

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA

CAMILA PAIXÃO JORDÃO

Efeito do treinamento físico sobre a função endotelial de  
pacientes com angina refratária

Versão Original

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

Área de Concentração: Educação e Saúde do  
programa de Ciências Médicas

Orientadora: Dra. Luciana Diniz Nagem Janot de  
Matos

São Paulo  
2022

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA

CAMILA PAIXÃO JORDÃO

Efeito do treinamento físico sobre a função endotelial de  
pacientes com angina refratária

Versão Original

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

Área de Concentração: Educação e Saúde do  
programa de Ciências Médicas

Orientadora: Dra. Luciana Diniz Nagem Janot de  
Matos

São Paulo  
2022

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Jordão, Camila Paixão

Efeito do treinamento físico sobre a função  
endotelial de pacientes com angina refratária /  
Camila Paixão Jordão. -- São Paulo, 2022.

Tese (doutorado) -- 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.Exercício físico 2.Angina  
refratária 3.Função endotelial 4.Doença arterial  
coronariana 5.Vascular 6.Microcirculação

USP/FM/DBD-177/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

*À minha família;  
Mãe, Pai, Irmãos, Tios, Primos e Sobrinhos.*

*Ao meu marido,  
por seu apoio incondicional.*

*Ao meu filho, André Luís,  
por me mostrar que a vida é muito mais do que imaginamos.*

*Às minhas amigas, Luciana Oliveira Cascaes Dourado e Luciana Diniz  
Nagem Janot de Matos, pela confiança.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por me guiarem despidos de preconceito.

Ao meu marido por me apoiar em todas as minhas loucuras e me dar o alicerce que sempre precisei, me acalmando nos momentos de desespero e fúria quando algo dava errado, também, pela cumplicidade e empatia.

Ao meu filho, que mesmo inocente, sem saber quanta grandiosidade é este momento, me ajuda oferecendo calma e tranquilidade para eu ir adiante.

Minhas irmãs, tias, primos e sobrinhos por me encorajar e valorizar as minhas conquistas.

Minha orientadora Luciana Diniz Nagem Janot de Matos que foi uma amiga e me ensinou muito mais do que o resultou esta tese, presenteou-me com sua sinceridade, honestidade, confiança e carinho.

Minha amiga Luciana Oliveira Cascaes Dourado, uma amizade construída durante esses anos pregressos que compõe uma pureza sem tamanho, me ajudou incondicionalmente com muita compreensão em todos os momentos que precisei.

Agradeço a todos os pacientes que participaram deste trabalho, aos que não estão mais conosco e aos que ainda sofrem dessa doença, que me ajudaram com muito carinho e amor.

Aos meus colegas do Instituto do Coração, onde tive a oportunidade de viver a mais pura ciência brasileira. Esses colegas que compreenderam minha ausência e que pudemos crescer juntos, acumulando conhecimento e disseminando a melhor informação possível a respeito do tema.

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

## RESUMO

JORDÃO, Camila Paixão. Efeito do treinamento físico sobre a função endotelial de pacientes com angina refratária. Tese (Doutorado em ciências médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022

A angina refratária (AR) é uma condição crônica da doença arterial coronariana (DAC) caracterizada clinicamente por insuficiência coronariana e angina persistente, apesar da terapia médica ideal. A DAC é caracterizada por disfunção endotelial sistêmica. A função endotelial periférica medida pela técnica de vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) é considerada um importante marcador pré-clínico de doença aterosclerótica e um marcador prognóstico em pacientes com DAC. Em relação ao tratamento, o treinamento físico é um importante estímulo para a melhora da função endotelial em pacientes com DAC. No entanto, os efeitos do treinamento físico na função endotelial em pacientes com AR são desconhecidos. Além disso, os pacientes com AR são limitados pela dor, o que se torna um desafio a prescrição de exercícios. Neste estudo, objetivamos verificar os efeitos do treinamento físico combinado na função endotelial em pacientes com AR. Trata-se de um estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, envolvendo pacientes com angina limitante (classe II a IV da Canadian Cardiovascular Society), com idade entre 45 e 75 anos e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) > 45%. Após a inclusão os pacientes foram randomizados para treinamento físico combinado (TF) ou grupo tratamento clínico (TC). Análise laboratorial, teste cardiopulmonar (TCP) e protocolo de VMF na arterial braquial foram realizados na inclusão e após 36 sessões de treinamento físico combinado ou 3 meses de manutenção do tratamento clínico. A ecocardiografia de esforço foi realizada para verificar isquemia antes do início do protocolo de treinamento físico, o qual compreendeu sessões de 60 minutos, 3 vezes por semana, incluindo 40 minutos de exercício aeróbico até a frequência cardíaca do limiar anginoso no TCP, 15 minutos de treinamento resistido, e 5 minutos de alongamento. 38 pacientes com AR foram incluídos (idade média  $60 \pm 9$  anos, 22 homens); 21 foram randomizados para o grupo TF e 17 para o grupo TC. Não houve diferenças entre os grupos antes do treinamento físico combinado ou do período de tratamento clínico em nenhuma variável, o que mostra homogeneidade entre os grupos. Após o período de intervenção, não houve diferença na VMF. No entanto, observamos uma diminuição na hemoglobina glicada (TFpré vs. TFpós,  $p = 0,004$ ; interação,  $p < 0,001$ ) e pressão arterial sistólica (TFpré vs. TFpós,  $p = 0,05$ ; interação,  $p = 0,001$ ), aumento do tempo de exercício em TCPE ( $p < 0,05$ , TFpré vs. TFpós; interação,  $p < 0,05$ ) no grupo TF em relação ao seu par pré-intervenção. Não foi observada correlação entre tempo de exercício no TCP ou no fluxo sanguíneo médio (microcirculação) e VMF, ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,19$  e  $r = 0,37$ ,  $p = 0,15$ ). Em conclusão, o treinamento físico no limiar anginoso não melhorou a função endotelial em pacientes com AR, apesar de melhorar importantes parâmetros clínicos nesses pacientes.

Palavras-chave: Exercício físico. Angina refratária. Função endotelial. Doença arterial coronariana. Vascular. Microcirculação

## ABSTRACT

JORDAO, C.P. Effects of exercise training on endothelial function in angina refractory patients. Tese (Doutorado em ciências médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022

Refractory angina (RA) is a chronic condition of coronary artery disease (CAD) clinically characterized by coronary insufficiency and persistent angina despite optimal medical therapy. CAD is characterized by systemic endothelial dysfunction. Endothelial peripheral function measured by flow mediated dilation (FMD) is considered an important preclinical marker of atherosclerotic disease and a prognostic marker in CAD patients. Regarding treatment, exercise training (ET) is a stimulus that improves endothelial function in CAD patients. However, ET effects on endothelial function in RA patients is unknown. Moreover, RA patients are limited by pain, which becomes a challenge for exercise prescription. In this study, we aimed to verify effects of ET on endothelial function in RA patients. This is a prospective, single-center, randomized study, involving patients with limiting angina (Canadian Cardiovascular Society class II to IV), aged 45 to 75 years and left ventricular ejection fraction (LVEF) > 45%. Patients were randomized to either exercise training (ET) or the sedentary group (S). Laboratory analysis, cardiopulmonary exercise test (CPET), and FMD (brachial artery) protocol were implemented at inclusion and after 12 weeks (36 sessions). Exercise stress echocardiography (ESE) was performed to verify ischemia before the ET protocol began, which comprised 60-minute sessions 3 times a week, including 40 minutes of aerobic exercise to the anginal threshold heart rate on the CPET, 15 minutes of resistance training, and 5 minutes of stretching. Thirty-eight patients with RA were included (mean age  $60 \pm 9$  year, 22 men); 21 were randomized to the ET group and 17 to the S group. No differences existed between groups before ET or sedentary period in any variables, which shows homogeneity between groups. After intervention, there was no difference in FMD. However, we observed a greater decrease in glycated hemoglobin (ETpre than ETpost,  $p = 0.004$ ; interaction,  $p < 0.001$ ) and systolic blood pressure (ETpre vs. ETpost,  $p = 0.05$ ; interaction,  $p = 0.001$ ), increased exercise time on CPET ( $p = 0.002$ , ETpre vs. ETpost; interaction,  $p = 0.01$ ). No correlation was observed between exercise time on CPET and FMD or mean blood flow, which denotes microcirculation ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.19$  and  $r = 0.37$ ,  $p = 0.15$ ). In conclusion, ET on anginal threshold did not improve endothelial function in RA patients, despite important clinically improved parameters in RA quality of life.

Keywords: Exercise. Refractory angina. Endothelial function. Coronary arterial disease. Vascular. Microcirculation.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Classe funcional da angina.....	15
Figura 2 -	Foto de paciente realizando o ecocardiograma de esforço em bicicleta ergométrica.....	33
Figura 3 -	Foto de paciente realizando o teste ergoespirométrico em esteira ergométrica.....	35
Figura 4 -	Sequência experimental do protocolo de vasodilatação mediada pelo fluxo (vasodilatação dependente do endotélio).....	37
Figura 5 -	Sequência experimental do protocolo de vasodilatação mediada pelo nitrato (vasodilatação independente do endotélio).....	37
Figura 6 -	Protocolo Experimental.....	39
Figura 7 -	Fluxograma dos pacientes contatados.....	41
Figura 8 -	Características da intensidade do treino aeróbio.....	46
Figura 9 -	Intensidade do treino aeróbio.....	47
Figura 10 -	Tempo total de esforço no teste cardiopulmonar.....	51
Figura 11 -	Correlação entre vasodilatação mediada pelo fluxo e tempo total de esforço no teste cardiopulmonar.....	51
Figura 12 -	Correlação entre média do fluxo braquial e tempo total de esforço no teste cardiopulmonar.....	52



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes com angina refratária pré-intervenção.....	42
Tabela 2 - Variáveis da função vascular pela técnica da vasodilatação mediada pelo fluxo dos pacientes com angina refratária pré-intervenção.....	44
Tabela 3 - Características do treinamento aeróbio.....	45
Tabela 4 - Função vascular pré e pós-intervenção.....	48
Tabela 5 - Classe funcional na avaliação pós-intervenção.....	49
Tabela 6 - Características dos pacientes com angina refratária pré e pós-intervenção.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Angina refratária
ASC	Área sobre a curva
BPM	Batimentos por minuto
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
C5	Cervical 5
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CDI	Cardioversor desfibrilador implantável
CF	Capacidade funcional
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
DAC	Doença arterial coronariana
DP	Desvio padrão
E	Esforço
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECO	Ecocardiograma
EEG	Equação de estimação generalizada
FB	Fluxo Basal
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
HbA1C	Hemoglobina glicosilada
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IMC	Índice de massa corpórea
LA	Limiar anaeróbico
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
Máx.	Máximo
MFB	Média do fluxo braquial
Min.	Mínimo
n	número
O <sub>2</sub>	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Ponto de compensação respiratória
PeTCO <sub>2</sub>	Pressão final expirada de oxigênio
PeTO <sub>2</sub>	Pressão final expirada de dióxido de carbono
QR	Quociente respiratório
R	Repouso
SR	<i>Shear Rate</i>
T2	Torácica 2
T6	Torácica 6
T8	Torácica 8
TC	Taxa de cisalhamento
TCP	Teste cardiopulmonar
TF	Treinamento físico

TTE	Tempo total de esforço
VE	Ventilação
VMF	Vasodilatação mediada pelo fluxo
VMN	Vasodilatação mediada pelo nitrato
VO2	Consumo de oxigênio

## SUMÁRIO

<b>1.0</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2.0</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
<b>2.1</b>	<b>Características e classificação dos pacientes com angina refratária</b> .....	15
<b>2.2</b>	<b>Tratamentos não farmacológicos na angina refratária</b> .....	17
2.2.1	<i>Terapia de revascularização transmiocárdica a laser</i> .....	17
2.2.2	<i>Contrapulsção externa aumentada</i> .....	18
2.2.3	<i>Revascularização miocárdica extracorpórea por ondas de choque de baixa energia</i> .....	18
2.2.4	<i>Terapias angiogênicas de transferência de vetores e com células tronco</i> .....	19
2.2.5	<i>Redução do seio coronário</i> .....	19
2.2.6	<i>Simpatectomia transtorácica</i> .....	20
2.2.7	<i>Estimulação elétrica- nervosa transcutânea</i> .....	20
2.2.8	<i>Estimulação da medula espinhal</i> .....	20
<b>2.3</b>	<b>Treinamento Físico e função endotelial em pacientes com angina refratária</b> .....	21
<b>2.4</b>	<b>Avaliação da função endotelial pela técnica de vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF)</b> .....	23
<b>3.0</b>	<b>JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE</b> .....	27
<b>4.0</b>	<b>OBJETIVO GERAL</b> .....	28
<b>4.1</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	28
<b>5.0</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	29
<b>5.1</b>	<b>Desenho do estudo e população</b> .....	29
<b>5.2</b>	<b>Critérios de inclusão</b> .....	29
<b>5.3</b>	<b>Critérios de exclusão</b> .....	29
<b>5.4</b>	<b>Randomização</b> .....	30
<b>5.5</b>	<b>Avaliação clínica</b> .....	31
<b>5.6</b>	<b>Ecocardiograma bidimensional com doppler colorido em repouso e sob estresse físico em bicicleta</b> .....	31
<b>5.7</b>	<b>Exames laboratoriais</b> .....	33
<b>5.8</b>	<b>Teste cardiopulmonar</b> .....	33

5.8.1	<i>Determinação dos limiares metabólicos.....</i>	35
<b>5.9</b>	<b>Avaliação da função vascular (função endotelial dependente e independente), padrão de fluxo na artéria braquial e microcirculação).....</b>	<b>36</b>
5.9.1	<i>Vasodilatação dependente do endotélio.....</i>	36
5.9.2	<i>Vasodilatação independente do endotélio.....</i>	37
<b>5.10</b>	<b>Protocolo de treinamento físico combinado.....</b>	<b>38</b>
<b>5.11</b>	<b>Análise estatística.....</b>	<b>39</b>
<b>6.0</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>41</b>
6.1	<b>Características dos pacientes com angina refratária pré-intervenção.....</b>	<b>41</b>
6.2	<b>Características do protocolo de treinamento físico combinado.....</b>	<b>45</b>
6.3	<b>Resultados pré e pós-intervenção.....</b>	<b>47</b>
<b>7.0</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>53</b>
<b>8.0</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>56</b>
<b>9.0</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>57</b>
<b>10.0</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>66</b>
10.1	<b>Anexo A.....</b>	<b>66</b>

## 1.0 INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) é, ainda, a doença crônica com maior mortalidade no Brasil e no mundo, a qual representa aproximadamente 30% das mortes no território brasileiro (MANSUR; FAVARATO, 2012; ROTH et al., 2015; TSAO et al., 2022). Devido aos enormes avanços terapêuticos conquistados, e que possibilitaram importante queda mundial na mortalidade (KNUUTI et al., 2020; MORAN et al., 2014), observou-se um crescimento da dessa doença crônica, o que propicia o aumento de uma subpopulação especial de pacientes com angina refratária (AR), devido à maior incidência de DAC avançada e ao aumento da idade da população (KNUUTI et al., 2020).

