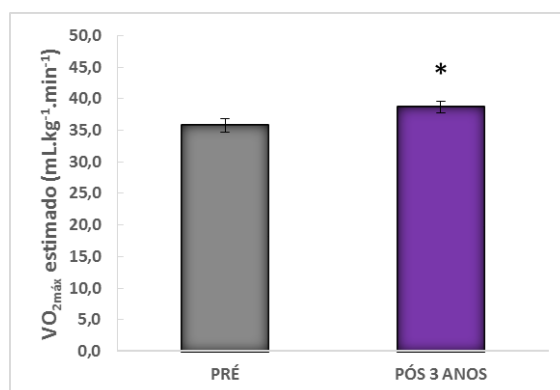


Figura 5. Consumo máximo de oxigênio (VO₂máx) estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço, na admissão pré-reabilitação (PRÉ / 35,8±1,0 mL.kg⁻¹.min⁻¹) e na reavaliação após 3 anos de reabilitação (PÓS 3 ANOS / 38,7±0,9 mL.kg⁻¹.min⁻¹). Note que o VO₂máx estimado após 3 anos de reabilitação foi significativamente maior em relação ao VO₂máx da admissão. n=80. *=diferença vs PRÉ. P<0,001 (*Teste t de Student*)

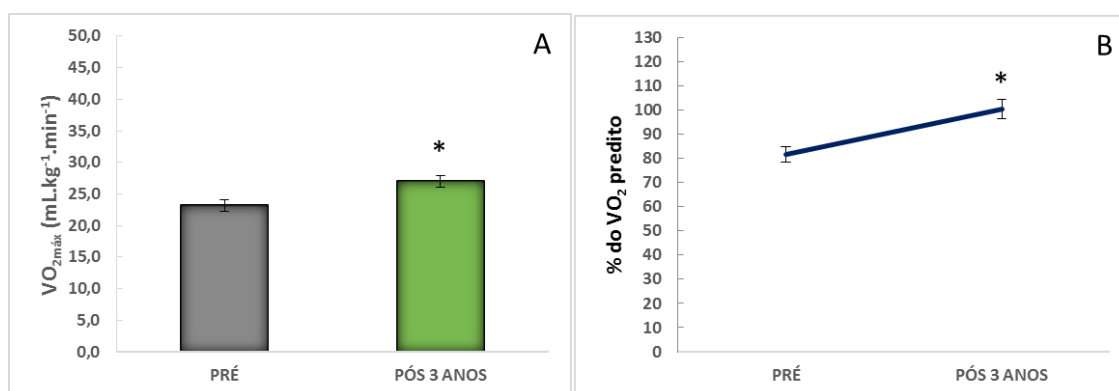


Figura 6. Painel A: Consumo máximo de oxigênio (VO₂máx) avaliado por medida direta através do teste cardiopulmonar, na admissão pré-reabilitação (PRÉ / 23,2 ± 0,9 mL.kg⁻¹.min⁻¹) e na reavaliação após 3 anos de reabilitação (PÓS 3 ANOS / 27,0 ± 0,9 mL.kg⁻¹.min⁻¹), n=30. Painel B: Porcentagem do VO₂ predito (% do VO₂ predito) para idade e sexo na admissão pré-reabilitação (PRÉ / 82%) e na reavaliação após 3 anos de reabilitação (PÓS 3 ANOS / 101%), n=30. Note no Painel A, que o VO₂máx medido após 3 anos de reabilitação foi significativamente maior em relação ao VO₂máx medido no PRÉ e, no Painel B, a % do VO₂ predito para idade e sexo alcançado no PÓS 3 ANOS foi significativamente maior em relação a % do VO₂ predito no PRÉ. *=diferença vs PRÉ. P<0,001 para ambos. (*Teste t de Student: todas as variáveis*)

6.3.2.3 Resposta da capacidade aeróbia após 5 anos de RC

A capacidade aeróbia foi significativamente maior após 5 anos de RC em relação a admissão no programa, tanto para os dados estimados quanto para os dados obtidos pela medida direta do VO₂ (figuras 7 e 8A, respectivamente).

Ao comparar a medida direta do VO₂máx com o VO₂máx predito para idade e sexo em porcentagem (% do VO₂ predito – figura 8, Painel B), nota-se uma porcentagem

alcançada superior após 5 anos de RC em relação à porcentagem no momento de admissão no programa (PRÉ). Os pacientes saíram de 79% no pré para 108% do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade após 5 anos, o que representa clinicamente uma melhora importante da capacidade aeróbia, superando a capacidade aeróbia esperada para a população saudável da mesma idade e sexo.

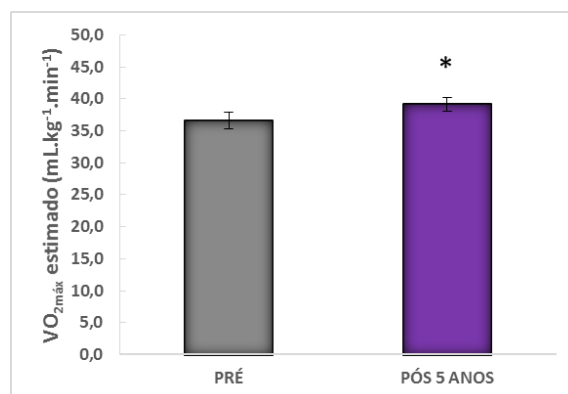


Figura 7. Consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$) estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço, na admissão pré-reabilitação (PRÉ / $36,6 \pm 1,2 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e na reavaliação após 5 anos de reabilitação (PÓS 5 ANOS / $39,1 \pm 1,1 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Note que o $VO_{2\text{máx}}$ estimado após 5 anos de reabilitação foi significativamente maior em relação ao $VO_{2\text{máx}}$ da admissão. $n=65$. *=diferença vs PRÉ. $P=0,005$. (Teste *t de Student*)

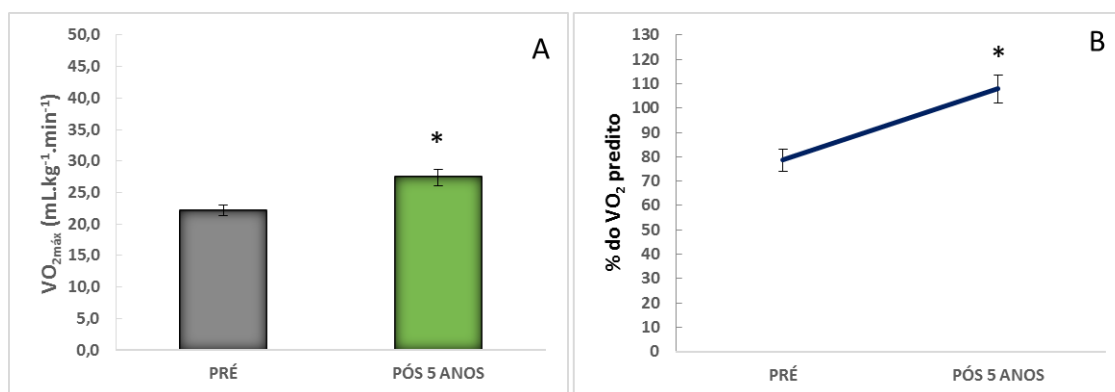


Figura8. Painel A: Consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$) avaliado por medida direta através do teste cardiopulmonar, na admissão pré-reabilitação (PRÉ / $22,1 \pm 0,8 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e na reavaliação após 5 anos de reabilitação (PÓS 5 ANOS / $27,4 \pm 1,3 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), $n=17$. Painel B: Porcentagem do VO_2 predito (% do VO_2 predito) para idade e sexo na admissão pré-reabilitação (PRÉ / 79%) e na reavaliação após 5 anos de reabilitação (PÓS 5 ANOS / 108%), $n=17$. Note no Painel A, que o $VO_{2\text{máx}}$ medido após 5 anos de reabilitação foi significativamente maior em relação ao $VO_{2\text{máx}}$ medido no PRÉ e, no Painel B, a % do VO_2 predito para idade e sexo alcançado no PÓS 5 ANOS foi significativamente maior em relação a % do VO_2 predito no PRÉ. *=diferença vs PRÉ. $P<0,001$ para ambos. (Teste *t de Student: todas as variáveis*)

6.3.2.4 Resposta da capacidade aeróbia após 10 anos de RC

A capacidade aeróbia foi semelhante após 10 anos de RC em relação a admissão no programa, tanto para os dados estimados quanto para os dados obtidos pela medida direta do VO_2 (figuras 9 e 10A, respectivamente).

Ao comparar a medida direta do $VO_{2máx}$ com o $VO_{2máx}$ predito para idade e sexo em porcentagem (% do VO_2 predito – figura 10, Painel B), nota-se uma porcentagem alcançada superior após 10 anos de RC em relação à porcentagem no momento de admissão no programa (PRÉ). Os pacientes saíram de 80% no pré para 113% do $VO_{2máx}$ predito para idade após 10 anos, o que representa clinicamente uma melhora importante da capacidade aeróbia, superando a capacidade aeróbia esperada para a população saudável da mesma idade e sexo.

