

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**

**ADAPTAÇÕES AUTONÔMICAS E DE ESTRESSE OXIDATIVO INDUZIDAS POR
UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR EM
CORONARIOPATAS**

Aluna: Júlia de Paiva Fonseca de Campos

Orientadora: Profa. Dra. Kátia De Angelis

São Paulo

2017

2017

Júlia de Paiva Fonseca de Campos

**ADAPTAÇÕES AUTONÔMICAS E DE ESTRESSE OXIDATIVO INDUZIDAS POR
UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR EM
CORONARIOPATAS**

Defesa de dissertação apresentada à
Universidade Nove de Julho para a
obtenção do título de Mestre em
Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Prof^a Dra Kátia De Angelis

São Paulo, SP

Campos, Júlia de Paiva Fonseca de.

Adaptações autonômicas e de estresse oxidativo induzidas por um programa de reabilitação cardiopulmonar em coronariopatas betabloqueados. / Júlia de Paiva Fonseca de Campos. 2017.

68 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2017.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Kátia De Angelis.

1. Doença arterial coronariana. 2. Disfunção autonômica. 3. Estresse oxidativo. 4. Teste de esforço. 5. Reabilitação cardíaca.
- I. De Angelis, Kátia . II. Titulo.

CDU 615.8

São Paulo, 12 de dezembro de 2017.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno (a): Júlia de Paiva Fonseca de Campos.

Título da Dissertação: "Adaptações neuroimunes induzidas por um programa de Reabilitação Cardiopulmonar um coronariopatas".

Presidente: PROFA. DRA. KÁTIA DE ANGELIS 

Membro: PROFA. DRA. FERNANDA DE CORDOBA LANZA 

Membro: PROF. DR. BRUNO RODRIGUES 

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas de trabalho do TotalCare Jardins da Amil por toda a ajuda, boa vontade, amizade e apoio. Às funcionárias do laboratório e aos colegas do teste cardiopulmonar pela compreensão e adaptação da rotina de trabalho em alguns momentos. Ao Dr Pedro Barros pela ajuda com o comitê de ética. À Dra Amanda Barbuió e à Dra Daniela Moser por selecionarem os pacientes para o estudo na triagem. À Dra Priscila Ferreira pela ajuda e apoio de sempre. Às terapeutas e amigas Jaqueline, Thaís e Gabriela pelo auxílio, amizade e cumplicidade. Ao Dr Enéas Rocco pelo apoio, pelas cobranças e, principalmente, por sempre acreditar em mim mesmo quando eu mesma não acredito.

Aos meus colegas de trabalho na Prevent Sênior por aguentarem meus temores, angústias, ansiedade e estresse desses últimos dias, principalmente ao Eduardo.

Aos amigos de Lorena que acompanharam, mesmo de longe, todo este longo percurso, especialmente ao João, que me ajudou com as referências, ouviu minhas dúvidas e angústias, sempre me acalmando.

Aos amigos de São Paulo, por toda a paciência e, em especial, à Vitória que aguentou este último semestre inteiro comigo, sempre disponível, tranquilizando-me e acolhendo-me.

À minha professora da faculdade Silvia Soares, que iniciou-me e ensinou-me muito sobre a escrita de trabalhos científicos.

À CAPES pelo incentivo à pesquisa.

À UNINOVE e aos professores com quem tive aula no programa de Mestrado em Ciências da Reabilitação, principalmente às professoras Dra Fernanda Lanza e Dra Simone Dal Corso, pela oportunidade e por todo o conhecimento adquirido.

Aos meus colegas de laboratório, principalmente à Ariane, à Daniele e à Amanda, que me ajudaram do começo ao fim deste trabalho, além de me ensinarem muito. À Maria Helena que, mesmo não sendo do nosso laboratório, desde a matrícula virou minha parceira nas aulas, nas provas e na vida.

Ao meu co-orientador Dr Fernando dos Santos, pela tolerância e pelo aprendizado.

À minha orientadora Dra Kátia De Angelis, por toda a paciência, pelo conhecimento, pelas broncas, pelas sugestões, pela motivação, dedicação e, principalmente, por acreditar no meu potencial.

A Deus por me acompanhar e mostrar-me minha própria força.

À minha família por todo o apoio, amor, incentivo e pela compreensão de tanta ausência durante os últimos meses. Principalmente, agradeço à minha mãe que, além de ter dado toda a minha base, ajudou-me com a estatística, deu-me apoio e carinho.

RESUMO

A doença arterial coronariana (DAC) tem sido associada a redução da capacidade física e de qualidade de vida e aumento de mortalidade, provavelmente decorrentes de disfunção cardíaca e vascular. Estudos sugerem que tais disfunções podem estar associadas a prejuízo na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e aumento de estresse oxidativo. Por outro lado, é bem evidenciada a importância do exercício físico regular na melhora desses parâmetros em diversas populações. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da reabilitação cardiopulmonar (RCP) na disfunção autonômica e no estresse oxidativo e seu impacto na capacidade física e na qualidade de vida de pacientes coronariopatas em uso de betabloqueadores. Foram incluídos 10 pacientes coronariopatas em uso de betabloqueador que participaram de um programa de RCP composto 30-36 sessões de exercícios aeróbios e resistidos. O registro do intervalo RR foi realizado com eletrocardiograma para análise da VFC. A coleta de sangue foi realizada com o indivíduo em jejum de 12h para avaliação de estresse oxidativo. O teste cardiopulmonar foi realizado em esteira ergométrica com protocolo de rampa. Foram aplicados questionários de qualidade de vida (SF36), de nível de atividade física (IPAQ) e nível de estresse percebido. Após a RCP, houve melhora da VFC, caracterizada por redução do balanço simpato/vagal [BF/AF: pré 1,76 (1,18 – 5,92) vs pós 1,05 (0,83 – 3,38)] e da modulação parassimpática cardíaca [RMSSD: pré 24,40 (20,36 – 26,86) vs pós 28,02 (24,05 – 34,40) ms], melhora dos parâmetros de estresse oxidativo [oxidação de proteínas: pré 1,02 (0,97 – 1,08) vs pós 0,87 (0,76 – 0,92) nmol/mg proteína; peróxido de hidrogênio: pré 26,08 (19,05 – 50,60) vs pós 15,94 (10,94 – 20,94) µM e FRAP: pré 0,95 (0,59 – 1,07) vs. pós 1,15 (1,03 – 1,36) mM Fe(ii)]. Tais alterações foram acompanhadas de melhora na capacidade física ($\text{VO}_{2\text{pico}}$: pré 22,9 (21,2 – 24,9) vs pós 25,9 (24,1 – 28,3) ml/min/kg) e da qualidade de vida. Nossos resultados evidenciam melhora na VFC e no estresse oxidativo sistêmico que provavelmente estão associadas e melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida em indivíduos coronariopatas pós programa de reabilitação cardiopulmonar.

Palavras-chave: Doença arterial coronariana; Disfunção autonômica; Estresse oxidativo; Teste de esforço; Reabilitação cardíaca.

ABSTRACT

Coronary artery disease (CAD) has been associated with reduced physical capacity and quality of life and increased mortality, probably due to cardiac and vascular dysfunction. Studies suggest that such dysfunctions may be associated with impairment in heart rate variability (HRV) and increased oxidative stress. On the other hand, it is well evidenced the importance of regular physical exercise in the improvement of these parameters in several populations. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the effects of cardiopulmonary rehabilitation (CPR) on autonomic dysfunction and oxidative stress and its impact on the physical capacity and quality of life of coronary patients under beta-blockers treatment. We included 10 patients with coronary artery disease using a beta-blocker who participated in a CPR program composed of 30-36 sessions of aerobic and resisted exercises. RR interval recording was performed with an electrocardiogram for HRV analysis. Blood collection was performed with the subject in a 12-hour fast for evaluation of oxidative stress. The cardiopulmonary test was performed on an ergometric treadmill with a ramp protocol. Quality of life (SF36), level of physical activity (IPAQ) and level of perceived stress were evaluated. After CPR, there was improvement in HRV, characterized by reduction of the sympatho/vagal balance [LF/HF: pre 1.76 (1.18 - 5.92) vs. post 1.05 (0.83 - 3.38)] and the cardiac parasympathetic modulation [RMSSD: pre 24.40 (20.36 – 26.86) vs. post 28.02 (24.05 – 34.40) ms], improvement of the oxidative stress parameters [protein oxidation: 1.02 (0.97-1.08) vs. post 0.87 (0.76-0.92) nmol/mg protein; hydrogen peroxide: pre 26.08 (19.05 - 50.60) vs. post 15.94 (10.94 - 20.94) μ M and FRAP: pre 0.95 (0.59 - 1.07) vs. post 1.15 (1.03 - 1.36) mM Fe (ii)]. These changes were accompanied by improvement in physical capacity (VO_2 peak: pre 22.9 (21.2 - 24.9) vs. post 25.9 (24.1 - 28.3) ml/min/kg) and quality of life. Our results show an improvement in the HRV and in the systemic oxidative stress that are probably associated with an improvement in functional capacity and quality of life in coronary patients after a cardiopulmonary rehabilitation program.

Keywords: Coronary artery disease; Autonomic dysfunction; Oxidative stress; Stress test; Cardiac rehabilitation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da população de coronariopatas estudada.....	25
Tabela 2. Peso corporal, IMC e CA pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC.....	26
Tabela 3. Nível de atividade física (IPAQ) e Estresse Percebido pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC.....	26
Tabela 4. Qualidade de vida avaliada pelo questionário SF36 pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC.....	28
Tabela 5. Avaliações hematológicas e bioquímicas sanguíneas pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC.....	29
Tabela 6. Variáveis do teste cardiopulmonar (TCP) pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC.....	30
Tabela 7. Variabilidade da frequência cardíaca pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC.....	32
Tabela 8. Avaliações de estresse oxidativo (EO) e nitrosativo pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC.....	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do estudo.....	14
Figura 2. Classificação do nível de atividade física.....	18
Figura 3. Índices de VFC pré e pós reabilitação cardiopulmonar.....	33
Figura 4. Carbonilas pré e pós reabilitação cardiopulmonar.....	35
Figura 5. Avaliações de EO pré e pós reabilitação cardiopulmonar.....	35

SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo Geral.....	13
2.2 Objetivos Específicos.....	13
3. MATERIAIS E MÉTODO.....	14
3.1 Sujeitos e grupos experimentais.....	14
3.2 Reabilitação Cardiopulmonar.....	16
3.3 Teste cardiopulmonar.....	16
3.4 Pressão Arterial e Circunferência Abdominal.....	17
3.5 Estresse Percebido, de Qualidade de Vida (SF36) e de Nível de Atividade Física (IPAQ).....	17
3.6 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC).....	18
3.7 Coleta de sangue e análise – hemograma completo, inflamação e estresse oxidativo.....	19
3.8 Análise Estatística.....	23
4. RESULTADOS.....	24
5. DISCUSSÃO.....	36
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45

7. REFERÊNCIAS.....	46
ANEXOS.....	57

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A Doença Arterial Coronariana (DAC) é caracterizada por dificuldade ou impedimento do fornecimento do fluxo sanguíneo pelas artérias coronárias ao miocárdio devido à formação de aterosclerose. A DAC está associada com disfunção autonômica^{1,2}. A principal causa de arritmias e morte súbita em indivíduos com DAC infartados ou não infartados pode ser a maior modulação simpática³ e redução da atividade parassimpática⁴. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma forma indireta de avaliar a atividade autonômica. A VFC reduzida está associada com maior disfunção autonômica e, consequentemente, maior risco de eventos cardiovasculares¹.

Recentemente, nota-se maior interesse na ampliação de procedimentos que possam avaliar o comportamento das oscilações cardiovasculares. Dentre os métodos disponíveis para aferir a VFC destacam-se os procedimentos realizados no domínio da frequência. Esta análise consegue particularizar e quantificar os distintos elementos de frequência de uma oscilação complexa. Essa avaliação é um dos tipos mais empregados, tornando-se uma ferramenta importante na avaliação do sistema cardiovascular. Comumente essa metodologia é utilizada no estudo da VFC, reconhecendo oscilações em três bandas de frequência. Essas oscilações são estratificadas como baixa frequência, média frequência ou alta frequência. Esta última combina com a frequência respiratória. A oscilação da FC advinda da respiração é um acontecimento intercedido por atividade vagal. A modulação simpática influencia, predominantemente, os elementos de baixa frequência. Evidências mostram que esses componentes se elevam durante algumas intervenções laboratoriais que ampliam a atividade simpática^{5,6}.

Além da redução da VFC, a taquicardia de repouso e a incompetência cronotrópica são os sinais iniciais de disfunção autonômica, os quais são parâmetros facilmente analisados em um teste de esforço e considerados fatores prognósticos. O cronotropismo anormal pode ser compreendido como uma ação nervosa predominantemente simpática, levando a uma regulação negativa dos receptores beta-adrenérgicos no nó sinusal, o que causa dessensibilização pós-sináptica e resposta alterada da frequência cardíaca durante o

exercício físico. Esta alteração abrange neuropatia autonômica cardiovascular e sensibilidade barorreflexa prejudicada. Tal condição de disfunção autonômica confere maior risco de IAM, revascularização miocárdica (RM) e mortalidade⁴.

Pesquisas clínicas e experimentais vêm evidenciando que a disautonomia acontece em diversas patologias, tais como, o Diabetes Mellitus (DM), a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a insuficiência cardíaca, entre outras alterações cardiometabólicas⁷. Deste modo, intervenções no âmbito de prevenir ou atenuar a disfunção autonômica cardiovascular são consideradas novas estratégias no tratamento das doenças cardiovasculares.

Uma quantidade sucessiva de evidências indica que a produção elevada de espécies reativas de oxigênio ou radicais livres, tais como o ânion superóxido e o radical hidroxila, tem participação na patogênese do DM, das doenças coronarianas, aterosclerose, hipertensão e síndrome metabólica^{8,9,10,11,12}. Deste modo, vale ressaltar que, quando acontece um desequilíbrio entre a produção de defesas antioxidantes e de espécies reativas de oxigênio, na iminência de impedir a produção pró-oxidante, há um cenário de estresse oxidativo¹³. Além disto, estudos descreveram que a resistência insulínica e a hiperinsulinemia elevam a peroxidação lipídica e reduzem os antioxidantes no plasma, propondo que os dois estejam conectados^{14,15,16}.