A AR é uma condição crônica de DAC caracterizada clinicamente por angina limitante persistente, apesar da terapia médica ideal no cenário de insuficiência coronariana. Pacientes com AR apresentam baixa tolerância ao esforço, com impacto significativo nas atividades diárias, capacidade física e qualidade de vida (CHENG et al., 2016). A incidência de AR varia de 5 a 10% dos pacientes com DAC (MANNHEIMER et al., 2002). Além disso, a AR afeta 2% dos pacientes com angina pectoris estável que realizam cineangiocoronariográfica (ANDRÉLL et al., 2011).

A disfunção endotelial é a alteração vascular mais precoce no processo aterosclerótico (REDDY et al., 1994; ROSS, 1999). A DAC aterosclerótica é caracterizada por disfunção endotelial sistêmica, acometendo simultaneamente as artérias coronárias e as periféricas (ANDERSON et al., 1995; TAKASE et al., 2005; TAKASE et al., 1998). Portanto, é plausível afirmar que a melhora da função endotelial periférica está relacionada à melhora da função endotelial coronariana. A função endotelial periférica medida pela técnica de vasodilatação mediada por fluxo (VMF) é um importante marcador pré-clínico de doença aterosclerótica, um marcador prognóstico em pacientes com DAC e um preditor independente de eventos cardiovasculares recorrentes (CARERI et al., 2013; LERMAN; ZEIHNER, 2005; MARUHASHI et al., 2018).

Entre os tratamentos não farmacológicos para melhorar a função endotelial, o treinamento físico tem grande destaque, principalmente em pacientes com DAC (DIBBEN et al., 2021). No entanto, o efeito do treinamento físico na função endotelial em uma população especial e crescente de pacientes com

AR ainda é desconhecido. Além disso, os pacientes com AR são limitados pela dor (DAVIES et al., 2021), tornando a prescrição do exercício um desafio. Neste estudo, objetivamos verificar os efeitos do treinamento físico combinado na função endotelial em pacientes com AR e consideramos que o treinamento físico irá melhorar a função endotelial nesses pacientes.

## 2.0 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Características e classificação dos pacientes com angina refratária

A angina é um típico sintoma clínico de isquemia miocárdica, geralmente caracterizado como dor localizada no peito, próxima ao esterno, mas que pode ser sentida em qualquer lugar desde o epigástrico ao maxilar inferior, entre as omoplatas ou em qualquer braço. O desconforto é frequentemente descrito como uma pressão, aperto ou peso, às vezes, estrangulando, constringindo ou queimando (SILVERMAN, 1987). A duração do desconforto é breve (não mais que 10 minutos), porém não dura segundos. Uma importante característica da angina é a sua relação com o esforço físico, os sintomas classicamente aparecem ou se tornam mais severos com sua progressão, como caminhar em uma subida ou em temperaturas baixas, e logo cessam quando essa prática é interrompida ou diminuída. Exacerbações dos sintomas após uma refeição também é característica comum da angina (DAVIES et al., 2021; KNUUTI et al., 2020). A Classificação da Sociedade Cardiovascular Canadense é amplamente utilizada como sistema de categorização da angina, em que considera o limiar ou a intensidade do sintoma de acordo com as atividades físicas diárias (CAMPEAU, 1976; MCGILLION et al., 2012), ajudando, desta forma, no diagnóstico e na verificação da efetividade de um tratamento. A figura 1 exemplifica essa classificação.

Figura 1 - Classe funcional da angina

- 
- |     |   |
|-----|---|
| I   | Habituais atividades físicas diárias não causam angina, como caminhar e subir escadas. Angina somente com esforço intenso ou prolongado.  |
| II  | Pouca limitação para atividades físicas diárias. Caminhar em subidas ou subir escada rapidamente, caminhar ou subir escada após uma refeição, no frio, contra o vento ou angina em condições de estresse emocional. Angina em moderados esforços. |
| III | Grande limitação para atividades físicas diárias. Caminhar de um a dois quarteirões no plano e subir um lance de escadas em condições normais.  |
| IV  | Limitação para realizar qualquer atividade diária sem angina. Pode apresentar angina em repouso.  |
- 

Fonte: Adaptado de Campeau (1976).

Convencionalmente, o tratamento medicamentoso da angina é baseado em drogas de primeira linha, como betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio (reduzem o débito cardíaco) e antianginosos de segunda linha, como



nitratos de longa duração, os quais atuam na vasodilatação arterial coronária, e ivabradina, nicorandil ou trimetazidona, que são agentes de ação distintas, atuando na redução da frequência cardíaca, canais de cálcio e metabolismo cardíaco, respectivamente. Além do tratamento medicamentoso, a intervenção coronária percutânea (angioplastia) e/ou a revascularização do miocárdio fazem parte do tratamento invasivo e não medicamentoso (AMBROSIO et al., 2016).

Apesar de todas as possibilidades terapêuticas existentes, uma parcela não desprezível de pacientes persiste com os sintomas. Eles se mantêm sintomáticos apesar do tratamento, otimização medicamentosa, ou são inelegíveis aos tratamentos não medicamentosos invasivos, persistindo a angina por mais de 3 meses. Esses pacientes podem ser definidos como pacientes refratários, ou seja, pacientes com angina refratária (AR) (DAVIES et al., 2021; MCGILLION et al., 2012).

Em relação ao conceito de AR, ela é definida como uma condição crônica (duração de mais de 3 meses) caracterizada pela presença de angina causada por DAC obstrutiva, a qual não pode ser clinicamente controlada por meio dos tratamentos convencionais. Desta forma, esses pacientes são considerados de alto risco para novas hospitalizações e para eventos adversos (DAVIES et al., 2021; GALLONE et al., 2020; MANNHEIMER et al., 2002; MONTALESCOT et al., 2013).

Estima-se que a prevalência de pacientes com AR seja de 5 a 10% na DAC (GALLONE et al., 2020; HENRY; SATRAN; JOLICOEUR, 2014), porém em um grande estudo prospectivo, observacional e multicêntrico com 32 105 pacientes, notaram 20% de prevalência de angina entre os diagnosticados com DAC estável, e destes, 3,2% apresentavam Classe funcional da angina (CCS), de acordo com a Diretriz canadense, III e IV (MCGILLION et al., 2012; STEG et al., 2014). A AR apresenta uma taxa de mortalidade entre 4 e 17% (GALLONE et al., 2020; MUKHERJEE et al., 2001; POVSIC et al., 2015) e alta sobrevida, pois relata-se que 77,6% dos pacientes nessas condições vivem por 9 anos (HENRY et al., 2013). Portanto, o grande desafio nessa população, é o adequado controle dos sintomas, os quais limitam as atividades diárias, profissionais, de lazer e mobilidade, refletindo importante prejuízo da qualidade de vida (DAVIES et al., 2021; GALLONE et al., 2020).

Somam-se a essas características a depressão e a apneia do sono serem mais comuns em pacientes com AR, bem como o número de fatores de risco associados, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemia, que, quando não adequadamente controlados, podem exacerbar os sintomas desses pacientes (DOURADO et al., 2015; GEOVANINI et al., 2014; POPPI et al., 2017), exigindo, desta forma, maior cuidado interdisciplinar, com ajuste fino do tratamento clínico e das medidas não farmacológicas para melhor controle de fatores de risco e sintomas.

Importante salientar que, a angina na ausência de DAC obstrutiva, como na doença de microcirculação, insuficiência aórtica, anemia, hipertensão arterial, doença valvar, cardiomiopatia hipertrófica ou arritmias, também existe, porém é uma população distinta, em que os desfechos e tratamento clínico medicamentoso tendem a ser diferentes (DAVIES et al., 2021).

## **2.2 Tratamentos não farmacológicos na angina refratária**

O número de potenciais opções de tratamentos para AR vem aumentando, porém, o nível de evidência para suportar a segurança e eficácia ainda é escasso.

Além dos tratamentos tradicionais (intervenção coronária percutânea e revascularização miocárdica), estratégias adjuvantes não farmacológicas, bem como terapias voltadas à melhora da perfusão miocárdica por meio da angiogênese (contra-pulsção externa aumentada, revascularização miocárdica extracorpórea por ondas de choque, angiogênese baseada na transferência viral, terapia celular, redução do seio coronário, revascularização transmiocárdica a *laser*) e voltadas à via da dor (simpatectomia transtorácica, estimulação elétrica nervosa transcutânea, estimulação da medula espinhal) têm sido estudadas e, algumas, já aplicadas (GALLONE et al., 2020). A seguir, serão discutidas a eficácia, segurança e evidências dos principais tratamentos.

### *2.2.1. Terapia de revascularização transmiocárdica a laser*

Essa terapia foi idealizada para restaurar a perfusão do miocárdio e regular os fatores de crescimento endotelial estimulando a angiogênese por meio da abertura de canais epicárdicos e endocárdicos (HORVATH et al., 1999). Os trabalhos não têm observado resultados positivos, além de evidências de efeitos adversos relacionados a este tratamento, como infarto agudo do miocárdio, aumento do risco de infarto pós-operatório e morte, classificado

como Classe III de recomendação na Europa. Desta forma, esta invenção tem sido abandonada, pois os riscos mostraram se sobreporem em função dos benefícios (DAVIES et al., 2021; GALLONE et al., 2020).

Não existem estudos clínicos randomizados que avaliem a função endotelial em pacientes com AR.

### *2.2.2. Contrapulsção externa aumentada*

Esse tratamento adjuvante tem mostrado potencial como uma intervenção não invasiva. A técnica induz o aumento do fluxo retrógrado diastólico, com aumento da perfusão diastólica por meio da insuflação de um manguito nos membros inferiores, melhorando a perfusão coronária em 35 semanas de tratamento, bem como promovendo a diminuição de angina (BECK et al., 2015) e o aumento do tempo de exercício (TARTAGLIA et al., 2003), com moderados efeitos colaterais como parestesia, hematoma na pele, ferida e dor no membro inferior (RAYEGANI et al., 2021). Porém, apesar de ter alto nível de evidência e recomendação pelas diretrizes (FIHN et al., 2015; MONTALESCOT et al., 2013), é pouco usado, principalmente por falta de centros especializados. Uma recente metanálise mostrou aumento da perfusão miocárdica com o tratamento e sugere que os principais mecanismos fisiológicos são aumento na vasodilatação coronária e angiogênese, mas não avaliou diretamente a função endotelial (QIN et al., 2016). Outros trabalhos clínicos que avaliam a função endotelial em resposta ao tratamento em pacientes com DAC mostram resultados positivos, como melhora da vasodilatação periférica dependente do endotélio (BONETTI et al., 2003; HASHEMI; HOSEINBALAM; KHAZAEI, 2008; RAYEGANI et al., 2021).

### *2.2.3. Revascularização miocárdica extracorpórea por ondas de choque de baixa energia*

É um tratamento que utiliza a energia acústica do ultrassom para melhora da perfusão miocárdica, sem efeitos colaterais e com poucas contraindicações relativas (como janela acústica ruim e trombos ventriculares). Essa técnica parece melhorar sintomas, qualidade de vida, hospitalizações e limiar isquêmico (KIKUCHI et al., 2019; SCHMID et al., 2013), em pacientes com AR. Porém os efeitos benéficos e aplicação clínica precisam ser mais bem caracterizados com estudos controlados e randomizados com número maior de pacientes (BURNEIKAITĖ et al., 2017). Estudos que avaliam a função

endotelial são escassos, porém há evidências de aumento de marcadores derivados de células endoteliais (YANG et al., 2021).

#### *2.2.4. Terapias angiogênicas de transferência de vetores e com células tronco*

A transferência de vetores virais e plasmídeos intracoronário e intramiocárdio, além das terapias com célula tronco, apresentam resultados promissores em relação ao aumento do tempo de angina (HENRY et al., 2007) e exercício no teste de esforço, mas com efeitos colaterais, como indução de arritmia durante o procedimento, infarto após procedimento e reações febris (DAVIES et al., 2021). Além disso, existem poucos estudos que avaliam a resposta da função endotelial em pacientes com AR e essas terapias.

As terapias angiogênicas são voltadas a estudar específicos passos moleculares da angiogênese, como mecanismo isquêmico, vias do óxido nítrico, e fator de crescimento endotelial (RUBANYI, 2016). Ainda estão em fase de pesquisa e não são aprovadas para uso clínico. Já as terapias com células tronco, as mais comumente usadas, retiradas da medula óssea, parecem ter o potencial de se transformar em miócitos.

Uma metanálise teve como principais desfechos: frequência de angina e tempo de exercício, em que 3 estudos foram selecionados com 269 pacientes. Foi observada melhora nesses parâmetros estudados, porém mais estudos clínicos são necessários para ter evidências consistentes sobre esse tratamento (VELAGAPUDI et al., 2019).

#### *2.2.5. Redução do seio coronário*

Outra terapia também voltada à melhora da angiogênese é a de redução do seio coronário. A técnica é realizada a partir de um dispositivo expansível percutâneo que reduz o seio coronário e aumenta a pressão venosa coronária, redistribuindo o sangue no miocárdio isquêmico o que faz com que os sintomas sejam reduzidos pela redistribuição de sangue para microcirculação (HOCHSTADT et al., 2022).

Apesar do tratamento ter se mostrado conveniente no alívio de sintomas anginosos e segurança a curto e longo prazo, ele é efetivo somente para angina oriundas de lesões na artéria coronária esquerda por motivos técnicos. Desta forma, a seleção de pacientes deve ser apropriada e atenta para otimização dos resultados (DAVIES et al., 2021; HOCHSTADT et al., 2022).

Não existem estudos com avaliação do tratamento na função endotelial.

### 2.2.6. *Simpatectomia transtorácica*

Como mencionado, as terapias podem ser voltadas também à via neural de dor, a simpatectomia transtorácica, que consiste no bloqueio do gânglio cervicotorácico pós-ganglionar, pode ser feito farmacologicamente ou cirurgicamente. Como efeitos colaterais, podem ocorrer reações hipotensivas e complicações cirúrgicas.

Em um único estudo clínico duplo cego e controlado com placebo feito com bloqueio farmacológico, não foi observada diferença do grupo controle em relação à frequência e à intensidade da angina (DENBY et al., 2015). Mais estudos controlados e randomizados são necessários para verificar a efetividade e segurança desse tratamento (GALLONE et al., 2020).

### 2.2.7. *Estimulação elétrica- nervosa transcutânea*

É uma terapia que atua via aferente por meio de uma corrente elétrica de baixa intensidade, suprimindo o sinal de dor e pode também ajudar na redução da pós-carga por meio da vasodilatação, já que tem redução eferente da atividade simpática e não tem efeito colateral (GALLONE et al., 2020). Apesar de parecer de fácil acesso e promissor, não existe trabalho randomizado e controlado avaliando o tratamento em pacientes com angina refratária.

### 2.2.8. *Estimulação da medula espinhal*

É feita por meio de dispositivo que contém cabos de eletrodos multipolares, fios de extensão e um impulso gerador. Os cabos de eletrodos são inseridos no espaço epidural, na altura da T6 para T8 e avançados até C5-T2, onde ficam localizadas as fibras aferentes simpáticas miocárdicas, desta forma, a estimulação provoca parestesia na área.

