

**CAMILA REGINA ALVES DE ASSUMPÇÃO**

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

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

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

**São Paulo  
2020**

**CAMILA REGINA ALVES DE ASSUMPÇÃO**

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

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

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

**São Paulo  
2020**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

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

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

USP/FM/DBD-257/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

## Resumo

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

A capacidade funcional é um importante marcador de prognóstico em populações com e sem doença cardiovascular. O teste cardiopulmonar (TCP) é considerado um exame padrão-ouro para avaliação da capacidade funcional. Por causa da baixa tolerância ao exercício, o teste de estresse físico geralmente não é solicitado para pacientes com angina refratária. O OUES é uma ferramenta útil para avaliação da capacidade funcional em pacientes com limitações clínicas, como aqueles com angina refratária.

Objetivos: Nosso objetivo foi determinar a capacidade cardiorrespiratória por meio da curva de eficiência do consumo de oxigênio (OUES) em pacientes com angina refratária. Além disso, estudar a resposta do pulso de O<sub>2</sub> pelo TCP e a associação das alterações isquêmicas com as modificações contráteis pela ecocardiografia sob estresse físico.

Métodos e resultados: Foram estudados 31 pacientes de ambos os sexos, com idades entre 45 e 75 anos, com angina sintomática (Classificação da Sociedade Cardiovascular Canadense de II a IV) submetidos ao TCP em esteira e ecocardiografia sob estresse em cicloergômetro de membros inferiores.

Os pacientes demonstraram baixa capacidade cardiorrespiratória (OUES de  $1,74 \pm 0,4$  L/min;  $63,9 \pm 14,7\%$  do previsto), e 77% dos pacientes apresentaram platô ou queda na resposta do pulso de O<sub>2</sub>. A análise de correlação mostrou associação positiva entre a frequência cardíaca no início da isquemia miocárdica detectada pelo ecocardiograma de estresse físico e TCP ( $R = 0,48$ ;  $P = 0,019$ ).

Conclusões: Pacientes com angina refratária apresentam baixa capacidade cardiorrespiratória. O TCP mostra boa sensibilidade para detectar resposta cardiovascular anormal nesses pacientes, com uma relação significativa entre o platô precoce ou queda do pulso de O<sub>2</sub> durante a TCP e as alterações contráteis detectadas pelo ecocardiograma de esforço.

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

## Abstract

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

Functional capacity is an important marker of prognosis in populations with and without cardiovascular disease. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) is considered a gold standard examination for functional capacity evaluation. Because of limited exercise tolerance, physical stress testing is not usually requested for refractory angina patients. The OUES is an useful tool for functional capacity assessment in patients with clinical limitations, as those with refractory angina.

**Aims:** We aimed to determine the cardiorespiratory capacity by using the oxygen consumption efficiency slope (OUES) in patients with refractory angina. In addition, to study the O<sub>2</sub> pulse response by CPET, and the association of ischemic changes with contractile modifications by exercise stress echocardiography.

**Methods and results:** Thirty-one patients of both sexes, aged 45 to 75 years, with symptomatic (Canadian Cardiovascular Society class II to IV) angina who underwent CPET on a treadmill and exercise stress echocardiography on a lower limb cycle ergometer were studied.

The patients demonstrated low cardiorespiratory capacity (OUES of  $1.74 \pm 0.4$  L/min;  $63.9 \pm 14.7$  % of predicted), and 77% of patients showed a flattening or a drop in O<sub>2</sub> pulse response. Correlation analysis showed a positive association between heart rate at onset of myocardial ischemia detected by the echocardiography exercise test and CPET ( $R = 0.48$ ;  $P = 0.019$ ).

**Conclusions:** Patients with refractory angina demonstrate low cardiorespiratory capacity. CPET shows good sensitivity for detecting abnormal cardiovascular response in these patients with a significant relationship between flattening O<sub>2</sub> pulse response during CEPT and contractile alterations detected by exercise stress echocardiography.

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

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma dos pacientes. ....	16
<b>Figura 2:</b> Resposta do VO <sub>2</sub> (painel A); Resposta do pulso de O <sub>2</sub> durante o TCP (painel B); $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR slope}$ (painel C); $\Delta\text{pulsoO}_2/\Delta\text{WR}$ (painel D) .....	20
<b>Figura 3.</b> Correlação entre FC do platô precoce ou queda da resposta do pulso de oxigênio, detectada pelo TCP, e FC de alterações isquêmicas pela alteração na contratilidade verificada no ecocardiograma de esforço (painel A); e FC de início de angina detectados pelo TCP e ecocardiograma de esforço (painel B) .....	21
<b>Figura 4.</b> Resposta cardiorrespiratória em pacientes com angina refratária de acordo com a CCS .....	22
<b>Tabela 1.</b> Características dos pacientes .....	16
<b>Tabela 2.</b> Parâmetros do TCP .....	18
<b>Tabela 3.</b> Parâmetros do ecocardiograma de esforço .....	20

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>08</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>10</b>
2.1. Objetivo primário	10
2.2. Objetivo específico	10
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>10</b>
3.1.1. Critérios de inclusão	11
3.1.2. Critérios de exclusão	11
3.2. Termo de consentimento livre esclarecido	11
3.3. Avaliação clínica	12
3.4. Teste cardiopulmonar	12
3.4.1. Cálculo da inclinação da eficiência de captação de oxigênio (OUES)	12
3.4.2 Cálculo da eficiência ventilatória	13
3.4.3. $\Delta VO_2/\Delta WR$ Slope, $\Delta \text{pulso} O_2 / \Delta WR$ e análise de padrões de pulso de $O_2$	13
3.4.4. Análise da resposta da frequência cardíaca (FC)	14
3.5. EcoDoppler Bidimensional em repouso e ao esforço	14
3.6. Análises Estatísticas	15
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>15</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>22</b>
5.1. Perspectivas clínicas	27
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>27</b>
<b>7. REFERÊNCIAS</b>	<b>27</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>32</b>
8.1. Anexo 1	32



## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são uma das maiores causas de morbi-mortalidade no mundo<sup>1; 2; 3</sup>. Com o avanço das pesquisas na área da saúde, a sobrevivência tem aumentado significativamente. Desta forma, levando à evolução crônica e progressiva das doenças cardiovasculares pode tornar certas cardiopatias de difícil tratamento e controle clínico, como é o caso da angina refratária, a qual o número de acometidos vem crescendo a cada ano<sup>4; 5; 6; 7; 8</sup>.

A angina refratária é uma condição crônica, seus portadores não são elegíveis a procedimentos de revascularização miocárdica, o que a torna um desafio na área da cardiologia<sup>5; 6; 7</sup>. Apesar do tratamento clínico otimizado, os portadores de angina refratária apresentam episódios frequentes de angina do peito limitante, ocasionados ou agravados pelo esforço físico ou estresse emocional<sup>5; 7; 9</sup>. Por consequência, uma das principais características desses pacientes é a baixa tolerância ao esforço, a qual limita suas atividades diárias, capacidade física e a qualidade de vida<sup>9; 10</sup>.

Devido à baixa tolerância ao exercício, o teste de estresse físico, geralmente, não é solicitado a esta população, tal qual pesquisas neste contexto também apresentam escassez na literatura. Desta forma, a capacidade funcional desses pacientes ainda é pouco conhecida.