A reabilitação cardiovascular é fundamental para a mudança de estilo de vida e para a redução de ocorrência de eventos cardiovasculares em indivíduos com DAC. Pacientes com DAC diabéticos que realizam reabilitação reduzem, significativamente, os riscos de hospitalização e mortalidade cardíacas¹⁷.

Estudos experimentais de nosso grupo evidenciam benefícios cardíacos e autonômicos do treinamento físico aeróbico em ratos diabéticos^{11,18}, infartados¹⁹ e infartados diabéticos²⁰, bem como do treinamento físico resistido em ratas diabéticas submetidas à privação dos hormônios ovarianos²¹.

Um estudo brasileiro evidenciou a redução da modulação simpática e o aumento da modulação parassimpática em indivíduos coronariopatas após um programa de reabilitação

cardíaca, no qual foi utilizado o exercício aeróbio intervalado prescrito por meio do limiar anaeróbio obtido no teste cardiopulmonar²².

Portanto, o conhecimento da disfunção autonômica e do estresse oxidativo em pacientes com DAC, nos períodos pré e pós reabilitação cardiopulmonar, pode auxiliar na caracterização da população e dos efeitos do exercício físico praticado regularmente nas disfunções associadas a esta doença.

Neste sentido, testamos a hipótese que a reabilitação cardiopulmonar é capaz de reduzir a disfunção autonômica e o estresse oxidativo em pacientes com DAC, além de melhorar a capacidade física, a qualidade de vida, o nível de atividade física e o nível de estresse percebido.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da reabilitação cardiopulmonar baseada em exercícios combinados na disfunção autonômica, no estresse oxidativo e seu impacto na capacidade física e na qualidade de vida de pacientes com DAC em uso de betabloqueadores.

2.2 Objetivo Específico

Avaliar os efeitos da reabilitação cardiopulmonar composta por 30-36 sessões de exercícios aeróbios e resistidos em pacientes com DAC em uso de betabloqueadores nos seguintes parâmetros:

- variabilidade da frequência cardíaca por métodos lineares e não lineares;
- estresse oxidativo, pela análise de dano, pró e antioxidantes sistêmicos;
- capacidade física pelo teste cardiopulmonar;
- antropométricos e hematológicos e bioquímicos sanguíneos;
- nível de atividade física, de estresse percebido e qualidade de vida.

3. MATERIAS E MÉTODO

Este trabalho é um ensaio clínico não randomizado. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da UNINOVE. Após aprovado (CAAE 59681616.3.0000.5511), as coletas foram realizadas na Unidade TotalCare Jardins da Amil e as análises foram feitas na Universidade Nove de Julho (UNINOVE) – Unidade Vergueiro.

Segue o fluxograma do estudo abaixo com suas fases.

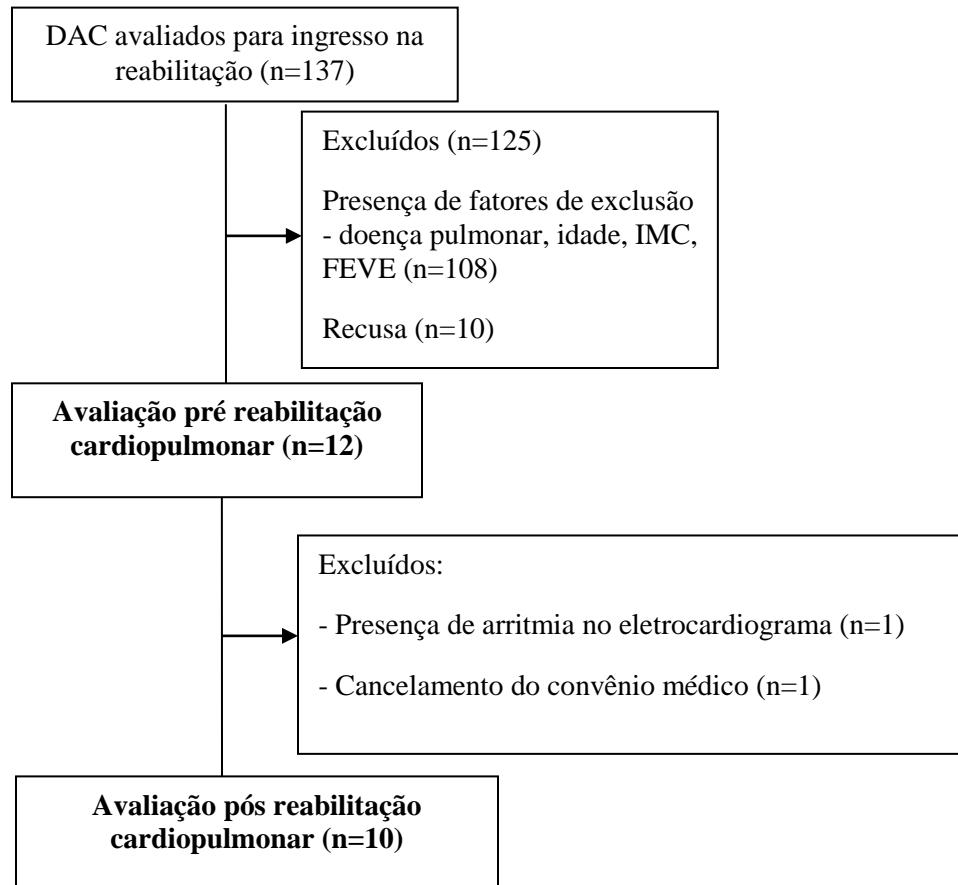


Figura 1. Fluxograma do estudo

3.1 Sujeitos e grupos experimentais

Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes entre 40 e 70 anos, de ambos os sexos, sendo as mulheres em fase pós menopausa. Pacientes com DAC, submetidos à revascularização

miocárdica (RM) ou à angioplastia (ATC) nos 3 meses que antecederam a triagem médica, fazendo uso de medicamentos betabloqueadores, com índice de massa corpórea (IMC) menor que 30 e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) maior ou igual a 45%.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio de doenças pulmonares, doenças vasculares periféricas, doenças neurológicas, obesidade, déficit cognitivo ou limitações ortopédicas que poderiam prejudicar tanto a evolução no programa de reabilitação, quanto o prognóstico. Além disso, pacientes que já tenham realizado o programa e aqueles que tiverem mais de 6 faltas durante a reabilitação cardiopulmonar foram excluídos.

Sujeitos

Este estudo é um ensaio clínico não randomizado, no qual foram selecionados 12 pacientes com DAC na Unidade TotalCare Jardins da Amil, sendo divididos em dois momentos: grupo DAC pré reabilitação cardiopulmonar (DRpré) e grupo DAC pós reabilitação cardiopulmonar (DRpós).

Dois pacientes foram excluídos do protocolo, um por sair do plano de saúde Amil e outro por apresentar arritmia no eletrocardiograma, impossibilitando a análise da VFC. Portanto, apenas 10 pacientes finalizaram o protocolo.

Os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aceitando participar do presente estudo (ANEXO 1).

A avaliação dos pacientes foi realizada antes e após um programa de reabilitação cardiopulmonar.

Todos os pacientes passaram por avaliação médica com um cardiologista do programa de Reabilitação Cardiopulmonar da unidade TotalCare Jardins da Amil, o qual realizou a triagem, composta de 2 consultas médicas, realização de hemograma e teste cardiopulmonar.

3.2 Reabilitação Cardiopulmonar

Os pacientes fizeram de 30 a 36 sessões de reabilitação cardiopulmonar no TotalCare Jardins da Amil, com 1 hora de duração por sessão, divididas entre treino aeróbio e treino resistido. A reabilitação cardiopulmonar foi planejada por fisioterapeutas e/ou educadoras físicas que trabalhavam na unidade. A frequência foi de duas ou três vezes por semana, de acordo com a disponibilidade do paciente. Foram monitoradas a oximetria, a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA) em todas as sessões.

O treino aeróbio teve duração de 30 minutos e foi prescrito entre o primeiro e o segundo limiares no teste cardiopulmonar (TCP). No caso de pacientes com TCP positivo para isquemia miocárdica, o treino respeitou a frequência cardíaca (FC) de isquemia. O treino resistido foi realizado de 20 a 30 minutos com peso livre e faixas elásticas com cadeia cinética aberta. Além disso, o Índice de Percepção de Esforço de Borg também foi aplicado nos treinos, de forma subjetiva, para ajustar a prescrição do treinamento com a faixa de esforço 13 e 14, caracterizando a intensidade como “ligeiramente cansativa” (ANEXO 2).

Após completarem as sessões, os pacientes passaram por nova avaliação de todos os parâmetros coletados no momento pré reabilitação cardiopulmonar.

3.3 Teste cardiopulmonar

Foi realizado o TCP no TotalCare Jardins da Amil, utilizando o protocolo de rampa Balke em esteira ergométrica (Centurion, modelo 200, Micromed, Brasil). No TCP foram mensuradas variáveis cardiorrespiratórias, por meio do eletrocardiograma de 12 derivações (Elite Ergo PC, inc. Micromed, Brasil) que afere a FC e apresenta o traçado da atividade elétrica cardíaca, podendo mostrar a presença de arritmias ou isquemia, por exemplo; da máscara que mede os gases exalados, para verificar a ventilação no exercício; do oxímetro de pulso (Nonin – Onyx 9500), que mensura a oxigenação do indivíduo; do esfigmomanômetro aneroide (Pedestal 156 – Missouri), que afere a pressão arterial (PA) durante o teste.

O consumo de oxigênio (VO_2) e produção de dióxido de carbono foram obtidos respiration por respiração e expressos como média de 30 segundos utilizando um sistema de calorimetria indireta (Cortex-modelo Metalyzer III B, Leipzig, Alemanha).

Foram comparados, entre as avaliações pré e pós reabilitação, os seguintes parâmetros: a intensidade do protocolo escolhido, o pico de consumo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{pico}}$); o tempo de teste; os tempos e VO_2 de cada limiar ventilatório, se atingidos; o desvio do limiar isquêmico (LI), se houver; a eficiência ventilatória ($\text{VE}/\text{VCO}_{2\text{slope}}$).

3.4 Pressão Arterial e Circunferência Abdominal.

A aferição da pressão arterial (PA) foi realizada com aparelhos que foram previamente inspecionados pelo INMETRO e devidamente calibrados. A PA foi aferida pelo método auscultatório através do uso de esfignomanômetro aneróide de manguito com os participantes sentados em repouso por pelo menos 5 minutos, conforme especificações da Sociedade Brasileira de Hipertensão²³ e estetoscópio em perfeita condição para aferição da PA. Foram realizadas três medidas em três dias diferentes, respectivamente.

A circunferência abdominal foi medida na menor curvatura situada entre as costelas e a crista ilíaca com fita métrica flexível e inelástica sem comprimir a pele. Nos casos em que não foi possível determinar a menor curvatura, foi realizada a avaliação 2 cm acima da cicatriz umbilical²⁴.

3.5 Estresse Percebido, de Qualidade de Vida (SF36) e de Nível de Atividade Física (IPAQ)

Foi aplicada a versão brasileira da Escala de Estresse Percebido, a qual foi traduzida e validada por Luft e colaboradores. Esta escala possui 10 questões com opções de resposta que variam de zero a quatro (0 = nunca; 1 = quase nunca; 2 = às vezes; 3 = quase sempre; 4 = sempre). As questões com conotação positiva (4, 5, 6, 7, 9, 10) têm sua pontuação somada invertida, da seguinte maneira, 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 e 4=0. As demais questões são negativas e devem ser somadas diretamente. O total da escala é a soma das pontuações destas 14 questões e os escores podem variar de 0 a 40 (ANEXO 3).

O SF-36 (*Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Survey*) é uma ferramenta de avaliação de qualidade de vida, um questionário multidimensional composto por 36 itens contemplados em 8 domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. O escore final é pontuado de 0 a 100, no qual zero indica pior estado geral de saúde e 100 melhor estado de saúde (ANEXO 4).

O nível de atividade física foi avaliado pelo IPAQ (ANEXO 5). Sendo classificado de acordo com o Centro Coordenador do IPAQ no Brasil (Figura 1).

Indivíduos	Caminhada		Moderada		Vigorosa		Classificação
	F	D	F	D	F	D	
1	-	-	-	-	-	-	Sedentário
2	4	20	1	30	-	-	Irregularmente Ativo A
3	3	30	-	-	-	-	Irregularmente Ativo B
4	3	20	3	20	1	30	Ativo
5	5	45	-	-	-	-	Ativo
6	3	30	3	30	3	20	Muito Ativo
7	-	-	-	-	5	30	Muito Ativo

F = Freqüência – D = Duração

Figura 2. Classificação do nível de atividade física.

3.6 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

A avaliação da modulação autonômica cardíaca foi por meio do registro do intervalo R-R (ms) pelo período de 20 minutos com o indivíduo em repouso na posição sentada, utilizando-se um eletrocardiograma da marca Micromed® com frequência de amostragem de 500Hz. Os dados de registro dos intervalos R-R, intervalo de pulso (IP), provenientes do eletrocardiograma foram convertidos e armazenados em arquivos Excel, utilizados posteriormente na análise espectral. Foi realizada uma verificação por inspeção visual, para identificar e/ou corrigir alguma marcação não correta. Em seguida, foi gerada a série temporal de cada sinal a ser estudado, no caso, o intervalo de pulso cardíaco (tacograma). Quando necessário, utilizamos a interpolação linear para retirarmos os transientes indesejáveis que alteram a estacionariedade do sinal. Em outras palavras, embora as séries temporais do intervalo RR sejam sinais mostrados no tempo de forma irregular, isso não é um problema para análise no domínio do tempo, mas pode ser um

problema para a análise no domínio da frequência, por criar componentes harmônicos adicionais, mas não reais. A interpolação é um procedimento que corrige essas distorções como já explicado anteriormente.

