Carla Giuliano de Sá Pinto Montenegro

**EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO NA ATIVIDADE NERVOSA
SIMPÁTICA MUSCULAR, FLUXO SANGUÍNEO MUSCULAR PERIFÉRICO
E PRESENÇA DE LESÃO MIOCÁRDICA PROVOCADA POR ESTRESSE
FÍSICO EM PACIENTES PORTADORES DE ANGINA REFRATÁRIA**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências da
Saúde.

São Paulo
2020

Carla Giuliano de Sá Pinto Montenegro

**EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO NA ATIVIDADE NERVOSA
SIMPÁTICA MUSCULAR, FLUXO SANGUÍNEO MUSCULAR PERIFÉRICO
E PRESENÇA DE LESÃO MIOCÁRDICA PROVOCADA POR ESTRESSE
FÍSICO EM PACIENTES PORTADORES DE ANGINA REFRATÁRIA**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Diniz Nagem Janot de Matos

São Paulo

2020

M777e

Montenegro, Carla Giuliano de Sá Pinto

Efeito do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular, fluxo sanguíneo muscular periférico e presença de lesão miocárdica provocada por estresse físico em pacientes portadores de angina refratária

/ Carla Giuliano de Sá Pinto Montenegro. -- São Paulo, 2020.

xviii, 63 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Effect of exercise training on muscular sympathetic nerve activity, peripheral muscle blood flow and physical stress-induced myocardial in patients with refractory angina.*

1. Angina estável. 2. Exercício físico. 3. Estresse mecânico. 4. Sistema nervoso simpático. 5. Pletismografia.

NLM – WG 298

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Carla Giuliano de Sá Pinto Montenegro

**EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO NA ATIVIDADE NERVOSA
SIMPÁTICA MUSCULAR, FLUXO SANGUÍNEO MUSCULAR PERIFÉRICO
E PRESENÇA DE LESÃO MIOCÁRDICA PROVOCADA POR ESTRESSE
FÍSICO EM PACIENTES PORTADORES DE ANGINA REFRATÁRIA**

Presidente da banca: Profa. Dra. Luciana Diniz Nagem Janot de Matos

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Junior

Profa. Dra. Alexandra Passos Gaspar

Prof. Dr. Antonio Carlos Bacelar Nunes Filho

Membros suplentes:

Prof. Dr. Danilo Sales Bocalini

Profa. Dra. Liliana Lourenço Jorge

Aprovada em: 13/04/2020.

Dedicatória

Ao meu filho, Pietro, razão da minha vida e melhor presente que poderia ter.

Ao meu marido, Marcos, que desde o início me apoiou e me deu forças para continuar e jamais desistir. Meu grande parceiro! Obrigada por me incentivar a buscar mais esse sonho, pela paciência e por sempre estar ao meu lado! Essa conquista é nossa!

Aos meus pais, Marcos Sergio e Antonieta, que me deram a oportunidade de estudar e me mostraram que tudo é possível quando fazemos com amor. Obrigada por me apoiarem na escolha da minha profissão e sempre acreditarem em mim! Se sou feliz e realizada em minha profissão, é graças a vocês! Vocês são fonte de amor e inspiração! Sem vocês, nada disso seria possível.

Agradecimentos

A Deus, pelo dom da vida! Por me mostrar que os desafios aparecem para superarmos a nós mesmos. Por me dar saúde e abrir meu caminho nos momentos mais difíceis. Por colocar em meu caminho pessoas que foram luz!

Ao meu marido e companheiro Marcos, por compreender minha rotina, por ficar ao meu lado em todos os momentos, me acalmar nos momentos ruins e sempre acreditar que conseguiríamos passar por tudo juntos! Foram os anos mais desafiadores em todos os sentidos, mas ter você ao meu lado fez com que eu sempre acreditasse que valeria a pena!

Aos meus pais, Marcos Sergio e Antonieta por não medirem esforços para me verem feliz! Pelo incentivo e apoio infinitos!

À Dra. Luciana Diniz Nagem Janot de Matos, minha admirada orientadora! Nesse período você foi muito mais que uma orientadora acadêmica. Jamais vou esquecer cada conselho que me deu. Me acolheu e me deu a oportunidade de aprender! Obrigada pelos ensinamentos, pela paciência, compreensão e convivência! Um grande privilégio aprender com você!

Aos meus irmãos Marcos, Raffaele, minhas cunhadas Patricia, Jacqueline, meus sobrinhos Beathriz, Lucca, Fernando e Rafaella por sempre me transmitirem amor e força para continuar no caminho. Aos meus sogros Pedro e Inês por toda força e apoio.

Ao Dr. Luis Henrique Wolff Gowdak e todo grupo RECAR por terem me recebido de forma acolhedora e proporcionar a oportunidade de aprender com esse lindo projeto.

À Dra. Luciana Oliveira Cascaes Dourado, Camila Paixão Jordão e Camila Assumpção pela paciência em me ensinarem, pelas experiências e a grande oportunidade de conviver com vocês! Vocês são pessoas brilhantes!

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão e toda equipe da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Incor que abriram suas portas, me ensinaram e permitiram que esse sonho fosse possível.

Ao Prof. Dr. Edgar Toschi Dias, que com toda sua paciência me

ensinou a desvendar os mistérios da análise da microneurografia, me socorria nos momentos de dificuldade e estava sempre disposto a ajudar.

Aos meus amigos, grandes irmãos, Luis Felipe Tubagi Polito e Jessica Fossati, a amizade de vocês foi fundamental nesse período!

Ao meu grande amigo, colega de trabalho e conselheiro Marcio Marega por toda confiança, apoio e amizade!

Aos meus amigos, professores e inspiradores, Mario Augusto Charro e Aylton Figueira Junior por todo incentivo desde a graduação! Aos meus incentivadores da Educação Física, Carlos e Sonia Wieler!

À minha querida amiga Cristiane Paião por todo apoio, conversas, caronas e força que me passou durante essa caminhada. Você foi muito importante nessa fase para mim! Muito obrigada!

Às minhas amigas Juliana, Melline e Gilda, que mesmo com certa distância física estavam sempre presentes na torcida e apoio.

Às minhas amigas Luana e Mayra que sempre torceram, me apoiaram e estiveram juntas comigo.

À Dra. Alexandra e ao Samuel Amorim pelo auxílio sempre que necessário, risadas e convivência.

Aos meus queridos amigos que a ciência aproximou, Rafael Mathias Pitta e Danilo Sales Bocalini por todo apoio e incentivo.

A todos os colegas que cursaram as disciplinas comigo, por compartilharem conhecimento, angústias e preocupações.

A todos os professores e secretaria acadêmica da Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Hospital Israelita Albert Einstein, aprendi e evolui muito com todos vocês!

À equipe de estatística do Hospital Israelita Albert Einstein, em especial à Sandra, que tratou com muito carinho dos dados do nosso trabalho.

Às minhas gestoras Olga Farah, Daniella Chanes, Nivia Pires, Carla Palácio Alves, Fátima Gobbi pelo apoio, compreensão, estímulo e auxílio nessa caminhada.

A todos meus amigos e familiares que sempre estiveram na torcida!

A equipe de fisioterapia e do ambulatório de geriatria da unidade Vila

Mariana por todo apoio e estímulo!

A todos os pacientes que participaram da pesquisa!

Agradeço à instituição FAPESP pelo apoio financeiro para realização deste estudo (Processo: 2014/00345-0).

“A mente que se abre a uma nova ideia, jamais volta ao seu tamanho original.”

(Albert Einstein)

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	xii
Lista de tabelas	xiv
Lista de abreviaturas	xvi
Resumo	xvii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 A doença arterial coronariana.....	2
1.2 Angina refratária	4
1.3 Atividade nervosa simpática muscular periférica, fluxo sanguíneo muscular e angina refratária	6
1.4 Troponina ultrasensível e angina refratária.....	7
1.5 Treinamento físico e angina refratária	9
1.6 Objetivos.....	11
2 MÉTODOS	12
2.1 Critérios de inclusão	12
2.2 Critérios de exclusão	12
2.3 Instrumentos.....	13
2.3.1 Desenho do estudo.....	13
2.3.2 Protocolo de treinamento físico	14
2.3.3 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular	15
2.3.4 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular	16
2.3.5 Estresse mental	17
2.3.6 Exercício isométrico de preensão palmar.....	18
2.3.7 Frequência cardíaca e pressão arterial	19
2.3.8 Troponina ultrasensível.....	19
2.4 Aspectos éticos	20
3 RESULTADOS	21
3.1 Dados basais de pacientes com angina refratária	22

3.2 Atividade nervosa simpática muscular, fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular basal nas avaliações pré e pós-intervenção	29
3.3 Atividade nervosa simpática muscular em estresse mental e em exercício de preensão palmar (<i>handgrip</i>)	33
3.4 Fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular em estresse mental e em exercício de preensão palmar (<i>handgrip</i>)	37
3.5 Classe funcional na avaliação pós-intervenção e ocorrência de óbito	43
3.6 Associação entre variações observadas entre as avaliações pré e pós-intervenção na atividade nervosa simpática basal e na classe funcional	44
3.7 Dosagem de troponina nas avaliações pré e pós-intervenção	46
3.8 Capacidade cardiorrespiratória e medidas obtidas no teste ergoespirométrico	47
4 DISCUSSÃO	51
4.1 Efeito do treinamento físico no controle neurovascular	51
4.2 Efeito do treinamento na troponina ultrasensível	55
5 CONCLUSÕES	58
6 REFERÊNCIAS	59
Abstract	

Lista de figuras

Figura 1. Desenvolvimento da placa de ateroma.....	4
Figura 2. Resposta do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular e fluxo sanguíneo muscular periférico.....	7
Figura 3. Fluxograma de inclusão.....	13
Figura 4. Exame de Microneurografia.....	15
Figura 5. Período de exame	16
Figura 6. Disparos da atividade nervosa simpática muscular e frequência cardíaca no período de 20 segundos.....	16
Figura 7. Pletismografia de oclusão venosa	17
Figura 8. Teste estresse mental	18
Figura 9. Finometer	19
Figura 10. Valores médios estimados e IC 95% para a atividade nervosa muscular por meio da contagem de disparos em 1 minuto nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo.....	31
Figura 11. Valores médios estimados e IC 95% para a atividade nervosa simpática Muscular por meio da contagem de disparos em 100 batimentos nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo	31
Figura 12. Valores médios estimados e IC 95% para o fluxo sanguíneo muscular nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo	32
Figura 13. Valores médios estimados e IC 95% para a condutância vascular nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo	32
Figura 14. Valores médios estimados e IC 95% para a atividade nervosa simpática muscular por meio da contagem de disparos em 1 minuto no estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo	34
Figura 15. Valores médios estimados e IC 95% para a atividade nervosa simpática por meio da contagem de disparos em 100 batimentos no estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo.....	35

Figura 16. Valores médios estimados e IC 95% para a atividade nervosa simpática por meio da contagem de disparos em 1 minuto no <i>handgrip</i> nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo	36
Figura 17. Valores médios estimados e IC 95% para a Atividade Nervosa Simpática por meio da contagem de disparos em 100 batimentos no <i>Handgrip</i> nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo	37
Figura 18. Valores médios estimados e IC 95% para o fluxo sanguíneo muscular no estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo.....	39
Figura 19. Valores médios estimados e ic 95% para o fluxo sanguíneo muscular no <i>handgrip</i> nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo	40
Figura 20. Valores médios estimados e IC 95% para a condutância vascular no estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo .	41
Figura 21. Valores médios estimados e IC 95% para a condutância vascular no <i>handgrip</i> nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo	43
Figura 22. Atividade nervosa simpática muscular e classe funcional	45
Figura 23. Valores médios estimados e ic 95% para a dosagem de troponina ultrasensível na sessão de exercício físico nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo.....	47
Figura 24. Valores médios estimados e IC 95% para o capacidade cardiorrespiratória nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo	49
Figura 25. Valores médios estimados e IC 95% para o tempo de teste ergoespirométrico (segundos) nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo.....	50
Figura 26. Valores médios estimados e IC 95% para a distância percorrida no teste ergoespirométrico nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo.....	50
Figura 27. Mecanismo de dor crônica.....	53

Lista de tabelas

Tabela 1. Características pessoais e comportamento hemodinâmico pré-intervenção dos pacientes portadores de angina refratária segundo o grupo de estudo.....	22
Tabela 2. Características clínicas pré-intervenção dos pacientes portadores angina refratária segundo o grupo de estudo.....	24
Tabela 3. Uso de medicamentos pré-intervenção pelos pacientes portadores de doença arterial coronariana com angina refratária segundo o grupo de estudo	25
Tabela 4. Exames pré-intervenção dos pacientes portadores de doença arterial coronariana com angina refratária segundo o grupo de estudo	26
Tabela 5. Dosagens de Troponina Ultrassensível pré-intervenção dos pacientes portadores de angina refratária segundo o grupo de estudo	27
Tabela 6. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pré-intervenção dos pacientes portadores de angina refratária segundo o grupo de estudo.....	28
Tabela 7. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular basal pré-intervenção dos pacientes portadores de angina refratária segundo o grupo de estudo ...	29
Tabela 8. Valores médios ajustados e intervalos de confiança de 95% para as medidas basais de atividade nervosa simpática muscular, fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo	30
Tabela 9. Valores médios ajustados e Intervalos de Confiança de 95% para o número de disparos por minuto em estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo.....	33
Tabela 10. Valores médios ajustados e Intervalos de Confiança de 95% para o número de disparos em 100 batimentos em estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo.....	35
Tabela 11. Valores médios ajustados e Intervalos de Confiança de 95% para o número de disparos por minuto em <i>handgrip</i> nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo	36