O teste cardiopulmonar (TCP) é um exame padrão-ouro para avaliação funcional cardiorrespiratória e reconhecido como importante ferramenta para avaliação diagnóstica e prognóstica de diversas doenças cardiorrespiratórias, incluindo a DAC<sup>11; 12</sup>. O consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) no pico do esforço é um dos marcadores mais bem estabelecidos do TCP<sup>11; 12; 13</sup>. Juntamente com a inclinação da ventilação pulmonar versus produção de dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$  *Slope*) são utilizados na cardiologia clínica para determinação de causas fisiopatológicas da limitação ao esforço até a avaliação pré-transplante cardíaco<sup>11; 12; 13; 14</sup>. Já é reconhecido, inclusive, uma relação entre os valores obtidos do  $VO_2$  no pico do esforço com classe funcional de insuficiência cardíaca<sup>13; 14</sup>.

Todavia, para uma adequada avaliação da capacidade funcional pelo  $VO_2$  pico, é necessário que o indivíduo realize um TCP considerado máximo do ponto de vista metabólico, ou seja, com coeficiente respiratório maior que 1.10 para população em geral e 1.05 para portadores de insuficiência cardíaca<sup>11; 13; 14</sup>. Neste sentido, devido a limitação de muitos pacientes, o que acaba por dificultar a realização de um teste

máximo, marcadores que não perdem seu valor prognóstico em testes submáximos vêm sendo cada vez mais estudados e utilizados na prática clínica<sup>14; 15</sup>.

Nesta perspectiva, a análise do *slope* da eficiência do consumo de oxigênio (OUES) tem se tornado um importante marcador para avaliação da capacidade cardiorrespiratória, principalmente por não perder seu valor prognóstico em teste submáximo<sup>14; 15; 16; 17</sup>. Vale ressaltar que o OUES avalia a capacidade funcional de vários sistemas do organismo, como cardiovascular, respiratório e músculo esquelético durante o esforço<sup>16; 18; 19</sup>. Levando em conta a limitação dos pacientes com angina refratária, analisar o OUES nesta população se torna emitente para adequada avaliação funcional.

Além disso, o TCP tem demonstrado boa acurácia na detecção de isquemia<sup>11; 20; 21; 22</sup>. O principal parâmetro para avaliar a isquemia miocárdica pelo TCP é o pulso de oxigênio (pulso de O<sub>2</sub>)<sup>11; 20; 21</sup>. É definido pela relação entre o VO<sub>2</sub> e a frequência cardíaca (FC) e representa uma avaliação indireta do volume sistólico (VS) ventricular esquerdo durante o esforço<sup>11; 20; 21; 23</sup>. Alguns estudos já demonstraram que a trajetória da curva de pulso de O<sub>2</sub> alterada durante o exercício, sendo platô precoce ou queda, apresenta mais eficiência no diagnóstico de isquemia em comparação ao infradesnivelamento do seguimento ST detectado pelo eletrocardiograma (ECG) de esforço<sup>20; 21</sup>. Além disso, a análise do aumento do VO<sub>2</sub> em função da taxa de trabalho ( $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ ), associado à curva de pulso de O<sub>2</sub>, mostrou melhor acurácia para diagnóstico de isquemia pelo TCP<sup>20; 21; 23</sup>.

Sendo o pulso de O<sub>2</sub> um marcador dependente da FC, muitos estudos suspendem a utilização de medicações que influenciam na FC, como os beta-bloqueadores (BB), com finalidade de evitar interferência nos resultados<sup>20; 21; 22; 24</sup>. O BB é uma medicação imprescindível para portadores de angina, desta forma sua suspensão para realizar o TCP em pacientes com angina refratária se torna inviável<sup>25; 26</sup>. Neste sentido, correlacionar alterações na trajetória da curva de pulso de O<sub>2</sub> com exames considerados padrão-ouro para diagnóstico de isquemia, como ecocardiograma de esforço, pode nos auxiliar a conhecer o real valor deste marcador em pacientes com angina refratária.

Nesta perspectiva, analisar detalhadamente os parâmetros do TCP em portadores de angina refratária e correlacionar esses parâmetros com o ecocardiograma de esforço, se fazem necessários tanto para verificação de sua utilidade nessa população como para possibilidade de análise prognóstica por meio de suas variáveis.

Por fim, considerando que a classificação de angina, pela classificação da sociedade cardiovascular canadense (CCS), se dá por avaliador dependente, podendo assim, apresentar divergências na determinação da CCS, avaliar os parâmetros cardiorrespiratórios com as diferentes CCS e verificar uma possível correlação pode auxiliar, futuramente, em uma classificação mais objetiva nesta população.

## **2. OBEJTIVOS**

### **2.1. Objetivo primário**

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

### **2.2. Objetivos secundários**

Os objetivos secundários foram:

- Observar a resposta do pulso de O<sub>2</sub> pelo TCP e correlacionar alterações isquêmicas com modificações contráteis pelo ecocardiograma de esforço;
- Comparar diferenças em variáveis cardiorrespiratórias em pacientes com angina refratária de acordo com a CCS.

## **3. MATERIAS E MÉTODOS**

Este foi um estudo clínico prospectivo, controlado e transversal, realizado em pacientes com angina refratária, em acompanhamento pela Unidade de coronariopatias crônicas do InCor- HC-FMUSP. Todos os pacientes estavam participando do projeto “Reabilitação cardíaca em pacientes com angina refratária” (FAPESP nº 201400345-0), aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAAE: 24308213.7.0000.0068) e registrado em ensaios clínicos (NCT 03218891).

Após convite e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação do estudo, todos os pacientes foram submetidos aos seguintes procedimentos:

- Avaliação clínica;
- TCP em esteira ergométrica;

- Ecocardiograma de esforço em cicloergômetro de membros inferiores com avaliação de função e isquemia miocárdica.

### **3.1.1. Critérios de inclusão**

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

### **3.1.2. Critérios de exclusão**

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

## **3.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

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

### **3.3. Avaliação clínica**

Para avaliar a condição clínica de cada paciente no momento da inclusão, foi realizada uma consulta médica cardiológica, sempre com o mesmo cardiologista, para que não houvesse divergências nos critérios de determinação da CCS. Nesta consulta foi verificada a quantidade média de episódios semanais de angina e o consumo médio semanal de nitrato sublingual.

### **3.4. Teste cardiopulmonar**

O TCP foi realizado em uma esteira rolante (Modelo T2100, GE Healthcare, EUA), utilizando um protocolo de exercício em rampa (Balke, 2,5 mph). A carga de trabalho do exercício (velocidade e/ou inclinação) aumentou um equivalente metabólico (MET) (ou seja, 3,5 ml/kg/min) a cada minuto até que os critérios de interrupção fossem atendidos, conforme Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico<sup>27</sup>.

O  $VO_2$  e a produção de dióxido de carbono foram medidos continuamente, respiração a respiração, e expressos como uma média de 30 segundos usando um procedimento de espirometria de circuito aberto em um sistema baseado em exercícios (SensorMedics - VmaxAnalyzer Assembly, Encore 29S, EUA). Antes do teste, os analisadores de gases foram calibrados usando uma mistura de gases contendo concentrações conhecidas de dióxido de carbono e oxigênio balanceados com nitrogênio, e o medidor de vazão foi calibrado usando uma seringa de 3L.

A FC foi registrada continuamente em repouso, durante o exercício e na recuperação, usando um eletrocardiograma de 12 derivações (Ergo PC, Micromed, Brasil). O pico de  $VO_2$  foi definido como o  $VO_2$  máximo atingido durante o período de exercício em que o paciente atingiu a exaustão. Os seguintes critérios foram utilizados para definir o esforço máximo: 1) os participantes demonstraram evidência subjetiva de exaustão (marcha instável, rubor facial e hiperpnéia) e 2) coeficiente respiratório (RQ) > 1,05. O pico de  $VO_2$  previsto foi calculado pela equação proposta por Wasserman<sup>11</sup>.

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

3) Perda de linearidade entre a produção de  $VCO_2$  e o  $VO_2$ , denominada razão de troca respiratória<sup>28</sup>, método *V slope*.