As variâncias das séries de IP foram avaliadas no domínio do tempo e no domínio da frequência. Os dados foram analisados através do programa Kubios. Após esse remodelamento matemático, foram obtidas as potências absolutas nas respectivas bandas de frequências pré-determinadas. A potência espectral foi integrada em três faixas de frequência de interesse: altas frequências (AF) entre 0,15 e 0,4 Hz; baixas frequências (BF) entre 0,04 e 0,15 Hz e muito baixas frequências (MBF) menores que 0,04 Hz. A detecção dos intervalos R-R obtida pelo eletrocardiograma seguiu os mesmos critérios descritos anteriormente para a montagem das séries temporais da variabilidade no domínio da frequência. Para esse estudo a variância foi utilizada como índice no domínio do tempo.

Além disso, realizamos a análise não-linear a qual vem sendo muito estudada na literatura e vem mostrando sua importância no estudo da VFC devido a integração de múltiplos sistemas e sua característica caótica para manutenção do equilíbrio do sistema cardiovascular. Para essa análise utilizamos o *software* Kubios® que realiza as análises de várias variáveis da VFC não-lineares, como a plotagem de Poincaré, análise de trama recorrência, entropias aproximada e de amostra e dimensão de correlação.

Realizamos a análise da plotagem de Poincaré, que através de uma representação gráfica nos dá uma correlação entre os intervalos RR_s sucessivos. O desvio padrão dos pontos perpendiculares denotados por SD1 descreve a variabilidade de curto prazo, que é causado principalmente pelo sistema nervoso parassimpático e pode estar relacionado ao RMSSD no domínio do tempo. O desvio padrão ao longo da linha denotado por SD2, por outro lado, descreve a variabilidade em longo prazo e tem sido mostrado para ser relacionada com BF e AF absoluto no domínio da frequência, denotando característica da variabilidade como um todo.

Adicionalmente, realizamos a entropia aproximada (ApEn) que mede a complexidade ou irregularidade do sinal e está relacionada a modulação vagal (RMSSD, AF absoluto); e a amostra de entropia (SampEn) que é semelhante a ApEn, porém se relaciona negativamente com BF normalizado e balanço simpatovagal.

Realizamos a análise da correlação dimensional (D_2) que fornece informação sobre o número mínimo de variáveis dinâmicas necessárias para modelar o sistema subjacente, nos dando também informações sobre o comportamento caótico ou irregularidade do sistema.

3.7 Coleta de sangue e análise – hemograma completo e estresse oxidativo

A coleta de sangue foi realizada em dois momentos: pré reabilitação cardiopulmonar, após a primeira consulta médica e antes da segunda consulta, e pós reabilitação cardiopulmonar.

Foi realizada a coleta de sangue no TotalCare Jardins da Amil, uma amostra coletada foi para análise laboratorial do convênio médico Amil, a qual quantificou a hemoglobina glicada, a glicemia de jejum, a ureia, a creatinina e o perfil lipídico. Já outra amostra coletada, foi para o Laboratório de Fisiologia Translacional da UNINOVE para análise de estresse oxidativo.

Foi realizada a coleta de sangue por profissionais treinados, sempre no período da manhã, após um período de jejum mínimo de 12 horas, para as análises laboratoriais de hemograma completo, estresse oxidativo, enzimas antioxidantes e marcadores inflamatórios. As amostras dos voluntários foram transportadas e preservadas em recipiente isotérmico, quando requerido, higienizado, impermeável, garantindo a sua estabilidade desde a coleta até a realização dos exames, identificado com a simbologia de risco biológico. Antes do armazenamento para análise, o sangue foi centrifugado e retirado o plasma, sendo armazenado em freezer -80 °C. O descarte de resíduos e rejeitos foi realizado em lixo apropriado para materiais considerados de risco biológico e foi recolhido por empresa especializada²⁵.

A análise das amostras de sangue coletadas foi realizada conforme descrito a seguir para as avaliações de estresse oxidativo e mediadores inflamatórios (essas etapas estão em fase de execução).

Preparação do plasma- O plasma foi centrifugado por 10 minutos a 3000rpm, em centrífuga refrigerada entre 0 e 4°C (*Eppendorf, 5804-R*), e o sobrenadante foi congelado em freezer a -80°C para as dosagens²⁶.

Dosagem de proteínas- As proteínas foram quantificadas pelo método descrito por Lowry e colaboradores, que utiliza como padrão uma solução de albumina bovina na concentração de 1mg/mL²⁷.

Medida de lipoperoxidação (LPO): Quimiluminescência iniciada por t-BOOH (QL) – O método consiste em adicionar um hidroperóxido orgânico de origem sintética (o hidroperóxido de tert-butil – t- BOOH) ao eritrócito, avaliando-se a capacidade de resposta produzida pela amostra. A quimiluminescência foi medida em um contador beta (*TriCrab 2800TR, PerkinElmer*) com o circuito de coincidência desconectado e utilizando o canal de tritio. As determinações foram realizadas em câmara escura, em frascos de vidro mantidos na penumbra para evitar a fosforescência ativada pela luz fluorescente. O meio de reação no qual foi realizado o ensaio consiste em 3,5 mL de uma solução tampão de fosfatos 20 mmol/L, contendo KCl 140 mmol/L (pH 7,4), à qual foi adicionado 0,5 mL de eritrócito. Após esse momento, foi realizada uma leitura inicial, considerada como a emissão basal de luz pelo plasma. O hidroperóxido de tert-butila foi usado na concentração de 400 mmol/L, dos quais foram adicionados 30 mL no meio de reação para obter-se uma concentração final de 3 mmol/L. Foi medida a emissão de luz e desta foi descontada a emissão basal do plasma para fins de cálculo²⁸.

Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) - Para que ocorra a reação, adiciona-se, a 0,25mL de plasma, 0,75mL de ácido tricloroacético (TCA) a 10% (P/V), que tem a função de desnaturar as proteínas presentes e acidificar o meio de reação. Essa mistura foi então agitada e centrifugada durante 3 minutos a 1000g. Foram retirados 0,5mL do sobrenadante e a este foi adicionado 0,5mL de ácido tiobarbitúrico (TBA) 0,67% (P/V), que reagiu com os produtos da lipoperoxidação formando um composto de coloração rosada. A mistura foi incubada por 15 minutos a 100°C e em seguida foi resfriada no gelo. Em seguida, foi realizada a leitura da absorbância a 535nm em espectrofotômetro (Biospectro)³⁰.

Dosagem de carbonilas (dano às proteínas) - O ensaio para detecção das carbonilas é uma das técnicas utilizadas para a determinação de proteínas modificadas oxidativamente³¹.

A técnica se baseia na reação das proteínas oxidadas do plasma sanguíneo com 2,4 dinitro fenil hidrazina (DNPH) em meio ácido, seguido de sucessivas lavagens com ácidos e solventes orgânicos e incubação final com guanidina.

Desta forma, a absorbância das carbonilas foi medida em um espectrofotômetro da marca Varian, modelo Cary a 360nm, num meio de reação contendo os seguintes reagentes: guanidina (6M) em ácido clorídrico (HCl) (2,5M) pH= 2,5; 2,4 DNPH em HCl (2,5M); ácido tricloroacético (TCA) 20%; TCA 10%; etanol - acetato de etila 1:1(V/V). Paralelamente foi realizada a curva padrão de proteína, com albumina, com a absorbância lida em 280nm no espectrofotômetro.

NADPH oxidase - A atividade da enzima NADPH oxidase foi determinada em homogeneizado de coração e foi avaliada pela a produção de superóxido determinado por meio de ELISA. Para realização do ensaio foi utilizado buffer fosfato 50mM contendo EDTA 2mM e sucrose 150mM, NADPH 1,3mM e 10 µl de amostra de tecido cardíaco. A produção de superóxido foi expressa em µmoles/mg de proteína²⁹.

Peróxido de Hidrogênio - O peróxido de hidrogênio foi mensurado por meio da oxidação de vermelho de fenol mediada pela peroxidase rabanete (HRP), levando à formação de um composto mensurável a 630nm. Foi realizado uma curva com H₂O destilada, H₂O₂ 250µM, Solução de Peroxidase de Rabanete (PRS) composto de Buffer Dextrose, Vermelho de Fenol (Sigma-Aldrich Corporation) e Peroxidase de Rabanete tipo II (Sigma-Aldrich Corporation), e Hidróxido de Sódio (NaOH) (Fmaia Gold). Foi adicionado a Placa de Elisa 70µl de homogeneizado juntamente com 180µl PRS e incubadas por 25 min a temperatura ambiente. Após este período foi adicionado 5µl de NaOH e leitura realizada em equipamento leitor de placa de Elisa (Robonik, India)³².

Catalase (CAT) - A taxa de decomposição do peróxido de hidrogênio é diretamente proporcional à atividade da CAT. Desta forma, o consumo de H₂O₂ pode ser utilizado como uma medida de atividade da enzima CAT. O ensaio consiste em medir a diminuição da absorbância a 240nm, comprimento de onda onde há a maior absorção pelo peróxido de hidrogênio, utilizando-se cubetas de quartzo. Para a realização das medidas foi

usada uma solução tampão constituída de fosfatos a 50 mmol/L em pH 7,4. Foram adicionados 970 ml deste tampão e 20 ml de amostra de tecido na cubeta do espectrofotômetro, sendo esta mistura descontada contra um branco de tampão fosfato. A seguir foram adicionados 10 ml de peróxido de hidrogênio (0,3 mol/L) e foi monitorada a diminuição da absorbância no espectrofotômetro³³.

Superóxido dismutase (SOD)- A técnica utilizada está baseada na inibição da reação do radical superóxido com o pirogalol. Uma vez que não se consegue determinar a concentração da enzima nem sua atividade em termos de substrato consumido por unidade de tempo, se utiliza a quantificação em unidades relativas. Uma unidade de SOD é definida como a quantidade de enzima que inibe em 50% a velocidade de oxidação do detector. A oxidação do pirogalol leva à formação de um produto colorido, detectado espectrofotometricamente a 420 nm (*Biospectro*) durante 2 minutos. A atividade da SOD é determinada medindo-se a velocidade de formação do pirogalol oxidado. No meio de reação, serão utilizados 20 mL de plasma, 973 mL de tampão Tris-Fosfato a 50 mmol/L (pH 8,2), 8 mL de pirogalol a 24 mmol/L, 4 mL de CAT a 30 mmol/L.

Esta curva obtida foi utilizada como branco. Foi também feita uma curva padrão utilizando três concentrações distintas de SOD (0,25U, 0,5U e 1U), através da qual foi obtida a equação da reta para realização dos cálculos.³⁴

Glutationa Peroxidase - Como a GPx catalisa a reação de hidroperóxidos com glutationa reduzida (GSH) para formar glutationa oxidada (GSSG) e o produto da redução do hidroperóxido, a atividade da enzima pode ser determinada medindo-se o consumo de NADPH na reação de redução acoplada à reação da GPx. A atividade da GPx foi medida em um espectrofotômetro, sendo monitorada a diminuição de absorbância do NADPH a 340 nm. Na cubeta do espectrofotômetro, foram adicionados 540 ml de tampão, 50 ml do homogeneizado (amostra), 10 mL de GR , 300 ml de NADPH, 50 ml de GSH e 50 mL de hidroperóxido de tert-butila, a diminuição da absorbância devida ao consumo de NADPH foi monitorada por 20 segundos³⁵.

Capacidade antioxidante (FRAP) - O ensaio antioxidante de determinação do poder de redução do íon ferro, FRAP (do inglês Ferric Reducing Antioxidant Power), está baseado na produção do íon Fe²⁺ (forma ferrosa) a partir da redução do íon Fe³⁺ (forma férrica) presente no complexo 2,4,6- tripiridil-s-triazina (TPTZ). Assim, a mudança na

absorbância, é diretamente relacionada ao poder da redução total de doação de elétrons antioxidantes presentes na reação. Quando a redução ocorre, há uma alteração na tonalidade da mistura de reação, passando de roxo claro a um roxo intenso. Quanto maior a absorbância ou intensidade da coloração, maior será o potencial antioxidante total da amostra. A técnica foi realizada em microplaca, na qual adicionou-se a 290 μ L de reativo de FRAP (buffer acetato de sódio e ácido acético, pH 3,6; TPTZ 10mM; cloreto férlico hexahidratado 20mM) 10 μ l de uma solução-padrão de sulfato ferroso heptahidratado ou 10 μ L de amostra. A microplaca foi incubada durante 5 minutos com agitação à 37°C. A leitura foi realizada a 593nm.³⁶

Análise de nitritos - Os níveis de nitritos no plasma foram medidos pela reação das amostras com o reagente de Griess. O total de nitrito plasmático foi então analisado pela reação das amostras com 50 ml de reagente de Griess. O total de nitrito plasmático foi estimado a partir de uma curva padrão de absorbância em 540 nm³⁷.

3.8 Análise Estatística

Os dados foram apresentados utilizando-se a estatística descritiva, através de frequências, medianas e intervalos interquartílicos. Foi utilizado o teste Wilcoxon para comparação dos períodos pré e pós reabilitação para as variáveis quantitativas. O Teste de McNemar foi utilizado para comparar a proporção de sujeitos sedentários pré e pós reabilitação. O nível de significância foi $p \leq 0,05$. As análises foram realizadas pelo Software IBM SPSS Statistics 23.

O poder da amostra foi calculado *a posteriori* com o Software G Power 3.1.9.2, considerando as variâncias dos períodos pré e pós reabilitação cardiopulmonar para as variáveis “carbonilas e BF/AF” obtendo-se um β de 0,99 e 0,84, respectivamente.

4. RESULTADOS

A população estudada, composta de 10 sujeitos, foi na maioria do sexo masculino (90%), com mediana (IQ 25% - 75%) de índice de massa corporal (IMC) de 25,05 (23,9 – 28,3) e circunferência abdominal (CA) de 96,2 (87,9 – 100,7) cm.

A amostra apresentou medianas de pressão arterial (PA) bem controladas, mensuradas em 3 momentos diferentes, mesmo 90% dos sujeitos sendo hipertensos, pois os mesmos utilizam medicações para controle de PA, como bloqueadores de angiotensinogênio e inibidores de IECA. Além disso, todos os participantes utilizam medicamentos betabloqueadores.