Efeitos adversos podem ocorrer em 30 - 40% dos implantes, bem como problemas no dispositivo (migração e ruptura dos cabos e falha do dispositivo) e complicações biológicas, (infecção e dor no local do implante, dor de cabeça, e dano neurológico). O tratamento tem mostrado melhora na frequência da angina, diminuição do consumo de nitrato e aumento do tempo de exercício (IMRAN et al., 2017). Porém, é necessário de mais centros especializados para ampla realização da técnica.

As terapias voltadas à via neural da dor, como não têm relação, *a priori*, com a via endotelial, não despertaram interesse da comunidade científica para estudar a melhora da função endotelial relacionada a esses tratamentos.

Apesar de algumas dessas terapias parecerem bastante promissoras, são necessários mais estudos clínicos randomizados e controlados que confirmem, não apenas a efetividade de cada uma dessas terapias em desfechos clínicos, mas, também, a diminuição dos episódios de angina, melhora de capacidade física e qualidade de vida e a perfusão miocárdica e função endotelial.

### **2.3 Treinamento Físico e função endotelial em pacientes com angina refratária**

A reabilitação cardíaca baseada em exercício, ou seja, o treinamento físico, é considerada como classe IA para DAC, especialmente para redução de isquemia (CARVALHO et al., 2020). Estudos clínicos randomizados e metanálises demonstram significativa redução em mortalidade cardiovascular e hospitalizações, com grande ganho de qualidade de vida, o que justifica a ampla recomendação por diretrizes em torno do mundo (CARVALHO et al., 2020; STEIN et al., 2021; THOMAS et al., 2019).

O treinamento físico tem sido considerado uma alternativa de tratamento não farmacológico interessante não só na DAC, mas também por promover importantes resultados em pacientes com doença cardiovascular em geral (DOS SANTOS et al., 2016; NEGRAO et al., 2015; NOBRE et al., 2016).

No que diz respeito à função endotelial na DAC, tem sido amplamente descrito que um período de treinamento físico pode reduzir a disfunção endotelial (GIELEN et al., 2015; VAN CRAENENBROECK et al., 2015). Porém, em pacientes com AR, foi desenvolvido apenas um pequeno estudo até o momento, o qual avalia o efeito do treinamento físico nesses pacientes. Este estudo teve como desfecho primário avaliar se 8 semanas de um programa de reabilitação promovia a melhora na ansiedade e na depressão em pacientes com AR, o que não foi confirmado pelos resultados encontrados. Entretanto, em relação aos achados de desfecho secundário, como o efeito na capacidade funcional, foi observado um aumento na distância percorrida no *Shuttle Walking test*, concluindo que o programa de reabilitação realizado melhorou a capacidade funcional, sem aumento na frequência e severidade da angina (ASBURY et al., 2012).

O treinamento físico, tanto aeróbio quanto resistido, é uma das formas mais eficazes de tratamento não farmacológico na DAC, pois além de melhorar a qualidade de vida e a capacidade física, é um tratamento de baixo risco e custo

(ANDERSON et al., 2016; CARVALHO et al., 2020; GOMES-NETO et al., 2017; HERDY et al., 2014) e promove importante melhora da perfusão miocárdica por meio de vários mecanismos, principalmente pela angiogênese e subsequente melhora da função endotelial (BRUNING; STUREK, 2015) que são os principais responsáveis pelo desenvolvimento da DAC.

Alguns fatores têm sido atribuídos à melhora da perfusão miocárdica com o treinamento físico em pacientes com DAC, como o aumento do tempo diastólico pós-treinamento físico aeróbico, devido à redução da atividade nervosa simpática e subsequente redução da frequência cardíaca (FEIGL, 1983; MARTINEZ et al., 2011), atenuação da progressão da placa aterosclerótica (NIEBAUER et al., 1997) e melhora da função endotelial (angiogênese e neoangiogênese) (LAUGHLIN; BOWLES; DUNCKER, 2012).

Conceituada como um dos primeiros e principais sinais de melhora da perfusão miocárdica em resposta ao treinamento físico em pacientes com DAC, a melhora da função endotelial, também pode ser considerada preditor independente de pior prognóstico e de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC estável (SCHÄCHINGER; BRITTEN; ZEHER, 2000). A melhora da função endotelial com o treinamento físico tanto aeróbico quanto resistido é proporcionada pelo estímulo de cisalhamento do sangue na parede do vaso (*shear stress*), causado pelo aumento do débito cardíaco em resposta à demanda do exercício, o qual possibilita o aumento da biodisponibilidade da principal molécula vasodilatadora produzida pelo endotélio (óxido nítrico, NO) tanto agudamente, quanto cronicamente (YAKUSHEVA et al., 1977).

Estudo clássico realizado por Hambrecht et al. (2000) observaram que 4 semanas de treinamento físico foram suficientes para diminuir a vasoconstrição coronária observada durante a infusão de acetilcolina e para mudar a velocidade de pico de fluxo sanguíneo de 78% para 142%, sugerindo a melhora de função endotelial, já que a acetilcolina é um vasodilatador dependente do endotélio. Esses dados reforçam a ideia de que o treinamento físico corrige, pelo menos em parte, a disfunção endotelial nesses pacientes.

Estudos mais recentes realizados com a técnica de vasodilatação mediada pelo fluxo arterial braquial têm mostrado grande resposta do treinamento físico tanto o aeróbico quanto o resistido, bem como o combinado, na função

endotelial em pacientes com DAC (CONRAADS et al., 2015; GRAFE; et al., 2018; LUK et al., 2009; WALSH et al., 2003).

Estudo de Luk et al. (2012) demonstraram que após 8 semanas de treinamento físico (combinado aeróbio com resistido) promoveu melhora relativa de 50% na função endotelial de pacientes com DAC. Ademais, observaram correlação positiva entre aumento da capacidade física e mudança da função endotelial, demonstrando a grande relação da função endotelial com a capacidade física.

Especificamente na DAC obstrutiva e na angina, o treinamento físico tem efeitos e mecanismos similares, o que reflete na melhora do tempo da angina no teste de esforço (COOKSEY et al., 1978). Os mecanismos que envolvem essa melhora são os relacionados à melhora da perfusão miocárdica, bem como a redução da frequência cardíaca, que é o primeiro determinante para diminuição da demanda cardíaca na mesma carga de esforço, postergando os sintomas.

Em artérias coronárias normais ocorre vasodilatação com o estímulo do exercício, mas na coronariopatia aterosclerótica, as coronárias não vasodilatam ou realizam vasoconstrição. O treinamento físico, por sua vez, por meio da atenuação da disfunção endotelial, reduz a vasoconstrição coronária induzida pelo exercício e melhora o fluxo coronariano (HAMBRECHT et al., 2000), sendo uma ferramenta valiosa para pacientes com angina e não candidatos à revascularização.

De fato, não existem estudos controlados e randomizados que verificam a resposta do treinamento físico na função endotelial de pacientes com AR. E por todos os fatores citados, acreditamos que o treinamento físico, apesar de parecer um desafio para pacientes com AR, pode ser uma intervenção não medicamentosa de extrema importância.

#### **2.4 Avaliação da função endotelial pela técnica de vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF)**

Diante do exposto, a melhora da função endotelial parece ser um mecanismo de grande relevância para a melhora clínica do paciente com a intervenção do treinamento físico.

A função endotelial em estudos clínicos pode ser avaliada de forma invasiva, com a infusão de fármacos que estimulam a produção de NO pelo



endotélio e subsequente vasodilatação e, não invasiva, pelo estímulo do aumento do fluxo, após um período de restrição periférica, o que proporciona aumento agudo na produção de NO pela célula endotelial por meio do estímulo do cisalhamento do sangue na parede do vaso. Nas duas formas, a vasodilatação é dependente do endotélio e, nesta última, a vasodilatação é mediada pelo fluxo (FLAMMER et al., 2012; THIJSEN et al., 2011).

O método de vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) é uma das formas não invasivas de avaliação da função endotelial feita por meio da mensuração do diâmetro de artérias periféricas antes e após período de restrição de fluxo distal (quando feita pelo método ultrassonográfico). Ele é fortemente aceito na literatura como vasodilatação dependente do endotélio, já que para que ocorra a vasodilatação é necessária a produção de NO pelas células endoteliais após um estímulo agudo de hiperemia arterial (THIJSEN et al., 2011). De forma sintetizada, o NO, quando produzido nas células endoteliais, difunde-se para célula muscular lisa e proporciona a vasodilatação.

A disfunção endotelial, observada na técnica da avaliação da vasodilatação mediada pelo fluxo, é caracterizada pela resposta vasodilatadora reduzida com estímulo de aumento de fluxo, após a sua restrição (hiperemia reativa). É considerada um importante preditor pré-clínico da doença aterosclerótica (LERMAN; ZEIHNER, 2005) e característica em pacientes com DAC. A disfunção endotelial afeta simultaneamente as coronárias e artérias periféricas (ANDERSON et al., 1995).

O prejuízo na vasodilatação dependente do endotélio (disfunção endotelial) em artérias coronárias leva à redução da perfusão coronária e ao prejuízo na função ventricular, dentre outras alterações. Por outro lado, a capacidade vasodilatadora endotelial em vasos periféricos limita o fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética, aumenta a resistência vascular periférica e a pós-carga, impactando em sobrecarga cardíaca. A importância clínica desse processo reflete na forte relação da vasodilatação endotélio dependente e na capacidade física, já que o consumo de oxigênio é o produto da diferença arteriovenosa (relacionado à periferia vascular) e o débito cardíaco (relacionado à função cardíaca).

Por meio da técnica do ultrassom da artéria braquial, a avaliação da vasodilatação independente do endotélio, que diz respeito à doação de NO

para a musculatura lisa, em que não há participação do endotélio, também pode ser realizada como forma complementar, já que a sensibilidade da musculatura lisa ao NO pode estar diminuída ou para checar se o efeito de algum tratamento é exclusivamente resultado da melhora endotelial ou da melhora da sensibilidade da musculatura lisa ao NO. Essa avaliação pode ser feita de forma não invasiva pela administração sublingual de vasodilatador arterial de curta ação (nitratos orgânicos) (MÜNDEL; DAIBER; GORI, 2011).

Além da mensuração da função endotelial pela técnica de VMF, a avaliação da microcirculação, também pode ser feita por meio da medida da velocidade do fluxo de sangue da artéria. Sabe-se que a disfunção na microcirculação pode se manifestar antes mesmo da disfunção endotelial de grandes vasos, e tem a sua importância, pois a função dos vasos musculares esqueléticos está positivamente associada com o aumento da tolerância ao exercício e com a condição física (JOHNSON; ROWELL, 1975; MONTERO et al., 2015).

Em pacientes com doença cardiovascular, bem como com fatores de risco, um curto período de exercício pode melhorar a função da microcirculação, e parece que os mecanismos envolvidos são diferentes dos que compreendem a melhora da função endotelial na macro circulação (GREEN et al., 2004). Desta forma, a avaliação da microcirculação nesses pacientes é um complemento na avaliação da VMF que representa a macro circulação (LEE et al., 2016 et al., 2015).

Outro parâmetro importante a ser avaliado junto à função endotelial é o padrão de fluxo. O cisalhamento laminar do fluxo sanguíneo (paralelo à parede do vaso) é um importante estímulo para a melhora da função endotelial em resposta ao exercício, como já mencionado, porém quando o cisalhamento se torna oscilatório (turbilhonado) por um aumento da atividade simpática ou rigidez arterial, por exemplo, ocorre prejuízo da micro e macro circulação vascular.

Sabemos que um padrão de fluxo oscilatório ativa vias de sinalização proaterogênicas que favorecem a disfunção endotelial, bem como a diminuição da biodisponibilidade de NO, onde mostra a importância dessa avaliação. (MCNALLY et al., 2003; SCHREUDER et al., 2014; TRAUB; BERK, 1998).

Sumarizando, em relação, especificamente, aos pacientes com AR, a literatura para esse tema ainda é escassa (LONG et al., 2018). Como já

mencionado anteriormente, os pacientes com AR, em sua maioria, apresentam um acúmulo de fatores de risco que podem exacerbar a disfunção endotelial, como a apneia do sono, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, além da dor crônica, que por meio do estresse, pode influenciar na piora da função do endotélio, tornando a sua fisiopatologia um desafio.

Ademais, apesar da abundância de estudos a respeito dos efeitos do treinamento físico na função endotelial de pacientes com DAC, não se conhece a respeito dos seus efeitos em pacientes portadores de AR. A ansiedade, depressão e fatores psicológicos podem exacerbar a resposta cardiovascular e isquemia em baixas cargas de esforço, o que torna a prescrição do treinamento físico um desafio.

### **3.0 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE**

Apesar de todo o conhecimento a respeito da função endotelial na DAC e o importante efeito do treinamento físico dessa variável nesses pacientes, pouco se conhece a respeito nos pacientes com AR.

Apesar da aplicação do treinamento físico ser um grande desafio nessa população devido à fisiopatologia peculiar, em que a dor é um grande limitante, não há contraindicação absoluta, além de ter baixo custo. Desta forma, a hipótese deste estudo é que o treinamento físico combinado pode melhorar a função endotelial de pacientes com AR.

Diante do exposto, torna-se de grande importância conhecer o efeito do treinamento físico na função endotelial de pacientes com angina refratária.

#### **4.0 OBJETIVO GERAL**

- Verificar o efeito do treinamento físico combinado na função endotelial (vasodilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial) de pacientes com angina refratária.

#### **4.1 Objetivos específicos**

- Verificar o efeito do treinamento físico combinado na vasodilatação independente do endotélio na artéria braquial em pacientes com angina refratária.
- Verificar o efeito do treinamento físico combinado no padrão de fluxo da artéria braquial de pacientes com angina refratária.
- Verificar o efeito do treinamento físico combinado na microcirculação da artéria braquial em pacientes com angina refratária.

## **5.0 MÉTODOS**

### **5.1 Desenho do estudo e população**

Trata-se de um estudo clínico prospectivo, randomizado e controlado para verificar o efeito de 12 semanas de treinamento físico combinado sob a função endotelial pelo uso de método de ultrassom da artéria braquial em pacientes com AR. Foram considerados pacientes com AR que estivessem em tratamento clínico otimizado, em uso de três ou mais drogas antianginosas e não elegíveis a procedimento de revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea, com isquemia miocárdica documentada por ecocardiograma de estresse físico em acompanhamento regular na Unidade de Coronariopatias Crônicas do InCor-HCFMUSP.

Este projeto faz parte de um estudo já aprovado pela comissão de pesquisa do InCor e CAPEPESQ do Hospital das Clínicas (número do registro: 10553) intitulado “Reabilitação Cardíaca em Pacientes com Angina Refratária”.

### **5.2 Critérios de inclusão**

- Ambos os sexos são elegíveis;
- idade entre 45 e 75 anos;
- angina estável classe funcional II a IV de acordo com a classificação da Sociedade Cardiovascular Canadense (CCS)(CAMPEAU, 1976) ou angina limitante na percepção do paciente;
- isquemia miocárdica documentada por método de imagem (Ecocardiograma sob estresse);
- pacientes não elegíveis a procedimentos de revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea convencional;
- assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **5.3 Critérios de exclusão**

- pacientes portadores de marca-passo definitivo ou cardioversor-desfibrilador implantável (CDI);
- pacientes em ritmo cardíaco não sinusal;
- pacientes portadores de bloqueios atrioventriculares;

- síndrome coronariana aguda prévia (infarto do miocárdio ou angina instável) ou procedimentos prévios de revascularização miocárdica (angioplastia/cirurgia) há menos de 3 meses;
- impossibilidade funcional (problemas ortopédicos, reumatológicos, neurológicos, ou de outra natureza) ou social para participação no programa de reabilitação;
- contraindicação absoluta para realização do exercício físico de acordo com a Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular (HERDY et al., 2014);
- fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) < 45%.