Tabela 12. Valores médios ajustados e Intervalos de Confiança de 95% para o número de disparos em 100 batimentos em <i>handgrip</i> nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo.....	37
Tabela 13. Valores médios ajustados e Intervalos de Confiança de 95% para o fluxo sanguíneo muscular em estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo.....	38
Tabela 14. Valores médios ajustados e Intervalos de Confiança de 95% para o fluxo sanguíneo muscular no <i>handgrip</i> nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo	40
Tabela 15. Valores médios ajustados e intervalos de confiança de 95% para a condutância vascular em estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo.....	41
Tabela 16. Valores médios ajustados e intervalos de confiança de 95% para a condutância vascular no <i>handgrip</i> nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo.....	42
Tabela 17. Classe funcional na avaliação pós-intervenção e ocorrência de óbito nos pacientes portadores de angina refratária segundo o grupo de estudo.....	44
Tabela 18. Associação entre as variações observadas entre as avaliações pré e pós-intervenção na atividade nervosa simpática basal e na classe funcional dos pacientes portadores de angina refratária	45
Tabela 19. Valores médios ajustados e intervalos de confiança de 95% para a dosagem de troponina ultrasensível em uma sessão de exercício físico nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo	46
Tabela 20. Valores médios ajustados e intervalos de confiança de 95% para as medidas de capacidade cardiorrespiratória, tempo e distância percorrida no teste ergoespirométrico nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo.....	49

Lista de abreviaturas

ANS	Atividade nervosa simpática
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
AR	Angina refratária
CCS	Classe Funcional
CDI	Cardioversor desfibrilador implantável
CVM	Contração voluntária máxima
DAC	Doença arterial coronariana
DP	Desvio padrão
EM	Estresse mental
eNOS	Enzima óxido nítrico sintase endotelial
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
Grupo TF	Grupo treinamento físico + tratamento clínico otimizado
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HG	<i>Handgrip</i>
ICO	Insuficiência coronariana
IMC	Índice de massa corporal
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
TC	Grupo tratamento clínico otimizado
TCP	Teste cardiopulmonar
TF	Treinamento físico

Resumo

Introdução: Apesar de todos os benefícios reconhecidos do exercício físico na doença arterial coronariana, portadores de angina refratária representam um desafio para prescrição de exercício. O efeito do treinamento físico em mecanismos reconhecidamente alterados na doença arterial coronariana e a segurança da execução de atividade física nessa população ainda são pouco estudados. **Objetivos:** Verificar o efeito do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular e fluxo sanguíneo muscular periférico em portadores de angina refratária e avaliar os níveis de troponina ultrasensível após esforço agudo, antes e após período de treinamento físico. **Métodos:** Foram incluídos na amostra 40 pacientes entre 45 e 75 anos, portadores de angina refratária, classe funcional entre II e IV, que estavam em tratamento clínico otimizado, com isquemia miocárdica documentada por método de imagem randomizados em 2 grupos: TF (treinamento físico+ tratamento clínico otimizado) e TC (tratamento clínico otimizado), todos em acompanhamento na unidade de coronariopatias crônicas do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A atividade nervosa simpática muscular (ANSM) foi avaliada por microneurografia, enquanto o fluxo sanguíneo muscular foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. Os dois grupos passaram pelas duas avaliações no momento inicial e repetiram após 3 meses de intervenção. O grupo TF foi submetido à 3 sessões semanais de 40 minutos de exercício aeróbio realizado em esteira ergométrica, prescrito com base na frequência cardíaca de isquemia atingida durante o teste ergoespirométrico. A troponina ultrasensível foi avaliada pré e pós 3 horas de uma sessão de exercício de 40 minutos no momento pré e pós intervenção nos grupos TF e TC. Os dados foram descritos por meio de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e por médias, desvio padrão (DP) ou medianas e quartis, além de valores mínimos e máximos para as variáveis numéricas. As distribuições das variáveis numéricas foram estudadas por meio de histogramas e *boxplots* e por testes de normalidade de Shapiro-Wilk. Para comparar os grupos de estudo em relação às medidas numéricas foram utilizados testes *t* de Student ou de Mann-Whitney. As relações entre grupo de tratamento e as variáveis categóricas foram investigadas por meio de testes Qui-quadrado ou exatos de Fisher, dependendo da

distribuição amostral observada. Variações entre as avaliações pré e pós-intervenção nas medidas basais de atividade nervosa simpática muscular, fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular e nas medidas de VO2 máximo, tempo e distância percorrida no teste ergoespirométrico foram investigadas por modelos mistos generalizados. Para investigar variações entre as avaliações pré e pós-intervenção quanto à dosagem de troponina ultrasensível antes e depois de uma sessão de exercício físico, às medidas de avaliação da atividade nervosa simpática muscular, do fluxo sanguíneo muscular e da condutância vascular antes e após os testes de estresse mental e de preensão palmar foram ajustados modelos mistos generalizados. **Resultados:** Não houve variação nos números de disparos por minuto e disparos por 100bpm da atividade nervosa simpática muscular após o treinamento físico (TF diferença média: -1,6; IC 95%: -4,8 a 1,5; p=0,294; TC diferença média: -0,7; IC 95%: -10,3 a 9,0; p=0,892), bem como na medida de fluxo sanguíneo muscular (TF diferença média: 0,26; IC 95%: -0,09 a 0,61; p=0,154; TC diferença média: 0,37; IC 95%: -0,06 a 0,80; p=0,091). Entretanto, houve correlação da ANSM com a melhora da classe funcional de angina. No modelo ajustado para a variação da dosagem de troponina após uma sessão de exercício físico, não encontramos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC (diferença média: 0,000; IC 95%: -0,004 a 0,004; p=0,949) assim como na variação nas dosagens após uma sessão de exercício físico comparado na primeira sessão em relação a sessão após 3 meses (diferença média: 0,000; IC 95%: -0,002 a 0,001; p=0,761). **Conclusão:** Três meses de treinamento físico realizado na frequência cardíaca de angina não promoveram redução significativa na ANSM e aumento do fluxo sanguíneo muscular em portadores de AR em relação ao grupo tratamento clínico. Entretanto, a ANSM se correlacionou com a classe funcional de angina desses pacientes. Além disso, uma sessão de exercício realizada na frequência cardíaca de angina não gerou isquemia nessa população, assim como após 3 meses de treinamento físico, sugerindo segurança na realização do treinamento físico nessa população na intensidade proposta por este estudo.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03218891

Descritores: Angina estável; Exercício físico; Estresse mecânico; Sistema nervoso simpático; Pletismografia

1 INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, as doenças cardiovasculares continuam sendo consideradas as principais causas de morte no Brasil e no mundo, representando 32% da mortalidade total no Brasil e 40,6% entre os americanos, além de serem responsáveis por alto impacto orçamentário e do custo com hospitalizações. Nesse contexto, a doença cardíaca isquêmica e demais doenças de origem aterosclerótica ganham grande destaque, pois ao mesmo tempo em que há um aumento na sobrevida destes pacientes, percebe-se uma crescente elevação de portadores de angina refratária (AR).⁽¹⁻⁵⁾

A AR é, de acordo com a Diretriz de Angina Estável da Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁽¹⁾ uma síndrome crônica caracterizada por dor ou desconforto em qualquer das seguintes regiões: tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores; sendo tipicamente desencadeada ou agravada com esforço físico ou estresse emocional e atenuada com uso de nitroglicerina e derivados.^(3,6) A AR como condição álgica crônica (pelo menos três meses de duração) é caracterizada pela presença de isquemia miocárdica, determinada por insuficiência coronariana (ICO) na presença de doença arterial coronariana (DAC), não passível de controle por tratamento clínico-medicamentoso e onde não seja possível a revascularização do miocárdio, quer seja por técnica percutânea (angioplastia) ou cirúrgica, a despeito da otimização do tratamento farmacológico máximo tolerado.⁽³⁾ Os pacientes com DAC caracterizados com AR apresentam uma prevalência que varia de 9,6 a 14%⁽⁷⁾ e caracterizam-se por apresentar importante impacto na qualidade de vida, tanto no aspecto físico, como emocional e social, semelhante a outras condições de dor crônica.⁽⁸⁾

Pela peculiaridade da dor crônica e refratariedade nos tratamentos habituais, opções de tratamentos focados na dor foram propostos, entre eles: eletroestimulação neural, revascularização à laser, bloqueios de gânglios estrelados, anestesia epidural torácica, simpatectomia torácica, contrapulsção externa e revascularização miocárdica por ondas de choque. Entretanto, nenhum deles foi considerado classe I de indicação para os sintomas de dispneia e angina nesses pacientes.⁽⁹⁾

Nesse contexto, uma terapia que merece melhor avaliação é o treinamento físico (TF). Em portadores de DAC, o TF é amplamente aplicado, promovendo melhora do limiar de angina e expectativa de vida, sendo considerado por diretrizes internacionais e nacionais como classe I e nível de evidência A⁽¹⁰⁾ para esses pacientes. Entretanto, em portadores de AR o TF é pouco estudada uma vez que a dor é condição limitante para a execução do esforço, tornando a indicação de reabilitação cardíaca considerada como IIA nessa população⁽⁹⁾ pela existência limitada de dados disponíveis na literatura quanto à eficácia e segurança.

Dentre os mecanismos responsáveis pelos benefícios do TF em portadores de DAC podem-se destacar a redução da atividade nervosa simpática (ANS), melhora na sensibilidade barorreflexa e do fluxo sanguíneo muscular. Porém, em portadores de AR, o único trabalho exposto na literatura, apesar de demonstrar benefícios na qualidade de vida e funcionalidade desses pacientes,⁽⁹⁾ não estudou os mecanismos responsáveis pelas melhoras clínicas observadas.

Outra questão que merece destaque nessa população refere-se à segurança da aplicação do TF. Avaliar a possibilidade de lesão miocárdica durante uma sessão aguda de exercício e o comportamento dessa variável após um período de TF auxiliará nesta resposta e na aplicabilidade clínica do exercício de forma mais segura nos portadores de AR.

Diante desse grupo tão particular, mas cada vez mais crescente, as hipóteses desse estudo centram-se na ideia de que os portadores de AR, assim como já comprovado com os pacientes com DAC, apresentarão níveis elevados de atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e troponina basal, além de reduzido fluxo sanguíneo muscular. Postula-se que o TF será capaz de melhorar esses parâmetros, refletindo-se clinicamente em melhora de dor.

1.1 A doença arterial coronariana

Anteriormente considerada uma doença de armazenamento de colesterol, atualmente a DAC é entendida como uma interação complexa de fatores de risco, incluindo células da parede arterial, sangue, mensagens moleculares trocadas entre

eles e principalmente a inflamação, que também participa das complicações locais, miocárdicas e sistêmicas da aterosclerose.⁽¹¹⁾

Quando o endotélio arterial é exposto a fatores de risco como dislipidemia, hormônios vasoconstritores, produtos de glicoxidação associada à hiperglicemia ou citocinas pró inflamatórias derivadas do excesso de tecido adiposo, aumentam a expressão de moléculas de adesão que promovem a aderência de leucócitos do sangue na parede interna da artéria. A transmigração dos leucócitos aderentes depende em grande parte da expressão quimioatraente de citocinas reguladas por sinais associados a sinais tradicionais e fatores de risco emergentes para aterosclerose. Uma vez residente na camada íntima arterial, os leucócitos do sangue - principalmente os fagócitos mononucleares e linfócitos T- se comunicam com as células do músculo liso e endotelial⁽¹²⁾ devido ao processo inflamatório derivado do início da formação da placa de ateroma. Como consequência principal desse processo inflamatório, há uma migração de células lipídicas para a média túnica no íntimo. Essas células proliferam e elaboram uma matriz extracelular rica e complexa. Juntamente com células endoteliais e monócitos, secretam metaloproteinases em resposta a vários agentes oxidativos, sinais hemodinâmicos, inflamatórios e autoimunes (Figura 1). As metaloproteinases, em equilíbrio com seus inibidores endógenos de tecido, modulam inúmeras funções das células vasculares, incluindo ativação, proliferação, migração e morte celular, bem como formação de novos vasos, remodelação, cicatrização ou destruição da matriz extracelular das artérias do miocárdio. Os produtos da modificação de lipoproteínas, incluindo fosfolipídios oxidados e produtos finais de glicação avançada, sustentam e propagam os agentes inflamatórios. À medida que a lesão progride, a calcificação pode ocorrer, e além da proliferação, a morte celular ocorre comumente nos vasos ateroscleróticos estabelecidos. A morte de macrófagos carregados de lipídios pode levar a deposição extracelular de fator tecidual, fazendo com que o lipídio extracelular que se acumula na íntima possa crescer e formar uma camada rica em lipídeos da placa aterosclerótica.⁽¹³⁾

Fonte: Adaptado e traduzido de Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9):2045–51.⁽¹¹⁾

Figura 1. Desenvolvimento da placa de ateroma

A placa aterosclerótica coronariana pode levar a obstrução parcial do fluxo sanguíneo coronariano, levando a sintomas clínicos como a angina, afetando diretamente a qualidade de vida dos pacientes com DAC.

Infelizmente, mesmo após tratamento clínico ou cirúrgico, uma parcela da população com DAC ainda apresenta refratariedade no tratamento e desenvolve uma condição álgica denominada AR.

1.2 Angina refratária

A AR é definida como condição crônica, causada por isquemia miocárdica, clinicamente estabelecida na presença de DAC, sem sucesso no controle

através de terapia medicamentosa, angioplastia ou revascularização do miocárdio.⁽¹⁴⁾ Essa definição também inclui fenótipos heterogêneos de pacientes sem indicação de revascularização, seja por anatomia coronária não adequada (doença difusa, artérias coronárias finas, ausência de condutos de enxerto para revascularização), seja por apresentarem risco maior que o benefício que o procedimento poderia proporcionar (idade avançada, comorbidades, procedimentos de alto risco).⁽¹⁵⁾

Compreender os mecanismos que levam à dor anginosa é um caminho subjetivo entre o cérebro e o coração, com diversos possíveis alvos terapêuticos que abrangem metabolismo, microcirculação coronariana, nocicepção e vias neuromodulatórias. A interrupção desses mecanismos pode ser de grande relevância a fim de melhorar as respostas ao tratamento medicamentoso dos anti isquêmicos tradicionais.⁽¹⁶⁾

Apesar da mortalidade nos portadores de AR ser relativamente baixa, de 3,9% em um ano de vida, há uma necessidade clínica não atendida nessa população em relação ao controle dos sintomas, o que acaba rebaixando sua qualidade de vida,⁽¹⁷⁾ que está associada à sobrevida em longo prazo, hospitalização por síndromes coronarianas agudas e utilização de serviços de saúde entre pacientes com AR.⁽¹⁸⁾

Além da qualidade de vida severamente impactada nessa população, o custo financeiro decorrente da AR é preocupante. Um relatório inglês estimou que, no ano 2000, o custo dos cuidados de saúde que poderiam ser diretamente atribuídos aos pacientes com AR foi de 669 milhões de libras, o que equivale a aproximadamente 3.679,5 bilhões de reais, com maior proporção desse custo sendo gerado por internações e procedimentos de revascularização.⁽¹⁹⁾

Diante desse cenário, a AR representa um grande desafio na prática clínica, sendo necessários estudos na área para melhor compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos, principalmente relacionados ao quadro álgico que muito caracteriza essa população, bem como estratégias efetivas para amenizá-lo.