A maioria dos indivíduos havia sido submetido a angioplastia, mantendo fração de ejeção preservada. Além disto na população estudada, 20% eram diabéticos, 60% eram dislipidêmicos, 70% eram ex-tabagistas e 50% tinham histórico familiar positivo para DAC (Tabela 1).

Tabela 1. Características da população de coronariopatas estudada.

Dados	Pré
Idade (anos)	61 (50 – 67)
Sexo masculino (%)	90
Peso (kg)	72,8 (67,0 – 82,6)
Altura (m)	1,69 (1,62 – 1,79)
IMC (kg/m²)	25,3 (23,9 – 28,3)
CA (cm)	96,2 (87,9 – 100,7)
PAS / PAD (mmHg) – momento 1	119 (111 – 161) / 77 (66 – 92)
PAS / PAD (mmHg) – momento 2	118 (104 – 131) / 78 (71 – 89)
PAS / PAD (mmHg) – momento 3	122 (112 – 136) / 75 (69 – 90)
Procedimento (%RM / %ATC)	30 / 70
FEVE (%)	59 (56 – 62)
HAS (%)	90
DM (%)	20
DLP (%)	60
Tabagismo (% ex-tabagistas)	70
Histórico familiar positivo para DAC (%)	50
Problemas na tireoide (%)	10

Dados expressos em Mediana (IQ 25% - 75%). IMC: Índice de Massa Corpórea; CA: Circunferência Abdominal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; RM: Revascularização Miocárdica; ATC: Angioplastia; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; DLP: Dislipidemia.

Com relação aos efeitos da reabilitação cardiopulmonar em parâmetros antropométricos, o peso corporal, o IMC e CA não evidenciaram diferenças entre os momentos pré e pós reabilitação cardiopulmonar (Tabela 2).

Tabela 2. Peso corporal, IMC e CA pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC

	Pré	Pós
Peso (kg)	72,8 (67,0 – 82,6)	68,0 (65,8 – 83,0)
IMC (kg/m²)	25,3 (23,9 – 28,3)	24,7 (23,4 – 27,2)
CA (cm)	96,2 (87,9 – 100,7)	96,8 (87,3 – 99,1)

Dados expressos em Mediana (IQ 25% – 75%). IMC: Índice de Massa Corpórea; CA: Circunferência Abdominal. N=10 indivíduos no pré e pós reabilitação.

O nível de estresse percebido e gasto calórico em MET avaliado pelo questionário IPAQ não demonstraram diferenças pré e pós reabilitação cardiopulmonar. No entanto, usando os critérios do IPAQ para classificação da amostra estudada em sedentários ou ativos, houve mudança significativa no perfil da amostra pós reabilitação, evidenciando-se que toda a mostra foi classificada como ativa após o programa aplicado (Tabela 3).

Tabela 3. Nível de atividade física (IPAQ) e Estresse Percebido pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC

	Pré	Pós
Classificação IPAQ (% ativos)	70	100*
IPAQ (MET-min/semana)	1278 (507 – 3915)	2415 (1798 – 4706)
Estresse percebido	14,0 (12,5 – 18,5)	9,0 (7,5 – 18,5)

Dados expressos em Mediana (IQ 25% – 75%). MET: Equivalente metabólico. *p < 0,05 vs. pré reabilitação N=10 indivíduos no pré e pós reabilitação.

Com relação ao questionário de qualidade de vida SF-36 foram analisados os diferentes domínios conforme pode ser observado na Tabela 4. Nossos resultados desta avaliação evidenciam que os parâmetros Capacidade funcional, Limitação de aspectos físicos, Estado de saúde geral, Limitações de aspectos emocionais e score total mensurados pelo questionário de qualidade de vida SF36, apresentaram diferença ($p = 0,042$; $p = 0,028$; $p = 0,028$; $p = 0,027$; $p = 0,037$, respectivamente) no momento pós reabilitação cardiopulmonar comparado com o momento pré, evidenciando melhora nestes parâmetros após reabilitação (Tabela 4). Em alguns outros domínios observam-se valores aumentados pós reabilitação, como Dor e Limitação de aspectos sociais, porém sem diferença estatística.

Tabela 4. Qualidade de vida avaliada pelo questionário SF36 pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC

Domínio	Pré	Pós
Capacidade Funcional (%)	85 (75 – 91)	95 (88 – 100) *
Limitação de Aspectos Físicos (%)	37 (25 – 100)	100 (68 – 100) *
Dor (%)	61 (46 – 84)	84 (72 – 100)
Estado de Saúde Geral (%)	69 (65 - 79)	81 (67 – 84) *
Vitalidade (%)	80 (63 - 88)	75 (65 – 88)
Limitação de Aspectos Sociais (%)	81 (59 – 100)	94 (84 – 100)
Limitação de Aspectos Emocionais (%)	67 (0 – 100)	100 (67 – 100) *
Saúde Mental (%)	82 (80 – 89)	80 (77 – 85)
Total	121 (106 – 128)	125 (122 – 129) *

Dados expressos em Mediana (IQ 25% - 75%). *p < 0,05 vs pré reabilitação. N=10 indivíduos no pré e pós reabilitação.

Com relação aos dados hematológicos e bioquímicos houve diferença entre os momentos pré e pós reabilitação cardiopulmonar apenas para o colesterol LDL ($p = 0,05$), evidenciando-se valores reduzidos deste parâmetro pós reabilitação. Foram observados valores dentro da faixa de normalidade para os demais parâmetros (Tabela 5).

Tabela 5. Avaliações hematológicas e bioquímicas sanguíneas pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC.

	Pré	Pós
Hemoglobina (g/dL)	13,9 (13,1 – 14,7)	14,4 (13,6 – 14,7)
Glicemia de jejum (mg/dL)	102 (94 – 109)	96 (88 – 114)
Hemoglobina glicada (Hb1Ac) (%)	5,5 (5,3 – 6,1)	5,8 (5,2 – 6,3)
Ureia (mg/dL)	37 (33 – 49)	45 (38 – 51)
Creatinina (mg/dL)	1,10 (0,92 – 1,18)	1,07 (1,01 – 1,17)
Triglicerídeos (mg/dL)	114 (99 – 143)	114 (93 – 145)
Colesterol LDL (mg/dL)	55 (39 – 71)	38 (32 – 61)*
Colesterol HDL (mg/dL)	41 (37 – 47)	44 (38 – 48)

Dados expressos em Mediana (IQ 25% – 75%). *p < 0,05 vs pré reabilitação. N=10 indivíduos no pré e pós reabilitação.

O resultado do teste cardiopulmonar pré e pós reabilitação é apresentado na Tabela 6. O tempo de teste ($p = 0,035$), o consumo de oxigênio no pico do teste (VO_2pico) ($p = 0,028$), a porcentagem do consumo de oxigênio predito ($p = 0,038$), o tempo do ponto de compensação respiratória (PCR) ($p = 0,011$) e o consumo de oxigênio no PCR (VO_2PCR) ($p = 0,037$) foram maiores pós em relação aos respectivos valores pré reabilitação cardiopulmonar (Tabela 6). Não foram observadas diferenças para o tempo de Limiar anaeróbico (LA), o consumo de oxigênio no LA (VO_2LA), a ventilação necessária para eliminar o gás carbônico produzido ($\text{VE/VCO}_2\text{slope}$) e a pressão expirada de dióxido de carbono ($\text{PETCO}_2\text{máx}$) entre os momentos pré e pós reabilitação.

Tabela 6. Variáveis do teste cardiopulmonar (TCP) pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC

	Pré	Pós
Tempo de teste (min)	13:15 (10:37 – 14:45)	14:45 (12:15 – 16:37) *
VO₂pico (ml/kg/min)	22,9 (21,2 – 24,9)	25,9 (24,1 – 28,3) *
VO₂pico predito (%)	74,5 (60,0 – 90,2)	88,0 (63,5 – 99,2) *
Tempo LA (min)	6:30 (5:07 – 7:00)	7:30 (6:30 – 8:15)
VO₂LA (ml/kg/min)	14,61 (13,15 – 18,00)	16,19 (14,20 – 19,72)
Tempo PCR (min)	11:15 (9:00 – 12:22)	13:15 (12:00 – 16:00) *
VO₂PCR (ml/kg/min)	21,1 (19,9 – 23,9)	24,8 (22,1 – 27,0) *
VE/VCO₂slope	33,2 (31,7 – 38,5)	32,3 (31,3 – 38,0)
PETCO₂máx (mmHg)	34,3 (32,7 – 37,8)	36,4 (34,5 – 37,7)

Dados expressos em Mediana (IQ 25% - 75%). *p < 0,05 vs pré reabilitação. VO₂pico: Pico do consumo de oxigênio; LA: Limiar Anaeróbio; VO₂LA: consumo de oxigênio no limiar anaeróbio; PCR: Ponto de compensação respiratória; VO₂PCR: consumo de oxigênio no ponto de compensação respiratória; VE/VCO₂slope: Ventilação necessária para eliminar o gás carbônico produzido; PETCO₂máx: Pressão expirada de dióxido de carbono. N=10 indivíduos no pré e pós reabilitação.

A Tabela 7 mostra a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pré e pós reabilitação. Houve diferença entre os intervalos RR nos momentos pré e pós reabilitação cardiopulmonar ($p = 0,037$), demonstrando redução da frequência cardíaca (FC) pós reabilitação.

O índice RMSSD da VFC, o qual expressa o intervalo de tempo a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR adjacentes normais, sendo representativo da modulação parassimpática cardíaca, foi maior no período pós (28,02 (24,05 – 34,40)) em comparação ao período pré reabilitação cardiopulmonar (24,40 (20,36

– 26,86)) ($p = 0,013$). Não houve diferença no desvio do RR e na variância total do intervalo de pulso (IP) entre os momentos avaliados.

Não houve diferença nas bandas BF e AF absolutas entre os momentos pre e pós reabilitação cardiopulmonar. Entretanto, a modulação simpática cardíaca foi reduzida ($p = 0,028$), representada pelo índice Baixa Frequência (BF) do IP, e a modulação parassimpática demonstrou aumento ($p = 0,028$), apresentada pela variável Alta Frequência (AF) do IP, no momento pós reabilitação cardiopulmonar em comparação ao momento pré reabilitação (Tabela 7).

Adicionalmente, houve melhora do balanço simpato-vagal (BF/AF) cardíaco, evidenciando valores reduzidos pós reabilitação (pré 1,76 (1,18 – 5,92); pós 1,05 (0,83 – 3,38); $p = 0,022$) (Figura 3).

Com relação a análise não linear, houve diferença no índice de VFC não linear Alfa 2 quando comparados o pré com o pós reabilitação cardiopulmonar ($p = 0,028$), evidenciando valores aumentados pós reabilitação cardiopulmonar (Tabela 7). O índice não linear D2 foi maior pós reabilitação [1,40 (0,79 – 2,64)] em relação aos valores préreabilitação [pré 0,75 (0,67 – 1,39); $p = 0,017$] (Figura 3). Os demais índices não lineares da VFC não foram diferentes entre os momentos avaliados (Tabela 7).

Tabela 7. Variabilidade da frequência cardíaca pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC

Parâmetro	Pré	Pós
RR (ms)	945 (898 – 1145)	1059 (883 – 12068) *
Desvio RR (ms)	34,61 (29,58 – 48,16)	34,59 (30,44 – 55,70)
Variância total (ms²)	1055 (808 – 1980)	1133 (864 – 2966)
BF (ms²)	298,72 (212,57 – 379,30)	233,36 (151,13 – 498,64)
AF (ms²)	251,89 (152,16 – 355,43)	275,21 (166,58 – 398,53)
BF (n.u.)	63,74 (52,66 – 84,45)	51,13 (45,49 – 77,15) *
AF (n.u.)	36,20 (25,14 – 65,26)	48,74 (30,55 – 69,13) *
SD1	18,43 (16,57 – 21,84)	19,50 (13,83 – 22,44)
SD2	44,45 (38,37 – 53,08)	44,80 (36,67 – 55,81)
Entropia aproximada (ApEn)	1,38 (1,31 – 1,43)	1,36 (1,32 – 1,46)
Entropia amostral (SampEn)	1,56 (1,45 – 1,72)	1,61 (1,49 – 1,80)

Dados expressos em Mediana (IQ 25% - 75%). *p < 0,05 vs pré reabilitação. RR: intervalo entre uma onda R e outra onda R; RMSSD: Root Mean Square of the Successive Differences; BF: baixa frequência; AF: Alta frequência. N=10 indivíduos no pré e pós reabilitação.

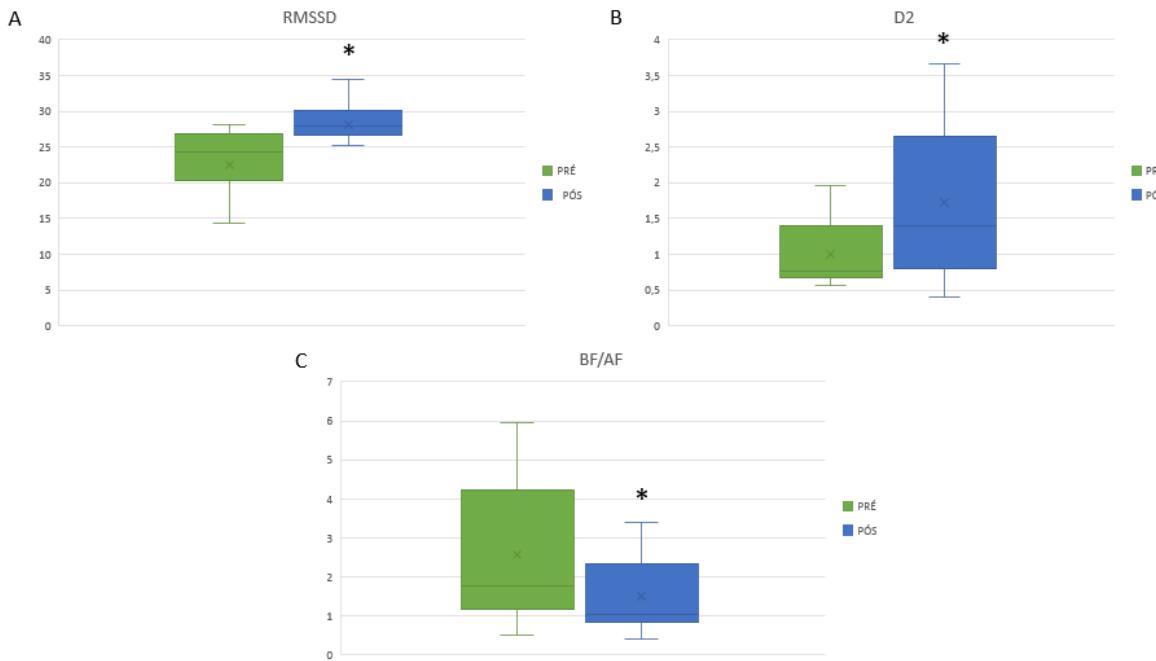


Figura 3. Índices de VFC pré e pós reabilitação cardiopulmonar. A: RMSSD (ms); B: D2 e C: BF/AF. * p < 0,05 vs pré reabilitação cardiopulmonar. N=10 indivíduos no pré e pós reabilitação.