#### 5.4 Randomização

Foi realizada uma rotina informatizada, utilizando o *site* Randomization.com (<http://www.randomization.com>) disponível na internet, para a geração da sequência de randomização deste estudo. Optou-se pela randomização por blocos para garantir a homogeneidade entre grupos.

Após avaliados quanto aos critérios de inclusão e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (anexo A), os pacientes foram randomizados em 2 grupos:

1. Grupo tratamento clínico + treinamento físico combinado durante 12 semanas (TF).
2. Grupo tratamento clínico (TC).

Os pacientes foram submetidos aos seguintes procedimentos em dois momentos, inicial e após 12 semanas de treinamento físico combinado ou somente tratamento clínico:

- avaliação clínica com determinação da classe funcional da angina CCS, consumo de nitrato semanal e episódios de angina semanais;
- exames laboratoriais de rotina incluindo estudo do colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, hemograma completo, função renal, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada (HbA1C);
- teste cardiopulmonar de esforço máximo em esteira rolante;
- avaliação da função vascular por meio do protocolo de reatividade vascular realizado pela ultrassonografia da artéria braquial.

Após os exames iniciais, os voluntários foram randomizados para grupo TF ou TC. Os pacientes do grupo TF foram avaliados por equipe de reabilitação cardiovascular para prescrição de treinamento, o qual foi realizado em ambiente hospitalar, monitorado por telemetria e supervisionado por profissionais de educação física.

### **5.5 Avaliação clínica**

Antes do início dos exames, os pacientes passaram por uma avaliação clínica, na qual foram questionados sobre o número de episódios de angina semanal e a quantidade de comprimidos de nitrato sublingual semanal, além da mensuração da frequência cardíaca (frequência de pulso) e pressão arterial de repouso (esfigmomanômetro aneróide de rodízio, modelo Gamma XXL LF, Heine Optotechnik, Herrsching, Alemanha) circunferência abdominal, peso (balança antropométrica eletrônica modelo Personal, Filizola, SP, Brasil) e altura (estadiômetro de parede, Sanny, SP, Brasil).

### **5.6 Ecocardiograma bidimensional com doppler colorido em repouso e sob estresse físico em bicicleta**

Como critério de inclusão no projeto a presença de isquemia miocárdica foi avaliada pelo ecocardiograma bidimensional sob estresse físico e realizado com o aparelho Vivid9 (versão 110.x.x. GE Healthcare), e conforme as orientações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (PELLIKKA et al., 2007).

O ecocardiograma sob estresse físico foi realizado em bicicleta ergométrica acoplada à maca, após uma avaliação ecocardiográfica convencional de repouso.

As medidas dos diâmetros foram obtidas pelo modo bidimensional. A partir desses diâmetros foram determinadas a fração de ejeção e a massa do VE. Além disso, as medidas dos volumes diastólico e sistólico foram obtidas pelo plano apical 4 e 2 câmaras pelo método de Simpson.

Para avaliação da função segmentar do ventrículo esquerdo tanto em repouso quanto durante o esforço, foi adotado o Escore de Pontos (CERQUEIRA et al., 2002; LANG et al., 2015) que divide o VE em 17 segmentos, sendo eles: basal anterior, basal anteroseptal, basal inferoseptal, basal inferior, basal inferolateral, basal anterolateral, média anterior, média anteroseptal, média inferoseptal, média inferior, média inferolateral, média



anterolateral, apical anterior, apical septal, apical inferior, apical lateral, apical. A esses segmentos são atribuídos pontos, de acordo com as suas características de 2007).motilidade: 1-normal, 2-hipocinesia, 3-acinesia, 4-discinesia. O escore total de contratilidade é a soma dos segmentos visualizados. O índice de motilidade segmentar é obtido por meio da soma dos escores dados a cada um dos segmentos divididos pelo número de segmentos analisados. Para que os pacientes fossem incluídos no protocolo, o índice de motilidade deveria ser acima de 1,0 no exercício, além de ser maior do que o índice de repouso (LANG et al., 2015; PELLIKKA et al., 2007)

Após a realização do ecocardiograma em repouso, foi solicitado ao paciente que iniciasse exercício em cicloergômetro de membros inferiores adaptado à maca. A carga de esforço foi progressivamente aumentada de 15 a 25 watts (dependendo da capacidade física estimada para cada indivíduo) a cada 3 minutos, sendo realizadas as análises ecocardiográficas ao final do esforço de cada carga. O término do exame se dava quando se alcançava a frequência cardíaca máxima prevista para a idade ou exaustão referida pelo paciente, incapacidade de manter a velocidade de pedalada em 60 rpm ou angina limitante, caso não houvesse alterações hemodinâmicas ou eletrocardiográficas prévias que implicassem na sua interrupção (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Nesta avaliação foi obtido também a frequência cardíaca e o tempo de início da angina e frequência cardíaca e tempo de início das alterações de motilidade segmentar (índice de motilidade). A figura 2 representa a foto de um paciente realizando ecocardiograma de esforço.

Figura 2 - Foto de paciente realizando ecocardiograma de esforço em bicicleta ergométrica.



Fonte: Elaborado pelo autor

### 5.7 Exames laboratoriais

Foi realizada coleta de sangue periférico por punção do antebraço do paciente em jejum por um período de 12 horas para dosagem de colesterol total (método colorimétrico enzimático), LDL-colesterol (Fração LDL-colesterol estimada pela equação de Friedewald), HDL-colesterol (método colorimétrico enzimático homogêneo automatizado), triglicérides (método colorimétrico enzimático automatizado), hemograma completo (método contador eletrônico, automatizado e/ou avaliação morfológica em esfregaços corados), creatinina (método colorimétrico, automatizado), glicemia (método enzimático automatizado), hemoglobina glicada (HbA1C) (método munoturbidimétrico, certificado pelo NGSP - National Glycohemoglobin Standardization Program).

### 5.8 Teste cardiopulmonar

O teste cardiopulmonar (TCP) foi realizado com o intuito de verificar o efeito do treinamento físico por meio do consumo de oxigênio pico ( $VO_2$  pico), além de determinação da frequência cardíaca (FC) de angina, (limiar de isquemia) e limiares ventilatórios para prescrição do treinamento físico. Caso a FC da angina e/ou do limiar de isquemia fosse maior do que a FC dos limiares

ventilatórios, a FC de treinamento seria baseada na FC entre os limiares ventilatórios.

Antes do exame, todos os pacientes realizaram, inicialmente, um eletrocardiograma convencional de 12 derivações em repouso e em pé. A pressão arterial (PA) de repouso foi medida pelo método auscultatório, com o indivíduo na mesma posição. Em seguida, os indivíduos realizavam teste ergoespirométrico em esteira rolante (GE Healthcare –T2100), seguindo protocolo em rampa Balke modificado 2,5 mph.

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado por eletrocardiógrafo (GE Healthcare – CardioSoft V6,51) com doze derivações simultâneas. A FC foi registrada em repouso, a cada minuto de esforço e a cada minuto da recuperação. A PA foi registrada em repouso, ao final de cada dois minutos do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação.

A tolerância ao exercício foi avaliada pelo tempo total do exercício (TTE) realizado, em segundos. Também foram avaliados o tempo e a frequência cardíaca de aparecimento da angina, em segundos e batimentos por minutos (bpm), tempo de aparecimento do infradesnivelamento do segmento ST, quando passível de avaliação, em segundos e desvio máximo do segmento ST, quando passível de avaliação em milímetros. Foi considerado o limiar de isquemia da FC encontrada no momento da ocorrência de angina e/ou infradesnivelamento do segmento ST  $\geq 1$  mm no teste de esforço.

A capacidade funcional (CF) do indivíduo foi avaliada pela medida direta do consumo  $VO_2$  pico. Simultaneamente ao teste de esforço, o indivíduo foi conectado a um ergoespirômetro computadorizado (SensorMedics – Vmax Analyzer Assembly, Encore 29S) por meio de uma válvula, em que a ventilação pulmonar (VE) é medida por um sensor de ventilação a cada expiração do indivíduo. Por meio de sensores de oxigênio ( $O_2$ ) e de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) foram analisadas as concentrações de  $O_2$  e  $CO_2$ , respectivamente a cada ciclo respiratório. Com base nas análises da VE e nas concentrações dos gases expirados, foram calculados o  $VO_2$  e a produção de dióxido de carbono.

O  $VO_2$  pico foi considerado o  $VO_2$  obtido no pico do exercício, em média de 30 segundos, quando o paciente chegasse à exaustão e/ou alcançasse quociente respiratório (QR) de  $\geq 1,10$  e/ou limitado pela angina e/ou critério

clínico, de acordo com a Diretriz Brasileira de Teste Ergométrico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). A figura 3 representa o paciente realizando o teste ergoespirométrico em esteira ergométrica.

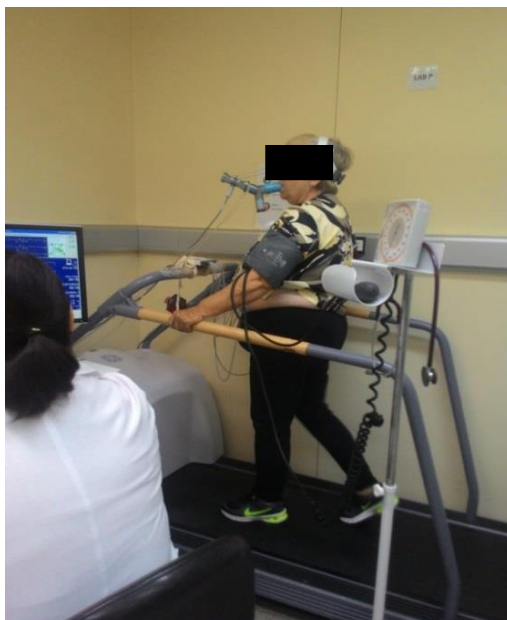
#### 5.8.1. Determinação dos limiares metabólicos

Além da determinação do  $VO_2$  pico, foram determinados o limiar anaeróbio (LA) e o ponto de compensação respiratória (PCR), ou seja, os limiares ventilatórios (SKINNER; MCLELLAN; MCLELLAN, 1980) que foram utilizados para a prescrição da intensidade de treinamento físico, caso o limiar de angina fosse acima do LA.

O LA foi considerado no minuto em que ocorreu a perda de linearidade entre o  $VO_2$  e  $VCO_2$  e quando o paciente apresentou valores de equivalente ventilatório de oxigênio ( $VE/VO_2$ ) e pressão parcial de oxigênio no final da expiração ( $PetO_2$ ) mais baixos, antes de iniciarem um aumento progressivo.

O PCR foi considerado no minuto em que o paciente apresentou valores de equivalente ventilatório de gás carbônico ( $VE/VCO_2$ ) mais baixos antes de iniciarem um aumento progressivo e pressão parcial de gás carbônico no final da expiração ( $PetCO_2$ ) mais alto antes de começar a diminuir.

Figura 3 - Foto de paciente realizando o teste ergoespirométrico em esteira ergométrica



Fonte: Elaborado pelo autor

### **5.9 Avaliação da função vascular (função endotélio dependente e independente), padrão de fluxo na artéria braquial e microcirculação)**

Trata-se de método não invasivo para a avaliação da função endotelial da artéria braquial, utilizando imagem de ultrassom de alta resolução. Esse método analisa as mudanças do diâmetro da artéria braquial em resposta ao aumento de fluxo por hiperemia reativa, ou seja, vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF), a qual é dependente do endotélio e vasodilatação após o uso de nitrato sublingual, sendo esta vasodilatação independente do endotélio (THIJSSSEN et al., 2011). Foi utilizado na avaliação o ultrassom modo bidimensional, modelo ViVid 9 (GE HealthCare, Horten, Noruega), equipado com transdutor linear que possui frequência de 4,0-13,0 MHz, e *software* para imagem bidimensional, doppler e monitorização eletrocardiográfica.

O exame foi realizado em ambiente controlado, com temperatura variando de 20° a 25° C, os pacientes deveriam estar em jejum de, pelo menos, 6 horas e nenhum exercício deveria ser realizado nas 48 horas anteriores ao exame. Nos pacientes tabagistas, o cigarro foi proibido nas 12 horas que precedia o exame. O indivíduo foi colocado em posição supina com o braço abduzido a 80° em relação ao tronco, antebraço em supinação e perna em posição confortável.

#### *5.9.1 Vasodilatação dependente do endotélio*

O diâmetro e fluxo das artérias foram avaliados no plano longitudinal no repouso e após hiperemia reativa. O estímulo de aumento do fluxo (hiperemia reativa) foi induzido pela insuflação de um manguito pneumático acoplado a um esfigmomanômetro (Gamma XXL LF, Heine, Germany) ao redor do antebraço, colocado imediatamente distal ao processo olecraniano. As imagens da artéria braquial foram obtidas a partir do terço distal do braço (2-12cm), acima da foça cubital, usando um transdutor linear multifrequencial acoplado ao equipamento de ultrassom. As imagens foram obtidas no modo duplex (coleta das velocidades do fluxo sangue e a imagem bidimensional do vaso simultaneamente). Para aquisição do fluxo de sangue da artéria braquial, as imagens foram obtidas com ângulo de 60° e volume de amostra no centro do vaso. O diâmetro e a velocidade de repouso foram coletados por 1 minuto. Em seguida à coleta de repouso, o manguito foi inflado a 200 mmHg por 5 minutos.

Após a liberação total do manguito, os vídeos do fluxo e o diâmetro das artérias foram coletados durante 3 minutos. A Figura 4 demonstra a sequência experimental do protocolo de vasodilatação mediada pelo fluxo

Figura 4 - Sequência experimental do protocolo de vasodilatação mediada pelo fluxo (vasodilatação dependente do endotélio)

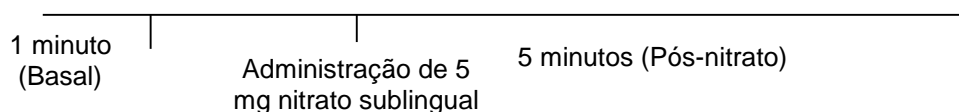


Fonte: Elaborado pelo autor

### 5.9.2 Vasodilatação independente do endotélio

A avaliação da função independente do endotélio (vasodilatação mediada pelo nitrato) foi iniciada após o retorno das condições basais de fluxo (5 a 10 minutos). A análise da artéria foi realizada na mesma posição e local, monitorando-se diâmetro e fluxo em repouso por 1 minuto, e por 5 minutos após diluição da administração de 5 mg de nitrato sublingual. O nitrato não foi administrado a pacientes hipotensos (pressão arterial < 100mmHg) (BODEN et al., 2015). A Figura 5 demonstra a sequência experimental do protocolo de vasodilatação mediada pelo nitrato.