1.3 Atividade nervosa simpática muscular periférica, fluxo sanguíneo muscular e angina refratária

A interação entre o sistema nervoso simpático e os vasos sanguíneos é responsável pelo controle neurovascular de fluxo sanguíneo, tanto em repouso quanto durante respostas fisiológicas frente ao estresse (seja estresse físico ou mental).⁽²⁰⁾ Dentre os fatores relacionados a fisiopatologia das doenças cardiovasculares, incluindo a DAC, a hiperatividade simpática apresenta grande destaque, mostrando-se importante na complicação e evolução da doença, estando relacionada com a exacerbação do quadro anginoso.⁽²¹⁾

A ANS aumentada, que a princípio poderia ser um mecanismo compensatório em um miocárdio doente, em longo prazo, favorece para a progressão da doença cardíaca. Essa exacerbação contribui para a vasoconstrição periférica, diminuição do fluxo sanguíneo muscular e disfunção endotelial, os quais associados desencadeiam uma importante redução da capacidade funcional e piora na intolerância aos esforços.^(22,23)

Grande proporção do débito cardíaco, tanto em repouso quanto durante o esforço físico, é constituída da circulação do músculo esquelético. Dessa forma, o controle neural dessa circulação é de extrema importância para a hemodinâmica. A atividade nervosa do sistema simpático muscular transmite impulsos que geram vasoconstrição, em que receptores periféricos e centrais modulam o fluxo e podem alterar a pressão arterial (PA).^(24,25) Os dados sobre ANS refletem a resposta barorreflexa sobre a resposta individual frente a diversos estímulos, doenças e o próprio processo de senescência.⁽²⁴⁾ Sua compreensão pode proporcionar o entendimento das respostas fisiológicas de fluxo sanguíneo frente a novas terapias, medicamentos e doenças.⁽²⁵⁾

Durante as respostas fisiológicas de estresse, como o exercício físico, é esperado o aumento da ANS. Esse aumento deve aumentar a frequência cardíaca (FC), PA e consequentemente o débito cardíaco, a fim de melhorar a perfusão sanguínea no tecido muscular para realização do esforço, reduzindo o fluxo para outros tecidos.⁽²⁰⁾ O exercício físico leva a um aumento do débito cardíaco e consequentemente uma redistribuição do fluxo sanguíneo, resistência vascular e PA. Cada alteração é responsiva

e pode variar de acordo com as características do exercício como tipo, intensidade e duração.⁽²⁴⁾

Dessa forma, é esperado que o exercício físico estimule adaptações no sistema nervoso autonômico e leve à melhora da hiperatividade simpática. O mecanismo que essa melhora está pautada ainda não é bem explicado, porém sabe-se que existe uma correlação com a melhora do controle barorreflexo.⁽²⁶⁾

Com o conhecimento sobre a melhora que o TF gera na ANS, a hipótese da diminuição do quadro anginoso através do TF apresentado no estudo de Asbury et al.⁽⁹⁾ pode estar relacionado a uma redução da ANS, consequentemente gerando uma diminuição do estímulo vasoconstritor periférico, melhorando fluxo sanguíneo muscular, reduzindo então sobrecarga cardiovascular central e atenuando o quadro anginoso (Figura 2).

TF: treinamento físico; ANS: Atividade nervosa simpática

Figura 2. Resposta do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular e fluxo sanguíneo muscular periférico

1.4 Troponina ultrasensível e angina refratária

O complexo de troponina no tecido muscular é composto de 3 subunidades: a Troponina T, que ancora o complexo à cadeia de tropomiosina, a troponina C que liga os íons de cálcio que são liberados do retículo sarcoplasmático, e a

troponina I que inibe a hidrólise do trifosfato de adenosina que potencializa a contração muscular. Diferentes formas de troponina podem ser encontradas tanto no tecido cardíaco quanto no tecido muscular, devido a expressão de genes de forma diferenciada durante a fase fetal.⁽²⁷⁾

A troponina ultrasensível é uma proteína estrutural do tecido cardíaco, considerada como biomarcador e parte integrante do diagnóstico de isquemia miocárdica.⁽²⁸⁾

Há uma grande preocupação em relação ao potencial que o exercício pode exercer em relação aos danos no tecido cardíaco. Dados que mostravam elevação da isoforma miocárdica da creatinoquinase após atividades de *endurance* aumentaram os questionamentos sobre exercício e lesão cardíaca.⁽²⁹⁾ Porém, pesquisas subsequentes mostraram que a creatinoquinase é aumentada em praticantes de *endurance* devido ao aumento das células satélites para reparo do dano muscular após exercício, reduzindo assim, a validade dessa substância como marcador de isquemia miocárdica e enfatizando o potencial da troponina ultrasensível para tal detecção.⁽³⁰⁾

Valores acima do corte considerado normal em uma população saudável estão associados à incidência de morte por eventos cardiovasculares e ICO.⁽³¹⁾ Os portadores de DAC apresentam predisposição à apresentar isquemia miocárdica induzida pelo exercício.⁽³²⁾

Os níveis de troponina ultrasensível apresentam-se significativamente superiores em pacientes com isquemia miocárdica induzida por esforço físico. Uma única dosagem de troponina ultrasensível apresentou-se mais eficiente na detecção de isquemia miocárdica do que testes de esforço.⁽³²⁾

Uma intrigante diferença entre os grupos portadores de ICO sem e com angina é o de possivelmente apresentarem uma elevação crônica dos níveis basais de troponina neste último grupo, que ainda precisa ser melhor estudado. Tanglay et al.⁽³²⁾ demonstraram que principalmente por ser conhecida a relação da alteração de troponina com isquemia miocárdica e de sua maior precisão em relação a testes de esforço para avaliar risco de isquemia é possível que os pacientes portadores de AR apresentem essa elevação.

Em estudo realizado com pacientes portadores de AR que relacionou os desfechos clínicos da população com os valores de troponina ultrasensível, a troponina foi apontada como um biomarcador eficiente e bom preditor de morte e infarto agudo do miocárdio não fatal. Os autores justificam que o valor prognóstico da dosagem de troponina ultrasensível pode ser explicado pela ocorrência de rupturas de placas de ateroma que levam à microembolização e microinfartos em áreas do tecido cardíaco não supridas por circulação colateral suficiente, desencadeando um aumento dos níveis de troponina ultrasensível antes do infarto.⁽³³⁾

Em relação à resposta da troponina ultrasensível em portadores de AR frente ao TF, o conhecimento é escasso. Porém, em indivíduos saudáveis, ainda que os mecanismos não estejam bem explicados, sabe-se que a troponina ultrasensível pode ser reduzida após período considerável de TF.⁽³⁴⁾

1.5 Treinamento físico e angina refratária

Um dos tratamentos não farmacológicos mais reconhecidos como eficaz por promover alterações neurovasculares em portadores de DAC tem sido o TF.^(26,35) Até a década de 60, o TF era proscrito para pacientes com DAC, quando a partir de então, programas de reabilitação foram desenvolvidos uma vez que eram observados benefícios dos exercícios físicos realizados durante a própria internação.⁽³⁶⁾ Atualmente, como citado anteriormente, o TF é considerado parte do tratamento não medicamentoso, apresentando nível de evidência A.⁽³⁷⁾

Em revisão sistemática, realizada por Anderson et al.⁽³⁸⁾ que avaliou a reabilitação cardíaca baseada em TF para pacientes com DAC, mostrou-se uma redução na mortalidade cardiovascular e internação hospitalar. Além disso, houve evidências de níveis mais altos de qualidade de vida após reabilitação cardíaca baseada em exercício, quando comparado ao controle, além de demonstrar que a reabilitação cardíaca é um recurso de saúde econômico, custo-efetivo.

O TF restaura a ANS e a sensibilidade barorreflexa, assim como normaliza a hiperatividade simpática observada em pacientes com insuficiência cardíaca

mesmo naqueles sob uso otimizado de betabloqueadores.⁽³⁹⁾ A melhora também é demonstrada no fluxo sanguíneo periférico, que apresenta aumento após TF.⁽²⁶⁾

Na DAC tem sido amplamente descrito que um período de TF parece reverter a disfunção endotelial presente nesses pacientes. Estudo clássico realizado por Walther et al.⁽⁴⁰⁾ em pacientes com DAC estável observou que 4 semanas de TF foram suficientes para diminuir a vasoconstrição coronária observada durante a infusão de acetilcolina e mudar a velocidade de pico de fluxo sanguíneo de 78 para 142%, justificada através do aumento da expressão gênica (RNAm) de enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS),⁽⁴¹⁾ importante vasodilatador e que também desempenha papel anti-inflamatório.

Além disso, o TF em pacientes com DAC também apresenta melhora na capacidade cardiorrespiratória,⁽⁴²⁾ melhora da ANS, sensibilidade barorreflexa⁽⁴³⁾ e neoangiogênese.⁽⁴⁴⁾

Entretanto, apesar de todo o conhecimento sobre o efeito do TF na DAC em fases aguda e crônica, pouco se sabe em relação ao grupo de portadores de AR. Esses pacientes, por definição, apresentam baixo limiar isquêmico, sendo funcionalmente muito limitados, permanecendo na sua grande maioria sedentários. O porquê de pacientes com mesma carga isquêmica evoluírem de formas distintas com e sem angina permanece uma questão a ser respondida, bem como a possibilidade de diferenças nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nestas distintas formas de apresentação da ICO e o efeito do TF sobre eles.^(9,42,45-47)

As diretrizes da American Heart Association recomendam a reabilitação cardíaca para pacientes com angina,⁽⁴⁸⁾ porém ainda existe uma preocupação na aplicação do TF para pacientes com DAC, especialmente os que apresentam AR, devido ao risco de eventos durante o TF.

Apesar de metanálise ter evidenciado que o TF não aumenta o risco de infarto agudo do miocárdio, revascularização do miocárdio e mortalidade em pacientes com DAC, em portadores de AR, população extremamente limitada por angina, há grande preocupação em relação aos riscos diante a execução do exercício agudo.⁽⁴⁹⁾ Além disso, pouco se sabe sobre o efeito em longo prazo do TF nessa população e se as respostas verificadas em portadores de DAC se replicam aos portadores de AR.⁽³⁸⁾

1.6 Objetivos

1. Avaliar o efeito do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular, fluxo sanguíneo muscular periférico e condutância vascular em portadores de angina refratária;
2. Avaliar os níveis de troponina ultrasensível após uma sessão aguda de exercício;
3. Avaliar os níveis de troponina ultrasensível após uma sessão aguda de exercício, antes e após três meses de treinamento físico;
4. Correlacionar a melhora da atividade nervosa simpática muscular com a classe funcional de angina.

2 MÉTODOS

2.1 Critérios de inclusão

- Ambos os sexos foram elegíveis;
- Idade entre 45 e 75 anos;
- Angina estável, classe funcional de angina II a IV de acordo com a classificação da Sociedade Cardiovascular Canadense⁽⁵⁰⁾ e ou angina limitante na percepção do paciente;
- Isquemia miocárdica documentada por método de imagem-ecocardiograma com esforço físico;
- Pacientes não elegíveis a procedimentos de revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea convencional, devido à anatomia desfavorável;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes portadores de marca-passo definitivo ou cardioversor desfibrilador implantável (CDI);
- Pacientes em ritmo cardíaco não sinusal;
- Síndrome coronariana aguda prévia (infarto do miocárdio ou angina instável) ou procedimentos prévios de revascularização miocárdica (angioplastia/cirurgia) há menos de 3 meses;
- Impossibilidade funcional (problemas ortopédicos, reumatológicos, neurológicos, ou de outra natureza) ou social para participação no Programa de Reabilitação;
- Classificação de risco para TF classe D da American Heart Association (isquemia instável, estenose ou insuficiência valvar grave ou sintomática, cardiopatia congênita, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias não controladas e outras condições que possam ser agravadas pelo exercício).

2.3 Instrumentos

2.3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo clínico prospectivo randomizado, controlado, em pacientes portadores de AR sob tratamento clínico otimizado e não candidatos a procedimento de revascularização, com isquemia miocárdica documentada por método de imagem, que estejam em acompanhamento na unidade de coronariopatias crônicas do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Após convite e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação do estudo, os pacientes foram randomizados em dois grupos com AR, assim distribuídos (Figura 3):

Grupo 1 (TF): tratamento clínico otimizado + treinamento físico durante 12 semanas (n=20);

Grupo 2 (TC): tratamento clínico otimizado (n=20).

Pacientes com Angina Refratária

Figura 3. Fluxograma de inclusão

Os pacientes foram submetidos aos seguintes procedimentos em 2 momentos (tempos 0 e 1):

- Ecocardiograma com estresse físico (que foi usado como método para inclusão no estudo quando da presença de isquemia miocárdica).
- Teste ergoespirométrico em esteira ergométrica;
- Avaliação da atividade simpática muscular por meio de microneurografia;
- Avaliação de fluxo sanguíneo muscular por meio de pletismografia de oclusão venosa e condutância vascular;
- Protocolo de exercício isométrico (*Handgrip* (HG) 30%);
- Protocolo de estresse mental (EM);
- Avaliação de PA e FC- batimento a batimento;
- Exames laboratoriais de dosagem troponina ultrassensível.

2.3.2 Protocolo de treinamento físico

O programa de TF teve início logo após os exames iniciais terem sido realizados. O protocolo de TF foi constituído por um período de 12 semanas de duração, com uma frequência de 3 sessões semanais de 60 minutos de duração cada uma.