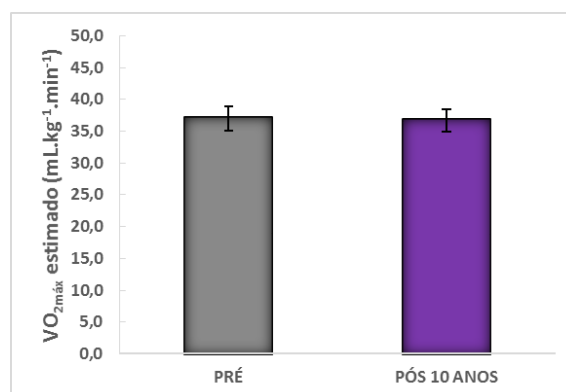


Figura 9. Consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço, na admissão pré-reabilitação (PRÉ / $37,2 \pm 1,6 mL.kg^{-1}.min^{-1}$) e na reavaliação após 10 anos de reabilitação (PÓS 10 ANOS / $36,8 \pm 1,6 mL.kg^{-1}.min^{-1}$). Note que o $VO_{2máx}$ estimado após 10 anos de reabilitação não é diferente do $VO_{2máx}$ da admissão. $n=34$. $P=0,788$ (*Teste t de Student*)

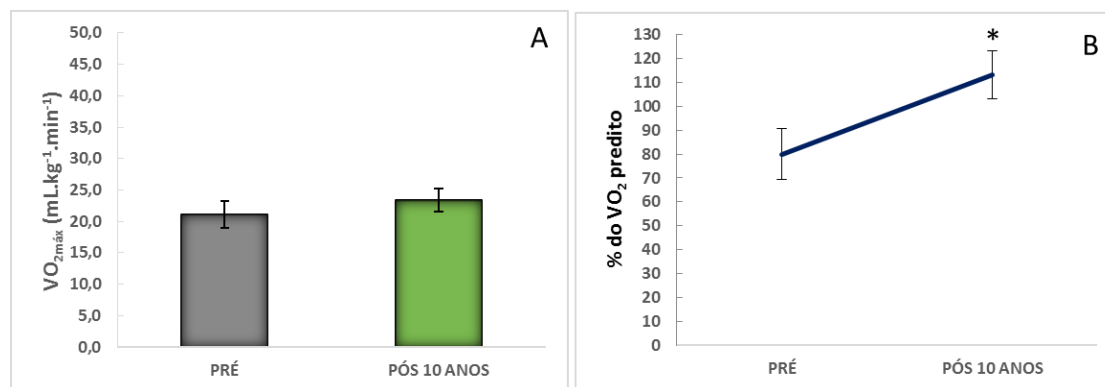


Figura 10. Paineis A: Consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) avaliado por medida direta através do teste cardiopulmonar, na admissão pré-reabilitação (PRÉ / 21,1 ± 2,1 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$) e na reavaliação após 10 anos de reabilitação (PÓS 10 ANOS / 23,4 ± 1,9 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$), n=5. Paineis B: Porcentagem do VO_2 predito (% do VO_2 predito) para idade e sexo na admissão pré-reabilitação (PRÉ / 80%) e na reavaliação após 10 anos de reabilitação (PÓS 10 ANOS / 113%). Note no Painel A, que o VO_{2max} medido após 10 anos de reabilitação não é diferente do VO_{2max} medido na admissão ($P=0,359$) e, no Painel B, a % do VO_2 predito para idade e sexo alcançado no PÓS 10 ANOS foi significativamente maior em relação à % do VO_2 predito no PRÉ ($P<0,05$). * = diferença vs PRÉ. (Teste t de Student: todas as variáveis).

6.3.3 Ganho final do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max})

Os resultados do ganho final do VO_{2max} serão apresentados descritivamente por subgrupo (1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos de reabilitação), de duas maneiras: 1) ganho obtido estimado do VO_{2max} e; 2) ganho obtido através da medida direta do VO_{2max} . O primeiro leva em consideração a variação do VO_{2max} estimado pela carga máxima do teste de esforço (ESTIMADO); e o segundo, a medida direta do VO_{2max} no teste cardiopulmonar (TCARD).

6.3.3.1 Ganho final do VO_{2max} após 1 ano de RC

Tanto nos valores estimados quanto ~~a sua~~ nos valores medidos diretamente, a variação do VO_{2max} observada no período de 1 ano de reabilitação foi oposta à esperada predita para a idade e sexo no período. Isto é, era esperada uma discreta redução do VO_{2max} predito para idade e sexo ao longo de 1 ano. Entretanto, os valores observados nos testes de esforço foram de incremento, o que resultou em um ganho positivo na capacidade aeróbia de 4,2 e 3,6 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$ para o VO_{2max} estimado e medido diretamente, respectivamente (figura 11).

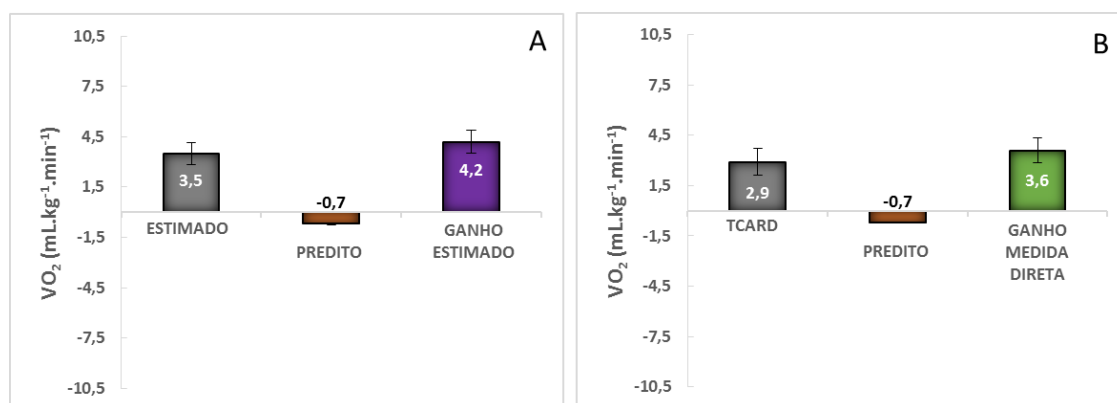


Figura 11. Painel A: Variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço (ESTIMADO, Pós-Pré período de 1 ano de programa); variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade e sexo (PREDITO) no período de 1 ano; e a diferença de ambos, representando o ganho final de VO_2 estimado ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) no período de 1 ano (GANHO ESTIMADO), $n=96$. Painel B: Variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ avaliado por medida direta a partir do teste cardiopulmonar (TCARD, Pós-Pré período de 1 ano de programa); variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade e sexo (PREDITO) no período de 1 ano; e a diferença de ambos, representando o ganho final de VO_2 ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) medido no período de 1 ano (GANHO MEDIDA DIRETA), $n=36$.

6.3.3.2 Ganho final do $VO_{2\text{máx}}$ após 3 anos de reabilitação:

Tanto nos valores estimados quanto a sua nos valores medidos diretamente, a variação do $VO_{2\text{máx}}$ observada no período de 3 anos de reabilitação foi oposta à esperada predita para a idade e sexo no período. Isto é, era esperada uma discreta redução do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade e sexo ao longo de 3 anos. Entretanto, os valores observados nos testes de esforço foram de incremento, o que resultou em um ganho positivo na capacidade aeróbia de 3,8 e 4,5 $\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ para o $VO_{2\text{máx}}$ estimado e medido diretamente, respectivamente (figura 12).

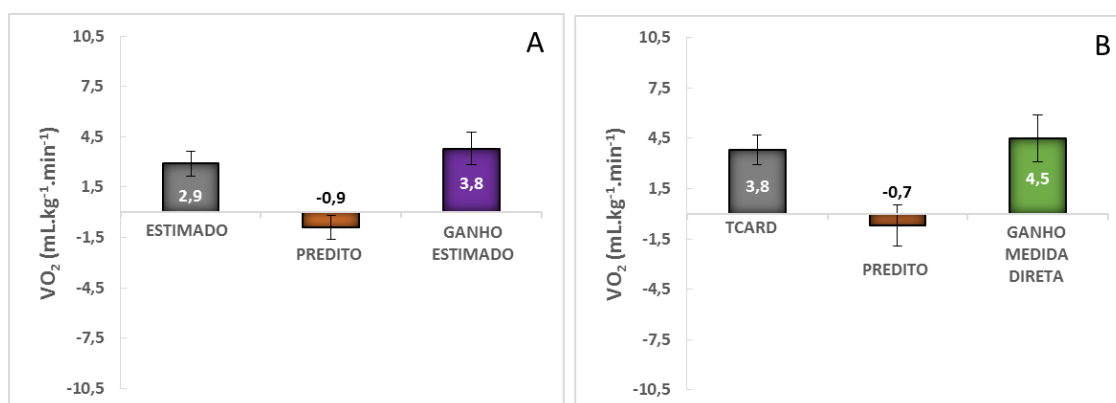


Figura 12. Painel A: Variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço (ESTIMADO, Pós-Pré período de 3 anos de programa); variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade e sexo (PREDITO) no período de 3 anos; e a diferença de ambos, representando o ganho final de VO_2 estimado ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) no período de 3 anos (GANHO ESTIMADO), $n=80$. Painel B: Variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ avaliado por medida direta a partir do teste cardiopulmonar (TCARD, Pós-Pré período de 3 anos de programa); variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade e sexo (PREDITO) no período de 3 anos; e a diferença de ambos, representando o ganho final de VO_2 ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) medido no período de 3 anos (GANHO MEDIDA DIRETA), $n=30$.

6.3.3.3 Ganho final do $VO_{2\text{máx}}$ após 5 anos de reabilitação:

Tanto nos valores estimados quanto a sua nos valores medidos diretamente, a variação do $VO_{2\text{máx}}$ observada no período de 5 anos de reabilitação foi oposta à esperada predita para a idade e sexo no período. Isto é, era esperada uma redução expressiva do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade e sexo ao longo de 5 anos. Entretanto, os valores observados nos testes de esforço foram de incremento, o que resultou em um ganho positivo na capacidade aeróbia de 5,6 e 8,4 $\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ para o $VO_{2\text{máx}}$ estimado e medido diretamente, respectivamente (figura 13).

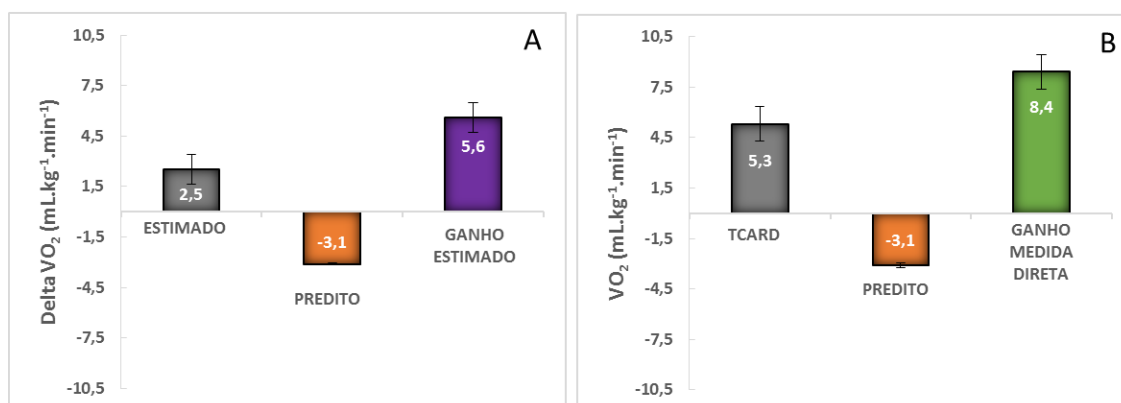


Figura 13. Painel A: Variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço (ESTIMADO, Pós-Pré período de 5 anos de programa); variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade e sexo (PEDITO) no período de 5 anos; e a diferença de ambos, representando o ganho final de VO_2 estimado ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) no período de 5 anos (GANHO ESTIMADO), $n=65$. Painel B: Variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ avaliado por medida direta a partir do teste cardiopulmonar (TCARD, Pós-Pré período de 5 anos de programa); variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade e sexo (PEDITO) no período de 5 anos; e a diferença de ambos, representando o ganho final de VO_2 ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) medido no período de 5 anos (GANHO MEDIDA DIRETA), $n=17$.