Figura 5 – Sequência experimental do protocolo de vasodilatação mediada pelo nitrato (vasodilatação independente do endotélio)



Fonte: Elaborado pelo autor

O diâmetro da artéria braquial foi analisado *off-line*, via *software* de detecção de bordas, (Brachial analyzer - Medical Imaging Applications, USA). A função endotelial dependente e a independente do endotélio foram calculadas pelo delta percentual  $[(\text{diâmetro de pico} - \text{diâmetro de repouso}) \times 100]$  (DE SOUZA et al., 2019).

O padrão do fluxo da artéria braquial foi analisado também pelo mesmo *software*. Com os valores brutos de velocidade retrógrada, anterógrada e diâmetro do vaso, informados pelo programa, foram calculados os respectivos *Shear Rates* (SR) e o índice oscilatório. O SR retrógrado e anterógrado é estimado pela razão entre velocidade e diâmetro do vaso multiplicado pelo algarismo 4,  $[SR=(\text{velocidade}/\text{diâmetro})\times 4]$ . O índice oscilatório, uma variável que pode ser utilizada como indicador de magnitude de oscilação do fluxo sanguíneo, foi calculado pela seguinte fórmula:  $[SR \text{ retrógrado}/SR \text{ anterógrado} + SR \text{ retrógrado}]$ . Os valores de oscilação podem variar de 0 a 0,5, em que o valor 0 corresponde à fluxo laminar e unidirecional, enquanto 0,5 representa grande fluxo oscilatório. O índice oscilatório foi representado em unidades arbitrárias (u.a.). Durante 30 segundos de hiperemia foi mensurado SR pela área sobre a curva (ASC;  $s^{-1}$ ). A função microvascular foi determinada pelo fluxo sanguíneo médio no repouso:  $(\text{mL}/\text{min})=(V_{\text{media}}\times\pi (\text{diâmetro do vaso}/2)^2\times 60)$  e pela ASC durante a hiperemia (LEE et al., 2016; RESTAINO et al., 2015).

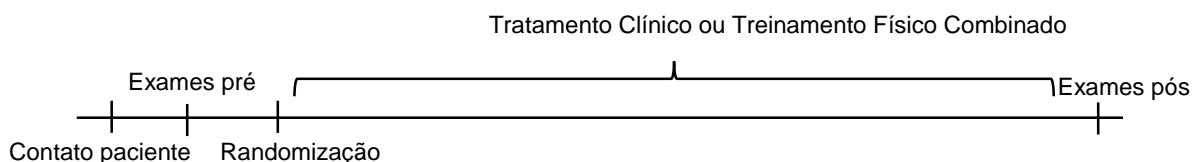
### **5.10 Protocolo de treinamento físico combinado**

A figura 6 demonstra o protocolo de treinamento físico combinado. Foi constituído por um período de 12 semanas de duração, com uma frequência de 3 sessões semanais de 60 minutos de duração cada uma, as quais foram assim distribuídas, resultando em 36 sessões:

- 40 minutos de exercício aeróbio em esteira rolante dos quais compõem 5 minutos de aquecimento, 30 minutos na intensidade no limiar de angina e 5 minutos de recuperação. A intensidade de treinamento foi prescrita individualmente de acordo com a FC de início da angina apresentada no teste cardiopulmonar, independente dos limiares ventilatórios. Caso a FC de início de angina fosse acima dos limiares ventilatórios, estes eram usados para a prescrição.
- 15 minutos de exercícios de fortalecimento para grandes grupos musculares (2 séries de 12-15 repetições);
- 5 minutos de exercícios de alongamento;
- para interrupção ou redução da intensidade do exercício (a critério do paciente), utilizou-se uma escala de dor de 0 - 10,

ou seja, quando o desconforto atingisse o nível moderado (nível 3) (RITTER et al., 2006). Caso a dor anginosa não melhorasse com a interrupção do exercício, poderia ser administrado nitrato sublingual com monitoramento da PA e dos sintomas.

Figura 6 - Protocolo Experimental



Fonte: Elaborado pelo autor

### 5.11 Análise estatística

Os dados foram descritos por meio de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e por médias, desvio padrão (DP). As distribuições das variáveis numéricas foram estudadas por meio de histogramas e *boxplots* e por testes de normalidade de Shapiro-Wilk.

Para comparar os grupos TF e TC pré-treinamento físico em relação às variáveis numéricas, foram utilizados testes t de *Student* pareado ou de Mann-Whitney, dependendo da distribuição amostral observada. As relações entre grupo de tratamento e as variáveis categóricas foram investigadas por meio de testes Qui-quadrado ou exato de Fisher dependendo também da distribuição amostral observada.

Para comparação dos grupos pré e pós com a intervenção do treinamento físico combinado, foi utilizada equação de estimação generalizada (EEG), seguida do post hoc de Bonferroni para variáveis contínuas e nominais com distribuição normal, Poisson e ligação identidade. Foi utilizada também EEG com distribuição binomial e função de ligação logito para variáveis categóricas. Foi aceito como significância estatística quando  $p \leq 0,05$ . As análises estatísticas foram realizadas por meio do *software* IBM SPSS Statistics versão 22,0.

Foi utilizada uma amostra de conveniência, já que este estudo faz parte de um projeto maior, em que foi considerada a diferença na resposta da amostra



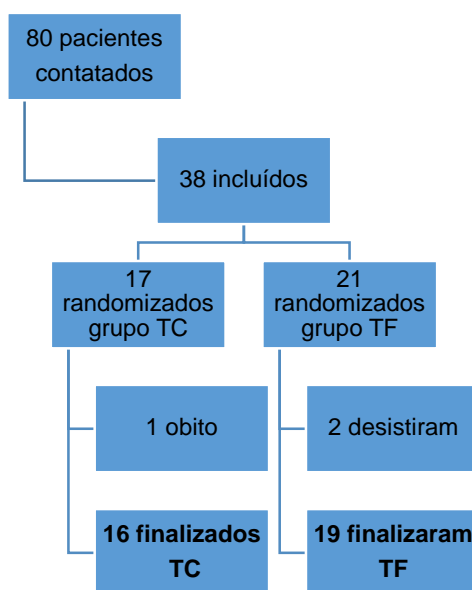
de cada grupo de indivíduos seja normalmente distribuída com desvio padrão de 1,2. Se a diferença da média entre os grupos for de 0,96, conforme dados prévios (ASBURY et al., 2012) avaliando capacidade funcional por meio do *Shuttle Walking Test*, necessitávamos incluir 26 indivíduos para intervenção e 26 indivíduos para controle para rejeitar a hipótese nula de que essa diferença de resposta seja zero com probabilidade (poder) de 0,8. A probabilidade do erro tipo I associado a esse teste de hipótese nula é de 0,05. O cálculo do tamanho amostral foi realizado pelo programa PS - Power and Sample Calculator versão 3.0.43. Por motivos de pandemia, o número de pacientes calculado não foi alcançado.

## 6.0 RESULTADOS

Foram avaliados 38 pacientes distribuídos da seguinte forma: 21 pacientes randomizados para o grupo tratamento clínico otimizado + treinamento físico combinado (TF) e 17 pacientes para o grupo tratamento clínico otimizado (TC).

Destes, apenas 35 pacientes realizaram as avaliações pós-intervenção. No grupo TC, 1 paciente (neoplasia) e no grupo TF, 2 pacientes desistiram do protocolo. Na figura 7 está exposto o fluxograma de inclusão dos pacientes.

Figura 7 - Fluxograma dos pacientes contatados



Fonte: Elaborado pelo autor

### 6.1 Características dos pacientes com angina refratária pré-intervenção

Os grupos foram investigados quanto à homogeneidade na avaliação pré-intervenção. A tabela 1 demonstra as características clínicas, laboratoriais, do TCP, do ecocardiograma sob estresse e medicamentos, dos pacientes antes do período de treinamento físico combinado. Podemos observar que não houve diferença entre os grupos nas variáveis estudadas antes do treinamento físico combinado, exceto no triglicérides e HDL-colesterol (TF=152,1±41,5 vs. TC109,4±43,5;  $p<0,01$  e TF=39,8±9,1 vs. TC=49,6±13,3;  $p<0,01$ ; respectivamente), e a FC no LA do TCP (TF=88,2±1,7 vs. TC=83,1±5,6;  $p=0,03$ ). Porém, em relação à última variável, 3 pacientes do grupo TF e 2 pacientes do grupo TC não atingiram o LA no TCP pré-treinamento físico combinado.

Tabela 1 - Características dos pacientes com angina refratária pré-intervenção

	TF	TC	
<b>Variáveis Clínicas</b>	n= 19	n=16	Valor p
Idade, anos	61,2±8,3	60,5±9,9	0,86 <sup>&amp;</sup>
Homens, %	13(59,1)	9(40,9)	0,50 <sup>#</sup>
CCS, sintomas anginosos%			0,43 <sup>#</sup>
II	7(36,8)	8 (50,0)	
III	6(31,6)	2(12,2)	
IV	6(31,6)	6(37,5)	
Angina Semanal, n	11,2±10,4	6,2±6,1	0,10 <sup>&amp;</sup>
Uso de nitrato semanal, n	4,1±6,0	2,9±4,1	0,14 <sup>&amp;</sup>
PAS, mmHg	124,1±17,2	119,6±17,2	0,46 <sup>&amp;</sup>
PAD, mmHg	76,4±9,7	73,4±10,8	0,38 <sup>&amp;</sup>
FC, bpm	62,7±6,5	60,3±6,4	0,26 <sup>&amp;</sup>
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29,7±4,8	27,3±7,9	0,28 <sup>&amp;</sup>
Hipertensão Arterial, %	15(78,9)	13(81,3)	0,86 <sup>#</sup>
Diabetes mellitus, %	12(63,2)	13(81,3)	0,42 <sup>#</sup>
Fumante %	0(0,0)	1(6,25)	0,93 <sup>#</sup>
Hiperlipidemia, %	18(94,7)	14(87,5)	0,87 <sup>#</sup>
Revascularização, %	12(63,2)	8(50,0)	0,65 <sup>#</sup>
IAM, %	12(63,2)	14(87,5)	0,21 <sup>#</sup>
<b>Medicamentos</b>			
Aspirina, %	18(94,7)	15(93,8)	0,90 <sup>#</sup>
Clopidogrel, %	7(36,8)	3(18,8)	0,42 <sup>#</sup>
Estatina, %	19(100)	16(100)	>0,99 <sup>#</sup>
Ezetimibe, %	2(10,5)	3(18,8)	0,83 <sup>#</sup>
Beta-bloqueador, %	19(100)	16(100)	>0,99 <sup>#</sup>
Antagonista do canal de cálcio, %	17(89,5)	15(93,8)	0,65 <sup>#</sup>
Nitrato, %	17(89,5)	16(100)	0,54 <sup>#</sup>
Trimetazidina, %	18(94,7)	16(100)	0,35 <sup>#</sup>
Ivabradina, %	2(10,5)	3(18,8)	0,83 <sup>#</sup>
ECA, %	8(42,1)	9(56,3)	0,62 <sup>#</sup>
BRA, %	5(26,3)	6(37,5)	0,73 <sup>#</sup>

Tabela 1 - Características dos pacientes com angina refratária pré-intervenção (continua)

Espironolactona, %	3(15,8)	2(12,5)	0,83 <sup>#</sup>
Outros Diuréticos, %	8(42,1)	6(37,5)	0,78 <sup>#</sup>
Antidiabéticos orais, %	10(52,6)	7(43,8)	0,85 <sup>#</sup>
Insulina, %	6(31,5)	3(18,7)	0,63 <sup>#</sup>
<b>Variáveis Laboratoriais</b>			
Glicemia, mg/dL	133,1±32,2	152,4±79,7	0,76 <sup>&amp;</sup>
Hemoglobina glicosilada, %	6,8±1,2	7,0±1,9	0,70 <sup>&amp;</sup>
Colesterol total, mg/dL	145,8±33,4	157,1±45,5	0,38 <sup>&amp;</sup>
LDL, mg/dL	76,2±26,2	86,9±41,3	0,34 <sup>&amp;</sup>
HDL, mg/dL	39,8±9,1	49,6±13,3	0,01 <sup>&amp;</sup>
Triglicerídeos, mg/dL	152,1±41,5	109,4±43,5	<0,01 <sup>&amp;</sup>
PCR, g/dL	1,7±2,3	2,9±2,9	0,32 <sup>&amp;</sup>
<b>Variáveis do TCP</b>			
FC máxima, bpm	93,5±13,7	102,6±18,8	0,09 <sup>&amp;</sup>
VO <sub>2</sub> no LA em relação ao pico, %	81,3±10,1	74,0±11,6	0,07 <sup>&amp;</sup>
VO <sub>2</sub> pico predito, %	67,0±19,6	63,2±15,9	0,51 <sup>&amp;</sup>
VO <sub>2</sub> pico, ml, kg, min <sup>-1</sup>	15,7±3,8	16,1±3,9	0,72 <sup>&amp;</sup>
Angina, n (%)	18(94,7)	16(100)	0,35 <sup>#</sup>
FC da angina, bpm	83,7±12,5	93,0±17,8	0,14 <sup>&amp;</sup>
Tempo do LA, s	232,5±24,1	188,6±55,7	0,14 <sup>&amp;</sup>
Tempo total, s	350,4±27,2	336,5±147,4	0,75 <sup>&amp;</sup>
FC no LA em relação á máxima, %	88,2±1,7	83,1±5,6	0,03 <sup>&amp;</sup>
FC máxima atingida predita, %	59,1±2,2	64,5±12,4	0,14 <sup>&amp;</sup>
<b>Variáveis do ECO sob estresse</b>			
FE, %	55,9±1,3	53,8±6,9	0,33 <sup>&amp;</sup>
Índice de motilidade R, u.a.	1,2±0,1	1,31±0,2	0,29 <sup>&amp;</sup>
Índice de motilidade E, u.a.	1,45±0,1	1,49±0,2	0,71 <sup>&amp;</sup>
Tempo total, s	293,9±90,6	293,2±104,5	0,98 <sup>&amp;</sup>
FC de repouso, bpm	62,0±5,8	60,1±9,6	0,46 <sup>&amp;</sup>
PAS de repouso, mmHg	122,5±20,5	126,5±18,2	0,52 <sup>&amp;</sup>
PAD de repouso, mmHg	70,1±13,1	72,1±14,2	0,55 <sup>&amp;</sup>
FC máxima, bpm	96,4±10,2	102,8±15,9	0,15 <sup>&amp;</sup>
FC de positivamente, bpm	89,6±7,3	96,4±15,6	0,08 <sup>&amp;</sup>

Tabela 1 - Características dos pacientes com angina refratária pré-intervenção (conclusão)

Tempo de positivação, s	240,8±89,1	225,0±69,9	0,55 <sup>&amp;</sup>
Angina, %	16(84,2)	15(93,8)	0,60 <sup>&amp;</sup>
FC da angina, bpm	87,7±7,6	94,5±17,6	0,18 <sup>&amp;</sup>
Tempo da angina, s	187,9±90,9	209,8±85,7	0,50 <sup>&amp;</sup>

Os dados estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão ou como número absoluto (porcentagem). TF, treinamento físico; TC, tratamento clínico; CCS, Canadian Cardiology Society; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; FC, frequência cardíaca; IMC, índice de massa corpórea; IAM, infarto agudo do miocárdio; ECA, enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; PCR, proteína C-reativa; TCP, teste cardiopulmonar; VO<sub>2</sub>, consumo de oxigênio; LA, limiar anaeróbio; ECO, ecocardiograma; FE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; R, repouso; E, exercício; #, teste Qui-quadrado; &, teste t de Student não pareado ou teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Não observamos diferenças entre os grupos TF e TC pré-intervenção na vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) que representa a função endotelial, bem como na vasodilatação mediada pelo nitrato (dilatação independente do endotélio), padrão de fluxo da artéria braquial (taxa de cisalhamento anterógrada, taxa de cisalhamento retrógrada, índice oscilatório) e microcirculação da artéria braquial (média do fluxo braquial e a área sobre a curva do fluxo braquial pós-hiperemia) (tabela 2).