#### **3.4.1. Cálculo da inclinação da eficiência de captação de oxigênio (OUES)**

O OUES foi avaliado com base nos dados respiratórios durante o exercício, calculando a inclinação da relação linear entre o  $VO_2$  (eixo y) e o logaritmo da VE (eixo x) usando o modelo de regressão linear. O OUES foi derivado do relacionamento:  $VO_2 = a \log_{10} VE + b$ , onde a é o OUES e b é a interceptação. Antes da inclusão na análise de regressão, os dados respiratórios eram calculados em média a cada 30 segundos, até evidente exaustão. O valor OUES predito em porcentagem foi calculado usando a equação proposta por Hollenberg *et al*<sup>18</sup>.

#### **3.4.2. Cálculo da eficiência ventilatória**

O  $VE/VCO_2$  *Slope*, que reflete a taxa de aumento da ventilação por minuto por aumento unitário na produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ), foi obtido por análise de regressão linear da relação entre VE e  $VCO_2$  desde o início do exercício até o ponto de compensação respiratória<sup>29</sup>. O  $VE/VCO_2$  *Slope* previsto em porcentagem foi calculado usando a equação proposta por Kleber *et al*<sup>30</sup>.

#### **3.4.3. $\Delta VO_2/\Delta WR$ *Slope*, $\Delta$ pulso $O_2/\Delta WR$ e análise de padrões de pulso de $O_2$**

A captação de oxigênio e o pulso de  $O_2$  em função da taxa de trabalho ( $\Delta VO_2/\Delta WR$ ,  $\Delta$ pulso $O_2/\Delta WR$ , respectivamente) foram calculados usando o modelo de regressão linear.

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

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

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

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

Onde; F = peso corporal em kg; S = velocidade da esteira; seno  $\theta$  = seno do ângulo da esteira; D = distância; min = minutos; Kg/m.m<sup>-1</sup> = metros por minuto em relação ao peso corporal<sup>31</sup>.

#### **3.4.4. Análise da resposta da frequência cardíaca (FC)**

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

A resposta da FC durante o exercício também foi analisada pela reserva cronotrópica (RC) da seguinte forma<sup>27</sup>:  $(RC) = (\text{pico da FC} - \text{FC em repouso} / (220 - \text{idade}) - \text{FC em repouso}) \times 100$ .

#### **3.5. Ecocardiograma em repouso e ao esforço**

A avaliação bidimensional do ecocardiograma foi realizada com o dispositivo Vivid9 (versão 110.x.x, GE Healthcare) e de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>32</sup>.

Após o ecocardiograma em repouso, o esforço foi realizado em cicloergômetro de membro inferior adaptado à maca, com inclinação de 45° lateral e 45° horizontalmente. A carga de trabalho foi progressivamente aumentada de 5 a 25 watts (dependendo a capacidade física estimada para cada indivíduo) a cada 3 minutos. As análises ecocardiográficas foram realizadas durante todo o esforço. Os seguintes critérios foram utilizados para definir o esforço máximo: 1) os participantes demonstraram evidência subjetiva de exaustão e/ou 2) a FC máxima prevista para a

idade foi atingida. O teste ergométrico foi interrompido quando os pacientes atingiram a exaustão ou apresentaram dor, critérios hemodinâmicos ou eletrocardiográficos, de acordo com as orientações do teste ergométrico<sup>27</sup>.

Para avaliar a contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo foi adotado o escore de pontos proposto por Schiller<sup>33</sup>, que divide o ventrículo esquerdo em 17 segmentos. São eles: basal anterior, basal anteroseptal, basal inferoseptal, basal inferior, basal ínferolateral, basal anterolateral, médio anterior, médio anteroseptal, médio inferoseptal, médio inferior, médio inferolateral, médio anterolateral, apical anterior, apical septal, apical inferior, apical lateral e apical.

Esses segmentos recebem pontos de acordo com suas características de motilidade: 1-normal, 2-hipocinesia, 3-acinesia, 4-discinesia. Em seguida, os pontos de cada segmento são somados e divididos por 17. A isquemia miocárdica foi considerada no momento em que qualquer segmento apresentava piora da contratilidade durante o exercício em relação ao repouso.

### **3.6. Análises Estatísticas**

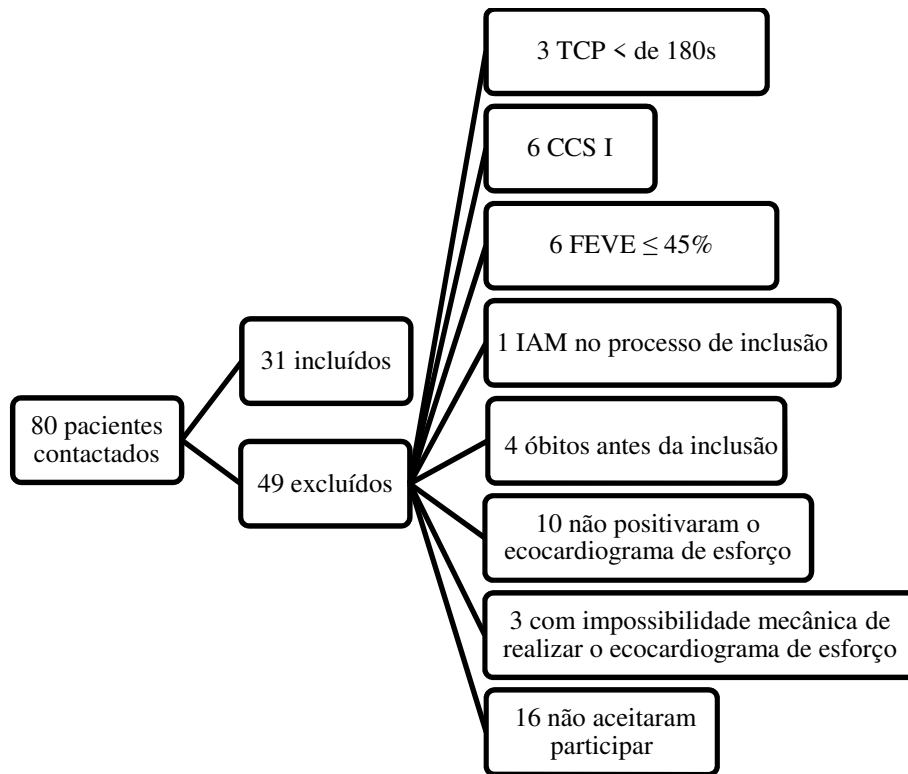
Os dados foram analisados usando o *Statistica* para Windows (versão 5.0). As variáveis contínuas foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas como porcentagens. A distribuição da amostra foi avaliada pelo teste de Kolmogorov Smirnov e caracterizada por uma distribuição simétrica. A análise de variância unidirecional (ANOVA) com medidas repetidas foi realizada para testar: 1) diferenças dentro do grupo para resposta cardiorrespiratória durante exercício graduado e 2) diferenças para parâmetros cardiorrespiratórios entre pacientes de acordo com a CCS. Quando diferenças significativas foram detectadas, post hoc de Tukey foram realizadas. A correlação de Pearson foi realizada para determinar a relação entre a FC no início da resposta de achatamento do pulso de O<sub>2</sub> e a FC relacionada à isquemia miocárdica detectada pelo ecocardiograma de esforço. Valores de  $p \leq 0,05$  foram considerados para significância estatística.