6.3.3.4 Ganho final do $VO_{2\text{máx}}$ após 10 anos de reabilitação:

Tanto nos valores estimados quanto a sua nos valores medidos diretamente, a variação do $VO_{2\text{máx}}$ observada no período de 10 anos de reabilitação foi oposta à esperada predita para a idade e sexo no período. Isto é, era esperada uma redução expressiva do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade e sexo ao longo de 10 anos. Entretanto, os valores observados nos testes de esforço foram de manutenção ou incremento, o que resultou em um ganho positivo na capacidade aeróbia de 5,6 e 8,3 $\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ para o $VO_{2\text{máx}}$ estimado e medido diretamente, respectivamente (figura 14).

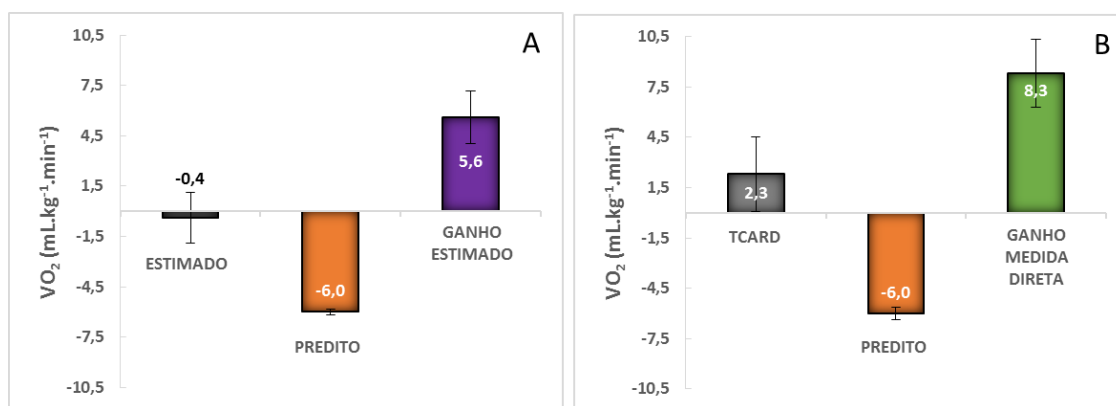


Figura 14. Painel A: Variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ estimado pela carga máxima atingida no teste de esforço (ESTIMADO, Pós-Pré período de 10 anos de programa); variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade e sexo (PEDITO) no período de 10 anos; e a diferença de ambos, representando o ganho final de $VO_{2\text{máx}}$ estimado ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) no período de 10 anos (GANHO ESTIMADO), $n=34$. Painel B: Variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ avaliado por medida direta a partir do teste cardiopulmonar (TCARD, Pós-Pré período de 10 anos de programa); variação absoluta do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade e sexo (PEDITO) no período de 10 anos; e a diferença de ambos, representando o ganho final de $VO_{2\text{máx}}$ ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) medido no período de 10 anos (GANHO MEDIDA DIRETA), $n=5$.

6.4 RESPOSTA DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS, HEMODINÂMICAS E METABÓLICAS

A resposta das características físicas, hemodinâmicas e metabólicas pré e pós RC está apresentada para cada subgrupo (1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos de participação no programa de reabilitação) na tabela 4.

Observa-se que as características físicas se mantiveram semelhantes ao longo de todos períodos analisados, não havendo diferença significativa para peso e índice de massa corporal em nenhum dos períodos analisados pré e pós RC.

Já, em relação às características hemodinâmicas, observa-se redução significativa da pressão arterial sistólica nos subgrupos 1 ano e 10 anos de participação no programa de RC, e tendência à redução no subgrupo de 5 anos. Já, a pressão arterial diastólica reduziu significativamente em todos os grupos, e a pressão arterial média reduziu significativamente em praticamente todos os grupos, exceto no grupo de 3 anos, onde a redução não foi significativa, porém apresentou tendência.

Ao analisar os dados metabólicos, nota-se aumento significativo do HDL-c após o programa de RC em todos os períodos analisados, sendo que no subgrupo de 10 anos de RC também houve redução significativa do colesterol total, LDL-c e TG. Para os valores de glicemia de jejum, não houve diferença significativa em nenhum dos períodos analisados.

Tabela 4. Comportamento das características físicas, hemodinâmicas e metabólicas após 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos de reabilitação cardiovascular nos pacientes com doença arterial coronariana

Variável	1 ano			3 anos			5 anos			10 anos		
	N	Pré	Pós	N	Pré	Pós	N	Pré	Pós	N	Pré	Pós
<i>Características físicas</i>												
Peso (kg)	90	76,9±1,3	77,2±1,3	78	76,4±1,3	77,0±1,3	62	76,4±1,5	76,7±1,6	33	74,5±1,9	75,1±2,2
IMC (kg/m ²)	90	27±0	27±0	78	27±0	27±0	62	27±0	28±0	33	27±1	27±1
<i>Características hemodinâmicas</i>												
PAS (mmHg)	94	127±2	124±2*	78	129±2	126±1	64	131±2	126±2	33	129±3	120±2*
PAD (mmHg)	92	81±1	78±1*	77	82±1	79±1*	64	83±1	78±1*	32	84±2	75±2*
PAM (mmHg)	92	97±1	94±1*	77	97±1	94±1	64	99±1	94±1*	32	99±2	90±2*
<i>Características metabólicas</i>												
Colesterol Total (mg/dL)	44	156±5	161±5	35	160±7	154±3	32	170±8	164±5	17	173±8	151±8*
LDL-c (mg/dL)	43	86±4	90±5	34	87±5	83±3	33	94±6	92±4	17	96±7	81±5*
HDL-c (mg/dL)	43	41±1	45±1*	33	42±2	46±2*	32	41±2	47±2*	16	43±3	48±3*
TG (mg/dL)	42	142±12	123±8	31	160±28	124±8	29	167±29	124±10	15	142±17	109±11*

Glicemia de jejum (mg/dL)	40	108±4	109±3	29	106±4	108±3	24	104±5	106±5	13	102±7	106±4
----------------------------------	----	-------	-------	----	-------	-------	----	-------	-------	----	-------	-------

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. IMC = índice de massa corporal; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; LDL-c = lipoproteína de baixa densidade; HDL-c= lipoproteína de alta densidade; TG= triglicérides *= p<0,05 vs Pré. (Teste t de Student: todas as variáveis)

7 DISCUSSÃO

Os resultados apresentados no presente estudo elucidam o comportamento de variáveis consideradas determinantes para o prognóstico cardiovascular em indivíduos com DAC. Apesar de não ser possível estabelecer nenhuma relação de causa-efeito a partir deste estudo devido ao seu caráter não-experimental, os resultados alcançados têm alta validade externa e associado aos conhecimentos anteriores que já são consistentes na literatura, pode-se complementar raciocínios importantes a respeito do impacto clínico da RC baseada em exercício físico, especialmente no que se refere à manutenção dos seus benefícios a longo prazo.

A existência de diversos ensaios clínicos randomizados que comprovam os benefícios cardiovasculares do treinamento físico a curto e médio prazo, de maneira direta e indireta, não deixa dúvidas da necessidade desta intervenção como tratamento não farmacológico em pacientes com DAC.

Entretanto, ainda existem lacunas na literatura para entender como a capacidade aeróbia e os fatores de risco cardiovasculares se comportam ao longo dos anos e se os benefícios alcançados inicialmente nestas variáveis poderiam ser mantidos mesmo frente ao envelhecimento. Isto porque, são raros os estudos envolvendo RC que avaliam o efeito continuado do treinamento físico por longos períodos, especialmente fora do contexto laboratorial. Os resultados deste estudo ajudam a preencher estas lacunas.

Serão discutidos a seguir os principais resultados do estudo alcançados ao longo de 10 anos de participação em um programa de RC baseada em exercício físico:

- Aumento e manutenção da capacidade aeróbia;
- Redução dos níveis de pressão arterial de repouso ao longo de 10 anos de reabilitação cardiovascular baseada em exercício físico;
- Melhora do perfil lipídico;
- Manutenção do peso corporal;
- Manutenção da glicemia de jejum

7.1 AUMENTO E MANUTENÇÃO DA CAPACIDADE AERÓBIA AO LONGO DE 10 ANOS DE REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR BASEADA EM EXERCÍCIO FÍSICO

Os resultados deste estudo revelam um comportamento da capacidade aeróbia nos pacientes DAC envolvidos no programa de RC, semelhante ao que já foi demonstrado por outros autores a curto e médio prazo, evidenciando incremento inicial significativo do VO_{2max} no primeiro ano de participação. No entanto, de modo interessante, observamos no presente estudo que parte dos ganhos iniciais foram mantidos ao longo de 10 anos de RC.

Apesar do comportamento da capacidade aeróbia nos primeiros anos de RC corroborar com estudos anteriores (GAYDA *et al.*, 2006; PRYZBEK *et al.*, 2019), existem algumas divergências em relação a magnitude desses ganhos, mas principalmente, em relação ao comportamento a longo prazo da capacidade aeróbia nesta população.

Os dados do presente estudo mostram incremento significativo no $VO_{2máx}$ a partir dos 3 meses de RC que foi mantido até os 10 anos de programa, com tendência a melhora até os 5 anos, onde observou-se o ápice do $VO_{2máx}$ considerando os valores médios desta população estudada. Em todos os momentos entre 3 meses e 5 anos de RC o $VO_{2máx}$ esteve significativamente superior à admissão do programa. Este comportamento diverge do encontrado por PRYZBEK *et al.* (2019), que descreveram um declínio do $VO_{2máx}$ a partir de 3 anos até 5,5 anos de programa, período final de seguimento do estudo. No entanto, a resposta também foi de aumento significativo nos primeiros anos, semelhante ao presente estudo, e a outros estudos anteriores (GAYDA *et al.*, 2006; DRUGMORE *et al.*, 1999).

Um resultado de grande interesse do presente estudo é que não houve perda de capacidade aeróbia nos pacientes estudados após 10 anos de RC, o que contraria a resposta natural prevista, considerando o envelhecimento neste período. Este é um resultado novo na literatura, pois até onde sabemos, apenas um estudo havia feito uma análise envolvendo 10 anos de RC em pacientes DAC, e diferentemente dos nossos resultados, GAYDA *et al.*, (2006) observaram redução média de 2,2% ao ano. Entretanto, é possível que esta divergência esteja relacionada à idade mais avançada naquela amostra, mais de vinte anos em relação à população estudada no presente estudo.