A Tabela 8 apresenta a comparação das avaliações de estresse oxidativo (EO) e nitrosativo dos períodos pré e pós reabilitação cardiopulmonar. Com relação as avaliações de dano, não foi evidenciada diferença para lipoperoxidação avaliada pelas técnicas de TBARS em plasma e quimiluminescência iniciada por tert butil em eritrócitos. No entanto, para oxidação de proteínas, avaliada pelas proteínas carboniladas, houve redução significativa no momento pós [0,87 (0,76 – 0,92) nmol/mg proteína] em relação ao momento pré reabilitação cardiopulmonar [1,02 (0,97 – 1,08) nmol/mg proteína; p = 0,005] (Figura 4).

Com relação a produção de pró-oxidantes, não foi observada alteração na atividade da NADPH oxidase plasmática entre os momentos (Tabela 7). Entretanto, os valores de peróxido de hidrogênio foram reduzidos pela reabilitação [pré 26,08 (19,05 – 50,60) vs. pós 15,94 (10,94 – 20,94) µM, p = 0,038] (Figura 5).

Com relação as defesas antioxidantes, a atividade da SOD em eritrócito não foi modificada pela reabilitação, mas a atividade da catalase [pré 10,25 (8,80 – 10,86 vs. pós 11,84 (10,19 – 13,81) nmol/mg proteína, $p = 0,005$) e da glutationa peroxidase (GPX) [pré 0,04 (0,03 – 0,05) vs. pós 0,14 (0,12 – 0,22) $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ proteína, $p = 0,007$] em eritrócito foram aumentadas pela reabilitação cardiopulmonar. A capacidade antioxidant não enzimática, avaliada pela FRAP também aumentou pós reabilitação [pré 0,95 (0,59 – 1,07) vs. pós 1,15 (1,03 – 1,36) mM Fe(ii), $p = 0,005$] (Figura 5).

Com relação ao estresse nitrosativo, não foram evidenciadas diferenças nos valores de nitritos plasmáticos (Tabela 8).

Tabela 8. Avaliações de estresse oxidativo (EO) e nitrosativo pré e pós programa de reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DAC

	Pré	Pós
QL (cps/hemoglobina)	40714 (26334 – 133335)	36255 (29471 – 41830)
TBARS ($\mu\text{moles}/\text{mg}$ proteína)	0,40 (0,35 – 0,63)	0,38 (0,36 – 0,39)
NADPH oxidase ($\mu\text{m}/\text{mg}$ proteína)	0,02 (0,02 – 0,04)	0,02 (0,01 – 0,02)
SOD (USOD/mg proteína)	5,33 (5,05 – 5,45)	5,31 (5,08 – 5,62)
Nitrito (mM/mg proteína)	0,39 (0,35 -0,68)	0,46 (0,37 – 0,55)

Dados expressos em Mediana (IQ 25% - 75%). QL: Quimiluminescência; TBARS: ácido tiobarbitúrico; SOD: Superóxido dismutase. * $p < 0,05$ vs pré reabilitação. N=10 indivíduos no pré e pós reabilitação.

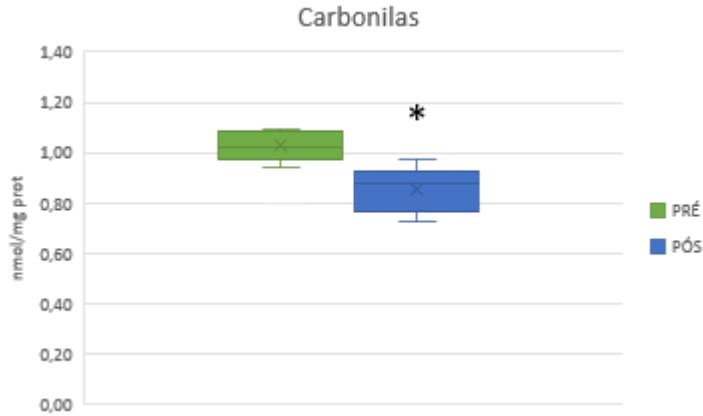


Figura 4. Proteínas oxidadas medidas pela técnica de carbonilas pré e pós reabilitação cardiopulmonar. * $p < 0,05$ vs pré reabilitação. N=10 indivíduos no pré e pós reabilitação.

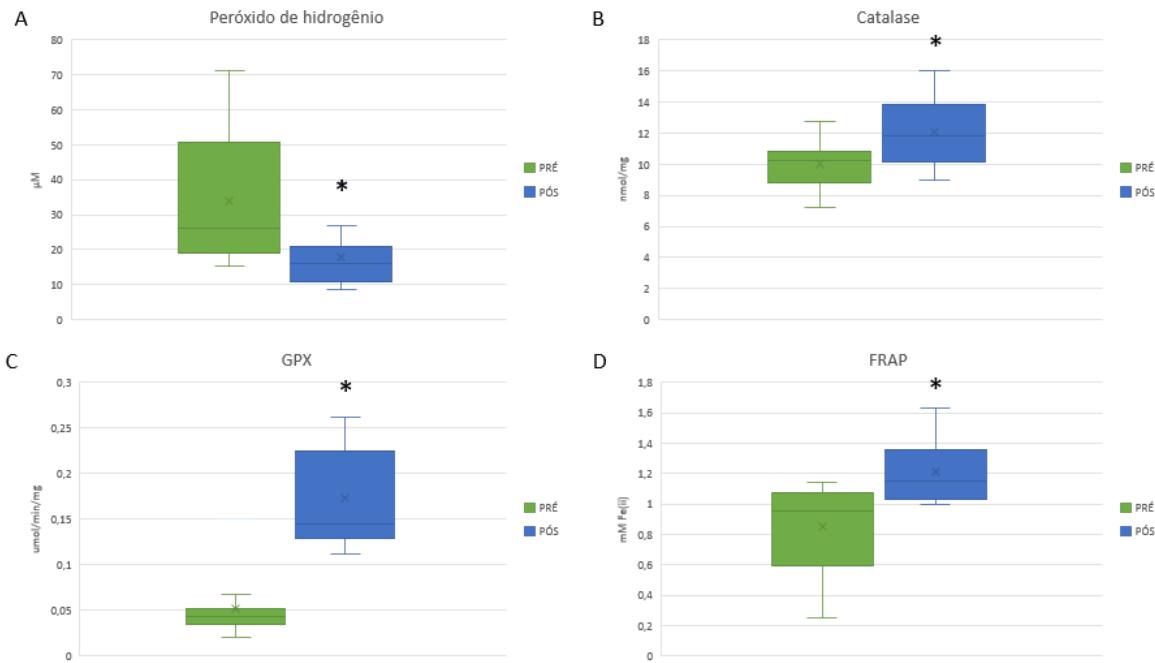


Figura 5. Avaliações de estresse oxidativo sistêmicas pré e pós reabilitação cardiopulmonar. A: concentração de peróxido de hidrogênio. B: atividade da catalase. C: atividade da glutationa peroxidase (GPx); D: FRAP. * $p < 0,05$ vs. pré reabilitação. N=10 indivíduos no pré e pós reabilitação.

5. DISCUSSÃO

Desde a década de 50, quando a DCV superou 50% das causas de mortalidade, uma busca incessante pela melhor compreensão dos fatores de risco a DCV foi iniciada, destacando-se o estudo de Framingham. Tabagismo, hipertensão, hipercolesterolemia, **Erro! Indicador não definido.** diabetes melito, inatividade física e obesidade foram identificados como os principais fatores de risco e, estratégias de prevenção/tratamento foram investigadas³⁸.

É importante destacar que os fatores de risco descritos acima estimulam a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) na parede vascular^{39,40}. De fato, aumento de ERO, como o ânion superóxido e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), foram observadas em pacientes com DVC⁴¹.

Por outro lado, o treinamento físico tem sido indicado, com níveis de evidências bastante confiáveis, como conduta terapêutica não farmacológica importante no manejo de indivíduos com doença arterial coronariana^{42,43,44,45,46}. No entanto, apesar de sua grande importância, existem controvérsias referentes ao tipo, intensidade e duração dos programas de reabilitação física que podem promover os maiores benefícios nessa⁴⁷.

Uma metaanálise, baseada em 48 estudos aleatorizados e controlados (8.940 indivíduos), evidenciou que programas de reabilitação cardiovascular baseados em exercícios aeróbicos reduziram a taxa de mortalidade geral em 20% e a mortalidade por doença cardiovascular em 26%, além de promover redução dos níveis de colesterol total, triglicírides e pressão arterial em indivíduos após IAM, angina *pectoris* e/ou doença arterial coronariana⁴⁸. Mais recentemente outra metaanálise que incluiu 63 estudos e 14486 pacientes com DAC que tiveram um seguimento médio de 12 meses, confirmou os benefícios da reabilitação cardiopulmonar na mortalidade cardiovascular, no número de hospitalizações e na qualidade de vida⁴⁹.

Estes achados em conjunto, reforçam e embasam a recomendação da reabilitação cardiopulmonar para pacientes com DAC que passaram ou não por procedimentos cirúrgicos como a ATC e a RM⁵⁰. Todavia, os mecanismos envolvidos nesses benefícios clínicos e sociais são pouco conhecidos. Neste sentido, no presente estudo buscamos avaliar os efeitos de pelo menos 30 sessões de reabilitação cardiopulmonar, baseada em

exercícios aeróbios e resistidos de baixa-moderada intensidade, em parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e de estresse oxidativo sistêmica em pacientes com DAC. O entendimento destes mecanismos pode embasar a busca de estratégias mais precisas de prescrição de treinamento para esta população. Nossos resultados evidenciam melhora na modulação simpato/vagal cardíaca, aumento de antioxidantes e redução de EROs e de dano a proteínas, o que provavelmente está associado a melhora na capacidade física e no perfil lipídico, bem como na qualidade de vida dos pacientes com DAC pós reabilitação.

A DAC, assim como outras doenças cardiovasculares, está associada à disfunção autonômica, a qual é caracterizada pelo aumento do tônus simpático agregado ou não pela redução do tônus parassimpático.^{51,52} Existem várias ferramentas e metodologias para analisar a atividade autonômica. Nesse estudo, particularmente, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi o método utilizado. Quando a VFC se encontra aumentada, há uma associação com o aumento da atividade vagal. Já quando a VFC está reduzida, existe aumento da atividade simpática. Vale ressaltar que a VFC reduzida está associada com o desenvolvimento de HAS em mulheres e homens.^{52,53} Além disso, há evidências de que a disfunção autonômica antecede as alterações de níveis pressóricos.⁵² Adicionalmente, a disfunção autonômica também está diretamente relacionada ao Diabetes Mellitus (DM).⁵⁴ Quando o DM está associado ao IAM, essa relação fica ainda mais forte, demonstrando redução da VFC.⁵⁵

Trabalhos mostraram que a VFC⁵⁶ e o controle baroreflexo da frequência cardíaca^{56,57,58} podem estar prejudicados após o IAM e, servem para identificar subgrupos de pacientes altamente susceptíveis a arritmias ventriculares malignas⁵⁹. De fato, o estudo ATRAMI⁵⁹ evidenciou que a sensibilidade barorreflexa e a VFC em pacientes infartados podem ser reconhecidos como uma importante medida de função autonômica e são preditores de mortalidade nessa população.

Com relação aos nossos achados evidenciam redução da frequência cardíaca (FC) e do balanço simpato/vagal cardíaco, além de aumento significativo do índice RMSSD e do D2 da VFC pós reabilitação cardiopulmonar nos indivíduos coronariopatas. Apenas dois estudos foram encontrados com coronariopatas submetidos a um programa de exercício

físico cujo desfecho foi a VFC. Essas pesquisas realizaram apenas o treinamento resistido por 8 semanas, caracterizado por alto número de repetições e baixa carga⁶⁰ ou somente o exercício aeróbio intervalado por 16 semanas, prescrito com base no limiar anaeróbico encontrado no teste cardiopulmonar.²² Até o presente momento, não foi encontrado outros estudos na literatura com enfoque na avaliação do sistema autonômico, por meio da VFC, com um programa composto de exercício físico combinado (aeróbio e resistido) em indivíduos coronariopatas, reforçando, assim, a necessidade de maiores investigações nesta área e a importância do presente estudo que avaliou os efeitos de um programa de reabilitação dentro dos padrões recomendados^{42,43,44}.

A bradicardia de repouso tem sido utilizada como um marcador cardiovascular da eficácia do treinamento físico. Vários estudos têm demonstrado bradicardia de repouso em ratos machos normotensos jovens⁶¹, ou velhos⁶², em camundongos⁷ e em humanos^{63,64} treinados. Corroborando com estes estudos, no presente trabalho foi observado redução da FC de repouso pós reabilitação nos pacientes com DAC, mesmo sob uso contínuo de betabloqueadores. Vale destacar que quanto maior a redução da FC de repouso, maior é a diminuição da mortalidade por doenças cardiovasculares, por morte súbita, por todas as causas de morte e por infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal. Cada queda de 10 bpm na FC de repouso está relacionada a uma diminuição de 30% de risco para morte cardiovascular, de 39% para morte súbita, de 20% para morte por todas as causas e de 21% para IAM não fatal recorrente.⁶⁵ Desse modo, estas informações sugerem que há um efeito cardioprotetor da bradicardia de repouso provocada pela prática de exercício físico. Cabe salientar que uma VFC reduzida também está relacionada com a progressão da aterosclerose, independentemente da presença de uma FC de repouso mais elevada.⁶⁶ Sendo assim, esses desfechos somados, destacam a relevância da avaliação FC de repouso e da VFC como fatores de saúde cardiovascular.