## **4. RESULTADOS**

O fluxo do processo de seleção de pacientes está ilustrado na Figura 1. Dos 80 pacientes que foram contactados quanto à participação, 31 preencheram os critérios de



inclusão. As características clínicas e os medicamentos utilizados na população estudada estão apresentados na Tabela 1. Os pacientes apresentaram idade média de  $61,3 \pm 8,4$  anos e 19 (61,3%) eram do sexo masculino. Dentre os pacientes incluídos, 13 (41,9%) foram classificados como CCS 2, 7 (22,6%) como CCS 3 e 11 (35,5%) como CCS 4. A média de episódios semanais de angina foi de  $11,5 \pm 11,7$  e o uso semanal de sublingual o nitrato foi de  $4,5 \pm 7,46$ .



**Figura 1.** Fluxograma dos pacientes. TCP: teste cardiopulmonar; s: segundos; CCS: classe da sociedade cardiovascular canadense; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM: infarto agudo do miocárdio.

**Tabela 1: Características dos pacientes**

Homens/Mulheres	19/12
Idade (anos)	$61,3 \pm 8,4$
Características antropométricas	
Altura (m)	$1,67 \pm 0,10$
Peso (kg)	$81,4 \pm 14,9$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$29,0 \pm 3,8$
CA (cm)	$101,1 \pm 10,4$
Características hemodinâmicas	
FC repouso (bpm)	$61,2 \pm 5,9$
PAS repouso (mmHg)	$121,2 \pm 16,1$

PAD repouso (mmHg)	74,4 ± 10,2
CCS	
2	13 (41.9)
3	7 (22.6)
4	11 (35.5)
Fatores de risco	
HAS	25 (80.6)
Dislipidemia	30 (96.8)
DM	22 (70.9)
Obesidade	9 (29)
Tabagismo	1 (3.2)
HFDAC	21 (67.7)
IAM	25 (80.6)
Sedentarismo	22 (70.9)
Angina semanal	11,5 ± 11,7
Nitrato semanal	4,5 ± 7,46
Medicações em uso	
BB	31(100)
BCC	28 (90.3)
Clopidogrel	10 (32.2)
Estatina	31 (100)
Acido acetilsalicílico	29 (93.5)
Nitrato	23 (74.2)
Trimetazidina	30 (96.8)
Ivabradina	6 (19.3)
IECAs	15 (48.3)
BRAs	9 (29)
Diurético	14 (45.1)
Antidiabético oral	16 (51.6)
Insulina	7(22.6)

Os valores em médias + DP ou n (%). IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CCS: classe da Sociedade Cardiovascular do Canadense; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; HFDAC: histórico familiar de doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; BB: betabloqueadores; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; IECAs: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina.

Os resultados do TCP dos pacientes estão demonstrados na tabela 2 e na figura 2. Os pacientes demonstraram baixa capacidade cardiorrespiratória ( $VO_2$  pico =  $16,2 \pm 3,8$  mL/kg/min;  $64,9\% \pm 17,4$  do previsto) e OUES de  $1,74 \pm 0,4$  L/min ( $63,9 \pm 14,7\%$  do previsto). Em contrapartida, os pacientes apresentavam capacidade aeróbia normal com  $VO_2$  no LA de  $12,9 \pm 3,0$  mL/kg/min ( $52,2 \pm 12,8\%$  do  $VO_2$  pico previsto) e eficiência ventilatória ( $VE/VCO_2$  Slope =  $29,8 \pm 5,5$ ;  $100,9 \pm 15,7\%$  do previsto) .

Como esperado, os pacientes realizaram TCP submáximo com  $RQ = 1,0 \pm 0,1$  e FC pico de 62% da idade prevista.

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

Em relação à resposta de pulso de  $O_2$ , nossos achados não mostraram diferenças entre LA e pico (Figura 2, painel B,  $P = 0,47$ ). No entanto, para  $\Delta \text{pulso}O_2/\Delta WR$ , os pacientes apresentaram maiores valores de Sa quando comparados com Sb ( $0,14 \pm 0,23$  vs  $0,01 \pm 0,01$  ml.bpm-1. Kg/mm-1;  $P = 0,003$ , respectivamente) (Tabela 2 e figura 2, painel D). Além disso, 77% dos pacientes apresentaram platô precoce ou queda na resposta de pulso de  $O_2$ .

Em relação à  $\Delta FC/\Delta WR$ , nossos resultados mostraram significância estatística em S1 em relação a S2 ( $0,20 \pm 0,12$  vs  $0,06 \pm 0,07$  bpm. Kg/m.m-1;  $p = 0,001$ , respectivamente, Tabela 2). Entretanto, para  $\Delta FC/\Delta VO_2$ , não foram observadas diferenças comparando S1 com os valores de S2 ( $16,6 \pm 8,4$  vs  $11,7 \pm 12,9$ ;  $p = 0,07$ , respectivamente, Tabela 2). É importante notar que durante o TCP os pacientes demonstraram um índice cronotrópico de  $36,0 \pm 15,2\%$ . Além disso, para  $\Delta FC/\Delta WR$ , nossos resultados mostraram um valor negativo de  $-93,6 \pm 7,6\%$ .

Durante o TCP, os pacientes apresentaram uma escala de dor de  $7,0 \pm 1,9$  (Tabela 2).

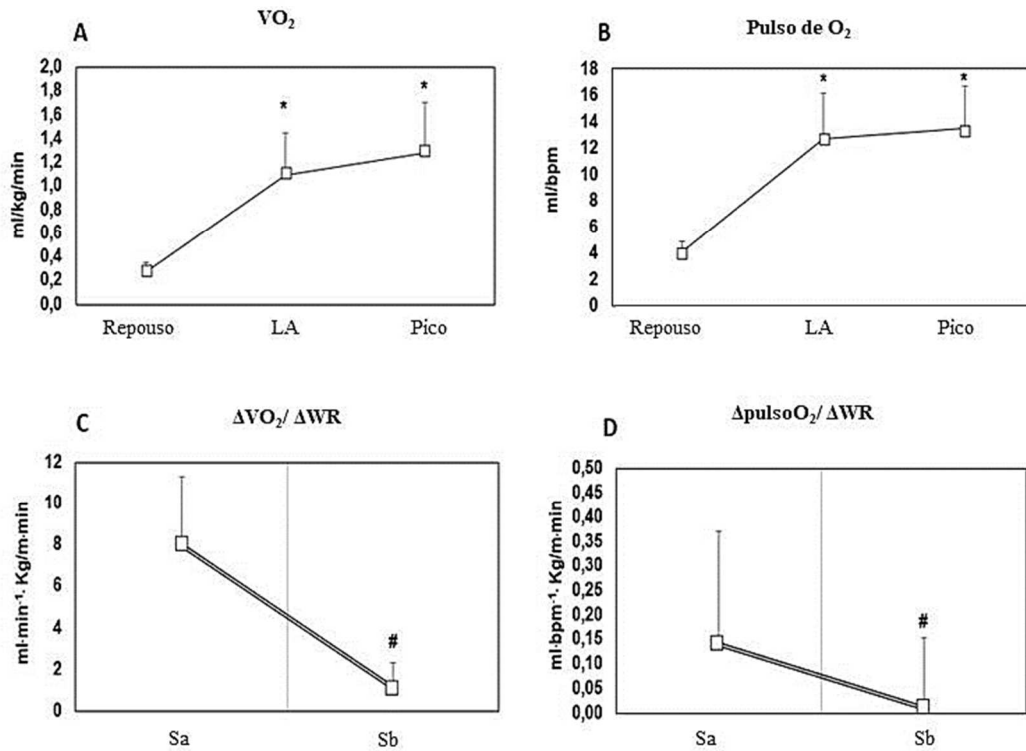
**Tabela 2. Parâmetros do TCP**

<b>VO<sub>2</sub></b>	
Pico (ml/kg/min)	16,2 ± 3,8
Predito (%)	64,9 ± 17,4
Pacientes com platô precoce (%)	80
<b>LA</b>	
VO <sub>2</sub> (ml/kg/min <sup>-1</sup> )	12,9 ± 3,0
Pico VO <sub>2</sub> (%)	79,6 ± 11,7
Pico VO <sub>2</sub> predito (%)	52,2 ± 12,8
<b>Pulso de O<sub>2</sub></b>	