A intensidade do exercício aeróbio foi prescrita a partir da FC de angina alcançada no teste cardiopulmonar (TCP) e a presença de alteração isquêmica ao ecocardiograma de esforço. Entretanto, durante as sessões de treinamento era respeitada a sintomatologia do paciente. Caso o paciente apresentasse dor antes da FC prescrita, era respeitada a sintomatologia e realizado treinamento intervalado com redução de velocidade ou repouso, de acordo com escala de dor percebida (3 em 10). Caso fosse necessário, era ministrado nitrato e após melhora dos sintomas, o exercício físico era retomado.

Todas as sessões foram monitoradas por telemetria e foram assim distribuídas:

- 40 minutos de exercício aeróbio em esteira ergométrica, realizando 5 minutos para aquecimento e desaquecimento;

- 10 minutos de exercícios localizados;
- 5 minutos de relaxamento.

2.3.3 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

A microneurografia é atualmente um importante método de avaliação da ANSM, mostra-se eficaz e segura para o paciente. Esta técnica registra em tempo real a ANS pós-ganglionar do leito muscular.

A técnica consiste em inserir um microeletrodo de referência e um outro no nervo tibial. Esses por sua vez, são conectados à um pré-amplificador, seguido por um filtro passa-banda e um discriminador de amplitude. O sinal do nervo é avaliado pela contagem do número de disparos ocorridos em 1 minuto e em 100 batimentos^(22,23,51) (Figura 4).

O protocolo de microneurografia foi constituído por 10 minutos de repouso basal, seguidos por 3 minutos pré-EM, 3 minutos de EM e 2 minutos de recuperação. Após o retorno dos parâmetros de PA e FC aos equivalentes ao momento basal, foram realizados mais 3 minutos de repouso e 3 minutos de exercício isométrico de preensão palmar a 30% da contração voluntária máxima (CVM) e 2 minutos de recuperação (Figura 5 e 6).

Figura 4. Exame de Microneurografia

10 minutos	3 minutos	3 minutos	2 minutos	3 minutos	3 minutos	2 minutos
Basal	Repouso EM	Estresse Mental	Recuperação	Repouso HG	Hand Grip	Recuperação

Figura 5. Período de exame

Figura 6. Disparos da atividade nervosa simpática muscular e frequência cardíaca no período de 20 segundos

2.3.4 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular

O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa.⁽⁵²⁾ O paciente foi posicionado em decúbito dorsal. A perna contralateral à aquisição do nervo foi elevada acima do nível do coração para garantir uma adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido com mercúrio ligado a um transdutor de baixa pressão e a um pletismógrafo foi posicionado ao redor da maior circunferência da região da panturrilha e conectado ao pletismógrafo (A16, D.E. HokansonInc). Um manguito foi colocado ao redor do tornozelo e outro na parte superior da perna. O manguito do tornozelo foi inflado a um nível suprassistólico 30 segundos antes de se iniciarem as medidas. Em intervalos de 15 segundos, o manguito da perna foi

inflado acima da pressão venosa por um período de sete a oito segundos. O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume da perna e, conseqüentemente, sua vasodilatação. O sinal da onda de fluxo sanguíneo muscular foi registrado em um polígrafo e analisado a cada minuto, realizando-se a média de três registros por minuto, expresso em mL/min/100mL⁽⁵²⁾ (Figura 7). A condutância vascular foi calculada pela razão entre o fluxo sanguíneo muscular no membro inferior e a PA média (mmHg), multiplicado por 100 e expressa em unidades arbitrárias.

Figura 7. Pletismografia de oclusão venosa

2.3.5 Estresse mental

O teste de EM consiste em usar uma tabela que possui nomes de cores escritos com uma tinta diferente daquela do significado da palavra. Foi solicitado ao paciente que dissesse em voz alta e rapidamente a cor da tinta da palavra, e não lesse a palavra, sendo advertidos quando errassem as palavras e solicitado que realizassem a correção (Figura 8). O paciente repetiu a sequência de leitura por 3 minutos.^(51,53)

No término do teste foi questionado a ele qual o grau de dificuldade percebida para realização do exame. Para isso foi usada uma tabela que avaliou o grau de

estresse sentido: 0 = não estressante; 1 = um pouco estressante; 2 = estressante; 3 = muito estressante; 4 = extremamente estressante. A presença ou ausência de angina foi avaliada durante o teste por meio de pergunta simples e classificação de dor de 0 a 10.^(26,28) Ao realizar o EM, espera-se provocar o aumento da ANS e fluxo sanguíneo muscular periférico como resposta adaptativa ao estímulo estressor.

Figura 8. Teste estresse mental

2.3.6 Exercício isométrico de preensão palmar

Com a utilização do dinamômetro StoeltingCo., foi solicitado ao paciente que exercesse a força de preensão palmar do membro dominante por 3 minutos, denominado de “*handgrip*”. Esse exercício isométrico foi realizado com 30% da CVM, a qual foi obtida antes do início do exame, solicitando-se que o paciente realizasse a preensão com força máxima por 3 vezes consecutivas antes do experimento.⁽⁴¹⁾ Ao realizar a contração de preensão palmar, espera-se uma ativação de mecanorreceptores e metaborreceptores, afim de sinalizar sistema nervoso autônomo e aumentar a ANSM como resposta adaptativa ao estímulo estressor.

2.3.7 Frequência cardíaca e pressão arterial

A FC e PA foram aferidas continuamente durante todo o protocolo, batimento a batimento. Os dados foram obtidos por meio de um manguito colocado em torno do dedo médio da mão esquerda, do tamanho adequado a cada paciente e outro manguito no mesmo braço. Esses manguitos foram conectados ao monitor FinometerPro, Finapres Medical Systems (Figura 9).

Figura 9. Finometer

2.3.8 Troponina ultrassensível

A troponina ultrassensível, considerada biomarcador de isquemia miocárdica, foi coletada por meio de coleta de sangue periférico por punção do antebraço. As amostras foram armazenadas em freezer -80 graus Celsius. A análise foi feita pelo laboratório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMU-SP) com kit Elisa, Roche Diagnósticos, com limite de detecção de 0,003ng/mL e valor de referência considerado normal sendo inferior 0,014ng/mL.

Em ambos os grupos, para análise do efeito de 1 sessão aguda nos níveis de troponina, foram coletadas amostras de todos os pacientes antes e após a primeira sessão de exercício.

No grupo 1 as coletas foram realizadas antes e após a primeira e última sessão de exercício físico, totalizando-se 4 coletas.

No grupo 2 as coletas foram realizadas antes e após uma sessão de exercício físico, repetindo o mesmo procedimento após 3 meses, totalizando 4 coletas.

2.4 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo sistema de gestão de projetos de pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (2509-15), aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (CAAE: 24308213.7.0000.0068), submetido e aprovado no *ClinicalTrials.gov*. 2014/00345-0. Todos os participantes do presente estudo leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3 RESULTADOS

Os dados foram descritos por meio de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e por médias, desvio padrão (DP) ou medianas e quartis, além de valores mínimos e máximos para as variáveis numéricas. As distribuições das variáveis numéricas foram estudadas por meio de histogramas e *boxplots* e por testes de normalidade de Shapiro-Wilk.⁽⁴²⁾

Para comparar os grupos de estudo em relação às medidas numéricas foram utilizados testes *t* de Student ou de Mann-Whitney. As relações entre grupo de tratamento e as variáveis categóricas foram investigadas por meio de testes Qui-quadrado ou exatos de Fisher, dependendo da distribuição amostral observada.

Variações entre as avaliações pré e pós-intervenção nas medidas basais de ANSM, fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular e nas medidas de VO₂, tempo e distância percorrida no teste ergoespirométrico foram investigadas por modelos mistos generalizados, com os fatores grupo de estudo (TF ou TC) e momento de avaliação (pré ou pós-intervenção) e a interação entre esses fatores.

Para investigar variações entre as avaliações pré e pós-intervenção quanto à dosagem de troponina ultrassensível antes e depois de uma sessão de exercício físico, às medidas de avaliação da ANSM, do fluxo sanguíneo muscular e da condutância vascular antes e após os testes de EM e de exercício de preensão palmar (HG) foram ajustados modelos mistos generalizados, considerando o grupo de estudo (TF ou TC), o momento de avaliação (pré ou pós-intervenção), o momento em relação ao teste (antes ou depois do teste; antes ou 1 minuto ou 2 minutos ou 3 minutos depois do teste) e as interações de primeira e segunda ordem.

Todos os modelos foram ajustados com distribuição normal ou gama, considerando a correlação entre as medidas de um mesmo paciente nos diferentes momentos de avaliação (pré ou pós-intervenção e antes ou depois dos testes). Os resultados dos modelos foram apresentados em tabelas e gráficos por valores médios ajustados e intervalos de confiança de 95%.

As análises foram realizadas utilizando o pacote estatístico SPSS [3], considerando nível de significância de 5%.

A amostra de estudo ficou composta por 40 pacientes com ICO com AR, sendo 20 submetidos ao protocolo de treinamento físico + tratamento clínico otimizado (Grupo TF) e 20 receberam apenas tratamento clínico otimizado (Grupo TC).

3.1 Dados basais de pacientes com angina refratária

Os pacientes portadores AR foram avaliados no início do estudo (momento pré-intervenção), antes da randomização para receber ou não TF por um período de 12 semanas.

Os grupos foram investigados quanto à homogeneidade na avaliação pré-intervenção em relação às características pessoais (Tabela 1) e não observamos evidências de diferenças entre os grupos quanto às distribuições por sexo ($p=0,744$) e idade ($p=0,915$) dos pacientes.

Quanto às características pessoais e comportamento hemodinâmico (Tabela 1), não observamos evidências de diferenças quanto às medidas de peso ($p=0,666$), altura ($p=0,608$), índice de massa corporal (IMC) ($p=0,391$), circunferência abdominal ($p=0,117$), pressão arterial sistólica (PAS) ($p=0,234$), pressão arterial diastólica (PAD) ($p=0,411$) e FC ($p=0,964$).

Tabela 1. Características pessoais e comportamento hemodinâmico pré-intervenção dos pacientes portadores de angina refratária segundo o grupo de estudo

Dados pessoais e medidas pré-intervenção	TF+TC (N=40)	Grupo		Valor-p
		TF (n=20)	TC (n=20)	
Sexo				0,744 [#]
Masculino	25 (62,5%)	13 (65,0%)	12 (60,0%)	
Feminino	15 (37,5%)	7 (35,0%)	8 (40,0%)	
Idade (anos)				0,915 ^{&}
Média (DP)	61,3 (8,7)	61,2 (8,7)	61,5 (8,9)	
Mínimo; Máximo	45,0; 74,0	48,0; 73,0	45,0; 74,0	
Peso (kg)				0,666 ^{&}
Média (DP)	82,6 (15,2)	81,5 (12,9)	83,6 (17,5)	
Mínimo; Máximo	53,6; 109,0	53,6; 104,8	55,4; 109,0	
Altura (m)				0,608 ^{&}
Média (DP)	1,67 (0,09)	1,68 (0,09)	1,67 (0,10)	
Mínimo; Máximo	1,46; 1,83	1,46; 1,83	1,47; 1,83	
Índice de massa corpórea (kg/m ²)				0,391 ^{&}
Média (DP)	29,4 (4,0)	28,8 (3,8)	29,9 (4,3)	

continua...

...continuação				
Mínimo; Máximo	21,8; 38,0	21,8; 38,0	21,8; 37,7	
Circunferência abdominal (cm)				0,117 ^{&}
Média (DP)	101,6 (11,0)	99,0 (9,1)	104,5 (12,3)	
Mínimo; Máximo	77,0; 133,0	77,0; 116,0	83,5; 133,0	
Pressão arterial sistólica (mmHg)				0,234 ^{&}
Média (DP)	122,5 (16,3)	125,6 (17,6)	119,4 (14,7)	
Mínimo; Máximo	90,0; 160,0	100,0; 160,0	90,0; 150,0	
Pressão arterial diastólica (mmHg)				0,411 ^{&}
Média (DP)	76,0 (11,0)	77,4 (10,1)	74,5 (11,9)	
Mínimo; Máximo	60,0; 100,0	60,0; 98,0	60,0; 100,0	
Frequência cardíaca (bpm)				0,964 ^{&}
Média (DP)	60,8 (6,8)	60,8 (6,2)	60,7 (7,6)	
Mínimo; Máximo	40,0; 72,0	50,0; 72,0	40,0; 68,0	
DP: desvio padrão; TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; #: teste Qui-quadrado; &: teste <i>t</i> de Student.				

Não observamos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC quanto às características clínicas pré-intervenção (Tabela 2): classe funcional ($p=0,765$), número de anginas por semana ($p=0,314$), nitrato utilizado de forma aguda para angina ($p=0,661$), quantidade de nitrato utilizado de forma aguda para angina ($p=0,547$), tempo de diagnóstico inicial ($p=0,862$) e número de cirurgias de revascularização miocárdica ($p=0,327$). Também não observamos evidências de diferenças entre os grupos quanto à presença das comorbidades: hipertensão arterial ($p=0,451$), tabagismo ($p>0,999$), dislipidemia ($p>0,999$), obesidade ($p=0,736$), sedentarismo ($p>0,999$), histórico familiar de DAC ($p>0,999$), acidente vascular encefálico ($p>0,999$), infarto agudo do miocárdio ($p=0,127$), angioplastias prévias ($p=0,102$) e número de angioplastias prévias ($p=0,192$).

Observamos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC quanto às proporções de pacientes com diabetes ($p=0,013$), presente em 55,0% dos pacientes do grupo TF e em 90,0% do grupo TC e quanto às proporções de pacientes com doença arterial periférica ($p=0,028$), presente em 10,0% dos pacientes do grupo TF e em 40,0% do grupo TC.

No momento pré-intervenção cinco pacientes (12,5%) eram ex-tabagistas há menos de 10 anos e 23 (57,5%) ex-tabagistas há 10 anos ou mais. Dividindo os pacientes pelo grupo de estudo, observamos dois (10,0%) no grupo TF e três (15,0%) no grupo TC ex-tabagistas há menos de 10 anos e nove (45,0%) no TF e 14 (70,0%) no TC ex-tabagistas há 10 anos ou mais.