A manutenção da capacidade aeróbia após 10 anos, observada nos resultados longitudinais foi confirmada pela análise da nossa amostra isolada de um subgrupo de participantes em que todos indivíduos realizaram os 10 anos de RC, composta por 34 pacientes. O $VO_{2máx}$ estimado deste subgrupo, reduziu em média $0,4 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, diferença não significativa estatisticamente, e também clinicamente se considerado que o previsto com base no avanço da idade era uma redução de $6,0 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Neste raciocínio pode-se considerar que além de não haver queda, houve ganho de $5,6 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ neste período, o qual foi confirmado de maneira mais expressiva quando analisados os dados da medida direta do $VO_{2máx}$ pelo teste cardiopulmonar em 5 pacientes (ganho de $8,3 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

Estes resultados de longo prazo, evidenciando manutenção da capacidade aeróbia, tem alto impacto clínico. Os pacientes analisados no subgrupo de 10 anos, inicialmente tinham o $VO_{2máx}$ em 80% do esperado para idade, ao final de 10 anos chegaram a 113%, superando a média esperada para a população geral de idade semelhante. O comparativo com o $VO_{2máx}$ predito para idade, ainda que seja com base em população geral e não específica para população DAC, é um importante parâmetro clínico para a RC. Existem dados na literatura constatando que a porcentagem do $VO_{2máx}$ predito para idade é um forte preditor de mortalidade nessa população, onde cada 5% mais baixo na porcentagem do $VO_{2máx}$ predito para idade, aumenta em aproximadamente 19% o risco de morte num seguimento de 32 meses (KETEYIAN *et al.*, 2008).

Adicionalmente, em nossos dados retrospectivos, a comparação com o $VO_{2máx}$ predito para idade após 10 anos é expressiva do ponto de vista clínico, totalizando uma diferença de $5,6 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, que representa o ganho do $VO_{2máx}$ em nossa amostra. Resultado semelhante ao nosso foi demonstrado em ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes com insuficiência cardíaca de diferentes etiologias, classe funcional II e III. Nesta população a RC baseada em exercício físico foi capaz de promover ganho inicial no $VO_{2máx}$ que foi mantido até 10 anos de seguimento, sendo que, ao final do seguimento, a diferença entre o grupo treinado e não treinado era de $3,6 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (BELARDINELLI *et al.*, 2012).

Assim, nossos dados reforçam a ideia de que a participação prolongada na RC baseada em exercício físico sustenta os ganhos de capacidade aeróbia alcançados na fase inicial, em pacientes com DAC.

Analisando por outra ótica, se considerada uma perda parcial do $VO_{2máx}$ entre os 5 anos e 10 anos de RC em nossos dados, tendo em vista que o $VO_{2máx}$ aos 10 anos volta

a se igualar ao pré, a magnitude desta perda seria de 3,6 % ao total (diferença do $VO_{2\text{máx}}$ entre o 5º. e 10º. ano), representando uma taxa de declínio de 0,7% ao ano. Ainda assim, esta taxa de declínio é muito inferior ao descrito na literatura para a população geral, que perde em média 2% ao ano (FLEG *et al.*, 2005).

Contudo, este resultado desejável no longo prazo, neste caso de 10 anos, só é possível devido aos incrementos alcançados nos primeiros anos de RC. Neste sentido, os resultados obtidos após 1, 3 e 5 anos de RC deste estudo também são motivadores.

Após 15 meses de RC, a análise longitudinal revelou incremento $2,9 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, que representa um ganho de 8,8% em relação à admissão do programa. Este resultado foi substancialmente superior ao relatado até o momento na literatura por estudos com características semelhantes, que tiveram como base dados de programas de RC reais (GAYDA *et al.*, 2006; PRYZBEK *et al.*, 2019). PRYZBEK *et al.* (2019) relataram aumento de 3,2% no primeiro ano de RC. Já, GAYDA *et al.* (2006) relataram aumento de 5,4% na população mais idosa estudada por eles. De qualquer maneira, parece haver uma consistência em afirmar a eficácia da RC em melhorar significativamente a capacidade aeróbia no primeiro ano de participação nos programas, independentemente de sua magnitude. Outros estudos também suportam esta ideia em pacientes com doenças cardiovasculares com bom e mau prognóstico (DRUGMORE *et al.*, 1999; LADDU *et al.*, 2020; BELARDINELLI *et al.*, 2012).

Essa resposta inicial observada na análise longitudinal, também foi confirmada, inclusive de maneira ainda mais expressiva, nos resultados do subgrupo onde todos pacientes realizaram 1 ano de RC, revelando aumento de $3,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (10%) e $2,9 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (12%) para o $VO_{2\text{máx}}$ estimado e medido diretamente, respectivamente. Este subgrupo de pacientes estava 18% abaixo do $VO_{2\text{máx}}$ predito para idade, e após 1 ano praticamente igualou-se ao esperado para idade, com diferença de apenas 5% para o $VO_{2\text{máx}}$ predito.

Após 3 anos de RC, através da análise longitudinal foi observado um incremento no $VO_{2\text{máx}}$ de 9,7% em relação ao pré. De modo muito semelhante os dados da análise de subgrupo, considerando somente aqueles pacientes que realizaram 3 anos de programa, mostraram melhora em média de 8% para os dados de $VO_{2\text{máx}}$ estimado, e ganhos ainda maiores (16%) em subamostra que realizou a medida direta do $VO_{2\text{máx}}$.

Outro resultado importante aos 3 anos de RC observado a partir da análise de subgrupo, foi que após este período os pacientes atingiram em média 101% do $VO_{2\text{máx}}$

predito para idade, sugerindo que a capacidade aeróbia desses pacientes com DAC foi igualada à da população geral de mesma idade.

Os incrementos alcançados nos primeiros anos de RC se mantiveram até os 5 anos em nossa amostra. Diferentemente de PRYZBEK *et al.* (2019), que observaram queda a partir de 3 anos como dito anteriormente. Ao final de 5 anos de RC, a análise longitudinal do presente estudo revelou ser este o período de maior incremento de $VO_{2máx}$, isto é, 10% em relação ao período pré. E, os dados do subgrupo considerando somente os pacientes que realizaram os 5 anos de programa, revelaram incremento de 7% e 24% para o $VO_{2máx}$ estimado e medido diretamente, respectivamente. Vale ressaltar que a capacidade aeróbia da amostra, após 5 anos de RC, estava acima daquela esperada para a população geral de mesma idade (108% do $VO_{2máx}$ predito).

Todos os resultados obtidos, contrariam o comportamento esperado em virtude do processo de envelhecimento fisiológico, e elevam o nível da capacidade aeróbia desses pacientes em relação a população geral. Desta forma, viabilizando o resultado atingido após 10 anos, sem nenhuma perda de capacidade aeróbia em relação à admissão do programa.

Sabe-se que pequenos incrementos no $VO_{2máx}$, alcançados através da RC têm alto impacto no prognóstico dessa população. Cada ganho de $1 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, pode reduzir o risco de morte em aproximadamente 16% nessa população (KETEYIAN *et al.*, 2008). Assim, nossos dados reforçam a importância da manutenção a longo prazo de programas da RC baseada em exercício físico.

Contudo, vale ressaltar que resultados divergentes na literatura existem quando há diferenças importantes no volume, intensidade, duração e tipo de programas de treinamento físico.

Alguns estudos clínicos conduzidos no Reino Unido, tem consistentemente relatado pouco ou nenhum efeito do treinamento físico sobre a capacidade aeróbia e prognóstico (WEST *et al.*, 2012; POWELL *et al.*, 2018; NICHOLS *et al.*, 2020). Entretanto, nota-se que estes programas de RC envolvem poucas sessões de treinamento físico supervisionadas (abaixo de 36 sessões), além de baixo volume (menos de 30 min por sessão) e intensidade do exercício físico por sessão (abaixo de 50% da frequência cardíaca reserva).

No estudo de BELARDINELLI *et al.* (2012) cujo resultado após 10 anos foi expressivo, o programa de treinamento físico era supervisionado e os pacientes realizaram em média 137 sessões por ano, o que indica uma excelente aderência dos pacientes. Em

nossos dados, considerando uma subamostra de 53 pacientes cujos dados estavam disponíveis, a média de sessões por ano, por paciente, foi de 82, o que já foi suficiente para alcançar os resultados promissores obtidos.

Além disso, o volume de exercício físico (60 min por sessão) e intensidade (50 a 80% da frequência cardíaca reserva) utilizado em nosso estudo foi semelhante aos protocolos de BELARDINELLI *et al.* (2012) e PRYZBEK *et al.* (2019), promovendo respostas efetivas e muito superiores aos protocolos dos estudos do Reino Unido, o que pode justificar também a ineficácia destes em melhorar a capacidade aeróbia.

Certamente, novos estudos serão necessários para identificar quais as características ideais de treinamento físico para garantir os efeitos positivos a longo prazo, não só quantificando volume e intensidade adequados, mas também metodologia de treinamento mais eficaz. Nos estudos citados anteriormente existem protocolos utilizando somente treinamento aeróbio (BELARDINELLI *et al.*, 2012) e outros que como o nosso aplicam a combinação de aeróbio e resistido (GAYDA *et al.*, 2006; PRYZBEK *et al.*, 2019). Essas diferenças entre os estudos podem influenciar no resultado, pois já existem evidências a curto prazo mostrando que o treinamento combinado parece ser superior ao aeróbio isolado em pacientes com DAC (HOLLINGS *et al.*, 2017). Além disso, nos últimos anos há um forte interesse dos cientistas da área sobre o treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade nesta população, mostrando que este método pode trazer ganhos mais expressivos na capacidade aeróbia (GOMES-NETO *et al.*, 2017), o que ainda precisa ser alvo de mais estudos comprovando essa efetividade em programas de longo prazo.

Assim, embora ainda haja muitas perguntas a serem respondidas para entender os determinantes para um bom resultado a longo prazo na capacidade aeróbia através do treinamento físico, o presente estudo reforça o potencial da RC baseada em exercício físico para melhorar essa capacidade e manter níveis satisfatórios em relação aos valores preditos para a idade a longo prazo em pacientes com DAC.

7.2 REDUÇÃO DOS NÍVEIS DE PRESSÃO ARTERIAL DE REPOUSO AO LONGO DE 10 ANOS DE REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR BASEADA EM EXERCÍCIO FÍSICO

No presente estudo foram identificadas respostas positivas relacionadas aos principais fatores risco cardiovasculares, em especial para a PA e perfil lipídico, ao longo de 10 anos de programa de RC nos pacientes com DAC estudados.