Pico (mL/bpm)	13,2 ± 3,7
Pico corrigido pela FC prevista (mL/bpm)	8,17 ± 2,7
Predito (%)	105,6 ± 24,2
Predito corrigido pela FC prevista (%)	65,4 ± 17,9
% pacientes com platô precoce ou queda	77
OUES	
L/min	1,74 ± 0,40
ml/kg/min	22,3 ± 4,4
Predito (%)	63,9 ± 14,7
VE/VCO <sub>2</sub> <i>slope</i>	
Predito (%)	29,8 ± 5,5 100,9 ± 15,7
Reserva Cronotrópica (%)	
FC pico (bpm)	36,0 ± 15,2
Tempo total de esforço (s)	98,0 ± 16,0
RQ	358,1 ± 128,6 1,0 ± 0,1
Angina	
FC (bpm)	89,3 ± 16,4
Escala de dor (0-10)	7,0 ± 1,9
$\Delta VO_2/\Delta WR$ (ml·m <sup>-1</sup> · Kg/m.m <sup>-1</sup> )	
Sa	8,0 ± 3,3
Sb	1,1 ± 1,2
P	0,001
$\Delta PulsoO_2/\Delta WR$ (ml·bpm <sup>-1</sup> · Kg/m.m <sup>-1</sup> )	
Sa	0,14 ± 0,23
Sb	0,01 ± 0,01
P	0,003
$\Delta FC/\Delta WR$ (bpm· Kg/m.m <sup>-1</sup> )	
S1	0,20 ± 0,12
S2	0,06 ± 0,07
P	0,001
$\Delta FC/\Delta WR$ (%)	-93,6 ± 7,6
$\Delta FC/\Delta VO_2$	
S1	16,6 ± 8,4
S2	11,7 ± 12,9
P	0,07

---

TCP: Teste cardiopulmonar; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; LA: limiar anaeróbio; PulsoO<sub>2</sub>: pulso de oxigênio; FC: frequência cardíaca; OUES: *Slope* da eficiência do consumo de oxigênio; s: segundos; RQ: coeficiente respiratório; ECG: eletrocardiograma.



**Figura 2:** Resposta do VO<sub>2</sub> (painel A); Resposta do pulso de O<sub>2</sub> durante o TCP (painel B); ΔVO<sub>2</sub>/ΔWR slope (painel C); ΔpulsoO<sub>2</sub>/ΔWR (painel D). VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; pulso de O<sub>2</sub>: pulso de oxigênio; LA: limiar anaeróbio; Sa: resposta linear do consumo de oxigênio em função da carga de trabalho; Sb: perda da linearidade ou platô da resposta do consumo de oxigênio em função da carga de trabalho; \* p<0.05 vs. repouso; # p<0.05 vs. Sa.

Os resultados do ecocardiograma de esforço estão demonstrados na tabela 3. Na condição de repouso os pacientes demonstraram FEVE normal ( $56,8 \pm 6,7\%$ ). O escore de contratilidade mostrou um aumento significativo durante o esforço quando comparado ao repouso ( $1,30 \pm 0,26$  vs  $1,49 \pm 0,32$ ;  $p=0,001$ , respectivamente).

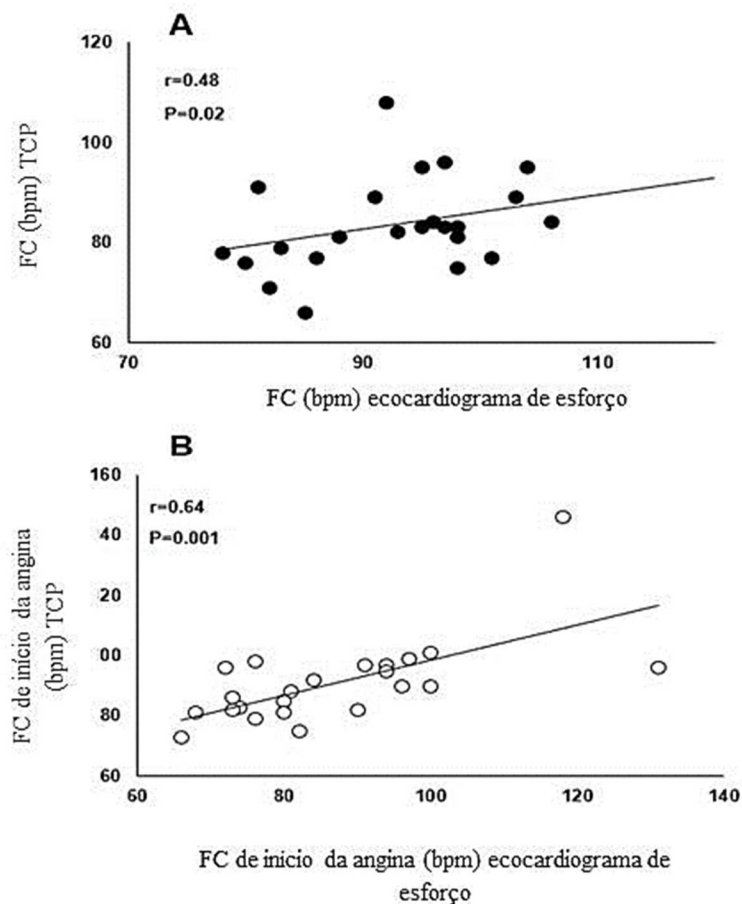
**Tabela 3. Parâmetros do ecocardiograma de esforço**

FEVE (%)	56,8±6,7
Escore	
Repouso	1,30±0,26
Esforço	1,49±0,32
P	0,001
FC (bpm)	
Positivação	92,8±12,4
Pico	98,1±14,1
predito (%)	61,8±9,1
Angina	
FC (bpm)	90,1±14,3

Escala de dor (0-10)	5,68±2,89
Tempo de esforço (s)	
Positivização	225,9±90,6
Total	280,4±111,0

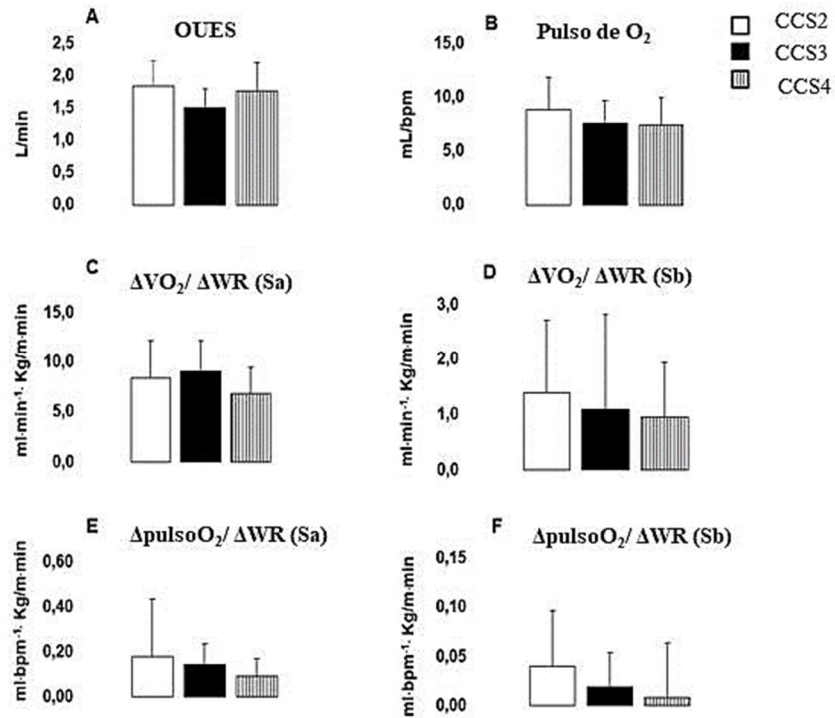
Médias ± DP; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca.