Tabela 2. Características clínicas pré-intervenção dos pacientes portadores angina refratária segundo o grupo de estudo

Dados clínicos pré-intervenção	TF+TC (N=40)	Grupo		Valor-p
		TF (N=20)	TC (N=20)	
Classe funcional n(%)				0,765 &
II	16(40,0)	7(35,0)	9(45,0)	
III	10(25,0)	5(25,0)	5(25,0)	
IV	14(35,0)	8(40,0)	6(30,0)	
Anginas por semana				0,314 \$
Mediana (Q1; Q3)	5,5 (2,0; 15,8)	5,5 (2,0; 21,0)	5,0 (1,9; 12,0)	
Mínimo; Máximo	0,5; 49,0	1,0; 49,0	0,5; 21,0	
Nitrato utilizado de forma aguda para angina n(%)	34(85,0)	18(90,0)	16(80,0)	0,661 #
Quantidade de Nitrato utilizado de forma aguda para angina				0,547 \$
Mediana (Q1; Q3)	1,0 (0,5; 5,5)	1,1 (1,0; 3,5)	1,0 (0,3; 7,0)	
Mínimo; Máximo	0; 35	0; 35	0; 10	
Hipertensão arterial sistêmica n(%)	31(77,5)	14(70,0)	17(85,0)	0,451 #
Diabetes <i>mellitus</i> n(%)	29(72,5)	11(55,0)	18(90,0)	0,013 &
Tabagismo n(%)	1(2,5)	1(5,0)	0(0,0)	>0,999 #
Dislipidemia n(%)	37(92,5)	19(95,0)	18(90,0)	>0,999 #
Obesidade n(%)	13(32,5)	6(30,0)	7(35,0)	0,736 &
Sedentarismo n(%)	30(75,0)	15(75,0)	15(75,0)	>0,999 &
Histórico familiar de doença arterial coronariana n(%)	24(60,0)	12(60,0)	12(60,0)	>0,999 &
Acidente vascular encefálico n(%)	1(2,5)	1(5,0)	0(0,0)	>0,999 #
Infarto agudo do miocárdio n(%)	31(77,5)	13(65,0)	18(90,0)	0,127 #
Doença arterial periférica n(%)	10(25,0)	2(10,0)	8(40,0)	0,028 &
Tempo de diagnóstico inicial (anos)				0,862 \$
Mediana (Q1; Q3)	11,0 (4,5; 19,0)	11,0 (5,0; 19,0)	11,0 (4,0; 19,0)	
Mínimo; Máximo	1; 38	2; 24	1; 38	
Angioplastias prévias n(%)	25(62,5)	15(75,0)	10(50,0)	0,102 &
Número de angioplastias prévias				0,192 \$
Mediana (Q1; Q3)	1 (0; 3)	2 (1; 3)	1 (0; 2)	
Mínimo; Máximo	0; 8	0; 8	0; 5	
Número de cirurgias de revascularização miocárdica n(%)				0,327 \$
Nenhuma	8(20,0)	3(15,0)	5(25,0)	
Uma	23(57,5)	11(55,0)	12(60,0)	
Duas	8(20,0)	6(30,0)	2(10,0)	
Três	1(2,5)	0(0,0)	1(5,0)	

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; #: teste exato de Fisher; \$: teste não paramétrico de Mann-Whitney; &: teste Qui-quadrado.

Comparando os grupos quanto ao uso de medicamentos na avaliação pré-intervenção (Tabela 3), não observamos evidências de diferenças quanto ao uso

($p>0,05$ para todos os medicamentos) e quanto às porcentagens relativas às doses máximas dos medicamentos utilizados pelos pacientes ($p>0,05$ para todos os medicamentos). Observamos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC quanto às proporções de pacientes com uso dos diferentes beta bloqueadores ($p=0,021$), com maior proporção de uso de Carvedilol no grupo TC, 10,0% dos pacientes do grupo TF e 40,0% do grupo TC.

Tabela 3. Uso de medicamentos pré-intervenção pelos pacientes portadores de doença arterial coronariana com angina refratária segundo o grupo de estudo

Medicamentos utilizados pré-intervenção	TF+TC (n=40)	Grupo		Valor-p
		TF (n=20)	TC (n=20)	
Uso de AAS n(%)	38(95,0)	19(95,0)	19(95,0)	>0,999 [#]
Uso de Estatina n(%)	40 (100,0)	20(100,0)	20(100,0)	---
Tipo de Estatina n(%)				
Atorvastatina	40(100,0)	20(100,0)	20(100,0)	---
Dose de Estatina equivalente				0,301 ^{\$}
Mediana (Q1; Q3)	88 (50; 100)	100 (50; 100)	63 (50; 100)	
Mínimo; Máximo	13; 100	25; 100	13; 100	
Uso de Beta Bloqueador n(%)	40(100,0)	20(100,0)	20(100,0)	---
Tipo de Beta Bloqueador n(%)				0,021 [#]
Atenolol	26(65,0)	14(70,0)	12(60,0)	
Carvedilol	10(25,0)	2(10,0)	8(40,0)	
Metoprolol	4(10,0)	4(20,0)	0(0,0)	
Dose de Beta Bloqueador equivalente				0,602 ^{\$}
Mediana (Q1; Q3)	100 (59; 100)	100 (75; 100)	100 (59; 100)	
Mínimo; Máximo	25; 100	25; 100	25; 100	
Uso de Nitrato n(%)	38(95,0)	18(90,0)	20(100,0)	0,487 [#]
Tipo de Nitrato n(%)				0,170 [#]
Monocordil	33(86,8)	14(77,8)	19(95,0)	
Sutrate	5(13,2)	4(22,2)	1(5,0)	
N	38	18	20	
Dose de Nitrato equivalente				0,232 ^{\$}
Mediana (Q1; Q3)	100 (67; 100)	100 (100; 100)	100 (67; 100)	
Mínimo; Máximo	33; 100	50; 100	33; 100	
N	37	17	20	
Uso de Trimetazidina n(%)	38(95,0)	20(100,0)	18(90,0)	0,487 [#]
Uso de Ivabradina n(%)	6(15,0)	3(15,0)	3(15,0)	>0,999 [#]
Uso de Insulina n(%)	13(32,5)	7(35,0)	6(30,0)	0,736 ^{&}

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; #: teste exato de Fisher; \$: teste não paramétrico de Mann-Whitney; &: teste Qui-quadrado.

Não observamos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC quanto aos exames laboratoriais pré-intervenção (Tabela 4): hemoglobina glicada ($p=0,550$), colesterol total ($p=0,737$), LDL-colesterol ($p=0,979$), triglicérides ($p=0,251$) e proteína C-reativa ($p=0,667$) e também em relação às medidas de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ($p=0,135$) e VO_2 máximo ($p=0,333$). Há evidências de diferença significativa entre os grupos em relação à média de HDL-colesterol ($p=0,032$), com maior média no grupo TC, 39,8mg/dL (DP=9,0mg/dL) no grupo TF e 47,9mg/dL (DP=13,4mg/dL) no grupo TC.

Tabela 4. Exames pré-intervenção dos pacientes portadores de doença arterial coronariana com angina refratária segundo o grupo de estudo

Exames pré-intervenção	TF+TC (N=40)	Grupo		Valor-p
		TF (N=20)	TC (N=20)	
Hemoglobina Glicada (%)				0,550 [#]
Mediana (Q1; Q3)	6,5 (5,9; 8,0)	6,4 (6,0; 7,3)	6,6 (5,9; 9,1)	
Mínimo; Máximo	5,4; 12,4	5,4; 10,1	5,6; 12,4	
n	39	20	19	
Colesterol total (mg/dL)				0,737 ^{\$}
Média (DP)	151,3 (39,8)	149,1 (46,1)	153,4 (33,4)	
Mínimo; Máximo	86,0; 288,0	97,0; 288,0	86,0; 203,0	
LDL-Colesterol (mg/dL)				0,979 ^{\$}
Média (DP)	81,5 (35,1)	81,6 (39,8)	81,3 (30,8)	
Mínimo; Máximo	37,0; 214,0	37,0; 214,0	40,0; 144,0	
HDL-Colesterol (mg/dL)				0,032 ^{\$}
Média (DP)	43,9 (12,0)	39,8 (9,0)	47,9 (13,4)	
Mínimo; Máximo	24,0; 74,0	24,0; 58,0	29,0; 74,0	
Triglicérides (mg/dL)				0,251 ^{\$}
Média (DP)	130,7 (53,6)	140,5 (42,0)	120,9 (62,6)	
Mínimo; Máximo	44,0; 323,0	82,0; 207,0	44,0; 323,0	
Proteína C-Reativa				0,667 [#]
Mediana (Q1; Q3)	1,4 (0,7; 2,1)	1,4 (0,7; 2,1)	1,4 (0,7; 3,7)	
Mínimo; Máximo	0,2; 11,1	0,2; 11,1	0,4; 9,2	
n	39	20	19	
FEVE (%)				0,135 [#]
Mediana (Q1; Q3)	56,0 (49,0; 58,0)	57,0 (52,0; 58,0)	51,5 (45,0; 57,0)	
Mínimo; Máximo	27,0; 67,0	35,0; 67,0	27,0; 64,0	
n	32	18	14	
VO_2 Máximo				0,333 ^{\$}
Média (DP)	15,4 (3,5)	16,0 (3,1)	14,9 (3,9)	
Mínimo; Máximo	8,8; 24,1	11,2; 22,2	8,8; 24,1	
n	39	19	20	

DP: desvio padrão; Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; #: teste não paramétrico de Mann-Whitney; \$: teste *t* de Student.

Comparamos os grupos quanto às dosagens de troponina ultrasensível na avaliação pré-intervenção (Tabela 5) não encontramos evidências de diferenças nas medidas antes e após realização de uma sessão de exercício físico ($p=0,779$ e $p=0,228$ respectivamente).

Tabela 5. Dosagens de Troponina Ultrasensível pré-intervenção dos pacientes portadores de angina refratária segundo o grupo de estudo

Dosagens de Troponina Ultrasensível pré-intervenção	TF+TC (N=40)	Grupo		Valor-p
		TF (N=20)	TC (N=20)	
Pré-sessão de exercício				0,779 #
Mediana (Q1; Q3)	0,010 (0,008; 0,013)	0,010 (0,008; 0,014)	0,010 (0,008; 0,012)	
Mínimo; Máximo	0,003; 0,033	0,005; 0,033	0,003; 0,018	
N	32	18	14	
Pós-sessão de exercício				0,228 #
Mediana (Q1; Q3)	0,010 (0,008; 0,014)	0,009 (0,008; 0,014)	0,011 (0,007; 0,014)	
Mínimo; Máximo	0,003; 0,038	0,003; 0,038	0,003; 0,017	
N	32	18	14	
Delta após sessão de exercício				0,561 #
Mediana (Q1; Q3)	0,000 (0,000; 0,001)	0,001 (0,000; 0,001)	0,000 (-0,001; 0,001)	
Mínimo; Máximo	-0,013; 0,005	-0,013; 0,005	-0,001; 0,002	
N	32	18	14	

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; #: teste *t* de Student; \$: teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Comparamos os grupos quanto aos dados da avaliação da ANSM na avaliação pré-intervenção (Tabela 6) e não encontramos evidências de diferenças nas medidas basais ($p=0,615$ para a contagem em um minuto e $p=0,886$ para a contagem em 100 batimentos). Calculamos as variações entre as medidas antes e após EM e antes e após exercício de HG e também não observamos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC em relação às medidas de delta após EM ($p=0,560$ para a contagem em um minuto e $p=0,943$ para a contagem em 100bpm) e delta após HG ($p=0,780$ para a contagem em um minuto e $p=0,591$ para a contagem em 100bpm).

Tabela 6. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pré-intervenção dos pacientes portadores de angina refratária segundo o grupo de estudo

Avaliação da atividade nervosa simpática pré-intervenção	TF+TC (N=37)	Grupo		Valor-p
		TF (N=20)	TC (N=20)	
Basal (disparos/minuto)				0,615 [#]
Média (DP)	41,5 (8,7)	42,3 (7,8)	40,6 (9,8)	
Mínimo; Máximo	23,0; 61,2	31,4; 61,2	23,0; 57,0	
N	30	16	14	
Delta após estresse mental (disparos/minuto)				0,560 ^{\$}
Mediana (Q1; Q3)	2,7 (0,0; 8,3)	1,7 (0,0; 7,7)	4,0 (1,7; 8,3)	
Mínimo; Máximo	-4,0; 18,0	-3,3; 12,3	-4,0; 18,0	
N	27	14	13	
Basal (disparos/100bpm)				0,886 [#]
Média (DP)	71,3 (13,2)	71,7 (10,4)	70,9 (16,2)	
Mínimo; Máximo	42,2; 98,4	55,8; 98,4	42,2; 90,7	
N	30	16	14	
Delta após estresse mental (disparos/100bpm)				0,943 ^{\$}
Mediana (Q1; Q3)	-0,3 (-3,5; 7,1)	0,2 (-3,8; 11,8)	-0,6 (-2,6; 5,8)	
Mínimo; Máximo	-12,2; 23,7	-8,7; 23,7	-12,2; 19,7	
N	27	14	13	
Delta após <i>Handgrip</i> (disparos/minuto)				0,780 ^{\$}
Mediana (Q1; Q3)	0,0 (-1,3; 2,3)	-0,3 (-1,3; 2,3)	0,2 (-2,3; 2,3)	
Mínimo; Máximo	-5,3; 5,7	-5,3; 5,7	-3,0; 4,0	
N	29	15	14	
Delta após <i>Handgrip</i> (disparos/100bpm)				0,591 ^{\$}
Mediana (Q1; Q3)	-0,8 (-2,9; 1,7)	-0,9 (-2,7; 3,0)	0,2 (-4,2; 1,6)	
Mínimo; Máximo	-11,5; 10,4	-11,5; 10,4	-8,5; 6,3	
N	29	15	14	

DP: desvio padrão; Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; #: teste *t* de Student; \$: teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Não observamos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC quanto às medidas de fluxo sanguíneo muscular ($p=0,684$) e condutância vascular ($p=0,987$) na avaliação pré-intervenção (Tabela 7).