O impacto da RC sobre a PA em repouso foi bastante expressivo em nossa amostra. Na PA sistólica, foi observada redução significativa nos subgrupos que realizaram 1 ano (-3mmHg) e 10 anos (-9mmHg), e uma tendência à redução no subgrupo de 5 anos (-5mmHg) após a RC. Já, a PA diastólica reduziu significativamente após a RC em todos os subgrupos analisados: redução de 3mmHg após 1 ano, 3mmHg após 3 anos, 5mmHg após 5 anos, e 9mmHg após 10 anos.

Vale ressaltar que não houve diferença na porcentagem de pacientes que faziam uso de medicações hipotensoras pré e pós RC, com exceção apenas dos diuréticos no subgrupo de 10 anos.

Este resultado é novo na literatura, pois até onde sabemos, não há estudos avaliando o efeito ao longo de 10 anos de RC sobre a PA de repouso em pacientes DAC. E, diferentemente do encontrado neste estudo, várias metanálises prévias (TAYLOR *et al.*, 2004; TAYLOR *et al.*, 2006; LAWLER *et al.*, 2011) identificaram efeito da RC em reduzir somente a PA sistólica, não havendo nenhum impacto sobre a PA diastólica. Entretanto, os estudos incluídos nestas metanálises tiveram de modo geral, um período curto de intervenção do treinamento físico supervisionado comparado ao nosso, a grande maioria entre 3 e 6 meses, não sendo possível a comparação para efeitos de longo prazo.

Todavia, nossos resultados contrastantes com o encontrado na literatura a curto e médio prazo, podem sugerir que sejam necessários períodos mais prolongados de RC baseada em exercício físico para a observação de reduções significativas sobre a PA diastólica, o que não ocorre para a PA sistólica, que já sofre impacto mesmo nos estudos com curto período de intervenção incluídos nas metanálises prévias (TAYLOR *et al.*, 2004; TAYLOR *et al.*, 2006; LAWLER *et al.*, 2011).

Há ainda uma recente metanálise que não encontrou nenhum efeito significativo na PA sistólica e diastólica em programas de RC cuja única intervenção era o exercício

físico (HALEWIJN *et al.*, 2017). Os autores apenas relataram impacto na PA sistólica nos programas que envolviam terapias medicamentosas em conjunto. É possível que o baixo impacto relatado dos programas de RC baseado em exercício encontrado nesta metanálise seja explicado pelo fato de apenas 2 estudos incluídos realizarem treinamento físico supervisionado, sendo que todos os outros baseavam-se apenas em orientação geral para prática de exercício, em alguns casos feitas pela equipe de enfermagem.

Levando em consideração que a hipertensão arterial é muito prevalente em nossa amostra (acima de 60% dos pacientes em todos os subgrupos), e que a hipertensão arterial tem alto impacto na mortalidade por DCV (TAVARES *et al.*, 2010; WHO, 2009), a resposta hipotensora identificada de maneira expressiva através da RC baseada em exercício físico no presente estudo tem um grande impacto clínico. Há dados na literatura apontando que reduções de 3mmHg na PA sistólica e diastólica, alcançados através do treinamento físico, podem reduzir em 4% a taxa de mortalidade (CORNELISSEN *et al.*, 2013) na população saudável. Em pacientes com DAC, a redução de apenas 2mmHg na PA sistólica reduziu 15% da mortalidade em pacientes submetidos à programas de RC cuja única intervenção era o treinamento físico (TAYLOR *et al.*, 2006).

Ademais, existem evidências na literatura de que a PA tende a aumentar com a idade, devido ao aumento da rigidez arterial e resistência vascular periférica que ocorrem com o envelhecimento (STRAIT e LAKATTA, 2012). Neste sentido, dados de um estudo antigo mostraram aumento a longo prazo na PA em pacientes DAC (KALLIO *et al.*, 1979). Entretanto, ainda assim aqueles submetidos a RC baseada em exercício físico mantiveram níveis inferiores em relação aqueles que não realizaram RC num período de 3 anos (KALLIO *et al.*, 1979). Porém, este estudo teve um período de seguimento muito inferior ao nosso e não encontramos estudos recentes que fizeram esta análise por longos períodos.

Resultados otimistas do nosso estudo estão de acordo com evidências científicas que embasam o efeito benéfico do exercício físico na PA de pacientes com DAC, ao melhorar a função endotelial (HAMBRECHT *et al.*, 2003) e balanço autonômico (MARTINEZ *et al.*, 2013). No entanto estes mecanismos ainda não foram estudados em períodos prolongados de RC.

Desta forma, nossos dados sugerem fortemente que a continuidade no programa de RC baseado em exercício físico traz efeitos positivos expressivos para a PA a longo prazo, mas são necessários ainda estudos que tenham como objetivo principal avaliar os mecanismos de regulação da PA após longos períodos de RC baseada em exercícios.

7.3 MELHORA DO PERFIL LIPÍDICO AO LONGO DE 10 ANOS DE REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR BASEADA EM EXERCÍCIO FÍSICO

Com relação ao perfil lipídico, os resultados deste estudo revelam melhora significativa no HDL-c em todos os subgrupos: após 1 ano (+4 mg/dL), após 3 anos (+4 mg/dL), após 5 anos (+6 mg/dL), e após 10 anos (+5 mg/dL). E, reduções significativas no colesterol total (-22 mg/dL), LDL-c (-15 mg/dL) e TG (-33 mg/dL) que ocorreram somente no subgrupo que realizou 10 anos de RC.

Os incrementos nos valores de HDL-c representam um grande efeito cardioprotetor na população com DAC, considerando o papel anti-aterogênico desta lipoproteína (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017). Entretanto, tal efeito benéfico da RC baseada em exercício físico não tem sido demonstrado frequentemente nas metanálises envolvendo pacientes com DAC (JOLLIFFE *et al.*, 2001; TAYLOR *et al.*, 2006; LAWLER *et al.*, 2011). Apesar disto, existem evidências na literatura de que o exercício físico tem potencial para aumentar os níveis de HDL-c (IBORRA. *et al.*, 2008; LEON e SANCHEZ, 2001). Os resultados expressivos atingidos em nossa amostra podem estar relacionados ao tempo prolongado da intervenção, visto que há evidências científicas apontando que quanto maior o volume de exercício físico maior o benefício em relação ao HDL-c (TRAN *et al.*, 1983). Além disto, o fato de nossa amostra apresentar valores baixos de HDL-c no início pode ter potencializado o incremento após RC. Mais da metade da amostra apresentava valores abaixo de 40mg/dL no início do programa, e tem-se documentado na literatura que quanto menores os valores iniciais, maior o potencial de incremento através do exercício físico (LEON e SANCHEZ, 2001; TRAN *et al.*, 1983).

Com relação ao colesterol total e LDL-c não encontramos mudanças significativas para os subgrupos de 1, 3 e 5 anos, o que inicialmente parece estranho, visto que diversos estudos têm demonstrado impacto positivo da RC baseada em exercício físico em reduzir os níveis plasmáticos destas variáveis, especialmente o colesterol total (JOLLIFFE *et al.*, 2001; Taylor *et al.*, 2004; ARONOV *et al.*, 2019; BELARDINELLI *et al.*, 2001). Entretanto, é possível que a otimização medicamentosa em que chegam estes pacientes para a RC, especialmente em um programa de fase 3 da RC, minimize os efeitos observados do exercício físico. Haja vista que apenas 16% da amostra no subgrupo de 1 ano tinha valores alterados de colesterol total no início do programa.

Existe evidência científica também que quanto maiores os valores de colesterol total e LDL-c iniciais, maiores serão os impactos do exercício físico em reduzi-los (TRAN *et al.*, 1983). Isto poderia explicar o efeito observado apenas no subgrupo de 10 anos, que iniciou com valores aparentemente mais elevados em ambas variáveis em relação aos outros subgrupos.

Por outro lado, mesmo a manutenção dos valores de colesterol total e LDL-c torna-se importante nesta população, visto que ensaios clínicos randomizados já mostraram piora nestes parâmetros (ARONOV *et al.*, 2019; BELARDINELLI *et al.*, 2001), com aumento de colesterol total e LDL-c nos pacientes que se mantiveram sedentários, enquanto aqueles envolvidos na RC baseada em exercício físico mantiveram os valores inalterados (ARONOV *et al.*, 2019) ou inferiores (BELARDINELLI *et al.*, 2001). Esse conhecimento evidencia que a RC baseada em exercício físico, quando não traz o benefício de reduzir os níveis de colesterol total e LDLc, ainda assim pode impedir uma evolução prejudicial destes parâmetros clínicos.

É importante considerar também que estudos têm demonstrado que o exercício físico pode não trazer impacto nos valores absolutos de LDL-c, mas pode efetivamente melhorar a cinética de LDL-c na circulação (VINAGRE *et al.*, 2007) e prolongar o período que esta lipoproteína permanece na forma reduzida (RIBEIRO *et al.*, 2008). Assim, pode-se reduzir de forma importante a aterogenicidade mesmo sem mudanças nos valores séricos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017). Contudo, não é possível analisar este benefício da RC através dos resultados levantados do presente estudo.

Por fim, em relação ao TG, observamos redução significativa somente para o subgrupo de 10 anos, entretanto com tendência a redução para outros dois subgrupos, 1 e 3 anos. Acreditamos que alta variabilidade nos dados, com elevado erro padrão, pode ter impedido o resultado estatístico. No entanto, observa-se que do ponto de vista clínico todos os pacientes atingiram a meta estabelecida pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, de nível de TG abaixo de 150mg/dL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017) após a RC em todos os subgrupos.

É consistente na literatura que o exercício físico é capaz de reduzir os níveis plasmáticos de TG (TRAN *et al.*, 1983; BELARDINELLI *et al.*, 2001; PEDERSEN *et al.*, 2019). Contudo, sabe-se da forte influência da dieta associada ao treinamento físico e da perda de peso para o comportamento desta variável (TRAN *et al.*, 1983; PEDERSEN *et al.*, 2019). O fato de não ter ocorrido redução do peso corporal em nossa amostra, para

nenhum subgrupo, e a dieta não ter sido controlada, pode ter limitado a observação de resultados ainda melhores em relação à redução dos TG. Ainda assim, a redução significativa após 10 anos revela um importante impacto do programa de RC baseado em exercício físico a longo prazo.

Ademais, frequentemente os estudos mostram uma relação entre perda de peso e redução do TG, colesterol total, LDL-c, enquanto o exercício físico tem potencial para modificar o HDL-c independente da perda de peso (TRAN *et al.*, 1983; GORDON *et al.*, 2014; SACKS e KATAN, 2002). Isto pode explicar o impacto positivo para o HDL-c em todos os subgrupos, o que não ocorreu para as outras variáveis, visto que não houve perda de peso em nossa amostra para nenhum subgrupo analisado.