A análise de correlação mostrou uma positiva associação entre a FC de detecção de isquemia miocárdica detectada pelo ecocardiograma de esforço e pelo TCP ( $R = 0,48$ ;  $p = 0,019$ ) (figura 3, painel A). Além disso, foi observada uma correlação positiva entre a FC de angina detectada em ambos os teste de esforço ( $R = 0,64$ ;  $p = 0,001$ ) (figura 3, painel B).



**Figura 3.** Correlação entre FC do platô precoce ou queda da resposta do pulso de oxigênio, detectada pelo TCP, e FC de alterações isquêmicas pela alteração na contratilidade verificada no ecocardiograma de esforço (painel A); e FC de início de angina detectados pelo TCP e ecocardiograma de esforço (painel B). TCP= teste cardiopulmonar; FC= frequência cardíaca.

As variáveis cardiorrespiratórias do TCP, quando comparadas de acordo com a CCS dos pacientes, não mostraram diferenças significativas entre os grupos (Figura 4;  $p>0,05$ ).



**Figura 4.** Resposta cardiorrespiratória em pacientes com angina refratária de acordo com a CCS. OUES: *Slope* da eficiência do consumo de oxigênio; CCS: classificação de angina da sociedade cardiovascular canadense.

## 5. DISCUSSÃO

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

dados não mostraram diferenças na resposta cardiorrespiratória ao comparar pacientes com angina refratária de acordo com a CCS.

Em relação à capacidade física, a principal característica dos pacientes com angina refratária é a baixa tolerância ao exercício, o que acarreta limitação nas atividades diárias e na qualidade de vida<sup>5; 10</sup>. Desta forma, devido à capacidade física limitada, o teste de esforço geralmente não é solicitado para esses pacientes. Nesse cenário, há poucas informações sobre a resposta cardiorrespiratória durante o exercício em pacientes com angina refratária.

O TCP é um método altamente confiável e bem validado para avaliar a capacidade cardiorrespiratória e monitorar a tolerância ao exercício em pacientes com doença cardiovascular<sup>11; 14; 15</sup>. Curiosamente, Baba *et al.*<sup>34</sup> introduziu o OUES, que parece fornecer um índice objetivo para avaliação da reserva de função cardiorrespiratória e não requer um esforço máximo<sup>35</sup>. No presente estudo, nossos resultados demonstraram uma capacidade cardiorrespiratória baixa em pacientes com angina refratária. Especificamente, os pacientes apresentaram OUES correspondente a 63% da idade prevista. Por exemplo, o OUES nos pacientes do nosso estudo foi inferior ao observado em indivíduos saudáveis ( $1,74 \pm 0,40$  vs.  $2,55 \pm 1,01$ )<sup>36</sup>, muito próximo ao observado em pacientes com doença cardiovascular. A esse respeito, Davies *et al.*<sup>17</sup> encontraram um OUES de 1,6 L/min em pacientes com insuficiência cardíaca. No mesmo estudo, os autores concluíram ao longo de nove anos de acompanhamento que OUES foi o preditor de mortalidade mais poderoso do que o  $VO_2$  pico e o  $VE/VCO_2$  slope<sup>17</sup>.

Além disso, Coeckelberghs *et al.*<sup>16</sup> observaram em uma amostra de 1.409 pacientes com DAC, que OUES é um importante preditor de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Embora nosso estudo não tenha sido desenhado para explorar os mecanismos fisiológicos subjacentes ao OUES, podemos sugerir fatores relacionados ao OUES mais baixo observado em pacientes com angina refratária. Conforme demonstrado por estudos anteriores<sup>16; 18; 19; 34; 36</sup>, o OUES é baseado fisiologicamente: em primeiro lugar, a produção de  $CO_2$  (ou seja, derivada do metabolismo muscular aeróbio, bem como a capacidade de tamponamento do pH do bicarbonato plasmático); em segundo lugar, ventilação pulmonar do espaço morto; e, finalmente, a capacidade do sistema cardiovascular para fornecer fluxo sanguíneo ao músculo esquelético, ou seja, débito cardíaco. Curiosamente, nossos resultados sugerem que a menor capacidade cardiorrespiratória observada nesses pacientes parece estar mais relacionada a fatores



centrais do que periféricos. Em relação aos fatores periféricos, os pacientes apresentaram valores de  $\text{VO}_2$  no limiar anaeróbio ventilatório dentro dos limites da normalidade, sugerindo resposta normal ao metabolismo aeróbio durante o exercício. Além disso, nossos dados mostraram resposta ventilatória normal durante o exercício, conforme analisado pelo  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope.

Por outro lado, um achado importante observado em pacientes com angina refratária foi a resposta cardiovascular anormal durante o exercício. Notavelmente, nossos resultados mostraram uma resposta achatada do  $\text{VO}_2$  durante o TCP. Além disso, quando analisamos tanto  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$  quanto  $\Delta\text{pulsoO}_2/\Delta\text{WR}$ , nossos dados apresentaram maiores valores para Sa quando comparados com Sb. Portanto, a partir desses achados, podemos sugerir que essa resposta anormal do  $\text{VO}_2$  observada nesses pacientes pode estar relacionada a anormalidades no volume sistólico (VS). Nesse sentido, o pulso de  $\text{O}_2$ , que é definido pela razão  $\text{VO}_2$  pela FC, é útil como um indicador substituto das mudanças de VS durante o exercício em indivíduos saudáveis<sup>11; 23</sup>. Curiosamente, um achatamento ou diminuição da curva de pulso de  $\text{O}_2$  durante o exercício físico pode estar associado à incapacidade de aumentar o VS aos valores necessários para atender às demandas de oxigênio. Além disso, os pacientes demonstraram baixa capacidade inotrópica durante o exercício, ou seja, pico de pulso de  $\text{O}_2$  corrigido pela FC prevista =  $8,17 \pm 3,8$  mL/bpm,  $65,4 \pm 17,4\%$  do previsto.

Diante do exposto, a questão que se coloca é por que os pacientes com angina refratária tiveram uma resposta inotrópica anormal durante o exercício? Essa questão também está relacionada ao segundo objetivo do presente estudo. Na verdade, sugerimos uma estreita relação entre o início da isquemia miocárdica e a piora da função sistólica do ventrículo esquerdo durante o exercício. Além disso, investigações anteriores mostraram que um atraso na resposta do  $\text{VO}_2$  durante o exercício está relacionado à isquemia ventricular esquerda<sup>20; 21; 23</sup>. Nesse contexto, Belardinelli *et al.*<sup>20</sup> demonstraram que a associação entre a análise do  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$  slope e a curva de pulso de  $\text{O}_2$  demonstrando sensibilidade de 89% para detecção de isquemia miocárdica pelo TCP. Especificamente, os pesquisadores avaliaram pacientes com DAC pelo TCP em cicloergômetro. Eles observaram uma inclinação normal do  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$  desde o início do exercício até um momento correspondente ao início da isquemia miocárdica (ou seja,  $9,4 \pm 0,5$  ml/min/W). Os autores descobriram que, acima desse ponto, a taxa de aumento do  $\text{VO}_2$  em função da taxa de trabalho era mais achatada até o pico do exercício (ou seja,  $3,5 \pm 2,0$  ml/min/W).