Tabela 7. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular basal pré-intervenção dos pacientes portadores de angina refratária segundo o grupo de estudo

Exames pré-intervenção	TF+TC (N=40)	Grupo		Valor-p
		TF (N=20)	TC (N=20)	
Fluxo sanguíneo muscular				0,684 [#]
Periférico basal				
Mediana (Q1; Q3)	2,1 (1,4; 2,3)	2,2 (1,6; 2,3)	2,1 (1,3; 2,3)	
Mínimo; Máximo	0,8; 4,3	0,8; 3,0	0,9; 4,3	
N	35	18	17	
Condutância vascular basal				0,987 [#]
Mediana (Q1; Q3)	2,1 (1,4; 2,8)	2,4 (1,6; 2,7)	2,1 (1,4; 3,1)	
Mínimo; Máximo	1,0; 4,1	1,0; 3,1	1,0; 4,1	
N	35	18	17	

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; #: teste não paramétrico de Mann-Whitney.

3.2 Atividade nervosa simpática muscular, fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular basal nas avaliações pré e pós-intervenção

Não encontramos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC (diferença média: 0,7; IC 95%: -5,3 a 6,6; $p=0,823$) quanto ao número basal de disparos em um minuto. Também não encontramos evidências de variação nos números de disparos após a intervenção comparada à avaliação pré-intervenção (diferença média: -1,6; IC 95%: -4,8 a 1,5; $p=0,294$).

Avaliando o número basal de disparos em 100 batimentos, não encontramos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC (diferença média: -0,7; IC 95%: -10,3 a 9,0; $p=0,892$) e também não encontramos evidências de variação nos números de disparos após a intervenção comparada à avaliação pré-intervenção (diferença média: -1,8; IC 95%: -7,4 a 3,8; $p=0,522$).

Quanto à medida de fluxo sanguíneo muscular, não observamos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC (diferença média: -0,24; IC 95%: -0,76 a 0,29; $p=0,369$) e também não encontramos evidências de variação na medida de fluxo após a intervenção comparada à avaliação pré-intervenção (diferença média: 0,26; IC 95%: -0,09 a 0,61; $p=0,154$).

Não encontramos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC (diferença média: -0,14; IC 95%: -0,75 a 0,47; $p=0,641$) quanto às medidas de condutância

vascular. Também não encontramos evidências de variação na condutância vascular após a intervenção comparada à avaliação pré-intervenção (diferença média: 0,37; IC 95%: -0,06 a 0,80; $p=0,091$).

As medidas basais do fluxo sanguíneo muscular, da contagem do número de disparos ocorridos em 1 minuto e em 100 batimentos e da condutância foram tomadas nos pacientes portadores de AR dos grupos TF e TC nas avaliações pré e pós-intervenção.

Para as medidas basais foram ajustados modelos mistos generalizados, considerando o grupo de estudo (TF ou TC), o momento de avaliação (pré ou pós-intervenção) e a interação entre esses fatores. Os valores médios e intervalos de confiança de 95% ajustados pelos modelos foram apresentados na tabela 8 e nas figuras 10 a 13.

Tabela 8. Valores médios ajustados e intervalos de confiança de 95% para as medidas basais de atividade nervosa simpática muscular, fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Medidas basais	Grupo	
	TF	TC
Atividade nervosa simpática muscular (disparos/minuto)		
Pré-intervenção	42,3 (37,8; 46,7)	40,6 (35,9; 45,3)
Pós-intervenção	39,6 (34,9; 44,3)	39,9 (34,8; 45,0)
Atividade nervosa simpática muscular (disparos/100bpm)		
Pré-intervenção	71,7 (64,9; 78,4)	70,9 (63,7; 78,2)
Pós-intervenção	68,5 (60,1; 76,8)	70,5 (61,5; 79,5)
Fluxo sanguíneo muscular		
Pré-intervenção	1,91 (1,58; 2,30)	1,96 (1,62; 2,38)
Pós-intervenção	1,98 (1,58; 2,48)	2,42 (1,90; 3,09)
Condutância vascular		
Pré-intervenção	2,09 (1,73; 2,52)	2,08 (1,71; 2,53)
Pós-intervenção	2,30 (1,78; 2,98)	2,62 (2,00; 3,42)

Valores expressos por médias estimadas (IC 95%); TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 10. Valores médios estimados e IC 95% para a atividade nervosa muscular por meio da contagem de disparos em 1 minuto nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 11. Valores médios estimados e IC 95% para a atividade nervosa simpática Muscular por meio da contagem de disparos em 100 batimentos nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 12. Valores médios estimados e IC 95% para o fluxo sanguíneo muscular nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 13. Valores médios estimados e IC 95% para a condutância vascular nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

3.3 Atividade nervosa simpática muscular em estresse mental e em exercício de preensão palmar (*handgrip*)

A ANSM foi avaliada por meio da contagem do número de disparos ocorridos em 1 minuto e em 100 batimentos antes e após os testes de EM e de HG nos pacientes portadores de AR dos grupos TF e TC nas avaliações pré e pós-intervenção.

Para os testes de EM e de HG separadamente foram ajustados modelos mistos generalizados, considerando o grupo de estudo (TF ou TC), o momento de avaliação (pré ou pós-intervenção), o momento em relação ao teste (antes ou depois do teste) e as interações de primeira e segunda ordem. Os valores médios e intervalos de confiança de 95% ajustados pelos modelos foram apresentados nas tabelas 9 a 12 e nas figuras 14 a 17.

Não encontramos evidências de diferenças entre os grupos ($p=0,446$), com diferença média no número de disparos por minuto dos pacientes do grupo TF comparado ao grupo TC de -2,6 (IC 95%: -9,4 a 4,2) no teste de EM.

Quando comparamos os momentos antes e depois do EM quanto ao número de disparos por minuto encontramos evidências de variação ($p=0,021$) com aumento médio de 3,4 (IC 95%: 0,5 a 6,2) depois do teste comparado ao momento antes. Na comparação entre as avaliações pré e pós-intervenção não encontramos evidências de diferenças entre elas ($p=0,611$), com diferença média no número de disparos em um minuto na avaliação pós em relação ao pré de -0,8 (IC 95%: -3,7 a 2,2).

Tabela 9. Valores médios ajustados e Intervalos de Confiança de 95% para o número de disparos por minuto em estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Avaliação	Grupo TF		Grupo TC	
	Antes do EM	Depois do EM	Antes do EM	Depois do EM
Pré-intervenção	40,9 (36,3; 45,4)	44,4 (39,4; 49,4)	41,2 (36,4; 46,0)	46,1 (40,8; 51,3)
Pós-intervenção	39,5 (33,3; 45,7)	41,0 (33,5; 48,5)	42,7 (36,2; 49,3)	46,3 (39,2; 53,4)

Valores expressos por médias estimadas (IC 95%). TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; EM: estresse mental.

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 14. Valores médios estimados e IC 95% para a atividade nervosa simpática muscular por meio da contagem de disparos em 1 minuto no estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Não encontramos evidências de diferenças entre os grupos ($p=0,411$), com diferença média no número de disparos por 100 batimentos dos pacientes do grupo TF comparado ao grupo TC de -4,4 (IC 95%: -14,9 a 6,2) no teste de EM.

Quando comparamos os momentos antes e depois do EM quanto ao número de disparos por 100 batimentos não encontramos evidências de variação ($p=0,859$) com variação média de 0,4 (IC 95%: -4,5 a 5,4) depois do teste comparado ao momento antes. Na comparação entre as avaliações pré e pós-intervenção não encontramos evidências de diferenças entre elas ($p=0,825$), com diferença média no número de disparos por 100 batimentos na avaliação pós em relação ao pré de -0,6 (IC 95%: -5,6 a 4,5).

Tabela 10. Valores médios ajustados e Intervalos de Confiança de 95% para o número de disparos em 100 batimentos em estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Avaliação	Grupo TF		Grupo TC	
	Antes do EM	Depois do EM	Antes do EM	Depois do EM
Pré-intervenção	69,7 (62,3; 77,0)	72,2 (64,6; 79,8)	71,0 (63,3; 78,7)	72,8 (64,8; 80,7)
Pós-intervenção	68,0 (57,8; 78,2)	65,9 (53,5; 78,2)	74,9 (64,2; 85,7)	74,5 (62,9; 86,2)

Valores expressos por médias estimadas (IC 95%); TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; EM: estresse mental.

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 15. Valores médios estimados e IC 95% para a atividade nervosa simpática por meio da contagem de disparos em 100 batimentos no estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Não encontramos evidências de diferenças entre os grupos ($p=0,939$), com diferença média no número de disparos por minuto dos pacientes do grupo TF comparado ao grupo TC de -0,3 (IC 95%: -8,5 a 7,9) no teste de HG.

Quando comparamos os momentos antes e depois do HG quanto ao número de disparos por minuto não encontramos evidências de variação ($p=0,806$) com variação média de 0,4 (IC 95%: -2,9 a 3,7) depois do teste comparado ao momento antes. Na comparação entre as avaliações pré e pós-intervenção não encontramos evidências de diferenças entre elas ($p=0,383$), com diferença média no número de disparos em um minuto na avaliação pós em relação ao pré de -1,5 (IC 95%: -4,8 a 1,9).

Tabela 11. Valores médios ajustados e Intervalos de Confiança de 95% para o número de disparos por minuto em *handgrip* nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Avaliação	Grupo TF		Grupo TC	
	Antes do HG	Depois do HG	Antes do HG	Depois do HG
Pré-intervenção	43,2 (37,9; 48,4)	43,6 (38,3; 48,9)	42,6 (37,0; 48,2)	42,8 (37,2; 48,4)
Pós-intervenção	40,6 (32,3; 49,0)	41,1 (33,0; 49,3)	41,9 (33,4; 50,5)	42,5 (34,1; 50,9)

Valores expressos por médias estimadas (IC 95%); TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; HG: *handgrip*.

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 16. Valores médios estimados e IC 95% para a atividade nervosa simpática por meio da contagem de disparos em 1 minuto no *handgrip* nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Não encontramos evidências de diferenças entre os grupos ($p=0,922$), com diferença média no número de disparos por 100 batimentos dos pacientes do grupo TF comparado ao grupo TC de -0,6 (IC 95%: -13,6 a 12,4) no teste de HG.

Quando comparamos os momentos antes e depois do HG quanto ao número de disparos por 100 batimentos não encontramos evidências de variação ($p=0,950$) com variação média de 0,2 (IC 95%: -5,2 a 5,5) depois do teste comparado ao momento antes. Na comparação entre as avaliações pré e pós-intervenção não encontramos evidências de diferenças entre elas ($p=0,970$), com diferença média no

número de disparos por 100 batimentos na avaliação pós em relação ao pré de -0,1 (IC 95%: -5,6 a 5,4).

Tabela 12. Valores médios ajustados e Intervalos de Confiança de 95% para o número de disparos em 100 batimentos em *handgrip* nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Avaliação	Grupo TF		Grupo TC	
	Antes do HG	Depois do HG	Antes do HG	Depois do HG
Pré-intervenção	74,9 (66,6; 83,1)	75,0 (66,5; 83,5)	72,7 (64,0; 81,4)	71,6 (62,7; 80,6)
Pós-intervenção	71,1 (57,7; 84,4)	71,8 (58,4; 85,1)	75,0 (61,3; 88,7)	75,9 (62,3; 89,6)

Valores expressos por médias estimadas (IC 95%); TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; HG: *handgrip*.

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 17. Valores médios estimados e IC 95% para a Atividade Nervosa Simpática por meio da contagem de disparos em 100 batimentos no *Handgrip* nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

3.4 Fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular em estresse mental e em exercício de preensão palmar (*handgrip*)

O fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular foram avaliados antes e após (1 minuto, 2 minutos e 3 minutos) os testes de EM e de HG nos pacientes portadores de AR dos grupos TF e TC nas avaliações pré e pós-intervenção.

Para os testes de EM e de HG separadamente foram ajustados modelos mistos generalizados, considerando o grupo de estudo (TF ou TC), o momento de avaliação (pré ou pós-intervenção), o momento em relação ao teste (antes ou 1 minuto ou 2 minutos ou 3 minutos depois do teste) e as interações de primeira e segunda ordem. Os valores médios e intervalos de confiança de 95% ajustados pelos modelos foram apresentados nas tabelas 13 a 16 e nas figuras 18 a 21.

Não encontramos evidências de diferenças entre os grupos ($p=0,978$), com diferença média no fluxo sanguíneo dos pacientes do grupo TF comparado ao grupo TC de -0,01 (IC 95%: -0,52 a 0,50) no teste de EM.

Quando comparamos os momentos antes e depois do EM quanto ao fluxo sanguíneo, não encontramos evidências de variação com diferenças médias de 0,09 (IC 95%: -0,37 a 0,56; $p>0,999$) no primeiro minuto depois comparado a antes, -0,08 (IC 95%: -0,44 a 0,29; $p>0,999$) no segundo minuto depois comparado ao primeiro minuto depois e 0,06 (IC 95%: -0,24 a 0,35; $p>0,999$) no terceiro minuto depois comparado ao segundo minuto depois.

Na comparação entre as avaliações pré e pós-intervenção encontramos evidências de diferenças entre elas ($p=0,004$), com aumento médio no fluxo sanguíneo na avaliação pós em relação ao pré de 0,36 (IC 95%: 0,11 a 0,60).

Tabela 13. Valores médios ajustados e Intervalos de Confiança de 95% para o fluxo sanguíneo muscular em estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Momento	Grupo TF		Grupo TC	
	Pré-intervenção	Pós-intervenção	Pré-intervenção	Pós-intervenção
Antes do EM	1,87 (1,55; 2,25)	2,00 (1,44; 2,78)	1,84 (1,52; 2,23)	2,35 (1,66; 3,31)
1 minuto do EM	1,91 (1,55; 2,35)	2,25 (1,58; 3,22)	1,82 (1,47; 2,26)	2,46 (1,70; 3,58)
2 minutos do EM	1,90 (1,59; 2,26)	2,20 (1,62; 3,00)	1,74 (1,45; 2,09)	2,29 (1,66; 3,17)
3 minutos do EM	2,15 (1,82; 2,54)	2,13 (1,61; 2,82)	1,83 (1,54; 2,17)	2,23 (1,66; 2,99)

Valores expressos por médias estimadas (IC 95%); TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; EM: estresse mental.