Tabela 2 - Variáveis da função vascular pela técnica da vasodilatação mediada pelo fluxo dos pacientes com angina refratária pré-intervenção

Variáveis	TF	TC	Valor p
	n= 19	n= 16	
Diâmetro Basal, mm	4,4±1,1	4,4±0,8	0,95
Diâmetro de pico VMF, mm	4,7±1,2	4,7±0,8	0,94
VMF, %	6,3±4,7	6,6±3,8	0,89
VMF/Diâmetro	1,6±1,3	1,6±1,0	0,99
Tempo do pico VMF, s	60,9±55,7	62,3±51,2	0,94 <sup>*</sup>
TC ASC, 10 <sup>-3</sup>	6,2±3,1	6,3±3,5	0,93 <sup>*</sup>
VMF/TC ASC, 10 <sup>3</sup>	1,2±1,0	1,5±1,5	0,54 <sup>*</sup>
MFB, mL/min.	84,3±41,1	95,7±78,3	0,62
FB ASC, 10 <sup>-3</sup>	6,8±4,7	9,3±9,1	0,37
TC Anterógrada, S <sup>-1</sup>	115,1±47,7	119,1±54,7	0,83
TC Retrógrada, S <sup>-1</sup>	21,1±22,2	20,1±17,7	0,88

Tabela 2 - Variáveis da função vascular pela técnica da vasodilatação mediada pelo fluxo dos pacientes com angina refratária pré-intervenção (continua)

Índice Oscilatório, u.a.	0,1±0,1	0,1±0,1	0,76
VMN, %	19,1±10,1	15,2±7,7	0,25

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão. VMF; vasodilatação mediada pelo fluxo; TC, taxa de cisalhamento; ASC, área sobre a curva; MFB, média do fluxo braquial; FB, fluxo braquial; VMN, vasodilatação mediada pelo nitrato; \*, teste não paramétrico de Mann-Whitney.

## 6.2 Características do protocolo de treinamento físico combinado

Os pacientes tiveram uma boa adesão ao treinamento físico combinado (81,5±14,9%). Apesar da angina limitante conseguiram realizar em média 39,3±3,7 minutos de exercício aeróbio com uma FC de em média 78,7±5,4 bpm, o que representa 50.1±4.3% da FC máxima predita para idade (Tabela 3).

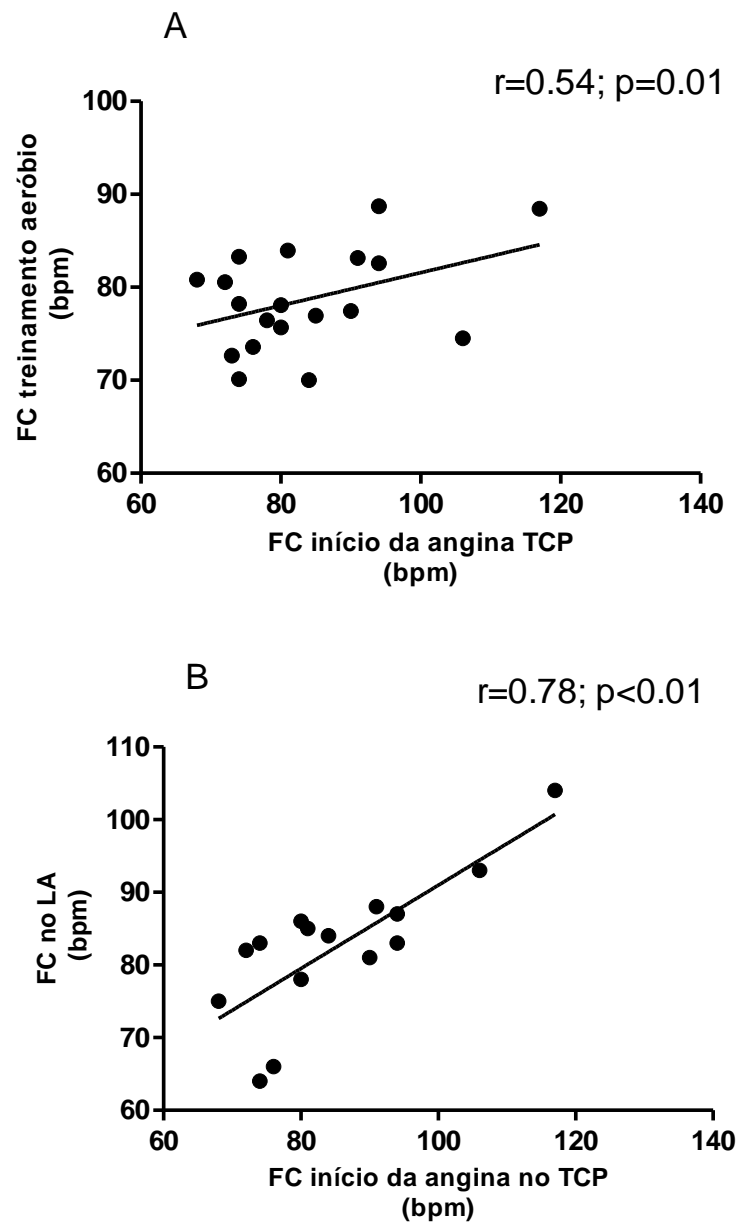
30 pacientes (68,4%) tiveram angina durante, pelo menos, uma sessão de treinamento físico aeróbio. Cinco pacientes (26,3%) não tiveram angina no treinamento aeróbio. A média da frequência cardíaca (FC) durante os treinos (78,7±5,7) foi significativamente correlacionada com a FC de início da angina no teste cardiopulmonar (TCP) ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,01$ ), (Figura 8A). Além disso, a média da FC durante os treinos foi similar à do limiar anaeróbio do TCP ( $p = 0,88$ ; Figura 9), a qual foi significativamente correlacionada com a FC de angina no TCP, (Figura 8B). Estes resultados mostram que o treinamento aeróbio se caracterizou por intensidade de leve a moderada.

Tabela 3 - Características do treinamento físico

Variáveis	TF (n=19)
Adesão, %	81,5±14,9
Duração, min.	39,3±3,7
FC de angina no treino aeróbio, % (máxima predita)	51,8±7,0
FC de angina no treino aeróbio, bpm	81,3±8,9
FC predita para idade no treino aeróbio, %	50,1±4,3
FC de treino aeróbio, bpm	78,7±5,4

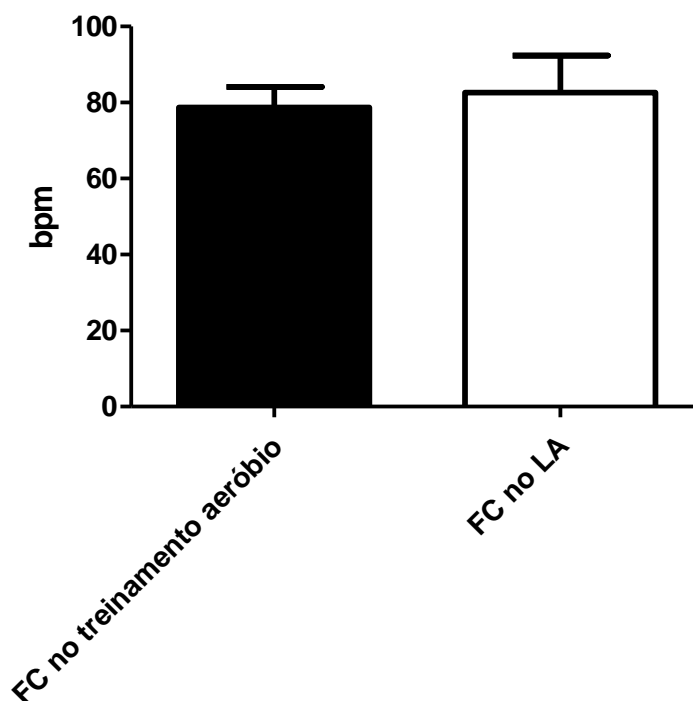
Os dados estão expressos como média ± desvio padrão. FC, frequência cardíaca; TCP, teste cardiopulmonar.

Figura 8. Características da intensidade do treino aeróbio



Correlação de Pearson entre a média da FC no treinamento aeróbio e a FC de início da angina no TCP (A) e a FC no LA e FC de início da angina no TCP (B). FC, frequência cardíaca; TCP, teste cardiopulmonar; LA, limiar anaeróbio. Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 9. Intensidade do treino aeróbio



Os dados estão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. FC, frequência cardíaca; LA, limiar anaeróbio,  $p = 0,88$ . Fonte: Elaborada pelo autor.

Não ocorreram arritmias nem depressão do segmento-ST durante o treinamento físico aeróbio.

Em relação ao treinamento físico de fortalecimento, os pacientes não apresentaram sintomas anginosos e nenhum desconforto muscular, sendo, desta forma, realizado como proposto.

### 6.3 Resultados pré e pós-intervenção

O objetivo do trabalho foi verificar o efeito do treinamento físico combinado na função endotelial de pacientes com angina refratária e não observamos diferença significativa na VMF nos grupos TF e TC, pré e pós-intervenção. Nas outras variáveis de função vascular avaliadas pela técnica de VMF, como VMN, variáveis do padrão de fluxo da artéria braquial (taxa de cisalhamento anterógrada, taxa de cisalhamento retrógrada e índice oscilatório) e microcirculação da artéria braquial (média do fluxo braquial basal e fluxo braquial pós-hiperemia), também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos TF e TC, pré e pós-intervenção (tabela 4).



Tabela 4 - Função vascular pré e pós-intervenção

Variáveis	TF pré		TC pós		p G	p M	P I
	TF pré	TC pós	TF pré	TC pós			
Diâmetro basal, mm	4,4±1,1	4,3±0,8	4,4±0,8	4,5±0,7	0,77	0,71	0,39
Diâmetro de pico VMF, mm	4,7±1,2	4,7±0,9	4,7±0,8	4,9±0,6	0,76	0,21	0,43
VMF, %	6,3±4,7	8,4±4,9	6,6±3,8	8,5±5,4	0,93	0,07	0,94
VMF/Diâmetro, u.a	1,6±1,3	2,1±1,5	1,6±1,0	2,0±1,5	0,92	0,10	0,90
Tempo do pico VMF, s	60,9±55,7	93,2±55,5	62,3±51,2	90,3±72,4	0,96	0,06	0,89*
TC ASC, 10 <sup>-3</sup>	6,2±3,1	6,3±2,9	6,3±3,5	5,6±3,3	0,81	0,72	0,48*
VMF/TC ASC, 10 <sup>3</sup>	1,2±1,0	1,9±1,5	1,5±1,5	2,0±1,5	0,65	0,05	0,77*
MFB, mL/min.	84,3±41,1	106,0±88,7	95,7±78,3	93,8±72,3	0,99	0,41	0,33
FB ASC, 10 <sup>-3</sup>	6,8±4,7	7,4±4,9	9,3±9,1	8,5±6,9	0,44	0,89	0,44
TC Anterógrada, S <sup>-1</sup>	115,1±47,7	123,6±67,1	119,1±54,7	112,4±65,2	0,85	0,92	0,40
TC Retrógrada, S <sup>-1</sup>	21,1±22,2	32,1±32,9	20,1±17,7	21,6±22,8	0,43	0,20	0,33
Índice Oscilatório, u.a.	0,1±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,67	0,23	0,24
VMN, %	19,1±10,1	17,9±12,8	15,2±7,7	12,5±8,4	0,11	0,43	0,76

Os dados estão expressos como média ± desvio padrão. TF, treinamento físico; TC, tratamento clínico; G, grupo; M, momento; I, interação; VMF; vasodilatação mediada pelo fluxo; TC, taxa de cisalhamento; ASC, área sobre a curva; MFB, média do fluxo braquial; FB, fluxo braquial; VMN, vasodilatação mediada pelo nitrato. \* EEG com distribuição gama.

Não observamos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC (tabela 5) quanto à classe funcional após a intervenção. No entanto, no grupo TF treze (68,4%) pacientes apresentaram melhora da classe funcional, cinco (26,3%) mantiveram a classe funcional pré-intervenção e um (0,5%) apresentou piora da classe funcional. Por outro lado, no grupo TC cinco (31,2%) pacientes apresentaram melhora da classe funcional, nove (56,2%) mantiveram a classe funcional pré e dois (12,5%) pacientes apresentaram piora da classe funcional.

Tabela 5 - Classe funcional na avaliação pós-intervenção

Variável	TF				TC				p G	p M	p I
	Pré		Pós		Pré		Pós				
	N	%	n	%	n	%	n	%			
CCS, sintomas anginosos%									0,97	0,05	0,26
I	0	0,0	6	31,5	0	0,0	2	12,5			
II	7	36,8	6	31,5	8	50,0	7	43,7			
III	6	31,5	1	0,5	2	12,5	2	12,5			
IV	6	36,8	4	21,0	6	37,5	5	31,2			

Os dados estão expressos como número e porcentagem. TF, treinamento físico; TC, tratamento clínico; G, grupo; M, momento; I, interação; CCS, Canadian Cardiology Society. \*EEG com distribuição Poisson com função de ligação identidade, ambos modelos assumindo matriz de correlações entre os momentos.

Durante o período de intervenção não ocorreu nenhuma mudança nas medicações em nenhum dos dois grupos.

Quando comparado os grupos no período pós-intervenção em relação às variáveis clínicas, observamos comportamento diferente entre os grupos na pressão arterial sistólica pós-treinamento físico (interação,  $p = 0,001$ , TFpre vs. TFpos,  $p=0,05$ ), (tabela .6). Em relação às variáveis laboratoriais, observamos uma diferença significativa da hemoglobina glicada (interação,  $p<0,001$ , TFpre vs. TFpos,  $p=0,004$  e TCpre vs. TCpos,  $p=0,005$ ).

Tabela 6. Características dos pacientes com angina refratária pré e pós-intervenção

Variáveis Clínicas	TFpre	TCpre	TFpos	TCpos	p I	pG	pM
	Angina semanal, n	11,5±9,8	6,2±7,3	7,6±13,7			
Nitrato semanal, n	3,9±4,0	3,1±6,3	5,0±9,5	6,0±9,7	0,93	0,89	0,03*
PAS, mmHg	128,7±19,7	115,7±12,8	119,3±18,6	124,1±15,7	<0,01	0,40	0,85

Tabela 6. Características dos pacientes com angina refratária pré e pós-intervenção (continua).