No presente estudo, os pacientes apresentaram o mesmo padrão para  $\Delta VO_2/\Delta WR$  slope. Por exemplo, a inclinação do  $\Delta VO_2/\Delta WR$  (Sa) normal foi maior do que a resposta de achatamento (Sb) ( $8,0 \pm 3,3$  vs.  $1,1 \pm 1,2$  ml.m<sup>-1</sup>.Kg/m.m<sup>-1</sup>, respectivamente). Além disso, nossos resultados também mostraram durante o TCP que 80% dos pacientes apresentaram uma resposta achatada do VO<sub>2</sub>. Vale ressaltar que nosso estudo analisou a resposta cardiorrespiratória pelo TCP em protocolo de caminhada em esteira. Considerando a esteira como uma condutora em movimento com um grau variável de inclinação, a taxa de trabalho foi calculada com base no peso corporal do paciente, velocidade e distância vertical durante a caminhada até a inclinação (ou seja, seno do ângulo da esteira). Além disso, durante o protocolo de caminhada, a carga de trabalho foi aumentada em 1 MET por minuto com a finalidade de aumento linear do VO<sub>2</sub> durante o TCP.

O achatamento do pulso de O<sub>2</sub> induzido pela isquemia miocárdica pode criar um mecanismo compensatório ao aumentar imediatamente a FC para manter o débito cardíaco e, dessa forma, as demandas adequadas de oxigênio durante o esforço<sup>23; 37</sup>.

Durante o exercício físico, o aumento da FC é modulado pela retirada do tônus vagal, um aumento do fluxo simpático e a sensibilidade do nó sinoatrial às catecolaminas<sup>31; 37</sup>. Curiosamente, quando a taxa de trabalho do exercício está além do LA, há um aumento na atividade do sistema nervoso simpático e nos níveis de catecolaminas plasmáticas<sup>38</sup>. A este respeito, estudos anteriores demonstraram que um aumento na inclinação  $\Delta FC/\Delta WR$  após o LA está associado à doença cardíaca aterosclerótica em indivíduos saudáveis<sup>34</sup>. Diferente desses achados, nosso estudo demonstrou uma resposta atenuada da FC após o LA (S1 =  $0,20 \pm 0,12$  vs S2 =  $0,06 \pm 0,07$  bpm.Kg/m.m<sup>-1</sup>). Na verdade, nossos dados indicam resposta cronotrópica reduzida durante o exercício, sugerindo uma incompetência cronotrópica. Por exemplo, estudos anteriores observaram que a incompetência cronotrópica foi relacionada a anormalidades de perfusão miocárdica analisada por teste de estresse com imagem de tálio<sup>39</sup>. No mesmo contexto, Lauer e colaboradores<sup>39</sup> observaram em uma coorte de pacientes consecutivos, encaminhados para ecocardiograma de esforço, uma forte associação entre incompetência cronotrópica e achados ecocardiográficos de isquemia miocárdica.

É importante ressaltar que em nosso estudo os pacientes estavam recebendo terapia com BB. A literatura possui evidências sólidas, de que o uso de betabloqueadores pode atenuar o aumento da FC induzida pelo exercício<sup>37</sup>. Nesse

sentido, investigações anteriores<sup>40; 41</sup> sugeriram um critério de incompetência cronotrópica diferente para pacientes com doenças cardíacas em uso de medicamentos BB<sup>40</sup>. Por exemplo, Khan et al.<sup>41</sup> propôs um valor de <62% para reserva cronotrópica em pacientes em uso de BB. Na presente investigação, os pacientes com angina refratária apresentaram baixa reserva cronotrópica (ou seja,  $36,0 \pm 15,2\%$ ). Diante do exposto, parece razoável especular que os pacientes com angina refratária apresentaram uma incompetência cronotrópica durante o exercício.

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

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

Já em relação as limitações deste estudo podemos destacar, em primeiro lugar, que este estudo é descritivo e correlacional e, portanto, não nos permite ser conclusivo quanto aos mecanismos fisiológicos propostos; e em segundo lugar, os pacientes foram submetidos a diferentes tipos de ergômetros (ou seja, esteira e cicloergômetro) durante o TCP e o ecocardiograma de esforço, respectivamente. No entanto, estudos anteriores demonstraram em pacientes com doença crônica resposta semelhante para parâmetros cardiorrespiratórios entre as duas modalidades de teste de exercício<sup>42</sup>. Além disso, nossos resultados mostraram valores semelhantes para a FC no pico do exercício em ambos os testes de esforço.

## 5.1. Perspectivas clínicas

Nosso estudo indica que o TCP pode ser usado como ferramenta diagnóstica para avaliação da capacidade cardiorrespiratória e da resposta cardiovascular durante o exercício em pacientes com angina refratária. Nossos resultados sugerem: 1) que OUES pode ser usado como um índice para avaliação da capacidade funcional em pacientes com angina refratária; 2) um achatamento abrupto de  $\Delta VO_2/\Delta WR$  e resposta anormal de pulso de  $O_2$  durante o exercício estão associados ao início de isquemia miocárdica em pacientes com angina refratária. Notavelmente, estudos anteriores na tentativa de usar apenas o pulso de  $O_2$  sem  $\Delta VO_2/\Delta WR$  mostraram-se menos úteis na investigação de angina em pacientes com carga isquêmica menor<sup>24</sup>; e 3) O TCP em esteira com protocolo de caminhada foi eficaz na detecção de resposta cardiovascular anormal em pacientes com angina refratária.

## 6. CONCLUSÃO

Pacientes com angina refratária demonstraram baixa capacidade cardiorrespiratória medida pelo OUES. Além disso, nossos achados mostraram boa sensibilidade do TCP para detectar resposta cardiovascular anormal em pacientes com angina refratária; e uma relação significativa foi observada entre a resposta achatada do pulso de  $O_2$  durante o TCP e as alterações contráteis detectadas pelo ecocardiograma de esforço. No entanto, nossos resultados não demonstraram diferenças na resposta cardiorrespiratória ao comparar pacientes com angina refratária de acordo com o CCS.

## 7. REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> ONISHI, T. et al. Effects of phase III cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events in elderly patients with stable coronary artery disease. **Circ J**, v. 74, n. 4, p. 709-14, Apr 2010. ISSN 1347-4820.
- <sup>2</sup> PSALTIS, P. J.; SIMARI, R. D. Cell therapy for refractory angina: time for more ACTION. **Stem Cell Res Ther**, v. 2, n. 6, p. 43, Nov 2011. ISSN 1757-6512.
- <sup>3</sup> TOWNSEND, N. et al. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. **Eur Heart J**, v. 36, n. 40, p. 2696-705, Oct 2015. ISSN 1522-9645.