A redução da FC de repouso observada no período pós reabilitação cardiopulmonar comparada ao período pré reabilitação cardiopulmonar em indivíduos coronariopatas no presente trabalho está possivelmente ligada ao aumento da modulação parassimpática cardíaca, como do índice RMSSD e da banda alta frequência (AF), bem como à diminuição da modulação simpática cardíaca, como a banda baixa frequência (BF) e o

balanço simpatovagal (BF/AF), o que já foi descrito na literatura neste e em outros modelos experimentais^{7,67,68}.

Além disto, La Rovere e colaboradores demonstraram que o treinamento físico após o IAM pode modificar favoravelmente a sobrevida em longo prazo de pacientes do sexo masculino e que este benefício está provavelmente relacionado à melhora da sensibilidade barorreflexa e da VFC e consequentemente, do balanço autonômico após treinamento físico nestes indivíduos infartados⁶⁹. Pliquett *et al.* mostraram que o treinamento físico de 3 semanas em esteira reduziu a atividade nervosa simpática, avaliada através da medida da atividade simpática renal e das catecolaminas plasmáticas em coelhos com insuficiência cardíaca (IC)⁷⁰. Mais recentemente, Rondon et al. mostraram que o treinamento físico, de intensidade leve, em animais com IC pós IAM, aumentou o VO₂pico, a atividade do nervo depressor aórtico (elevação da frequência de disparo aferente) juntamente com aumento da banda de alta frequência do intervalo de pulso (eferente vagal), melhora da sensibilidade barorreflexa da frequência cardíaca e da atividade nervosa renal e redução da atividade simpática renal⁷¹. Vale lembrar que a hiperatividade simpática é um achado comum em pacientes com IC^{72,73} e também em animais de experimentação pós IAM^{74,75}, e normalmente, está associada à uma diminuída sensibilidade barorreflexa, sendo considerada um fator de mal prognóstico, de forma que quanto maior a atividade simpática pior o prognóstico e maior risco de morte na IC^{76,77}. Achados de um estudo com pacientes infartados evidenciaram melhora da sensibilidade barorreflexa para as respostas de bradicardia, além de redução da atividade simpática (microneurografia da atividade simpática muscular), aumento da atividade vagal e melhora dos níveis plasmáticos de noraepinefrina após quatro semanas de treinamento físico em cicloergômetro⁷⁸.

A melhora na modulação autonômica constatada neste trabalho sugere que a prática de exercício físico regular pode ser utilizada como uma maneira terapêutica na tentativa de reduzir o risco de novos eventos cardiovasculares, assim como o desenvolvimento de outras comorbidades de origem cardiovascular. É importante destacar que os benefícios autonômicos foram obtidos no nosso estudo na população de coronariopatas que estava sob uso de betabloqueadores, sugerindo efeito adicional ao tratamento farmacológico na VFC pelo treinamento físico nessa população. Neste sentido, um estudo com pacientes com IC

mostrou que pacientes que usavam betabloqueadores apresentavam melhor controle autonômico da circulação que os que não usavam betabloqueadores. No entanto, nesse estudo, mesmo os pacientes que estavam usando betabloqueadores, apresentavam relação entre menores valores de regulação autonômica cardiovascular e mortalidade⁷⁹. Portanto, a melhora autonômica pela reabilitação no presente estudo sugere redução adicional de risco nos pacientes coronariopatas em uso de betabloqueadores.

É importante destacar que Hellstrom (2007) apresentou evidências convincentes de que o desenvolvimento de um grupo diverso de doenças, como hipertensão, diabetes e doença cardíaca isquêmica, é favorecido pelo aumento da atividade simpática neural, resultando em disfunção endotelial, dislipidemia, resistência à insulina, inflamação e estresse oxidativo. Isto é provavelmente atenuado/prevenido por um efeito protetor induzido por mudanças no parassimpático⁸⁰. Esta hipótese foi corroborada pelos resultados em modelos animais que mostram que a descarga vagal eferente inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias e a inflamação sistêmica, identificando uma função imunológica do nervo vago^{81,82}. Também é importante ressaltar que estudos evidenciam que moléculas bioativas (inflamatórias) secretadas pelos adipócitos (e macrófagos infiltrados neste tecido) podem levar ao estresse oxidativo e a disfunção endotelial, aumentando o risco cardiovascular⁸³. Portanto, existem evidências que o sistema nervoso autônomo possa ser o fator desencadeador da secreção de biomoléculas envolvidas na gênese das disfunções cardiometabólicas. Reforçando esta ideia estudos de nosso grupo em animais submetidos a treinamento físico evidenciaram redução do estresse oxidativo e aumento das enzimas antioxidantes que foram correlacionados com melhora em parâmetros cardiovasculares e autonômicos^{62,84,85,86}.

Neste sentido, pesquisas têm revelado associação no desenvolvimento de doenças cardiovasculares com o EO. O aumento da vasoconstrição está relacionado ao aumento do estresse oxidativo, o qual é traduzido pela maior concentração de espécies reativas de oxigênio, alterando o equilíbrio redox que causa redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, diminuindo, assim, a vasodilatação dependente do endotélio⁸⁷. Adicionalmente, atualmente o estresse oxidativo tem sido proposto como um mecanismo sinalizador para a progressão de doenças cardiovasculares, uma vez que a redução da reserva antioxidant

pós IAM que acompanha a disfunção ventricular⁸⁸, foi associada à hipertrofia cardíaca⁸⁹ e a re-estenoses após angioplastia⁹⁰. Khaper e Singal (2001) demonstraram que ratos machos com 16 semanas pós IAM apresentaram redução de 38% na atividade da enzima GPx, redução de 40% na razão GSH/GSSG e aumento na lipoperoxidação, sendo que tais alterações foram associadas à diminuição da pressão sistólica do VE (PSVE) e aumento da pressão diastólica final do VE (PDFVE)⁹¹. De fato, Singal et al. (1996) demonstraram que a atividade das enzimas SOD, catalase, GPx e vitamina E estavam progressivamente diminuídas após o IAM⁹². Esses achados são reforçados por trabalhos que fizeram o uso de antioxidantes e mostraram que o pré-tratamento com vitamina E limitou a necrose miocárdica em coelhos⁹³ e cachorros⁹⁴. Apesar dos benefícios do tratamento com alguns antioxidantes, terem sido mostrados em modelos animais, 2 estudos clínicos controlados com grande número de pacientes não mostraram efeitos com tratamento de vitamina E em pacientes pós IAM⁹⁵ ou pacientes com doenças vasculares e diabetes⁹⁶. Por outro lado, somam-se que o treinamento físico pode modular favoravelmente não só o sistema nervoso autonômico, mas também o estado redox, aumentando as defesas antioxidantes e redução marcadores de dano principalmente em condições associadas a DCV.

As principais espécies reativas de oxigênio na biologia vascular são o peróxido de hidrogênio, o ânion superóxido e radical hidroxil.⁹⁷ No presente estudo com relação a atividade da NADPH oxidase, uma importante fonte de ânion superóxido, não observamos diferenças entre os momentos avaliados. No entanto, a proximidade de antioxidantes e a permeabilidade da membrana celular são importantes para as ações de sinalização das espécies reativas de oxigênio, além da meia vida e do local onde são produzidas.^{98,99} Sendo assim, o peróxido de hidrogênio destaca-se na sinalização, pois é permeável à membrana celular, tem uma meia vida mais longa comparada à meia vida do ânion superóxido e também por ser estável.¹⁰⁰ Os resultados do presente estudo evidenciam níveis sistêmicos aumentados de peróxido de hidrogênio em indivíduos coronariopatas no período pré reabilitação cardiopulmonar quando comparados ao período pós reabilitação cardiopulmonar.

Além disto, estudos demonstram que a reabilitação cardiopulmonar diminui o estresse oxidativo e aumenta a capacidade antioxidante do soro. Essas mudanças são

mantidas por pelo menos seis meses após a conclusão do programa e contribuem para uma melhora efetiva dos resultados do exercício em pacientes com DCV.¹⁰¹ Em pacientes com insuficiência cardíaca foi evidenciado que o treinamento físico induziu estresse oxidativo moderado, que aumentou positivamente a expressão das enzimas antioxidantes, como como superóxido dismutase (SOD), glutationa peroxidase e catalase nos músculos esqueléticos^{47,102}. Em um estudo recente com pacientes com DAC, Gwozdzinski et al (2016) mostraram aumento da capacidade antioxidant plasmática e redução da lipoperoxidação, porém sem alteração no nível de grupos carbonilo (oxidação de proteínas)¹⁰³. No entanto, um treinamento mais longo (6 meses) em pacientes com insuficiência cardíaca mostrou diminuir o dano oxidativo das proteínas¹⁰⁴. Vale elucidar que apesar de não termos observado diferenças estatísticas com relação a marcadores de lesão a lipídeos (TBARS e QL), evidenciamos redução significativa de proteínas oxidadas. Estes achados, sugerem que a aumento das enzimas antioxidantes detoxificadoras de peróxido de hidrogênio, como a glutationa peroxidase e a catalase, observadas no presente estudo possam ter colaborado para reduzir o dano a macromoléculas em indivíduos coronariopatas pós reabilitação cardiopulmonar.

É importante destacar que a melhora observada da capacidade cardíaca funcional pós reabilitação cardiopulmonar discutida anteriormente pode ser resultado da melhora oxidativa cardiomiócitos e tecido muscular, colaborando para a redução de estresse oxidativo nesses tecidos nos pacientes com DAC reabilitados. Campos et al. mostraram que o exercício físico induziu uma redução da libertação mitocondrial de peróxido de hidrogênio nos cardiomiócitos de ratos treinados com IM e insuficiência cardíaca¹⁰⁵.

O programa de reabilitação cardiopulmonar é capaz de melhorar a capacidade física de coronariopatas, mensurada através do teste cardiopulmonar como padrão ouro e dada pelo pico de consumo de oxigênio^{50,106}. Uma revisão sistemática reuniu 20 estudos com reabilitação cardíaca para pacientes com DAC que avaliaram os efeitos do treinamento, demonstrando melhora do consumo de oxigênio¹⁰⁶. De acordo com estes prévios achados evidenciamos aumento do consumo de oxigênio pós reabilitação nos pacientes com DAC, além da melhora do consumo de oxigênio no ponto de compensação respiratória.

Interessantemente, nossos resultados não evidenciam alterações significativas de peso corporal ($p = 0,541$). Um estudo recente com coronariopatas que passaram por RM evidenciou redução do peso corporal e, consequentemente, do IMC em homens com a faixa etária média de 65 anos e em mulheres com menos de 65 anos que participaram de um programa de reabilitação cardíaca¹⁰⁷. A prática regular de exercícios físicos, a perda ponderal e a cessação do tabagismo são mudanças de hábitos que podem proteger contra a doença vascular, melhorar a função endotelial, reduzir os níveis pressóricos e levar à diminuição do risco de complicações cardiovasculares em indivíduos hipertensos.¹⁰⁸⁻¹¹¹ Neste sentido, é importante destacar que o fato de não termos obtido melhora antropométrica pós reabilitação reforça que os benefícios obtidos na melhora metabólicas, autonômicas e de estresse oxidativo são independentes da redução de peso nestes pacientes com DAC. Adicionalmente, em nosso estudo não foi observada diferença entre os níveis de colesterol HDL e triglicerídeos nos períodos pré e pós reabilitação cardiopulmonar, provavelmente porque estas variáveis estavam dentro dos limites de normalidade. Por outro lado, houve redução dos valores de colesterol LDL após o período de reabilitação. O mesmo mostra um estudo de 2016 que mensurou tais dados hematológicos e bioquímicos antes da sessão de reabilitação, imediatamente após e 1 hora após¹⁰³.

Vale destacar, que a redução de capacidade funcional observada em coronariopatas impacta negativamente em aspectos físicos e psico-sociais. Em nosso trabalho não foram observadas diferenças significativas com relação ao nível de estresse percebido e gasto em atividade física no período pós reabilitação quando comparado ao período pré reabilitação cardiopulmonar. Contudo, o nível de estresse percebido apresentou-se 35% menor no momento pós reabilitação cardiopulmonar. Complementarmente, no período pré reabilitação 70% dos indivíduos estudados eram ativos, valor que passou a ser 100% após o programa de reabilitação cardiopulmonar, evidenciando aumento significativo de indivíduos ativos na amostra.

Além disto, é consenso que coronariopatas possuem uma qualidade de vida ruim. A reabilitação cardiopulmonar melhora a qualidade de vida de pacientes com DAC, e reduz depressão, ansiedade de hospitalizações.¹¹² Uma pesquisa com 100 pacientes que passaram por RM e participaram de um programa de reabilitação cardíaca demonstrou melhora da

ansiedade e redução da ocorrência de dor¹¹³. Todavia, nossos achados para o domínio “dor” do questionário SF36 demonstrou melhor score no período pós reabilitação, porém sem diferença estatística. Já para o domínio “Limitação de aspectos emocionais” que abrange a questão da ansiedade, nossos resultados corroboram com os estudos supracitados. Além disso, houve melhora significativa do score total e do Estado geral de saúde, o que evidencia a melhor qualidade de vida desses indivíduos com DAC após um programa de reabilitação cardiopulmonar.

As limitações deste estudo referem-se ao número de participantes. Portanto, são necessárias mais pesquisas com maior número de participantes para confirmar nossos resultados e formular conclusões definitivas, bem como investigar mecanismos moleculares responsáveis por mudanças observadas.