PAD, mmHg	77,2±9,3	73,5±11,1	71,5±9,0	74,3±12,6	0,08	0,87	0,17
FC, bpm/min.	62,1±6,3	60,8±6,2	60,7±5,9	64,2±10,1	0,17	0,46	0,26
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29,7±4,4	28,9±3,8	29,6±5,3	27,4±4,1	0,21	0,35	0,12
<b>Variáveis Laboratoriais</b>							
Glicemia, mg/dL	130,3±28,8	142,6±69,6	123,7±27,3	127,4±47,4	0,17	0,71	<0,01
HbA1c, %	6,6±1,1	6,7±1,7	6,5±0,9	6,8±1,6	<0,01	0,69	<0,01
CT, mg/dL	145,6±45,7	159,2±30,4	145,7±40,5	166,4±35,0	0,14	0,17	0,13

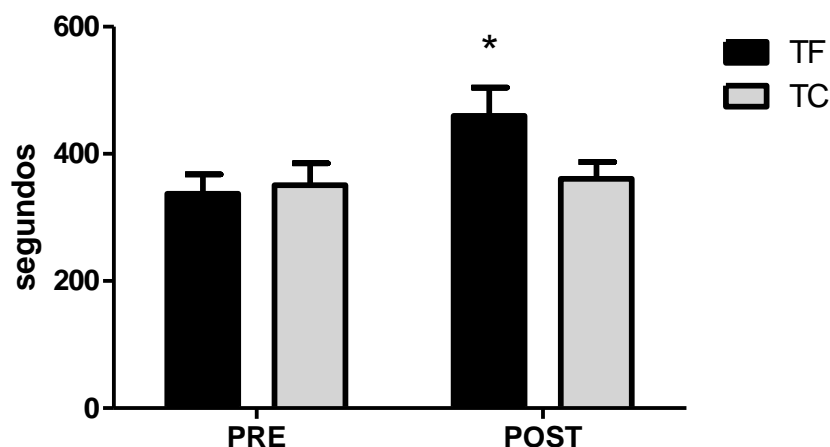
Tabela 6. Características dos pacientes com angina refratária pré e pós-intervenção (continua)

LDL, mg/dL	78,0±41,0	85,2±26,7	78,5±40,1	89,2±33,3	0,20	0,43	0,11
HDL, mg/dL	39,0±8,9	50,5±12,6	39,3±7,7	50,8±10,8	0,67	0,01	0,91
Triglicerídeos, mg/dL	144,8±40,2	117,0±50,7	138,6±49,6	131,5±63,5	0,13	0,29	0,50
PCR, g/dL	1,9±2,6	2,5±2,8	1,8±2,6	2,1±2,0	0,64	0,68	0,70*
<b>Variáveis do TCP</b>							
FC máx., bpm/min	94,2±17,7	100,6±6,4	95,5±12,9	96,7±20,1	0,54	0,36	0,66
VO <sub>2</sub> no LA, %	82,9±10,2	74,4±11,6	80,7±9,6	79,0±10,8	0,19	0,08	0,66
VO <sub>2</sub> pico predito, %	64,2±16,8	69,1±23,6	65,8±16,9	61,2±10,8	0,31	0,82	0,52
VO <sub>2</sub> pico, ml.kg.min <sup>-1</sup>	15,8±3,4	16,5±4,0	16,8±4,2	15,7±3,3	0,28	0,96	0,75
Angina, %	17(89,4)	15(93,7)	15(78,9)	13(81,2)	0,97	0,86	0,87#
FC da angina, bpm	84,3±15,3	92,7±17,2	89,8±13,2	89,8±15,8	0,24	0,37	0,69
Tempo do LA, s	244,6±105,2	188,5±47,6	304,0±117,7	218,5±63,8	0,24	0,01	<0,01*
Tempo total, s	337,0±131,2	350,5±141,8	459,8±176,7	360,9±97,9	0,01	0,38	<0,01*
FC no LA, %	89,3±7,1	83,0±5,5	87,08±6,1	86,6±10,0	0,08	0,09	0,66
FC máx. predita, %	59,4±11,8	63,2±11,8	60,3±8,7	61,0±13,2	0,54	0,45	0,74

Os dados estão expressos como média ± desvio padrão ou como número (porcentagem). TF, treinamento físico; TC, tratamento clínico; I, interação; G, grupo; M, momento; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; FC, frequência cardíaca; IMC, índice de massa corpórea; HbA1c, hemoglobina glicada; CT, colesterol total; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; PCR, proteína C-reativa; Máx., máxima; VO<sub>2</sub>, consumo de oxigênio; LA, limiar anaeróbio. #EEG com distribuição binomial com função de ligação logito, \* EEG com distribuição gama.

Em relação às variáveis do TCP pré e pós-intervenção, ou seja, à efetividade do treinamento físico combinado, não observamos diferença significativa no VO<sub>2</sub> pico (tabela 6). Por outro lado, observamos um aumento significativo no tempo total de teste no grupo TFpré em relação ao pós (TFpré=337,05±131,2 vs. TFpós=459,8±176,7; p=0,002) (figura 10).

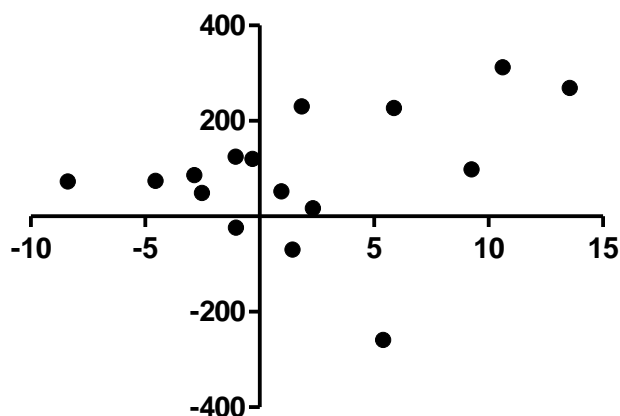
Figura 10. Tempo total de esforço no teste cardiopulmonar



Os dados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão. TF, treinamento físico; TC, tratamento clínico. TFpré vs. TFpós,  $*p=0,002$ . Fonte: Elaborada pelo autor.

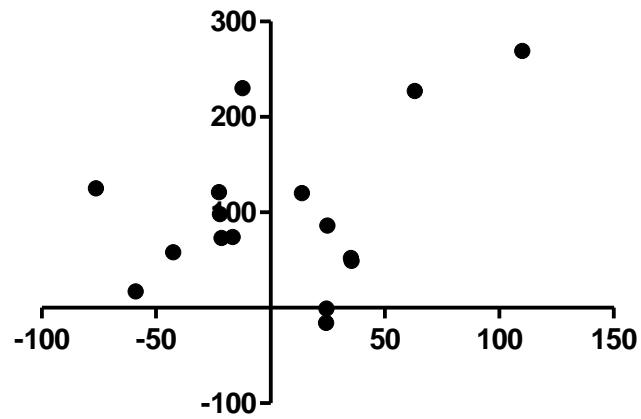
Para verificar se a melhora no tempo de esforço do TCP está relacionada com a mudança na VMF (função endotelial) ou na microcirculação (MFB) foi realizado um teste de correlação de Pearson. Não observamos diferença entre as variáveis analisadas (figura 11 e figura 12, respectivamente).

Figura 11. Correlação entre vasodilatação mediada pelo fluxo e tempo total de esforço no teste cardiopulmonar.



Os dados estão expressos delta pré e pós do grupo TF. VMF, vasodilatação mediada pelo fluxo; TCP, teste cardiopulmonar.  $r=0,33$ ;  $p=0,19$ . Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 12. Correlação entre média do fluxo braquial e tempo total de esforço no teste cardiopulmonar



Os dados estão expressos delta pré e pós do grupo TF. MBF, média do fluxo braquial; TCP, teste cardiopulmonar.  $r=0,37$ ;  $p=0,15$ . Fonte: Elaborada pelo autor.

## 7.0 DISCUSSÃO

Primeiramente, é importante salientar que este é um trabalho original, do qual verificou-se o efeito do treinamento físico combinado na função endotelial de pacientes com angina refratária. Diferente da nossa hipótese, os resultados do estudo não melhoraram a função endotelial dos pacientes com angina refratária estudados. Acreditamos que a intensidade aplicada no treinamento aeróbio foi a principal responsável por esse resultado.

O treinamento físico aeróbio foi desenvolvido no limiar de angina do TCP, como mostrado na figura 8A, a qual corresponde ao limiar anaeróbio (figura 8B). Além disso, a FC do treino aeróbio foi em média  $50,1 \pm 4,3$  % da FC máxima predita para idade (Tabela 3). Sabemos que o treinamento físico aeróbio desenvolvido no limiar anaeróbio (primeiro limiar ventilatório no TCP) corresponde à intensidade leve a moderada (40-60% do  $VO_2$  máximo) (GARBER *et al.*, 2011; SKINNER; MCLELLAN; MCLELLAN, 1980). De fato, Godoy *et al.* (2011) observaram que 2 meses de treinamento aeróbio na frequência cardíaca do limiar anaeróbio não aumentou o  $VO_2$  pico de pacientes com DAC após um mês de infarto agudo do miocárdio. Nós sabemos que a função endotelial mensurada pela técnica de VMF é diretamente relacionada à capacidade física (BACON *et al.*, 2012; SNELL; MITCHELL, 1999) e nossos pacientes não tiveram aumento no  $VO_2$  pico. A angina refratária é uma condição clinicamente caracterizada por baixa tolerância aos esforços (MCGILLION *et al.*, 2012) bem como baixo limiar de angina e apesar do betabloqueador, a frequência de angina ainda se mantém precoce, ou seja, em pequenos e médios esforços (Tabela 1, variáveis do TCP). Desta forma, a prescrição do exercício se torna um desafio e, de fato, limitado pela dor.

Apesar de não observarmos melhora com no  $VO_2$  pico, um aumento significativo no tempo total de esforço foi observado no TCP, o que demonstra, de forma indireta, a melhora da capacidade física, a qual não se refletiu em uma alteração metabólica, geralmente provocada pelo treinamento físico aeróbio em pacientes com DAC, em geral (CHEN *et al.*, 2014; GOMES-NETO *et al.*, 2017). Sugerimos que o aumento do tempo total de esforço no TCP pode ser devido a alterações neuromusculares provocada pelo treinamento de fortalecimento, a qual é classicamente a primeira adaptação relacionada ao treinamento físico (SALE, 1988; ŠKARABOT *et al.*, 2021).

Para confirmar se o aumento do tempo total de esforço no TCP tinha alguma relação com a função vascular, fizemos uma correlação com VMF e MBF, e não observamos correlação significativa entre as variáveis (figuras 11 e 12), corroborando a ideia de que o efeito do nosso protocolo de treinamento físico não está relacionado à função vascular (macro ou micro) e/ou a alterações metabólicas.

Provavelmente, esses pacientes necessitem de maior tempo de treinamento (número de sessões) para obter os benefícios na função vascular, geralmente encontrado em DAC sem angina (LUK et al., 2012; VAN et al., 2015).

É importante notar que os pacientes do nosso estudo já iniciaram o protocolo com valores de VMF maiores e/ou muito parecidos do que os pacientes com DAC sem angina da literatura (LUK et al., 2012; MARUHASHI et al., 2020; MARUHASHI et al., 2018), o que também pode ter limitado o efeito do treinamento físico.

Outros fatores podem estar influenciando nos resultados obtidos em nosso estudo como, por exemplo, as medicações de uso contínuo que não puderam ser interrompidas para a análise da VMF, como sugerem as Diretrizes (THIJSEN et al., 2011), pois os pacientes com AR são extremamente sintomáticos. Por outro lado, não observamos diferença nas medicações utilizadas entre os grupos pré-intervenção. A manutenção da medicação de uso contínuo torna o resultado do estudo mais próximo de valores reais do dia a dia do paciente.

Além disso, cinco pacientes (26,3%) apresentaram problemas ortopédicos durante o treinamento físico, o que dificultou a progressão do treinamento aeróbio destes.

O fato de não observarmos melhora na função endotelial nos pacientes estudados, não implica que o treinamento físico aplicado não pode ser indicado nesta população. Acreditamos que este trabalho tem uma grande importância clínica, já que aprendemos como prescrever exercício de forma segura para pacientes com angina refratária e suas peculiaridades. Esses pacientes são extremamente limitados nas suas atividades básicas diárias e o aumento do tempo total no TCP pode refletir o aumento dessas atividades e melhora na qualidade de vida. Sabe-se que uma vida mais ativa, bem como o aumento de

atividades físicas diárias é de grande importância para melhora de parâmetros de qualidade de vida (WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour, 2020).

Adicionalmente, nós observamos melhora na hemoglobina glicada e na pressão arterial sistólica com o treinamento físico combinado, reforçando o efeito do protocolo de treinamento físico estudado e a melhora de variáveis importantes relacionadas à função endotelial nesses pacientes.

Finalmente, é importante salientar que não tivemos complicações cardiológicas durante o estudo nesses pacientes, o qual sugere a segurança de treinar essa população.



## **8.0 CONCLUSÃO**

Trinta e seis sessões de treinamento físico aeróbio na frequência cardíaca do limiar de angina do TCP e treinamento físico de fortalecimento muscular, na mesma sessão, não melhorou a função endotelial de pacientes com angina refratária, mas é uma importante ferramenta para aumentar o tempo de exercício no teste de esforço, diminuir a hemoglobina glicada e a pressão arterial sistólica nesses pacientes.

## 9.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMBROSIO, G. *et al.* Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. **Eur J Prev Cardiol**, v. 23, n. 13, p. 1401-1412, Sep. 2016.

ANDERSON, L. *et al.* Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. **J Am Coll Cardiol**, v. 67, n. 1, p. 1-12, Jan. 2016.

ANDERSON, T. J. *et al.* Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. **J Am Coll Cardiol**, v. 26, n. 5, p. 1235-1241, Nov. 1995.

ANDRÉLL, P. *et al.* Fatality, morbidity and quality of life in patients with refractory angina pectoris. **Int J Cardiol**, v. 147, n. 3, p. 377-382, Mar. 2011.

ASBURY, E. A. *et al.* Cardiac rehabilitation to improve physical functioning in refractory angina: a pilot study. **Cardiology**, v. 122, n. 3, p. 170-177, Jul. 2012.

BACON, S. L. *et al.* The influence of endothelial function and myocardial ischemia on peak oxygen consumption in patients with coronary artery disease. **Int J Vasc Med**, v. 2012, ID. 274381, Oct. 2012.

BECK, D. T. *et al.* Enhanced external counterpulsation reduces indices of central blood pressure and myocardial oxygen demand in patients with left ventricular dysfunction. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 42, n. 4, p. 315-320, Apr. 2015.

BODEN, W. E. *et al.* Role of short-acting nitroglycerin in the management of ischemic heart disease. **Drug Des Devel Ther**, v.9, p. 4793-4805, 2015.

BONETTI, P. O. *et al.* Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol**, v. 41, n. 10, p. 1761-1768, May. 2003.

BRUNING, R. S.; STUREK, M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 57, n. 5, p. 443-453, Mar. 2015.

BURNEIKAITĖ, G. *et al.* Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. **Cardiovasc Ultrasound**, v. 15, n. 1, p.11-23, Apr. 2017.

CAMPEAU, L. Letter: Grading of angina pectoris. **Circulation**, v. 54, n. 3, p. 522-523, Sep. 1976.