- 4 ALLEN, K. B. et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. **N Engl J Med**, v. 341, n. 14, p. 1029-36, Sep 1999. ISSN 0028-4793.
- 5 DEJONGSTE, M. J.; TIO, R. A.; FOREMAN, R. D. Chronic therapeutically refractory angina pectoris. **Heart**, v. 90, n. 2, p. 225-30, Feb 2004. ISSN 1468-201X.
- 6 DE VRIES, J.; DEJONGSTE, M. J.; TIO, R. A. An open label, single-centre, randomized trial of spinal cord stimulation vs. percutaneous myocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris: the SPiRiT trial. **Eur Heart J**, v. 27, n. 13, p. 1631-2; author reply 1632, Jul 2006. ISSN 0195-668X.
- 7 JOLICŒUR, E. M. et al. A phase II, sham-controlled, double-blinded study testing the safety and efficacy of the coronary sinus reducer in patients with refractory angina: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 14, p. 46, Feb 2013. ISSN 1745-6215.
- 8 SCHMID, J. P. et al. Cardiac shock wave therapy for chronic refractory angina pectoris. A prospective placebo-controlled randomized trial. **Cardiovasc Ther**, v. 31, n. 3, p. e1-6, Jun 2013. ISSN 1755-5922.
- 9 POVSIC, T. J. et al. Predictors of long-term clinical endpoints in patients with refractory angina. **J Am Heart Assoc**, v. 4, n. 2, Jan 2015. ISSN 2047-9980.
- 10 ASBURY, E. A. et al. Cardiac rehabilitation to improve physical functioning in refractory angina: a pilot study. **Cardiology**, v. 122, n. 3, p. 170-7, 2012. ISSN 1421-9751.
- 11 GUAZZI, M. et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. **Circulation**, v. 126, n. 18, p. 2261-74, Oct 2012. ISSN 1524-4539.
- 12 \_\_\_\_\_. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? **J Am Coll Cardiol**, v. 70, n. 13, p. 1618-1636, Sep 2017. ISSN 1558-3597.
- 13 MYERS, J. et al. Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. **Circ Heart Fail**, v. 6, n. 2, p. 211-8, Mar 2013. ISSN 1941-3297.
- 14 MARINO, P. **Quando o Teste Cardiopulmonar de Exercício faz a Diferença?** *Derc*. Rio de Janeiro. 22: 46-49 p. 2016.
- 15 GUAZZI, M. et al. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. **Eur Heart J**, May 2016. ISSN 1522-9645.

- 16 COECKELBERGHS, E. et al. Prognostic value of the oxygen uptake efficiency slope and other exercise variables in patients with coronary artery disease. **Eur J Prev Cardiol**, v. 23, n. 3, p. 237-44, Feb 2016. ISSN 2047-4881.
- 17 DAVIES, L. C. et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. **Eur Heart J**, v. 27, n. 6, p. 684-90, Mar 2006. ISSN 0195-668X.
- 18 HOLLENBERG, M.; TAGER, I. B. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. **J Am Coll Cardiol**, v. 36, n. 1, p. 194-201, Jul 2000. ISSN 0735-1097.
- 19 TANG, Y. et al. Oxygen Uptake Efficiency Slope Predicts Poor Outcome in Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. **J Am Heart Assoc**, v. 6, n. 7, Jun 2017. ISSN 2047-9980.
- 20 BELARDINELLI, R. et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. **Eur Heart J**, v. 24, n. 14, p. 1304-13, Jul 2003. ISSN 0195-668X.
- 21 \_\_\_\_\_. Cardiopulmonary exercise testing is more accurate than ECG-stress testing in diagnosing myocardial ischemia in subjects with chest pain. **Int J Cardiol**, v. 174, n. 2, p. 337-42, Jun 2014. ISSN 1874-1754.
- 22 CHAUDHRY, S. et al. Exercise-induced myocardial ischemia detected by cardiopulmonary exercise testing. **Am J Cardiol**, v. 103, n. 5, p. 615-9, Mar 2009. ISSN 1879-1913.
- 23 VAN DE SANDE, D. A. J. P. et al. O<sub>2</sub> Pulse Patterns in Male Master Athletes with Normal and Abnormal Exercise Tests. **Med Sci Sports Exerc**, v. 51, n. 1, p. 12-18, 01 2019. ISSN 1530-0315.
- 24 MUNHOZ, E. C. et al. Flattening of oxygen pulse during exercise may detect extensive myocardial ischemia. **Med Sci Sports Exerc**, v. 39, n. 8, p. 1221-6, Aug 2007. ISSN 0195-9131.
- 25 CESAR, L. A. et al. Guideline for stable coronary artery disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 103, n. 2 Suppl 2, p. 1-56, Aug 2014. ISSN 1678-4170.
- 26 PASCUAL, I.; MORIS, C.; AVANZAS, P. Beta-Blockers and Calcium Channel Blockers: First Line Agents. **Cardiovasc Drugs Ther**, v. 30, n. 4, p. 357-365, Aug 2016. ISSN 1573-7241.
- 27 MENEGHELO, R. E. A. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 95, n. 5, p. 1-26, 2010.
- 28 NEGRÃO, C. E.; BARRETO, A. C. P. **Cardiologia do Exercício Do atleta ao cardiopata**. 3ª. Barueri: 2010.

- 29 PRADO, D. M. et al. Effect of exercise training on ventilatory efficiency in patients with heart disease: a review. **Braz J Med Biol Res**, v. 49, n. 7, Jun 2016. ISSN 1414-431X.
- 30 KLEBER, F. X. et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. **Circulation**, v. 101, n. 24, p. 2803-9, Jun 2000. ISSN 1524-4539.
- 31 MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Exercise Physiology - Nutrition, Energy, and Human Performance**. 7<sup>a</sup>. Philadelphia: 2010.
- 32 GARDIN, J. M. et al. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 15, n. 3, p. 275-90, Mar 2002. ISSN 0894-7317.
- 33 SCHILLER, N. B. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 2, n. 5, p. 358-67, 1989 Sep-Oct 1989. ISSN 0894-7317.
- 34 BABA, R. et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. **J Am Coll Cardiol**, v. 28, n. 6, p. 1567-72, Nov 1996. ISSN 0735-1097.
- 35 BUYS, R. et al. The oxygen uptake efficiency slope in 1411 Caucasian healthy men and women aged 20-60 years: reference values. **Eur J Prev Cardiol**, v. 22, n. 3, p. 356-63, Mar 2015. ISSN 2047-4881.
- 36 SUN, X. G.; HANSEN, J. E.; STRINGER, W. W. Oxygen uptake efficiency plateau: physiology and reference values. **Eur J Appl Physiol**, v. 112, n. 3, p. 919-28, Mar 2012. ISSN 1439-6327.
- 37 YOSHIDA, S. et al. Importance of compensatory heart rate increase during myocardial ischemia to preserve appropriate oxygen kinetics. **J Cardiol**, v. 70, n. 3, p. 250-254, Sep 2017. ISSN 1876-4738.
- 38 PEINADO, A. B. et al. Responses to increasing exercise upon reaching the anaerobic threshold, and their control by the central nervous system. **BMC Sports Sci Med Rehabil**, v. 6, p. 17, 2014. ISSN 2052-1847.
- 39 LAUER, M. S. et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. **JAMA**, v. 281, n. 6, p. 524-9, Feb 1999. ISSN 0098-7484.
- 40 DOBRE, D. et al. Association between resting heart rate, chronotropic index, and long-term outcomes in patients with heart failure receiving  $\beta$ -blocker

therapy: data from the HF-ACTION trial. **Eur Heart J**, v. 34, n. 29, p. 2271-80, Aug 2013. ISSN 1522-9645.

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



## 8. ANEXO

### 8.1. Anexo 1

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

#### 2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

---

#### DADOS SOBRE A PESQUISA

##### 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Reabilitação cardíaca em pacientes portadores de angina refratária

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Luis Henrique Wolff Gowdak**

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 72.627

UNIDADE DO HCFMUSP: Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular

PESQUISADOR EXECUTANTE: Luciana D.N. Janot de Matos

CARGO FUNÇÃO: Médica Pesquisadora Colaboradora

Inscrição conselho regional Nº 82.386

##### 2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

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

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

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

### **1-Apresentação do estudo e objetivos:**

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

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

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

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

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

## 3 – Quais os riscos e os desconfortos?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-----

Assinatura do paciente/representante legal Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

-----

Assinatura da testemunha Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

*(Somente para o responsável do projeto)*

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

## Ficha de avaliação

Nome: ASSUMPCÃO, Camila Regina Alves de

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

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

Aprovada em:

### Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_