De modo geral, o comportamento do perfil lipídico demonstrado neste estudo sugere que a participação continuada em RC baseada em exercício físico por longos períodos parece contribuir para a melhora do perfil lipídico, sobretudo no incremento do HDL-c.

7.4 MANUTENÇÃO DO PESO AO LONGO DE 10 ANOS DE REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR BASEADA EM EXERCÍCIO FÍSICO

Em relação a composição corporal, os resultados deste estudo não mostraram alterações no peso corporal e IMC em nenhum dos subgrupos analisados ao longo de 10 anos de RC.

Este resultado não é diferente do demonstrado frequentemente por outros estudos envolvendo RC baseada em exercício físico, em períodos mais curtos. Entretanto existem dados de que pacientes não envolvidos na RC baseada em exercício aumentam o peso ao longo dos anos, de modo que a manutenção a longo prazo do peso nos participantes da RC pode já representar um benefício. De fato, dados de estudos transversais e longitudinais confirmam uma tendência de aumento da gordura corporal ao longo das décadas de vida, especialmente na gordura visceral (ATLANTIS *et al.*, 2008; KYLE *et al.*, 2001; LUHRMANN *et al.*, 2009).

Outro fator que pode influenciar para a ausência de redução do peso corporal é o baixo volume semanal de exercícios físicos. Mais da metade da nossa amostra estava matriculada para realizar 2 sessões semanais, e em subamostra verificamos a realização efetiva em média de 82 sessões no ano, o que representa menos de 2 sessões por semana. Sabe-se que este volume está abaixo do preconizado para a perda de peso.

Resultados mais expressivos na redução de peso corporal já foram demonstrados em estudos que associaram uma dieta hipocalórica ao exercício físico, em pacientes com DAC e sobrepeso (PEDERSEN, 2019). No entanto, este não foi o enfoque no presente estudo.

Nossos resultados sugerem que a RC baseada em exercício físico pode ser eficaz para a manutenção do peso corporal por longos períodos, o que representa um importante benefício diante da tendência de aumento do peso corporal com o avançar da idade.

7.5 MANUTENÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM AO LONGO DE 10 ANOS DE REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR BASEADA EM EXERCÍCIO FÍSICO

Não observamos alterações nos níveis plasmáticos da glicemia de jejum em nenhum dos subgrupos após RC. No entanto, a média em todos os grupos desde a admissão estava próxima aos valores de normalidade, o que indica que os pacientes já chegaram ao programa de RC com a medicação otimizada para controle de glicemia.

Poucos estudos têm avaliado o comportamento da glicemia em programas de RC baseado em exercício físico, porém há evidências de que existe uma forte relação entre reduções do peso corporal, sobretudo redução de gordura abdominal, com a melhora da sensibilidade à insulina e controle glicêmico (PEDERSEN, 2019). Em nossa amostra, embora não tenha sido avaliado, podemos especular que aparentemente não houve resposta de redução significativa de gordura, dado o comportamento de peso corporal e IMC observados. Esse fato poderia explicar, pelo menos em parte, a manutenção nos índices glicêmicos observadas.

Ademais, é importante considerar que menos da metade da amostra tinha diagnóstico de diabetes, e aqueles que tinham o diagnóstico já faziam o tratamento medicamentoso adequado, de modo que o efeito do exercício físico, através da RC teria pouco impacto sobre a glicemia considerando a amostra total. Porém, para que esse aspecto possa ser avaliado, estudos específicos envolvendo a população diabética são necessários.

7.6 LIMITAÇÕES

O presente estudo apresenta algumas limitações.

Uma limitação que pode ser levantada é a ausência de um grupo controle envolvendo pacientes com DAC que não participaram do programa de RC, o que deixaria claro os reais efeitos do programa e não só o comportamento das variáveis estudadas ao longo do programa de RC estudado. No entanto, sabe-se que os efeitos da RC sobre as principais variáveis analisadas têm sido descritos a curto e médio prazo, e os resultados deste estudo podem indicar a manutenção destes efeitos também a longo prazo. Nesse sentido, vale ressaltar a dificuldade do presente estudo e a escassez de dados na literatura em que os pacientes envolvidos em programas de RC se mantiveram ativos e frequentes ao longo de 10 anos.

Outra limitação deste estudo é a falta de controle sobre as medicações. Não haviam informações nos prontuários referentes à dosagem utilizada em cada medicação. Porém, havia a informação do uso ou não de cada classe de medicamento (ANEXOS A a D). Assim, não podemos descartar que eventuais mudanças nas dosagens dos medicamentos possam ter influenciado o comportamento de algumas variáveis analisadas relacionadas aos fatores de risco cardiovasculares, tais como, a PA e o perfil lipídico e glicêmico. Porém, não acreditamos que essas possíveis alterações nas dosagens dos medicamentos possam ter influenciado as variáveis relacionadas ao objetivo principal do trabalho, que era avaliar a capacidade aeróbia.

Por fim, a baixa proporção de participantes do sexo feminino neste estudo também pode ser uma limitação, em que os resultados obtidos possam não representar adequadamente essa população. No entanto, isto ocorre também em diversos estudos envolvendo RC, e reflete a realidade real dos programas de RC, possivelmente em razão do risco cardiovascular ser mais acentuado em homens até uma certa faixa etária, cuja prevalência de DAC é maior. Seria interessante e necessário estudos especificamente envolvendo o acompanhamento somente de mulheres com DAC para esclarecer o comportamento das variáveis estudadas nesta população.

8 CONCLUSÃO

Em pacientes com DAC, a participação continuada em um programa de RC baseado em exercício físico promoveu aumento inicial da capacidade aeróbia, o qual foi sustentado parcialmente até 10 anos de participação no programa, bem como, aumento na % do $VO_{2máx}$ predito para a idade e sexo, melhora da PA e do perfil lipídico e manutenção do peso corporal e da glicemia de jejum após 1, 3, 5 e 10 anos de RC.

Esses resultados têm grande relevância clínica e sugerem que a continuidade da participação em um programa de RC baseado em exercício físico por longos períodos é eficaz na manutenção dos benefícios alcançados na fase inicial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MACHADO, L.A. et al. Doença Coronária Estável. In: KALIL FILHO, R.; FUSTER, V.; ALBUQUERQUE, C.P. (Ed.). **Medicina cardiovascular: reduzindo o impacto das doenças**. p.605-29 São Paulo: Atheneu; 2016.
- HERDY A.H. et al.; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**, v.103(2Supl.1), p.1-31, 2014
- CESAR L.A. et al.; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA Diretriz de Doença Coronária Estável. **Arq Bras Cardiol**, v.103(2Supl.2), p.1-59, 2014
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v. 392, p. 1736–88, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Saúde Brasil 2018**. Uma análise da situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas. Brasília, 2019.
- SIQUEIRA, A. S. E., et al. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. **Arq Bras Cardiol**, v. 109(1), p. 39-46, 2017.
- WHO Expert Committee on Rehabilitation of Patients with Cardiovascular Diseases & World Health Organization. (1964). Rehabilitation of patients with cardiovascular diseases: report of a WHO Expert Committee [meeting held in Geneva from 23 to 29 July 1963]. World Health Organization, n.270, 1964
- OLDRIDGE, N. B., et al. Cardiac Rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. **JAMA**, v. 260(7), p.945-50, 1988.
- O'CONNOR, G. T. et al. An Overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. **Circulation**, v. 80, p. 234-44, 1989.
- JOLLIFFE, J. Á. et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. **Cochrane Database Syst. Rev**, v. 1, n.CD001800, 2001
- TAYLOR, R. S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Am J Med**, v. 116(10), p. 682-92, 2004.
- HERAN, B. S. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. **Cochrane Database Syst. Rev**, v. 7, n. CD001800, 2011.
- ANDERSON, L. et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. **J Am Coll Cardiol.**, v. 67(1), p. 1-12, 2016.

- ABELL, B. et al. The Contribution of Individual Exercise Training Components to Clinical Outcomes in Randomised Controlled Trials of Cardiac Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-regression. **Sports Med Open.**,v. 3(1), p.19, 2017.
- RONDON, M. U. P. et al. Exercício físico na doença arterial coronariana. In: NEGRÃO, C. E. et al (Ed). **Cardiologia do Exercício: do atleta ao cardiopata**. 4ª ed. Barueri, SP: Manole, p.424-37, 2019.
- TAYLOR, R. S. et al. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 13, p. 369–74, 2006.
- KETEYIAN, S. J. et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. **Am Heart J**, v. 156, p. 292-300, 2008.
- NIEBAUER, J. et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. **Circulation**, v. 96, p. 2534-41, 1997.
- HAMBRECHT, R. et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. **Circulation**, v. 107, p. 3152-8, 2003.
- BELARDINELLI, R. et al. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. **Circulation**, v. 97, p. 553-61, 1998.
- LAUFS, U. et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. **Circulation**, v. 109, p. 220-6, 2004.
- MARTINEZ, D. G. et al. Effects of Long-Term Exercise Training on Autonomic Control in Myocardial Infarction Patients. **Hypertension**, v. 58, p. 1049-56, 2011.
- SANDERCOCK, G.; et al. Changes in cardiorespiratory fitness in cardiac rehabilitation patients: a meta-analysis. **Int J Cardiol**, v. 167, p. 894–902, 2013a.
- FLEG, J. L. et al. Accelerated Longitudinal Decline of Aerobic Capacity in Healthy Older Adults. **Circulation**, v.112, p. 674-82, 2005.
- ADES, P. A. et al. Aerobic Capacity in Patients Entering Cardiac Rehabilitation. **Circulation**, v. 113, p. 2706-2712, 2006.
- GAYDA, M., et al. Effects of Long-Term and Ongoing Cardiac Rehabilitation in Elderly Patients With Coronary Heart Disease. **Am J Geriatr Cardiol.**, v. 15, p. 345–351, 2006.
- PRYZBEK, M. et al. Long-term Enrollment in Cardiac Rehabilitation Benefits Cardiorespiratory Fitness and Skeletal Muscle Strength in Men With Cardiovascular Disease. **Canadian Journal of Cardiology.**, v. 35, p. 1359-65, 2019.