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 18. Valores médios estimados e IC 95% para o fluxo sanguíneo muscular no estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Não encontramos evidências de diferenças entre os grupos ($p=0,785$), com diferença média no fluxo sanguíneo dos pacientes do grupo TF comparado ao grupo TC de 0,07 (IC 95%: -0,42 a 0,55) no teste do HG.

Quando comparamos os momentos antes e depois do HG quanto ao fluxo sanguíneo, não encontramos evidências de variação com diferenças médias de -0,12 (IC 95%: -0,38 a 0,15; $p>0,999$) no primeiro minuto depois comparado a antes, -0,02 (IC 95%: -0,24 a 0,20; $p>0,999$) no segundo minuto depois comparado ao primeiro minuto depois e 0,04 (IC 95%: -0,21 a 0,29; $p>0,999$) no terceiro minuto depois comparado ao segundo minuto depois.

Na comparação entre as avaliações pré e pós-intervenção encontramos evidências de diferenças entre elas ($p=0,001$), com aumento médio no fluxo sanguíneo na avaliação pós em relação ao pré de 0,33 (IC 95%: 0,14 a 0,51).

Tabela 14. Valores médios ajustados e Intervalos de Confiança de 95% para o fluxo sanguíneo muscular no *handgrip* nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Momento	Grupo TF		Grupo TC	
	Pré-intervenção	Pós-intervenção	Pré-intervenção	Pós-intervenção
Antes do HG	1,85 (1,53; 2,24)	2,14 (1,67; 2,74)	1,81 (1,49; 2,21)	2,31 (1,79; 3,00)
1 minuto do HG	1,78 (1,50; 2,12)	2,06 (1,58; 2,69)	1,72 (1,44; 2,07)	2,06 (1,56; 2,72)
2 minutos do HG	1,77 (1,48; 2,12)	2,13 (1,62; 2,80)	1,71 (1,42; 2,06)	1,93 (1,45; 2,57)
3 minutos do HG	1,77 (1,48; 2,12)	2,26 (1,67; 3,07)	1,77 (1,47; 2,13)	1,92 (1,39; 2,63)

Valores expressos por médias estimadas (IC 95%); TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; HG: *handgrip*.

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 19. Valores médios estimados e ic 95% para o fluxo sanguíneo muscular no *handgrip* nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Não encontramos evidências de diferenças entre os grupos ($p=0,691$), com diferença média na condutância dos pacientes do grupo TF comparado ao grupo TC de 0,11 (IC 95%: -0,43 a 0,65) no teste de EM.

Quando comparamos os momentos antes e depois do EM quanto à condutância vascular, não encontramos evidências de variação com diferenças médias de 0,00 (IC 95%: -0,35 a 0,34; $p>0,999$) no primeiro minuto depois comparado a antes, -0,13 (IC 95%: -0,53 a 0,26; $p>0,999$) no segundo minuto depois comparado ao primeiro minuto

depois e 0,06 (IC 95%: -0,25 a 0,37; $p>0,999$) no terceiro minuto depois comparado ao segundo minuto depois.

Na comparação entre as avaliações pré e pós-intervenção encontramos evidências de diferenças entre elas ($p=0,001$), com aumento médio na condutância na avaliação pós em relação ao pré de 0,42 (IC 95%: 0,17 a 0,68).

Tabela 15. Valores médios ajustados e intervalos de confiança de 95% para a condutância vascular em estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Momento	Grupo TF		Grupo TC	
	Pré-intervenção	Pós-intervenção	Pré-intervenção	Pós-intervenção
Antes do EM	2,05 (1,71; 2,47)	2,31 (1,70; 3,14)	1,95 (1,61; 2,37)	2,45 (1,77; 3,38)
1 minuto do EM	2,03 (1,65; 2,50)	2,39 (1,68; 3,39)	1,81 (1,46; 2,25)	2,56 (1,78; 3,70)
2 minutos do EM	1,93 (1,61; 2,30)	2,37 (1,73; 3,24)	1,67 (1,39; 2,01)	2,31 (1,66; 3,20)
3 minutos do EM	2,21 (1,87; 2,63)	2,23 (1,66; 2,98)	1,81 (1,51; 2,16)	2,22 (1,64; 3,02)

Valores expressos por médias estimadas (IC 95%); TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; EM: estresse mental.

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 20. Valores médios estimados e IC 95% para a condutância vascular no estresse mental nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Não encontramos evidências de diferenças entre os grupos ($p=0,674$), com diferença média na condutância dos pacientes do grupo TF comparado ao grupo TC de 0,11 (IC 95%: -0,40 a 0,61) no teste do HG.

Quando comparamos os momentos antes e depois do HG quanto à condutância vascular, não encontramos evidências de variação com diferenças médias de -0,25 (IC 95%: -0,54 a 0,04; $p=0,129$) no primeiro minuto depois comparado ao basal, -0,11 (IC 95%: -0,38 a 0,17; $p>0,999$) no segundo minuto depois comparado ao primeiro minuto depois e 0,02 (IC 95%: -0,23 a 0,27; $p>0,999$) no terceiro minuto depois comparado ao segundo minuto depois.

Na comparação entre as avaliações pré e pós-intervenção encontramos evidências de diferenças entre elas ($p<0,001$), com aumento médio na condutância vascular na avaliação pós em relação ao pré de 0,36 (IC 95%: 0,17 a 0,55).

Tabela 16. Valores médios ajustados e intervalos de confiança de 95% para a condutância vascular no *handgrip* nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Momento	Grupo TF		Grupo TC	
	Pré-intervenção	Pós-intervenção	Pré-intervenção	Pós-intervenção
Antes do HG	2,01 (1,63; 2,46)	2,31 (1,81; 2,97)	1,85 (1,50; 2,28)	2,45 (1,88; 3,20)
1 minuto do HG	1,79 (1,49; 2,15)	2,09 (1,58; 2,76)	1,65 (1,37; 2,00)	2,08 (1,54; 2,80)
2 minutos do HG	1,68 (1,39; 2,03)	2,08 (1,56; 2,77)	1,58 (1,30; 1,93)	1,84 (1,35; 2,51)
3 minutos do HG	1,65 (1,37; 1,98)	2,15 (1,57; 2,95)	1,68 (1,38; 2,03)	1,80 (1,28; 2,53)

Valores expressos por médias estimadas (IC 95%); TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; HG: *handgrip*.

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 21. Valores médios estimados e IC 95% para a condutância vascular no *handgrip* nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

3.5 Classe funcional na avaliação pós-intervenção e ocorrência de óbito

Não observamos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC (Tabela 17) quanto à classe funcional após a intervenção ($p=0,598$) e quanto à variação na classe funcional na avaliação pós-intervenção em relação à avaliação pré ($p=0,066$).

No grupo TF doze (66,7%) pacientes apresentaram melhora da classe funcional (cinco mudaram de II para I, dois mudaram de III para I, dois foram de III para II, dois foram de IV para II e um foi de IV para III), cinco (27,8%) mantiveram a classe funcional pré-intervenção (um na classe II e quatro na classe IV) e um (5,6%) apresentou piora da classe funcional (mudou de III para IV após a intervenção).

No grupo TC cinco (29,4%) pacientes apresentaram melhora da classe funcional (um mudou de II para I, um mudou de III para I, um foi de IV para I, um foi de III para II e um mudou de IV para II), dez (58,8%) mantiveram a classe funcional pré-intervenção (cinco na classe II, um na classe III e quatro na classe IV) e dois (11,8%)

pacientes apresentaram piora da classe funcional (ambos mudaram de II para IV após a intervenção).

No grupo TF não foram encontrados óbitos enquanto no grupo TC observamos a ocorrência de dois (10,0%) óbitos, sem evidências de diferenças entre essas proporções ($p=0,487$).

Tabela 17. Classe funcional na avaliação pós-intervenção e ocorrência de óbito nos pacientes portadores de angina refratária segundo o grupo de estudo

Dados clínicos pré-intervenção	TF+TC (n=40)	Grupo		Valor-p
		TF (n=20)	TC (n=20)	
Classe Funcional pós-intervenção				0,598 #
I	10 (28,6%)	7 (38,9%)	3 (17,6%)	
II	12 (34,3%)	5 (27,8%)	7 (41,2%)	
III	2 (5,7%)	1 (5,6%)	1 (5,9%)	
IV	11 (31,4%)	5 (27,8%)	6 (35,3%)	
n	35	18	17	
Variação na Classe Funcional				0,066 #
Inalterado	15 (42,9%)	5 (27,8%)	10 (58,8%)	
Melhora	17 (48,6%)	12 (66,7%)	5 (29,4%)	
Piora	3 (8,6%)	1 (5,6%)	2 (11,8%)	
n	35	18	17	
Óbito				0,487 #
Sim	2 (5,0%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)	
Não	38 (95,0%)	20 (100,0%)	18 (90,0%)	

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; #: teste exato de Fisher.

3.6 Associação entre variações observadas entre as avaliações pré e pós-intervenção na atividade nervosa simpática basal e na classe funcional

Para investigar associação entre as variações observadas entre as avaliações pré e pós-intervenção na ANSM basal e na classe funcional, agrupamos os pacientes em com ou sem melhora na classe funcional, juntando nesse último grupo os portadores de AR que mantiveram a mesma classe funcional e os que apresentaram piora.

Quando comparamos os grupos sem e com melhora na classe funcional independente do grupo de intervenção, observamos evidências de diferença

significativa na medida em disparos/minuto ($p=0,012$). Portadores de AR sem melhora na classe funcional apresentaram aumento médio de 2,18 (IC 95%: -1,7 a 6,12) e os com melhora apresentaram redução média de -4,68 (IC 95%: -8,30 a -1,05).

Não há evidências de diferença significativa na medida em disparos/100bpm ($p=0,071$) na amostra independente do grupo de intervenção (Tabela 18, Figura 22).

Tabela 18. Associação entre as variações observadas entre as avaliações pré e pós-intervenção na atividade nervosa simpática basal e na classe funcional dos pacientes portadores de angina refratária

Delta nas medidas basais da atividade nervosa simpática	Melhora na classe funcional		Valor-p
	Não (n=11)	Sim (n=13)	
Delta ANS (disparos/minuto)			
Amostra total	2,18 (-1,76; 6,12)	-4,68 (-8,30; -1,05)	0,012
Delta ANS (disparos/100bpm)			
Amostra total	3,81 (-3,64; 11,27)	-5,53 (-12,39; 1,33)	0,071

Valores expressos por médias estimadas (IC 95%); TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado Delta: ANS pós-intervenção – ANS pré-intervenção.

ANS: atividade nervosa simpática; CCS: classe funcional.

Figura 22. Atividade nervosa simpática muscular e classe funcional

3.7 Dosagem de troponina nas avaliações pré e pós-intervenção

A dosagem de troponina ultrasensível foi mensurada nos pacientes portadores de AR dos grupos TF e TC nas avaliações pré e pós-intervenção antes e depois de uma sessão de exercício físico.

Foram ajustados modelos mistos generalizados, considerando o grupo de estudo (TF ou TC) e o momento de avaliação (pré ou pós-intervenção). Os valores médios e intervalos de confiança de 95% ajustados pelos modelos foram apresentados na tabela 19 e na figura 23.

No modelo ajustado para a variação da dosagem de troponina após uma sessão de exercício físico, não encontramos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC (diferença média: 0,000; IC 95%: -0,004 a 0,004; $p=0,949$). Também não encontramos evidências de variação nas dosagens após uma sessão de exercício físico comparado ao momento antes (diferença média: 0,000; IC 95%: -0,002 a 0,001; $p=0,761$).

Na comparação entre as dosagens nas avaliações pré e pós-intervenção não encontramos evidências de diferenças entre elas ($p=0,901$), com diferença média na dosagem de troponina na avaliação pós em relação ao pré de 0,000 (IC 95%: -0,002 a 0,002).

Tabela 19. Valores médios ajustados e intervalos de confiança de 95% para a dosagem de troponina ultrasensível em uma sessão de exercício físico nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Avaliação	Grupo TF		Grupo TC	
	Antes do EF	Depois do EF	Antes do EF	Depois do EF
Pré-intervenção	0,012 (0,008; 0,018)	0,010 (0,008; 0,013)	0,010 (0,006; 0,015)	0,010 (0,007; 0,013)
Pós-intervenção	0,010 (0,008; 0,013)	0,010 (0,008; 0,012)	0,010 (0,008; 0,014)	0,011 (0,008; 0,014)

Valores expressos por médias estimadas (IC 95%); TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado; EF: sessão de exercício físico.

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 23. Valores médios estimados e ic 95% para a dosagem de troponina ultrasensível na sessão de exercício físico nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

3.8 Capacidade cardiorrespiratória e medidas obtidas no teste ergoespiométrico

As medidas de VO₂ máximo, de tempo e distância percorrida no teste ergoespiométrico foram tomadas nos pacientes portadores de AR dos grupos TF e TC nas avaliações pré e pós-intervenção.

Para as medidas foram ajustados modelos mistos generalizados, considerando o grupo de estudo (TF ou TC), o momento de avaliação (pré ou pós-intervenção) e a interação entre esses fatores. Os valores médios e intervalos de confiança de 95% ajustados pelos modelos foram apresentados na tabela 20 e nas figuras 24 a 26.

Não encontramos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC (diferença média: 1,3; IC 95%: -0,8 a 3,4; p=0,223) quanto ao VO₂ máximo. Também não encontramos evidências de variação no VO₂ máximo após a intervenção comparada à avaliação pré-intervenção (diferença média: 0,4; IC 95%: -1,0 a 1,8; p=0,572).

Para as medidas obtidas no teste ergoespirométrico observamos evidências de interação significativa entre grupo e avaliação ($p < 0,05$ para ambas), ou seja, há evidências de que as variações nos resultados do teste dependam do grupo de tratamento (Tabela 20), e com isso, devemos investigar diferenças entre os grupos TF e TC separadamente por momento de avaliação e as diferenças entre momentos separadamente para cada grupo.

Em relação ao tempo de teste ergoespirométrico, não encontramos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC nas avaliações pré e pós-intervenção (diferenças médias: 15,5; IC 95%: -66,6 a 97,5; $p = 0,708$ na avaliação pré e 91,1; IC 95%: -7,1 a 189,3; $p = 0,069$ na avaliação pós). Na comparação entre as avaliações em cada grupo, não encontramos evidências de variação significativa do tempo após a intervenção comparada à avaliação pré no grupo TC (diferença média: 17,0; IC 95%: -32,8 a 66,9; $p = 0,497$) e no grupo TF observamos evidências de aumento significativo na avaliação pós-intervenção em relação à medida pré (diferença média: 92,7; IC 95%: 33,7 a 151,6; $p = 0,003$).