Dessa maneira, nossos resultados evidenciam melhora na VFC e no estresse oxidativo sistêmico que provavelmente estão associadas e melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida em indivíduos coronariopatas pós programa de reabilitação cardiopulmonar, reforçando a necessidade e a importância da prática regular de exercício físico para redução do risco cardiovascular e melhora do prognóstico nessa população demonstrada em estudos anteriores⁴⁸.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluindo, um programa de reabilitação cardiopulmonar, composto por exercícios físicos combinados, é capaz de melhorar a VFC e o estresse oxidativo sistêmico, provavelmente induzindo melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida em coronariopatas em uso de betabloqueadores. Esses achados podem estar relacionados a redução de risco cardiovascular e melhorar de prognóstico nessa população.

7. REFERÊNCIAS

1. Huikuri, H V; Stein, P K. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;56(2):153-9.
2. Moraes, M A; Rodrigues, J; Cremonesi, M; *et al.*. Management of diabetes by a healthcare team in a cardiology unit: a randomized controlled trial. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(11):1400-7.
3. Montano, N; Porta, A; Cogliati, C; *et al.*. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009 Feb;33(2):71-80.
4. Zafirir, B; Azencot, M; Dobrecky-Mery, I; *et al.*. Resting heart rate and measures of effort-related cardiac autonomic dysfunction predict cardiovascular events in asymptomatic type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(12):1298-306.
5. Ribeiro, J P; Moraes Filho, R S. Variabilidade da Freqüência Cardíaca como Instrumento de Investigação do Sistema Nervoso Autônomo. *Revista Brasileira de Hipertensão.* 2005; 12:14-20.
6. Joaquim, L F; Salgado, H C; Fazan, R. Variabilidade da pressão arterial e da freqüência cardíaca, e sensibilidade do barorreflexo, em animais geneticamente manipulados. *Revista Brasileira de Hipertensão.* 2005;12:36-40.
7. De Angelis, K; Wichi, R B; Jesus, W R A; *et al.* Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *J Appl Physio.* 2004;96:2174–2178.
8. Dantas, A P V; Carvalho, M H C; *et al.* Efecto protector de los estrógenos em el sistema cardiovascular. *Antioxidantes y calidad de vida* 2000;28(7):6-11.
9. Belló-Klein, A; Bock, P M; Travacio, M; *et al.* Myocardial oxidative stress and antioxidants in hypertension as a result of nitric oxide synthase inhibition. *Cardiovasc Toxicol* 2001;1:43–50.

10. Pieper, G M; Siebeneich, W. Diabetes-induced endothelial dysfunction is prevented by long-term treatment with the modified iron chelator, hydroxyethyl starch conjugated-deferoxamine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30(6):734-8.
11. De Angelis, K; Cestari, I A; *et al.* Oxidative stress in the latissimus dorsi muscle of diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 2000;33(11):1363-8.
12. Tibaut, M; Petrovic, D. Oxidative Stress Genes, Antioxidants and Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry* 2016;14(1):23-38.
13. Nordmann, R. Alcohol and antioxidant systems. *Alcohol* 1994;29:513-522.
14. Mizuno, T; Matsui, H; Imamura, A; *et al.* Insulin resistance increases circulating malondialdehyde demodified LDL and impairs endothelial function in healthy young men. *Int J Cardiol* 2004;97:455- 61.
15. Xu, L; Badr, M Z. Enhanced potential for oxidative stress in hyperinsulinemic rats imbalance between hepatic peroxisomal hydrogen peroxide production and decomposition due to hyperinsulinemia. *Horm Metab Res* 1999;31:278-82.
16. Xu, J; Lei, S; Liu, Y; *et al.* Antioxidant N-Acetylcysteine Attenuates the Reduction of Brg1 Protein Expression in the Myocardium of Type 1 Diabetic Rats. *Journal of Diabetes Research* 2013:8. [PubMed: 716219]
17. Armstrong, M J; Sigal, R J; Arena, R; *et al.* Cardiac rehabilitation completion is associated with reduced mortality in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetologia*. 2015;58(4):691-8.
18. Freitas, S C; Harthmann, A D; Rodrigues, B; *et al.* Effect of aerobic exercise training on regional blood flow and vascular resistance in diabetic rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;21:7:115.
19. Jorge, L; Rodrigues, B; Rosa, K T; *et al.* Cardiac and peripheral adjustments induced by early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in

- infarcted rats: role in functional capacity and mortality. *Eur Heart J.* 2011;32(7):904-12.
20. Rodrigues, B; Lira, F S; Consolim-Colombo, F M; *et al.*. Role of exercise training on autonomic changes and inflammatory profile induced by myocardial infarction. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:702473.
21. Quinteiro, H; Buzin, M; Conti, F F; *et al.*. Aerobic exercise training promotes additional cardiac benefits better than resistance exercise training in postmenopausal rats with diabetes. *Menopause.* 2015;22(5):534-41.
22. Tamburus, N Y; Paula, R F; Kunz, V C, *et al.*. Interval training based on ventilatory anaerobic threshold increases cardiac vagal modulation and decreases high-sensitivity c-reactive protein: randomized clinical trial in coronary artery disease *Braz J Phys Ther.* 2015;19(6):441-50.
23. Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95 (1 Supl.1):1-51.
24. Lean, M E J; Han, T S; Morrison, C E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ.* 1995;311:158-61.
25. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC/ANVISA nº 306 de 07/12/2004.
26. Llesuy, S F; *et al.* Comparison of lipid peroxidation and myocardial damage induced by adriamycin and 4'-epiadriamycin in mice. *Tumori.* 1985;71(3):241-249.
27. Lowry, O H; Rosenbrough, N T; Farr, A L. Protein measurements with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193: 265-275.
28. Gonzalez Flecha, B; Llesuy, S; Boveris, A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. *Free Radical Biology and Medicine.* 1991; 10 (2): 93-100.
29. Tietze, F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem.* 1969;27(3):502–22.
30. Buege, J A; Aust, S D. Microsomal Lipid Peroxidation. *Methods Enzymology.* 1978; 52: 302-309.

31. Reznick, A Z; Packer, L. Oxidative damage to proteins: Spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods in enzymology.* 1994; 233: 357-363.
32. Pick, E; Keisari, Y. A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. *J Immunol Methods.* 1980;38(1–2):161–70.
33. Boveris, A; Chance, B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J.* 1973;134(3):707–716.
34. Marklund, S; Marklund, G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem.* 47(3):469–74.
35. Flohé, L; Günzler, W A. Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol.* 1984;105:114–21.
36. Benzie, F F; Strain, J J. Ferric Reducing/Antioxidant Power Assay: Direct Measure of Total Antioxidant Activity of Biological Fluids and Modified Version for Simultaneous Measurement of Total Antioxidant Power and Ascorbic Acid Concentration. *Anal Biochem.* 1996, 70: 239.
37. Granger, D L; *et al.* Measuring nitric oxide production in human clinical studies. *Methods in Enzymology.* 1999; 301: 49-61.
38. Thiene, G; Veinot, J P; Angelini, A; *et al.* AECVP and SCVP 2009 recommendations for training in cardiovascular pathology. *Cardiovascular Pathology.* 2010;19(3):129-35. 2010; 19:191-5.
39. Sugamura, K; Keaney, J F Jr. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2011;51:978–92
40. Taverne, Y J H; Bogers, J J C; Duncker, D J; *et al.* Reactive oxygen species and the cardiovascular system. *Oxid Med Cell Longev* 2013; Article ID 862423
41. Faraci, F M. Hydrogen peroxide watery fuel for change in vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1931–3
42. Herdy, A H; López-Jiménez, F; Terzic, C P; *et al.* Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(2Supl1):1-31.
43. American College of Sports Medicine. Diretrizes do ACSM para o teste de esforço e sua prescrição. 9^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2014.

44. Fletcher, G F; Balady, G J; Amsterdam, E A; *et al.* Exercise standards for testing and training. *Circulation*. 2001;104:1694-740.
45. Williams, M A; Haskell, W L; Ades, P A; *et al.* Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update. *Circulation*. 2007;116:572-84.
46. Pedersen, B K; Saltin, B. Exercise medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015; 25(Suppl.3):1-72
47. Linke, A; Erbs, S; Hambrecht, R. Exercise and coronary circulation: alterations and adaptations in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48:270-84.
48. Taylor, R S; Brown, A; Ebrahim, S; *et al.* Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682-92.
49. Anderson, L; Oldridge, N; Thompson DR; *et al.* Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jan 5;67(1):1-12.
50. Diretriz de Reabilitação Cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol*. 2005; 84 (5): 431-440.
51. Grassi, G; Seravalle, G; Quarti-Trevano, F. The ‘neuroadrenergic hypothesis’ in hypertension: current evidence. *Exp Physiol* 2010; 95: 581–586.
52. Masuo, K; Kawaguchi, H; Mikami, H; *et al.* Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42: 474–480.
53. Singh, J P; Larson, M G; Tsuji, H; *et al.* Reduced heart rate variability and new-onset hypertension insights into pathogenesis of hypertension: The framingham heart study. *Hypertension* 1998; 32: 293–297.
54. De Angelis, K; Irigoyen, M C; Morris, M. Diabetes and cardiovascular autonomic dysfunction: Application of animal models. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2009; 145: 3–10.
55. Malfitano, C; Barboza, C A; Mostarda, C; et al. Diabetic hyperglycemia attenuates sympathetic dysfunction and oxidative stress after myocardial infarction in rats. *Cardiovascular Diabetology* 2014; 13: 131.

56. Kleiger, R E; Miller, J P; *et al.* Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 59(4):256-62. 1987.
57. Billman, G E; Schwartz, P J; *et al.* Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation.* v.66: p.874-80. 1982.
58. Schwartz, P J; Zaza, A; *et al.* Baroreflex sensitivity and its evolution during the first year after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 12(3): 629-36, 1988.
59. La Rovere, M T, Bersano, C; Gnemmi, M; *et al.* Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation;* 106: 945-949, 2002.
60. Caruso, F R; Arena, R; Phillips, S A; *et al.* Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: a randomized controlled trial in coronary artery disease patients. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015; 51 (3): 281-9.
61. Negrão, C E; Moreira, E D; Santos, M C L M; *et al.* Vagal function impairment after exercise training. *Journal of Applied Physiology.* 72(5): 1749-1753, 1992a.
62. De Angelis, K; Oliveira, A R; Werner, A; *et al.* Exercise training in aging: hemodynamis, metabolic, and oxidative stress evaluations. *Hypertension,* 30(3) II: 767-771, 1997.
63. Frick, M H. The mechanism of bradycardia evoked by physical training. *Cardiologia.* 51: 46-54, 1967.
64. Katona, P G; Mc Lean, M; Dighton, D H; *et al.* Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *J Appl Physiol,* 52: 1652-1657, 1982.
65. Cucherat, M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007.
66. Caetano, J; Alves, J D. Heart rate and cardiovascular protection. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 217– 222.
67. Musch, T I; Moore, R L; Smaldone, P G; *et al.* Cardiac adapataions to endurance training in rats with a chronic myocardial infarction. *J Appl Physiol;* 66(2):712-719, 1989.

68. Irigoyen, M C; Krieger, E M. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 31:1213-1220, 1998.
69. La Rovere, M T; Bigger Jr., J T; *et al.* Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*, 351(9101):478-84. 1998.
70. Pliquett, R U; Cornish, K G; Patel, K P; *et al.* Amelioration of depressed cardiopulmonary reflex control of sympathetic nerve activity by short-term exercise training in male rabbits with heart failure. *J Appl Physiol*; 95:1883-1888, 2003.
71. Rondon, E; Santos, M S; Moreira, E D; *et al.* Exercise training improves aortic depressor nerve sensitivity in rats with ischemia-induced heart failure. *Am J Physiol: Heart Circ Physiol*. 291: H2801-H2806.2006.
72. Roveda, F; Middlekauff, H R; Rondon, M U; *et al.* The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*; 42(5):854-60, 2003.
73. Flores, L J F. Efeitos do treinamento físico em ratas ooforectomizadas e infartadas: Avaliações do controle autonômico da circulação. Dissertação de mestrado, 2006.
74. Módolo, R P; Bernardes, C F; Vasquez, E C; *et al.* Avaliação da via eferente vagal em ratos nas fases aguda e crônica do infarto do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*; 65(1):17-22, 1995.
75. Gautam, M; Nikolai, G; Samarjit, D; *et al.* Ischemic Preconditioning Triggers Nuclear Translocation of Thioredoxin and Its Interaction with Ref-1 Potentiating a Survival Signal Through the PI-3-Kinase-Akt Pathway. *Antioxidants & Redox Signaling*. 8:11-12. 2006.
76. Cohn, J N; Levine, T B; Olivari, M T; *et al.* Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311: 819–823. 1984.
77. De Busk, R F. Evaluations of patients after recent acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*, 110:485, 1989.

78. Mimura, J; Yuasa, F; Yuyama, R; *et al.* The effect of residential exercise training on baroreflex control of heart rate and sympathetic nerve activity in patients with acute myocardial infarction. *Chest*;127(4):1108-1115, 2005.
79. La Rovere, M T; Pinna, G D; Maestri, R; *et al.* Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. *J Am College of Cardiology*. 2009; 2: 53.
80. Hellstrom, H R. The altered homeostatic theory: A hypothesis proposed to be useful in understanding and preventing ischemic heart disease, hypertension, and diabetes--including reducing the risk of age and atherosclerosis. *Med Hypotheses*. 2007;2: 68, 415-433.
81. Borovikova, L V; Ivanova, S; Zhang, M; *et al.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000; 405: 6785, 458–462.
82. Huston, J M; Ochani, M; Rosas-ballina, M; *et al.* Splenectomy inactivates the cholinergic anti-inflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med*. 2006; 7: 203,1623–1628.
83. Van Gaal, L F; Mertens, I L; De Block, D E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006; 444: 7121, 875-880.
84. Rabelo, E; De Angelis, K.; Bock, P; *et al.* Baroreflex sensitivity and oxidative stress in adriamycin-induced heart failure. *Hypertension, EUA*. 2001; 2: 38, 576-580.
85. Irigoyen, M C; Paulini, J; Flores, L J; *et al.* Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. *Hypertension*, 2005; 2: 46, 1-6.
86. Bertagnolli, M; Campos, C.; Schenkel, P C; *et al.* Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreasedoxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens*. 2006; 24: 12, 2437-2443.
87. Montezano, A C; Dulak-Lis, M; Tsironopoulou, S; *et al.* Oxidative Stress and Human Hypertension: Vascular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapies. *Can J Cardiol* 2015; 31: 631–641.
88. Hill, M F; Singal, P K. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol*; v. 148, p.291-300, 1996.