CARERI, G. *et al.* Clinical correlates and prognostic value of flow mediated dilation in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. **Am J Cardiol**, v. 111, n. 1, p. 51-57, Jan. 2013.

CARVALHO, T. *et al.* Brazilian Cardiovascular Rehabilitation Guideline - 2020. **Arq Bras Cardiol**, v. 114, n. 5, p. 943-987, Jun. 2020.

CERQUEIRA, M. D. *et al.* Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. **Int J Cardiovasc Imaging**, v. 18, n. 1, p. 539-542, Feb. 2002.

CHEN, C. H. *et al.* Benefits of exercise training and the correlation between aerobic capacity and functional outcomes and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. **Kaohsiung J Med Sci**, v. 30, n. 10, p. 521-530, Oct. 2014.

CHENG, K. *et al.* Management of Refractory Angina Pectoris. **Eur Cardiol**, v. 11, n. 2, p. 69-76, Dec. 2016.

CONRAADS, V. M.; *et al.* Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: the SAINTEX-CAD study. **Int J Cardiol**, v. 179, p. 203-210, Jan. 2015.

COOKSEY, J. D. *et al.* Exercise training and plasma catecholamines in patients with ischemic heart disease. **Am J Cardiol**, v.42, n. 3, p. 372-376, Sep. 1978.

DAVIES, A. *et al.* Management of refractory angina: an update. **Eur Heart J**, v. 42, n. 3, p. 269-283, Jan. 2021.

DE SOUZA, F. R. *et al.* Retrograde and oscillatory shear rate in young anabolic androgenic steroid users. **Scand J Med Sci Sports**, v. 29, n. 3, p. 422-429, Mar. 2019.

DENBY, C. *et al.* Temporary sympathectomy in chronic refractory angina: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Br J Pain**, v. 9, n. 3, p. 142-148, Aug. 2015.

DIBBEN, G. *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. **Cochrane Database Syst Rev**, v.11, p. CD001800, Jun. 2021.

DOS SANTOS, M. R. *et al.* Effect of Exercise Training and Testosterone Replacement on Skeletal Muscle Wasting in Patients With Heart Failure With Testosterone Deficiency. **Mayo Clin Proc**, v. 91, n. 5, p. 575-586, May. 2016.

DOURADO, L. O. *et al.* The effectiveness of intensive medical treatment in patients initially diagnosed with refractory angina. **Int J Cardiol**, v.186, p. 29-31, Mar. 2015.

FEIGL, E. O. Coronary physiology. **Physiol Rev**, v. 63, n. 1, p. 1-205, Jan. 1983.

FIHN, S. D. *et al.* 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v.149, n. 3, p. e5-23, Mar. 2015.

FLAMMER, A. J. *et al.* The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. **Circulation**, v.126, n. 6, p. 753-767, Aug. 2012.

GALLONE, G. *et al.* Refractory Angina: From Pathophysiology to New Therapeutic Nonpharmacological Technologies. **JACC Cardiovasc Interv**, v.13, n. 1, p. 1-19, Jan. 2020.

GARBER, C. E. *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v.43, n. 7, p. 1334-1359, Jul. 2011.

GEOVANINI, G. R. *et al.* OSA and depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease. **Chest**, v. 146, n. 1, p. 73-80, Jul. 2014.

GIELEN, S. *et al.* Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 57, n. 4, p. 347-355, Jan. 2015.

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, n. 16, p. 1696-1707, Nov. 2017.

GRAFE, K. *et al.* Effects of Resistance Training on Vascular and Hemodynamic Responses in Patients With Coronary Artery Disease. **Res Q Exerc Sport**, v. 89, n. 4, p. 457-464, Dec. 2018.

GREEN, D. J. *et al.* Comparison of resistance and conduit vessel nitric oxide-mediated vascular function in vivo: effects of exercise training. **J Appl Physiol (1985)**, v. 97, n. 2, p. 749-755, Aug. 2004.

HAMBRECHT, R. *et al.* Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. **N Engl J Med**, v. 342, n. 7, p. 454-460, Feb. 2000.

HASHEMI, M.; HOSEINBALAM, M.; KHAZAEI, M. Long-term effect of enhanced external counterpulsation on endothelial function in the patients with intractable angina. **Heart Lung Circ**, v.17, n. 5, p. 383-387, Oct. 2008.

HENRY, T. D. *et al.* Effects of Ad5FGF-4 in patients with angina: an analysis of pooled data from the AGENT-3 and AGENT-4 trials. **J Am Coll Cardiol**, v. 50, n. 11, p. 1038-1046, Sep. 2007.

HENRY, T. D. *et al.* Long-term survival in patients with refractory angina. **Eur Heart J**, v.34, n. 34, p. 2683-2688, Sep. 2013.

HENRY, T. D.; SATRAN, D.; JOLICOEUR, E. M. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. **Nat Rev Cardiol**, v.11, n. 2, p. 78-95, Feb. 2014.

HERDY, A. H. *et al.* South American guidelines for cardiovascular disease prevention and rehabilitation. **Arq Bras Cardiol**, v. 103, n. 2 Suppl 1, p. 1-31, Aug. 2014.

HOCHSTADT, A. *et al.* Effectiveness of Coronary Sinus Reducer for Treatment of Refractory Angina: A Meta-analysis. **Can J Cardiol**, v.38, n. 3, p. 376-383, Mar. 2022.

HORVATH, K. A. *et al.* Up-regulation of vascular endothelial growth factor mRNA and angiogenesis after transmural laser revascularization. **Ann Thorac Surg**, v. 68, n. 3, p. 825-829, Sep. 1999.

IMRAN, T. F. *et al.* Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris. **Int J Cardiol**, v. 227, p. 535-542, Jan. 2017.

JOHNSON, J. M.; ROWELL, L. B. Forearm skin and muscle vascular responses to prolonged leg exercise in man. **J Appl Physiol**, v.39, n. 6, p. 920-924, Dec. 1975.

KIKUCHI, Y. *et al.* A multicenter trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris: report of the highly advanced medical treatment in Japan. **Heart Vessels**, v.34, n. 1, p. 104-113, Jan. 2019.

KNUUTI, J. *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. **Eur Heart J**, v.41, n. 3, p. 407-477, Jan. 2020.

LANG, R. M. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J Am Soc Echocardiogr**, v.28, n. 1, p. 1-39.e14, Jan. 2015.

LAUGHLIN, M. H.; BOWLES, D. K.; DUNCKER, D. J. The coronary circulation in exercise training. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 302, n. 1, p. H10-23, Jan. 2012.

LEE, J. F. *et al.* Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. **Heart**, v. 102, n. 4, p. 278-284, Feb. 2016.

LERMAN, A.; ZEHER, A. M. Endothelial function: cardiac events. **Circulation**, v. 111, n. 3, p. 363-368, Jan. 2005.

LONG, L. *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with stable angina. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 2, CD012786, Feb. 2018.

LUK, T. H. *et al.* Habitual physical activity is associated with endothelial function and endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 16, n. 4, p. 464-471, Aug. 2009.

LUK, T. H. *et al.* Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial. **Eur J Prev Cardiol**, v.19, n. 4, p. 830-839, Aug. 2012.

MANNHEIMER, C. *et al.* The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. **Eur Heart J**, v. 23, n. 5, p. 355-370, Mar. 2002.

MANSUR, A. E. P.; FAVARATO, D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: a 2011 update. **Arq Bras Cardiol**, v. 99, n. 2, p. 755-761, Aug. 2012.

MARTINEZ, D. G. *et al.* Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. **Hypertension**, v.58, n. 6, p. 1049-1056, Dec. 2011.

MARUHASHI, T. *et al.* Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. **J Am Heart Assoc**, V.9, n. 2, e013915, Jan. 2020.

MARUHASHI, T. *et al.* Endothelial Dysfunction, Increased Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk Prediction in Patients With Coronary Artery Disease: FMD-J (Flow-Mediated Dilation Japan) Study A. **J Am Heart Assoc**, v.7, n. 14, Jul. 2018.

MCGILLION, M. *et al.* Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. **Can J Cardiol**, v. 28, n. 2 Suppl, p. S20-41, Mar. 2012.

MCNALLY, J. S. *et al.* Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 285, n. 6, p. H2290-2297, Dec. 2003.

MONTALESCOT, G. *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J**, v. 34, n. 38, p. 2949-3003, Oct. 2013.

MONTERO, D. *et al.* Microvascular Dilator Function in Athletes: A Systematic Review and Meta-analysis. **Med Sci Sports Exerc**, v.47, n. 7, p. 1485-1494, Jul. 2015.

MORAN, A. E. *et al.* Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. **Circulation**, v. 129, n. 14, p. 1483-1492, Apr. 2014.

MUKHERJEE, D. *et al.* Clinical outcome of a cohort of patients eligible for therapeutic angiogenesis or transmyocardial revascularization. **Am Heart J**, v. 142, n. 1, p. 72-74, Jul. 2001.

MÜNDEL, T.; DAIBER, A.; GORI, T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance. **Circulation**, v.123, n. 19, p. 2132-2144, May. 2011.

NEGRAO, C. E. *et al.* Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 308, n. 8, p. H792-802, Apr. 2015.

NIEBAUER, J. *et al.* Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. **Circulation**, v. 96, n. 8, p. 2534-2541, Oct. 1997.

NOBRE, T. S. *et al.* Exercise training improves neurovascular control and calcium cycling gene expression in patients with heart failure with cardiac resynchronization therapy. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 311, n. 5, p. H1180-1188, Nov. 2016.

PELLIKKA, P. A. *et al.* American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 20, n. 9, p. 1021-1041, Sep. 2007.

POPPI, N. T. *et al.* A prospective study of patients with refractory angina: outcomes and the role of high-sensitivity troponin T. **Clin Cardiol**, v. 40, n. 1, p. 11-17, Jan. 2017.

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.

QIN, X. *et al.* Does Enhanced External Counterpulsation (EECP) Significantly Affect Myocardial Perfusion?: A Systematic Review & Meta-Analysis. **PLoS One**, v. 11, n. 4, e0151822, Apr. 2016.

RAYEGANI, S. M. *et al.* Safety and effectiveness of enhanced external counterpulsation (EECP) in refractory angina patients: A systematic reviews and meta-analysis. **J Cardiovasc Thorac Res**, v.13, n. 4, p. 265-276, Nov. 2021.

REDDY, K. G. *et al.* Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. **J Am Coll Cardiol**, v. 23, n. 4, p. 833-843, Mar. 1994.

RESTAINO, R. M. *et al.* Impact of prolonged sitting on lower and upper limb micro- and macrovascular dilator function. **Exp Physiol**, v.100, n. 7, p. 829-838, Jul. 2015.

RITTER, P. L. *et al.* Measurement of pain using the visual numeric scale. **J Rheumatol**, v.33, n. 3, p. 574-580, Mar. 2006.

ROSS, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. **N Engl J Med**, v. 340, n. 2, p. 115-126, Jan. 1999.

ROTH, G. A. *et al.* Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. **N Engl J Med**, v. 372, n. 14, p. 1333-1341, Apr. 2015.

RUBANYI, G. M. Angiogenic gene therapy for refractory angina. **Expert Opin Biol Ther**, v. 16, n. 3, p. 303-315, Dec. 2016.

SALE, D. G. Neural adaptation to resistance training. **Med Sci Sports Exerc**, v. 20, n. 5 Suppl, p. S135-145, Oct. 1988.

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.

SCHREUDER, T. H. *et al.* Acute impact of retrograde shear rate on brachial and superficial femoral artery flow-mediated dilation in humans. **Physiol Rep**, v. 2, n. 1, p. e00193, Jan. 2014.

SCHÄCHINGER, V.; BRITTEN, M. B.; ZEIHNER, A. M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. **Circulation**, v.101, n. 16, p. 1899-1906, Apr. 2000.

SILVERMAN, M. E. William Heberden and Some Account of a Disorder of the Breast. **Clin Cardiol**, v.10, n. 3, p. 211-213, Mar. 1987.

SKINNER, J. S.; MCLELLAN, T. M.; MCLELLAN, T. H. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. **Res Q Exerc Sport**, v. 51, n. 1, p. 234-248, Mar. 1980.

SNELL, P. G.; MITCHELL, J. H. Physical inactivity: an easily modified risk factor? **Circulation**, v.100, n. 1, p. 2-4, Jul. 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. [III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test]. **Arq Bras Cardiol**, v.95, n. 5 Suppl 1, p. 1-26, Jan. 2010.



STEG, P. G. *et al.* Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. **JAMA Intern Med**, v. 174, n. 10, p. 1651-1659, Oct. 2014.

STEIN, J. *et al.* Clinical Performance Measures for Stroke Rehabilitation: Performance Measures From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 52, n. 10, p. e675-700, Oct. 2021.

TAKASE, B. *et al.* Close relationship between the vasodilator response to acetylcholine in the brachial and coronary artery in suspected coronary artery disease. **Int J Cardiol**, v. 105, n. 1, p. 58-66, Oct. 2005.

TAKASE, B. *et al.* Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. **Am J Cardiol**, v. 82, n. 12, p. 1535-1539, A1537-1538, Dec.15 1998.

TARTAGLIA, J. *et al.* Exercise capability and myocardial perfusion in chronic angina patients treated with enhanced external counterpulsation. **Clin Cardiol**, v. 26, n. 6, p. 287-290, Jun. 2003.

THIJSSSEN, D. H. *et al.* Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 300, n. 1, p. H2-12, Jan. 2011.

THOMAS, R. J. *et al.* Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. **Circulation**, v.140, n. 1, p. e69-e89, Jul. 2019.

TRAUB, O.; BERK, B. C. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.18, n. 5, p. 677-685, May. 1998.

TSAO, C. W. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v.145, n. 8, p. e153-639, Feb. 2022.

VAN CRAENENBROECK, E. M. *et al.* Effects of aerobic interval training and continuous training on cellular markers of endothelial integrity in coronary artery disease: a SAINTEX-CAD substudy. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 309, n. 11, p. H1876-1882, Dec. 2015.

VELAGAPUDI, P. *et al.* Intramyocardial autologous CD34+ cell therapy for refractory angina: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Cardiovasc Revasc Med**, v. 20, n. 3, p. 215-219, Mar. 2019.

WALSH, J. H. *et al.* Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease. **J Appl Physiol (1985)**, v. 95, n. 1, p. 20-25, Jul. 2003.

WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. *In*, 2020.

YAKUSHEVA, M. I. *et al.* Study on the mechanism of action of adenosylcobalamin-dependent glycerol dehydratase from *Aerobacter aerogenes*. I. Role of structural components of adenosylcobalamin the formation of the active site of glycerol dehydratase. **Biochim Biophys Acta**, v. 484, n. 1, p. 216-235, Sep. 1977.

YANG, D. *et al.* Extracorporeal Cardiac Shock Wave-Induced Exosome Derived From Endothelial Colony-Forming Cells Carrying miR-140-3p Alleviate Cardiomyocyte Hypoxia/Reoxygenation Injury. **Front Cell Dev Biol**, v. 9, ID. 779936, Jan. 2021.

ŠKARABOT, J. *et al.* The knowns and unknowns of neural adaptations to resistance training. **Eur J Appl Physiol**, v.121, n. 3, p. 675-685, Mar. 2021.

## 10. Anexos

### 10.1. Anexo A

#### 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 x

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 esta 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](mailto: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,