- LAKATTA, E. G. Cardiovascular ageing in health sets the stage for cardiovascular disease. **Heart, Lung and Circulation**, v.11(2), p. 76-91, 2002
- STRAIT, J. B.; LAKATTA, E. G. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin.*, v. 8(1), p. 143-64, 2012.
- MACEK, P. et al. Age-Dependent Disparities in the Prevalence of Single and Clustering Cardiovascular Risk Factors: A Cross-Sectional Cohort Study in Middle-Aged and Older Adults. *Clinical Interventions in Aging*, v. 15, p. 161-69, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Saúde Brasil 2013: uma análise da situação de saúde e das doenças transmissíveis relacionadas à pobreza**. Brasília; 2014.
- STEVENS, B. et al. Os Custos das Doenças Cardíacas no Brasil. **Arq Bras Cardiol.**, v. 111(1), p. 29-36, 2018.
- GIRALDEZ R. R. C. V. et al. Aspectos Atuais do Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnivelamento do Segmento ST. In: KALIL FILHO, R. et al. (Ed). **Medicina cardiovascular: reduzindo o impacto das doenças**. São Paulo: Atheneu; p.545-69, 2016.
- MAHMOOD, S. S. et al. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. **Lancet**, v. 383(9921), p. 999–1008, 2014.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION AND AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. **Circulation**. v. 124, p. 2458–2473, 2011.
- EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, v. 41(3), p. 407-477, 2020.
- KANNEL, W. B.; SORLIE P. Some Health Benefits of Physical Activity - The Framingham Study. **Arch Intern Med.**, v. 139(8), p. 857-61, 1979.
- LEE, I. M. et al. Physical activity, physical fitness and longevity. **Aging Clin. Exp. Res.**, v. 9, p. 2-11, 1997.
- KOHL, H. W. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. **Med Sci Sports Exerc.**, v. 33(6 Suppl), p. S472-83, 2001.
- MORRIS, J. N. et al. Coronary heart-disease and physical activity of work. **Lancet**, v. 2, p. 1053-1057, 1953.

- LAVIE, C. J. et al. Exercise Training and Cardiac Rehabilitation in Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. **Mayo Clin Proc.**, v. 84(4), p. 373-383, 2009.
- GRGIC, J. et al. Health outcomes associated with reallocations of time between sleep, sedentary behaviour, and physical activity: a systematic scoping review of isotemporal substitution studies. **Int J Behav Nutr Phys Act.**, v.15(1), p.69, 2018.
- MYERS, J. et al. Fitness versus Physical Activity Patterns in Predicting Mortality in Men. **Am J Med.**, v. 117, p. 912–18, 2004.
- LU, Z. et al. The Effect of Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness on All-Cause Mortality in Hong Kong Chinese Older Adults. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.**, v. 73(8), p. 1132-1137, 2018.
- WEST, R. R. et al. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multicentre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. **Heart**, v. 98, p. 637-644, 2012.
- POWELL, R. et al. Is exercise-based cardiac rehabilitation effective? A systematic review and meta-analysis to re-examine the evidence. **BMJ Open**, v. 8:e019656, 2018.
- SANDERCOCK, G. et al. Cardiorespiratory fitness changes in patients receiving comprehensive outpatient cardiac rehabilitation in the UK: a multicentre study. **Heart**, v. 99, p. 1298–9, 2013b.
- HOUCHEN-WOLLOFF, L. et al. The minimum clinically important improvement in the incremental shuttle walk test following cardiac rehabilitation. **Eur J Prev Cardiol.**, v. 22, p. 972–8, 2015.
- HALEWIJN, G. et al. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. **Int J Cardiol.**, v. 232, p. 294-303, 2017.
- KACHUR, S. et al. Impact of cardiac rehabilitation and exercise training programs in coronary heart disease. **Progressin Cardiovascular Diseases**, v. 60, p. 103-14, 2017.
- PEIXOTO, T. C. A. Early Exercise-Based Rehabilitation Improves Health-Related Quality of Life and Functional Capacity After Acute Myocardial Infarction: A Randomized Controlled Trial. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 31, p. 308-313, 2015.
- LEWINTER, C. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials between 1999 and 2013. **Eur J Prev Cardiol.**, v. 22(12), p. 1504-12, 2015.
- DRUGMORE, R. D. et al. Changes in cardiorespiratory fitness, psychological wellbeing, quality of life, and vocational status following a 12 month cardiac exercise rehabilitation programme. **Heart**, v. 81, p. 359-66, 1999.

- ALMODHY, M. et al. Effects of exercise-based cardiac rehabilitation on cardiorespiratory fitness: A meta-analysis of UK studies. **Int J Cardiol**, v. 221, p. 644-51, 2016.
- LADDU, D. R. et al. Cardiometabolic responses to cardiac rehabilitation in people with and without diabetes. **Int J Cardiol**, v. 301, p. 156–162, 2020.
- MCARDLE, W. D. et al. Atividade física, saúde e envelhecimento. In: MCARDLE, W. D. et al. **Fisiologia do Exercício: Nutrição, energia e desempenho humano**. 8a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 871-99. 2018.
- KASCH, F. W. et al. The effect of physical activity and inactivity on aerobic power in older men (a longitudinal study). **Phys Sports Med.**, v. 18(4), p. 73-83, 1990.
- POLLOCK, M. L. et al. Effect of age and training on aerobic capacity and body composition of master athletes. **J Appl Physiol.**, v. 62(2), p. 725-31, 1987.
- MARCHIONNI, N., et al. Determinants of Exercise Tolerance After Acute Myocardial Infarction in Older Persons. **J Am Geriatr Soc.**, v. 48(2), p. 146-53, 2000.
- LAWLER, P. R. et al. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post–myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **American Heart Journal**. v. 162, p. 571-584.e2, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- TROMBETTA, I. C. et al. Obesidade, síndrome metabólica e exercício físico. In: NEGRÃO, C. E.; BARRETTO, A. C. P. (Ed). **Cardiologia do Exercício: do atleta ao cardiopata**. 3ª Ed. Barueri, SP: Manole, p.400-428, 2010.
- SADEGHI, M. et al. Comparison of the effect of 12- and 24-week cardiac rehabilitation on physical, psychosocial and biomedical factors in ischemic heart disease patients. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 2019, p.0-23, 2020.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **Diretrizes do ACSM para os testes de Esforço e sua Prescrição**. 9ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
- JONES, N. L; CAMPBELL, E. J. M. **Clinical Exercise Testing**. Philadelphia: Saunders; p.202., 1982
- ALMEIDA, A. E. M. et al. Equação de predição do consumo de oxigênio em uma população brasileira. **Arq Bras Cardiol.**, v. 103(4), p. 299-307, 2014.
- BELARDINELLI R, et al. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. **J Am Coll Cardiol.**, v. 60, p. 1521-8, 2012.

NICHOLS, S. et al. Routine exercise-based cardiac rehabilitation does not increase aerobic fitness: A CARE CR study. **Int J Cardiol.**, v. 305, p. 25-34, 2020.

HOLLINGS, M. et al. The effect of progressive resistance training on aerobic fitness and strength in adults with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Eur J Prev Cardiol.**, v. 24, p. 1242-59, 2017.

GOMES-NETO, M. et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Prev Cardiol.**, v. 24(16), p. 1696-707, 2017.

TAVARES, A. et al. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol.**, v. 95(1 supl.1), p. 1-51, 2010

WHO. World Health Organization. Global health risks: **Mortality and burden of disease attributable to selected major risks**. Geneva, Switzerland; 2009.

CORNELISSEN, V. A. et al. Smart Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **J Hypertens.**, v. 31(4), p. 639-48, 2013.

KALLIO, V. et al. Reduction in sudden deaths by a multifactorial intervention programme after acute myocardial infarction. **The Lancet**; 1979.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq Bras de Cardiol.**, v. 109 n.2 sp.1, 2017.

IBORRA, R. T. et al. Aerobic exercise training improves the role of high-density lipoprotein antioxidant and reduces plasma lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus. **J Med Sci Sports**, v. 18(6), p. 742-50, 2008.

LEON, A. S.; SANCHEZ, O. A. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. **Med Sci Sports Exerc.**, v. 33(6 Suppl), p. S502-15; discussion S528-9, 2001.

TRAN, Z. V. et al. The effects of exercise on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis of studies. **Med Sci Sports Exerc.**, v. 15, p. 393-402, 1983.

ARONOV, D. et al. Clinical Efficacy of a Medical Centre- and Home-based Cardiac Rehabilitation Program for Patients with Coronary Heart Disease After Coronary Bypass Graft Surgery. **Arch Med Res.**, v. 50(3), p. 122-132, 2019

BELARDINELLI, R. et al. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. **J Am Coll Cardiol.**, v. 60(16), p. 1521-8, 2012.

VINAGRE, C. G. et al. Enhanced removal from the plasma of LDL-like nanoemulsion cholesteryl ester in trained men compared with sedentary healthy men. **J Appl Physiol** (1985), v.103(4), p. 1166-71, 2007.

- RIBEIRO, I. C. et al. HDL atheroprotection by aerobic exercise training in type 2 diabetes mellitus. **Med Sci Sports Exerc.**, v. 40(5), p. 779-86, 2008.
- PEDERSEN, L. R. et al. Effects of 1 year of exercise training versus combined exercise training and weight loss on body composition, low-grade inflammation and lipids in overweight patients with coronary artery disease: a randomized trial. **Cardiovasc Diabetol.**, v. 18(1), p. 127, 2019
- GORDON, B. et al. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. **Curr Sports Med Rep.**, v. 13, p. 253–259, 2014.
- SACKS, F. M; KATAN, M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. **Am J Med** 113, Suppl 9B: 13–24, 2002.
- ATLANTIS, E. et al. Lifestyle factors associated with age-related differences in body composition: The Florey Adelaide Male Aging Study. **Am J Clin Nutr.** v. 88, p. 95–104, 2008.
- KYLE, U. G. et al. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. **Eur J Clin Nutr.**, v. 55(8), p. 663-72, 2001.
- LUHRMANN, P. M. et al. Longitudinal changes in energy expenditure in an elderly German population: a 12-year follow-up. **Eur J Clin Nutr.**, v. 63, p. 986–92, 2009.

ANEXOS

ANEXO A. MEDICAÇÕES ANTES E APÓS 1 ANO DE REABILITAÇÃO.

Medicações	Pré (n / %)	Pós 1 ano (n / %)	P
Betabloqueador	61 / 66,3	64 / 69,6	0,636
Estatina	77 / 83,7	81 / 88,0	0,397
IECA ou BRA	50 / 54,3	54 / 58,7	0,552
Anticoagulante	86 / 93,5	86 / 93,5	1,000
Bloqueador de canal de Ca ⁺	18 / 19,6	19 / 20,7	0,854
Diurético	13 / 14,1	15 / 16,3	0,681
Hipoglicemiante oral	22 / 23,9	25 / 27,2	0,612
Insulina	3 / 3,3	4 / 4,3	0,700
Vasodilatador	16 / 17,4	13 / 14,1	0,544
Antiarrítmico	4 / 4,3	3 / 3,3	0,700

Os dados estão apresentados em n/%=número / porcentagem de pacientes que faziam uso da classe de medicação, n=92. (*Teste de Qui-quadrado*)

ANEXO B. MEDICAÇÕES ANTES E APÓS 3 ANOS DE REABILITAÇÃO.