89. Hill, M F; Singal, P K. Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. *Circulation*. 96(7):2414-20. 1997.
90. Azevedo, L C P; Pedro, M D A; Souza, L C; *et al.* Oxidative stress as a signaling mechanism of the vascular response to injury: the redox hypothesis of restenosis, *Cardiovasc Res*, 47: 436–445, 2000.
91. Khaper, N; Singal, P K. Modulation of oxidative stress by a selective inhibition of angiotensin II type 1 receptors in MI rats. *J Am Coll Cardiol*. Apr; 37(5):1461-6. 2001.
92. Khaper, N; Singal, P K. Effects of afterload reducing drugs on the pathogenesis of antioxidant changes and congestive heart failure in rats. *J Am Coll Cardiol*: 29:856–861, 1997.
93. Axford-Gatley, R A; Wilson, G J. Reduction of experimental myocardial infarct size by oral administration of alpha tocopherol. *Cardiovasc Res*, 25:89– 92,1991.
94. Mickle, D A G; Li, R K; Weisel, R D. Myocardial salvage with trolox and ascorbic acid for an acute evolving infarction. *Ann Thorac Surg*. 47:533–537. 1989.
95. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell’infarto miocardico, Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet*. 354: 447-55.1999.
96. The hope and hope-too trial investigators, Effects of Long-term Vitamin E Supplementation on Cardiovascular Events and Cancer – A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association*, 293:1338-1347, 2005.
97. Ray, P D; Huang, B W; Tsuji, Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal* 2012; 24: 981–990.
98. Jones, D P. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 1865–1879.
99. Go, Y M; Jones, D P. Redox biology: interface of the exposome with the proteome, epigenome and genome. *Redox Biol* 2014; 2: 358–360.
100. Breton-Romero, R; Lamas, S. Hydrogen peroxide signaling in vascular endothelial cells. *Redox Biol* 2014; 2: 529–534.
101. Fukuda, T; Kurano, M; Fukumura, K; *et al.* Cardiac rehabilitation increases exercise capacity with reduction of oxidative stress. *Circuito Core J* 2013; 43: 481-7.

102. Ennezat, P V; Malendowicz, S L; Testa, M; *et al.* Physical training in patients with chronic heart failure increases the expression of genes encoding antioxidative enzymes. Coll Cardiol 2001; 38: 194-8.
103. Gwozdzinski, K; Pieniazek, A; Czepas, J; *et al.* Cardiac rehabilitation improves the blood plasma properties of cardiac patients. Experimental Biology and Medicine. 2016; 241: 1997–2006.
104. De Meirelles, L R; Matsuura, C; Resende, A C; *et al.* Chronic exercise leads to antiaggregant, antioxidant and anti-inflammatory effects in patients with heart failure. Eur J Prevent Cardiol 2014; 21: 1225-32.
105. Campos, J C; Queliconi, B B; Dourado, P M; *et al.* Exercise training restores control of heart protein quality in heart failure. PLoS ONE 2012; 7: e52764.
106. Kraal, J; Vromen, T; Spee, R; *et al.* The influence of training characteristics on the effect of exercise training in patients with coronary artery disease: Systematic review and meta-regression analysis. International Journal of Cardiology. 2017; 245: 52–58.
107. Socha, M; Wronecki, K; Sobiech, K. Gender and age-dependent differences in body composition changes in response to cardiac rehabilitation exercise training in patients after coronary artery bypass grafting. Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2017; 24 (3): 517–521.
108. Fiuz-Luces, C; Garatachea, N; Berger, N A; *et al.* Exercise is the real polypill. Physiology 2013; 28: 330–358.
109. Houston, M. The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. World J Cardiol 2014; 6: 38.
110. Ghiadoni, L; Taddei, S; Virdis, A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach. Curr Vasc Pharmacol 2012; 10: 42–60.
111. Siervo, M; Lara, J; Chowdhury, S; *et al.* Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and metaanalysis. Br J Nutr 2015; 113: 1–15.
112. Lavie, C J; Milani, R V. Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in obese coronary patients. Am J Cardiol 1997; 79:397–401.

113. Dabek, J; Pyka, E; Piotrkowicz, J; *et al.* Impact of post-hospital cardiac rehabilitation on the quality of life of patients after surgical treatment for coronary artery disease. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska. 2017; 14 (2): 120-126.

ANEXO 1**TCLE - Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica:**

Nome do Voluntário: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____ Cidade: _____ CEP: _____

E-mail: _____

As Informações contidas neste prontuário foram fornecidas pela aluna Júlia de Paiva Fonseca de Campos (Mestranda em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho e Fisioterapeuta da Reabilitação Cardiopulmonar do TotalCare Jardins Amil) e Profa. Dra. Kátia De Angelis (Universidade Nove de Julho), objetivando firmar acordo escrito mediante o qual, o voluntário da pesquisa autoriza sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

1.Título do Trabalho Experimental: ADAPTAÇÕES NEUROIMUNES INDUZIDAS POR UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR EM CORONARIOPATAS

2.Objetivo: Avaliar o papel da reabilitação cardiopulmonar na disfunção autonômica, na inflamação e no estresse oxidativo em pacientes com doença arterial coronariana (DAC).

3.Justificativa: Considerando que a DAC já carrega disfunção autonômica, inflamação e aumento de estresse oxidativo, há necessidade de melhor estudar estas alterações, bem como as respostas a um programa de reabilitação cardiopulmonar.

4. Procedimentos da Fase Experimental: O paciente, antes de iniciar a reabilitação, passará por avaliação médica com um cardiologista do programa de Reabilitação Cardiopulmonar (composto de 30 a 36 sessões de 1 hora de duração) da unidade TotalCare Jardins da Amil, o qual fará a triagem, composta de 2 consultas médicas de 20 minutos, realização de hemograma em jejum (12 horas) e teste cardiopulmonar com duração de 30 minutos.

Será realizada a coleta de sangue no período da manhã por profissionais treinados no TotalCare Jardins da Amil e as análises bioquímicas e hematológicas serão feitas no laboratório do convênio médico Amil. As análises de inflamação e estresse oxidativo serão realizadas no Laboratório de Fisiologia Translacional da UNINOVE.

Será registrada a variabilidade da frequência cardíaca pelo período de 20 minutos com o indivíduo em repouso na posição sentada.

O questionário SF-36 (*Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Survey*) é uma ferramenta de avaliação de qualidade de vida. O nível de atividade física será avaliado pelo questionário IPAQ e o nível de estresse será mensurado pela Escala de Estresse Percebido. Cada um destes questionários tomará entre 10 e 15 minutos de tempo.

Após completar as sessões do programa de Reabilitação Cardiopulmonar do TotalCare Jardins da Amil, o indivíduo passará por nova avaliação de todos os parâmetros coletados no momento pré reabilitação cardiopulmonar, exceto o questionário de nível de atividade física (IPAQ).

5.Desconforto ou Riscos Esperados: Os riscos serão mínimos como incômodo, extravasamento e, em caso extremo, flebite em virtude da coleta de sangue. Os riscos com relação ao teste cardiopulmonar e à reabilitação cardiopulmonar consistem em queda da esteira ou bicicleta ergométrica e sinais e sintomas durante o esforço, como angina, tontura, falta de ar, palpitacão, entre outros. Em caso de intercorrência mais grave como a

parada cardiorrespiratória, a unidade dispõe de carrinho de emergência com cardiodesfibrilador e equipe preparada para o atendimento.

6. Benefícios aos participantes: Será realizada avaliação dos aspectos de saúde, de modo a identificar fatores prognósticos de risco cardiovascular. Além dos benefícios da reabilitação cardiopulmonar como a melhora cardiorrespiratória e de qualidade de vida.

7. Retirada do Consentimento: O participante tem garantia que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. Os pesquisadores supracitados também assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.

8. Garantia do Sigilo: Os pesquisadores asseguram a privacidade dos voluntários quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

9. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa: Serão resarcidas despesas com eventuais deslocamentos.

10. Local da Pesquisa: A pesquisa será desenvolvida no Laboratório de Fisiologia Translacional da Universidade Nove de Julho e na Unidade TotalCare Jardins da Amil.

11. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos. Número de aprovação: CAAE 59681616.3.0000.5511.

Endereço do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – 3º subsolo - Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001 Fone: 3385-9197

comitedeetica@uninove.br

12. Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Orientador e Alunos) para Contato: Profa. Dra. Kátia de Angelis – (011) 3385-9154, Júlia de Paiva Fonseca de Campos - (011) 99801-1041.

13. Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios.

14. Consentimento Pós-Informação:

Eu, _____, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmo que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a realização do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos somente neste estudo no meio científico.

São Paulo,

de

de

.

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador Responsável

ANEXO 2

Índice de Percepção de Esforço de BORG

6	-
7	Muito fácil
8	
9	Fácil
10	
11	Relativamente fácil
12	
13	Ligeiramente cansativo
14	
15	Cansativo
16	
17	Muito cansativo
18	
19	Exaustivo
20	

(Borg e Noble, 1974)

ANEXO 3

Escala do Stress Percepcionado
Perceived Stress Scale – PSS (10 item)
Cohen, Kamarck & Mermelstein (1983)

Nome _____

Data _____

Instrução: Para cada questão, pedimos que indique com que frequência se sentiu ou pensou de determinada maneira, **durante o último mês**. Apesar de algumas perguntas serem parecidas, existem diferenças entre elas e deve responder a cada uma como perguntas separadas. Responda de forma rápida e espontânea. Para cada questão indique, com uma cruz (X), a alternativa que melhor se ajusta à sua situação.

	N u n c a	Q u a n u n c a	A l g u m a v e z e s	F r e q u e n t o f r e q u e n t e		M u i t o
				0	1	
1. No último mês, com que frequência esteve preocupado(a) por causa de alguma coisa que aconteceu inesperadamente?						
2. No último mês, com que frequência se sentiu incapaz de controlar as coisas importantes da sua vida?						
3. No último mês, com que frequência se sentiu nervoso(a) e em stresse?						
4. No último mês, com que frequência sentiu confiança na sua capacidade para enfrentar os seus problemas pessoais?						
5. No último mês, com que frequência sentiu que as coisas estavam a correr à sua maneira?						
6. No último mês, com que frequência sentiu que não aguentava com as coisas todas que tinha para fazer?						
7. No último mês, com que frequência foi capaz de controlar as suas irritações?						
8. No último mês, com que frequência sentiu ter tudo sob controle?						
9. No último mês, com que frequência se sentiu furioso(a) por coisas que ultrapassaram o seu controle?						
10. No último mês, com que frequência sentiu que as dificuldades se estavam a acumular tanto que não conseguia ultrapassar?						
	0	1	2	3	4	

Fonte: Cohen, S.; Kamarck, T. & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24 (December), 385-396. **Tradução, preparação e adaptação da versão portuguesa da PSS de 10 itens:** Trigo, M.; Canudo, N.; Branco, F. & Silva, D. (2010). Estudo das propriedades psicométricas da Perceived Stress Scale (PSS) na população portuguesa, *Revista Psychologica*, 53, 353-378.

ANEXO 4

Nome: _____ Data: _____

() Ingresso () Alta

SF – 36 Pesquisa em Saúde

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quanto bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1- Em geral, você diria que sua saúde é:

(circule uma)

Excelente	1
Muito Boa	2
Boa	3
Ruim	4
Muito Ruim	5

2- Comparada a um ano atrás, como você classifica sua saúde em geral, agora?

(circule uma)

Muito melhor agora do que a um ano atrás	1
Um pouco melhor agora do que a um ano atrás	2
Quase a mesma de um ano atrás	3
Um pouco pior agora do que há um ano atrás	4
Muito pior agora do que há um ano atrás	5

- 3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?**

(circule um número em cada linha)

Atividades	Sim. Dificulta Muito	Sim. Dificulta Um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
A: <u>Atividades Vigorosas</u> , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar esportes árduos	1	2	3
B: <u>Atividades Moderadas</u> , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
C: Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
D: Subir <u>vários</u> lances de escada	1	2	3
E: Subir <u>um lance</u> de escada	1	2	3
F: Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
G: Andar <u>mais de 1 quilômetro</u>	1	2	3
H: Andar <u>vários quarteirões</u>	1	2	3
I: Andar <u>um quarteirão</u>	1	2	3
J: Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

- 4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física?**

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
A: Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou as outras atividades?	1	2
B: Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
C: Esteve limitado no seu tipo trabalho ou em outras atividades?	1	2
D: Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex: necessitou de um esforço extra)?	1	2

- 5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?**

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
A: Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
B: Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
C: Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma)

De forma nenhuma	1
Ligeiramente	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

(circule uma)

Nenhuma	1
Muito Leve.....	2
Leve	3
Moderada	4
Grave	5
Muito Grave	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

(circule uma)

De maneira alguma.....	1
Um pouco	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

- 9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação as últimas 4 semanas.**

(circule um número para cada linha)

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algum a parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
A: Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
B: Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
C: Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
D: Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
E: Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
F: Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
G: Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
H: Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
I: Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (com visitar amigos, parentes, etc)?

(circule uma)

- | | |
|----------------------------------|---|
| Todo o tempo | 1 |
| A maior parte do tempo | 2 |
| Alguma parte do tempo | 3 |
| Uma pequena parte do tempo | 4 |
| Nenhuma parte do tempo | 5 |

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

(circule um número para cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
A: Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
B: Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
C: Eu acho que minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
D: Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 5

IPAQ- QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA
NOME COMPLETO SEM ABREVIACÕES E EM LETRA DE FORMA:

IDADE: _____ SEXO: _____ DATA DE NASCIMENTO: ____ / ____ / ____

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gastou fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal;
 - Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal.

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1a Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por **SEMANA**() Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**? horas: _____ Minutos:

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**): dias _____ por semana (). Nenhum _____.

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**? horas: _____ Minutos:

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

Dias por semana () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo

no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**? horas: _____ Minutos: _____
Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre (deixa livre ou lazer. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV, jogando vídeo game, bate-papo na internet e uso do computador para jogar e estudar. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana? horas minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana? _____ horas
_____ minutos