Medicações	Pré (n / %)	Pós 3 anos (n / %)	P
Beta-bloqueador	43 / 59,7	47 / 65,3	0,491
Estatina	60 / 83,3	67 / 93,1	0,071
IECA ou BRA	39 / 54,2	45 / 62,5	0,310
Anticoagulante	66 / 91,7	68 / 94,4	0,512
Bloqueador de canal de Ca ⁺	17 / 23,6	20 / 27,8	0,567
Diurético	14 / 19,4	17 / 23,6	0,543
Hipoglicemiante oral	12 / 16,7	15 / 20,8	0,522
Insulina	2 / 2,8	3 / 4,2	0,649
Vasodilatador	12 / 16,7	8 / 11,1	0,335
Antiarrítmico	4 / 5,6	3 / 4,2	0,698

Os dados estão apresentados em n/%=número / porcentagem de pacientes que faziam uso da classe de medicação, n=72. (*Teste de Qui-quadrado*)

ANEXO C. MEDICAÇÕES ANTES E APÓS 5 ANOS DE REABILITAÇÃO.

Medicações	Pré (n / %)	Pós 5 anos (n / %)	P
Beta-bloqueador	32 / 59,3	33 / 61,1	0,844
Estatina	44 / 81,5	49 / 90,7	0,164
IECA ou BRA	26 / 48,1	33 / 61,1	0,176
Anticoagulante	49 / 90,7	54 / 100,0	0,022*
Bloqueador de canal de Ca ⁺	11 / 20,4	14 / 25,9	0,494
Diurético	7 / 13,0	12 / 22,2	0,206
Hipoglicemiante oral	8 / 14,8	16 / 29,6	0,064
Insulina	3 / 5,6	3 / 5,6	1,000
Vasodilatador	13 / 24,1	8 / 14,8	0,224
Antiarrítmico	2 / 3,7	5 / 9,3	0,241

Os dados estão apresentados em n/%=número / porcentagem de pacientes que faziam uso da classe de medicação, n=54. (*Teste de Qui-quadrado*)

ANEXO D. MEDICAÇÕES ANTES E APÓS 10 ANOS DE REABILITAÇÃO.

Medicações	Pré (n / %)	Pós 10 anos (n / %)	P
Beta-bloqueador	18 / 66,7	18 / 66,7	1,000
Estatina	20 / 74,1	23 / 85,2	0,311
IECA ou BRA	13 / 48,1	15 / 55,6	0,586
Anticoagulante	23 / 85,2	26 / 96,3	0,159
Bloqueador de canal de Ca ⁺	8 / 29,6	10 / 37,0	0,564
Diurético	2 / 7,4	8 / 29,6	0,036*
Hipoglicemiante oral	3 / 11,1	11 / 40,7	0,013*
Insulina	4 / 14,8	4 / 14,8	1,000
Vasodilatador	8 / 29,6	6 / 22,2	0,535
Antiarrítmico	1 / 3,7	3 / 11,1	0,299

Os dados estão apresentados em n/%=número / porcentagem de pacientes que faziam uso da classe de medicação, n=27. (*Teste de Qui-quadrado*)

ANEXO E. PARECER COMITÊ DE ÉTICA HC-FMUSP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos de um programa de reabilitação cardiovascular de longo-prazo, baseado em exercício físico, em pacientes com doença cardiovascular

Pesquisador: Maria Urbana Pinto Brandão Rondon

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 96424018.0.3001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.079.821

Apresentação do Projeto:

Efeitos de um programa de reabilitação cardiovascular de longo-prazo, baseado em exercício físico, em pacientes com doença cardiovascular.

Objetivo da Pesquisa:

Trata-se de estudo retrospectivo com objetivo de avaliar o efeito de um programa de reabilitação cardiovascular de longo-prazo (3, 5 e 10 anos), baseado em exercício físico, em pacientes com doença cardiovascular ou com fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, diabetes, dislipidemia, obesidade), nos seguintes aspectos: capacidade aeróbia; pressão arterial de repouso; peso corporal e índice de massa corpórea; perfil lipídico; glicemia de jejum; controle autonômico da frequência cardíaca pós esforço.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Por se tratar de estudo retrospectivo baseado em registros de prontuários, não há riscos envolvidos no estudo.

Benefícios: Os benefícios previstos serão de avanço no conhecimento que poderão fundamentar possíveis políticas públicas de saúde para pacientes com risco ou doença cardiovascular.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum.

ANEXO E. cont. Parecer Comitê de Ética HC-FMUSP (pag. 2)

Continuação do Parecer: 3.079.821

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nenhuma.

Recomendações:

Sugerimos aprovação do estudo por não apresentar pendências éticas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugerimos aprovação do estudo por não apresentar pendências éticas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoReabCV_versao_2.pdf	26/11/2018 17:27:23	Maria Urbana Pinto Brandão Rondon	Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	26/11/2018 17:23:06	Maria Urbana Pinto Brandão Rondon	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANEXO F. PARECER COMITÊ DE ÉTICA EEFE-USP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Efeitos de um programa de reabilitação cardiovascular de longo-prazo, baseado em exercício físico, em pacientes com doença cardiovascular

Pesquisador: Maria Urbana Pinto Brandão Rondon

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 96424018.0.0000.5391

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.048.009

Apresentação do Projeto:

O projeto pretende estudar os Efeitos de um programa de reabilitação cardiovascular de longo-prazo, baseado em exercício físico, em pacientes com doenças cardiovasculares. Trata-se de um estudo retrospectivo, onde serão estudados os registros obtidos a partir dos prontuários dos participantes que realizaram o Programa de Reabilitação Cardiovascular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP) desde 1985 até o período atual. A partir dos registros estudados, será verificada a influência do exercício físico e a assiduidade dos pacientes sobre a melhora das condições cardiovasculares, glicêmicas e lipídicas, bem como as ocorrências cardiovasculares e mortalidade.

Do total de registros, serão estudados aproximadamente 400 registros de participantes em prevenção primária, que apresentam riscos cardiovasculares. Sendo o estudo retrospectivo, não será apresentado TCLE, sendo os dados dos participantes mantidos em sigilo. Nenhum participante será abordado pessoalmente para este projeto.

Os critérios de inclusão compreendem participantes de ambos os sexos, com registro das avaliações de admissão no programa (avaliação clínica, dados antropométricos e teste de esforço), devidamente documentados. Ao ingressarem no programa, os pacientes passaram por avaliação clínica com cardiologista, para estratificação de risco cardiovascular e teste de esforço progressivo máximo (ergoespiométrico). Este teste foi feito para a prescrição individualizada do exercício

ANEXO F. cont. Parecer Comitê de Ética EEFÉ-USP (pag. 2)

Continuação do Parecer: 3.048.009

aeróbico dentro dos limites de 50-80% da frequência cardíaca de reserva ou fora deste padrão, no caso de arritmias cardíacas.

Cada sessão de exercício físico foi constituída por atividades de 5 a 10 minutos de aquecimento, 30 a 40 minutos de exercício aeróbico e 10 a 15 minutos de exercícios de resistência muscular localizada (totalizando 60 minutos). O exercício aeróbico foi realizado por meio de caminhada e/ou corrida alternando com sessões em bicicleta ergométrica. A frequência semanal permitiu opção pela realização de 2 ou 3 sessões semanais. O programa de treinamento avaliou o efeito de um trabalho de reabilitação cardiovascular de longo-prazo (3, 5 e 10 anos). Ocorreram reavaliações periódicas, envolvendo a avaliação clínica, o teste de esforço e, em alguns casos, exames laboratoriais. A periodicidade das reavaliações foi de seis meses, com exceção da primeira reavaliação, realizada após 3 meses da admissão. A cada nova reavaliação, foi feita a atualização da prescrição de intensidade do treinamento aeróbico.

Em uma sub-amostra da população de participantes, serão avaliados a evolução inicial (do início até 12 a 18 meses de participação no programa), a influência da assiduidade no programa de reabilitação cardiovascular sobre as seguintes variáveis, e os desfechos clínicos dos indivíduos participantes.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar a influência do exercício físico e a assiduidade dos pacientes sobre a melhora das condições cardiovasculares, glicêmicas e lipídicas, bem como as ocorrências cardiovasculares e mortalidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O presente estudo não envolve riscos, visto que se trata de estudo retrospectivo, baseado em registros de prontuários.

Os benefícios previstos envolvem o avanço no conhecimento, e que poderão fundamentar possíveis políticas públicas de saúde para pacientes com risco ou doença cardiovascular.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto pretende estudar os Efeitos de um programa de reabilitação cardiovascular de longo-prazo, baseado em exercício físico, em pacientes com doenças cardiovasculares. Trata-se de um estudo retrospectivo, onde serão estudados os registros obtidos a partir dos prontuários dos participantes que realizaram o Programa de Reabilitação Cardiovascular do Instituto do Coração do

ANEXO F. cont. Parecer Comitê de Ética EEFÉ-USP (pag. 3)

Continuação do Parecer: 3.048.009

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP) desde 1985 até o período atual. O projeto tem anuência da Instituição co-participante e permissão para estudo dos prontuários.

O tema é importante e abre perspectiva no aprofundamento do conhecimento sobre impacto do exercício físico sobre a possibilidade de prevenção ou redução de risco cardiovascular.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto considera dispensa de TCLE, por se tratar de estudo retrospectivo e de não expor qualquer dado dos participantes do programa de reabilitação que sejam selecionados para a pesquisa. Além disso, nenhum participante será abordado pessoalmente para este projeto.

Recomendações:

A proposta contempla os pontos levantados e o cronograma está atualizado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências a serem reportadas

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1179285.pdf	26/11/2018 17:28:43		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoReabCV_versao_2.pdf	26/11/2018 17:27:23	Maria Urbana Pinto Brandão Rondon	Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	26/11/2018 17:23:06	Maria Urbana Pinto Brandão Rondon	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_instituicao_coparticipante_InCor.pdf	15/08/2018 17:22:51	Maria Urbana Pinto Brandão Rondon	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_coparticipacao_Prof_Negrao.pdf	15/08/2018 17:19:39	Maria Urbana Pinto Brandão Rondon	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_assinada_EEFÉUSP.pdf	15/08/2018 17:15:17	Maria Urbana Pinto Brandão Rondon	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não