Quanto à distância percorrida no teste ergoespirométrico, não observamos evidências de diferenças entre os grupos TF e TC nas avaliações pré e pós-intervenção (diferenças médias: 17,3; IC 95%: -74,4 a 109,0; $p = 0,708$ na avaliação pré e 101,8; IC 95%: -8,0 a 211,6; $p = 0,069$). Na comparação entre as avaliações em cada grupo, no grupo TC não há evidências de variação significativa da distância após a intervenção comparada à avaliação pré (diferença média: 19,1; IC 95%: -36,7 a 74,8; $p = 0,497$) e no grupo TF observamos evidências de aumento significativo na avaliação pós-intervenção em relação à medida pré (diferença média: 103,6; IC 95%: 37,7 a 169,4; $p = 0,003$).

Tabela 20. Valores médios ajustados e intervalos de confiança de 95% para as medidas de capacidade cardiorrespiratória, tempo e distância percorrida no teste ergoespiométrico nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

Indicadores	Grupo	
	TF	TC
VO2 máximo		
Pré-intervenção	15,8 (14,2; 17,5)	14,6 (13,2; 16,1)
Pós-intervenção	16,3 (14,3; 18,5)	14,9 (13,1; 16,9)
Tempo de Teste Ergoespiométrico (segundos)		
Pré-intervenção	315,0 (260,8; 380,4)	299,5 (247,9; 361,7)
Pós-intervenção	407,6 (337,4; 492,4)	316,5 (261,1; 383,7)
Distância percorrida no Teste Ergoespiométrico (m)		
Pré-intervenção	352,0 (291,4; 425,2)	334,7 (277,1; 404,3)
Pós-intervenção	455,6 (377,1; 550,3)	353,8 (291,8; 428,9)

Valores expressos por médias estimadas (IC 95%); TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 24. Valores médios estimados e IC 95% para o capacidade cardiorrespiratória nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 25. Valores médios estimados e IC 95% para o tempo de teste ergoespiométrico (segundos) nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

TF: tratamento clínico otimizado + treinamento físico; TC: tratamento clínico otimizado.

Figura 26. Valores médios estimados e IC 95% para a distância percorrida no teste ergoespiométrico nas avaliações pré e pós-intervenção dos pacientes segundo o grupo de estudo

4 DISCUSSÃO

4.1 Efeito do treinamento físico no controle neurovascular

Os achados desse estudo demonstraram que não há modificação na ANSM após 3 meses de TF em portadores de AR. Já o fluxo sanguíneo muscular periférico e condutância apresentou melhora após 3 meses em ambos os grupos, não apresentando diferença significativa entre eles.

Apesar da amostra estudada apresentar níveis elevados de ANSM basal quando comparada a dados da literatura, com frequência de disparos por minuto e por 100bpm similares a portadores de IC e DAC,^(26,35,39) diferente do que já foi demonstrado nessas populações, 3 meses de TF não foram suficientes para reduzir ANSM. Diferente dos dados apresentados por Martinez et al.,⁽²⁶⁾ onde nenhum paciente possuía angina, nossa amostra era representada por pacientes muito limitados, sendo 40% em CCS II, 25% em CCS III e 35% em CCS IV. Nesse sentido, é importante ressaltar que apesar de todos os pacientes terem cumprido o TF proposto (>85% das sessões pré-determinadas), a intensidade executada durante as sessões era individualizada de acordo com a tolerância de cada paciente.

Interessante é que 3 meses de treinamento foram suficientes para melhorar a qualidade de vida em portadores de AR, como demonstrado em estudo clássico⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾ que utilizou exercício físico associado a utilização de nitrato realizado em 38 sessões, e mesmo em nossa amostra ter reduzido o número de nitrato ou dor anginosa semanal, não apresentou alterações significativas no ponto de vista da ANSM quando comparados os grupos TF e TC nem no momento basal, nem durante EM e HG. Apesar de não termos evidenciado a redução significativa da ANSM, ela se correlacionou com a CCS quando analisamos os pacientes separados por melhora e não melhora ou piora da CCS, demonstrando o papel da ANSM na fisiopatologia da dor anginosa.

Outro fator que pode ter interferido na resposta ao TF foi a limitação da dor que os portadores de AR apresentavam durante o TF, em que 77,7% dos pacientes apresentaram angina em pelo menos 1 sessão de TF e 27,7% tiveram que utilizar nitrato

para alívio dos sintomas e continuação da sessão. Outra possibilidade é a de que os 3 meses propostos para TF seja um período insuficiente para gerar adaptações na ANSM especificamente nos portadores de AR. Além disso, observamos durante as sessões um fator emocional relacionado aos episódios de dor, que limitavam, algumas vezes, a progressão planejada para o TF.

O TF pode gerar efeitos modulatórios agudos e crônicos na regulação neural e função cardiovascular. O controle da ANS está diretamente relacionado à modulação da FC e PA durante e após o exercício físico. De forma aguda, durante a sessão de TF, o aumento da ANS é gradual e progressivo permitindo aumentos simultâneos e sustentados de PA e FC. De forma crônica, a ANS é suprimida, resultando em uma redução sustentada da ANS de forma que a PA diminui devido à vasodilatação periférica.⁽⁵⁵⁾ Para portadores de ICO, o TF gera, dentre os benefícios apresentados na literatura, melhora na demanda de oxigenação miocárdica, função endotelial, redução dos marcadores inflamatórios, e modulação do sistema nervoso autônomo.⁽⁴¹⁾

As evidências clínicas e experimentais mostram um quadro extremamente complexo da fisiopatologia da dor anginosa, exigindo interação de fatores que ligam o substrato anatômico à percepção da dor. Os avanços tecnológicos na avaliação da fisiologia coronariana refletem sobre a proposta de que os mecanismos multifacetados, geralmente coexistentes, são subjacentes à perfusão miocárdica comprometida. Quando a perfusão prejudicada não corresponde à demanda metabólica de miócitos, ocorre isquemia miocárdica. Apesar de menos claramente caracterizado, o perfil metabólico peculiar dos miócitos pode ser crítico para que a hipoperfusão se traduza em isquemia evidente. A isquemia leva ao aumento da produção de moléculas algogênicas, que estimulam as terminações nervosas quimiossensíveis das fibras nociceptivas. A neuromodulação intrínseca nos níveis de tecido, medula espinhal e cérebro, são fatores chave que contribuem para a experiência subjetiva de angina. Uma infinidade de alvos terapêuticos que abrangem o metabolismo dos miócitos, a microcirculação coronária, a nocicepção e as vias neuromodulatórias podem ser efetivamente abordados pelas opções de tratamento emergentes.⁽⁵⁷⁾

Tanto o estresse físico como situações de estresse psicológico podem ativar o sistema nociceptor, que estimula o sistema límbico desencadeando um aumento

na ANS. Esse aumento pode levar a desordens no sono, transtornos de ansiedade, depressão e consequentemente fadiga mental e disfunção cognitiva. Concomitante a isso, a ANS aumentada também desencadeia vasoconstrição que pode levar a isquemia do tecido muscular, estimulando ainda mais o sistema nociceptor gerando hiperalgesia.⁽⁴⁴⁾

A dor apresenta uma característica multifatorial e dentre os modelos propostos para compreender a dor crônica, podemos citar a disfunção de sistemas de modulação do sistema nervoso central, autonômico e disfunção neuroendócrina. Uma das alterações de sistema nervoso é o processamento alterado do sistema de nocicepção, que é apontado como uma das causas de dor crônica, sendo a dor descrita tanto como sintoma, como potencial desencadeador de fadiga, comprometimento cognitivo, alteração de humor e baixa qualidade no sono.^(58,59) A dor crônica ativa o sistema nociceptivo, que estimula o sistema límbico desencadeando uma hiperativação simpática que pode gerar uma vasoconstrição e potencialização da dor crônica (Figura 27).⁽⁵⁸⁾

Fonte: Adaptado e traduzido de Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(6):1059–71.⁽⁵⁸⁾

Figura 27. Mecanismo de dor crônica

Assim, o fato do grupo TC estar sendo acompanhado mais de perto pela equipe médica e interdisciplinar pode ter interferido na adesão ao tratamento clínico e também nos fatores psicológicos desses pacientes, a tal ponto de não conseguirmos observar diferença significativa na ANSM e fluxo sanguíneo muscular entre os grupos TF e TC após os 3 meses de intervenção.

Apesar disso, observarmos também, que o grupo que realizou o TF demonstrou melhoras na capacidade cardiorrespiratória e principalmente no tempo de exercício em relação ao grupo TC. Se extrapolarmos tal achado, apesar desse dado não ser estatisticamente significativo em relação a capacidade funcional (VO₂), a melhora do tempo de TE e distância percorrida no grupo TF, apresenta um grande potencial de melhora clínica pois reflete melhora na execução das atividades de vida diária e consequentemente um impacto na qualidade de vida dos portadores de AR, dados estes não apresentados mas que estão sendo coletados pelo grupo. Entretanto, insuficiente para verificação da melhora no consumo de oxigênio e nas variáveis de mecanismo estudadas como ANSM.

Outro dado importante é a variação da classe funcional dos grupos, no grupo TF 5,6% apresentaram piora em relação a classe funcional, ainda apresentando 66,7% dos pacientes que melhoraram e 27,8% que mantiveram a classe funcional. Já o grupo TC, apresentou 2 óbitos, sendo um deles relacionado a um evento cardiovascular, 11,8% dos pacientes apresentaram piora, 58,8% permaneceram inalterados e apenas 29,4% melhoraram. Quando analisamos se poderia haver interferência no mecanismo de melhora da ANSM de acordo com a classe funcional, verificamos uma relação entre as variáveis. Observou-se que a ANSM apresentou redução estatisticamente significativa nos portadores de AR que apresentaram melhora na classe funcional, enquanto os que mantiveram a classe funcional ou apresentaram piora da mesma, houve um aumento do número de disparos de ANSM. Isso reflete que o mecanismo de controle da ANSM reflete na condição clínica desses pacientes e consequentemente em sua classe funcional.

Nos dados de fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular, apesar da esperada melhora no grupo TF em relação ao grupo TC, o mesmo também não foi observado em nossos dados por meio da pletismografia de oclusão venosa. Sabemos que o fluxo sanguíneo muscular está relacionado ao equilíbrio dos estímulos vasodilatadores e

vasoconstritores dependentes da função endotelial e ANSM. Já é comprovado na literatura o benefício do TF sobre função endotelial em pacientes com DAC.^(40,41) Dessa forma era esperado que o TF aumentasse a resposta vascular endotélio-dependente na musculatura esquelética e obtivéssemos uma melhora no fluxo sanguíneo muscular, fato que ocorreu, mas não diferente do grupo TC. Uma das hipóteses para o nosso achado, é que como o TF ainda não foi suficiente para gerar modulação e redução da ANSM nos portadores de AR, conseqüentemente não foi suficiente para alterar o fluxo sanguíneo muscular em relação ao grupo TC. Outro ponto, que está sendo investigado pelo nosso grupo, é a efetividade do TF realizado na função endotelial dessa população. Dessa forma, assim como relacionado à ANSM, o efeito obtido pode estar relacionado ao tempo de treinamento e característica heterogênea da população na resposta ao TF.

4.2 Efeito do treinamento na troponina ultrassensível

Acompanhado de sintomas, a alteração da troponina ultrassensível pode indicar a presença de isquemia miocárdica após esforço físico em portadores de DAC.⁽⁶⁰⁾

Em pacientes portadores de AR, a alteração dos valores de troponina ultrassensível é considerada preditora de infarto agudo do miocárdio e morte.⁽³³⁾

Devido ao TF ser realizado na FC de angina apresentada no TCP, era uma hipótese que o TF pudesse alterar os valores de troponina ultrassensível, comparado ao basal, após uma sessão aguda de exercício. Entretanto, no presente estudo a troponina ultrassensível não se modificou após a realização de 40 minutos de exercício aeróbio realizado até o limiar de angina 3, correspondente a escala visual de dor.

Estudos anteriores realizados com avaliação de troponina e exercício mostraram que a atividade física poderia aumentar esse biomarcador em indivíduos saudáveis.⁽⁶¹⁾ No entanto, a maioria de estudos que avaliaram essa relação foi realizada em atletas após grandes volumes e intensidades de treinamento^(30,62,63) e reforçaram que esse aumento não tem relevância clínica, podendo corresponder a liberação citosólica e não à isquemia.

Além disso, um estudo longitudinal recente, que acompanhou 725 indivíduos (61 a 54 anos) por 43 meses, observou que caminhar longas distâncias em intensidade moderada induzia elevação da troponina I cardíaca acima do percentil 99 da normalidade em 9% casos dos participantes e essa elevação foi um fator predisponente para mortalidade e eventos cardiovasculares. A causa dessa resposta ainda é desconhecida, mas esses resultados enfatizam que altos níveis de troponina induzidos pelo exercício podem não ser uma resposta fisiológica benigna, mas um marcador prognóstico precoce de eventos cardiovasculares.⁽⁶⁴⁾ Curiosamente, uma sessão de exercício aeróbio moderado não aumentou os níveis de troponina. Além disso, a presença de angina durante a sessão não foi associada a um aumento nos níveis de troponina ultrasensível.

O TF realizado no limiar de dor associado à escala visual de dor é amplamente utilizado em pacientes com doença arterial periférica.⁽⁶⁵⁾ Em pacientes com DAC, o exercício é recomendado em uma intensidade abaixo da isquemia induzível. A intensidade do exercício aeróbio deve ser prescrita dez batimentos abaixo do limiar de isquemia, geralmente controlada por alterações eletrocardiográficas.⁽⁴²⁾ Em pacientes com AR, que são extremamente limitados na execução de tarefas diárias devido à angina e cujos sintomas são desencadeados por estressores físicos e emocionais, é um desafio definir a FC baseada em exercícios. Mesmo um programa de reabilitação cardíaca, altamente recomendado para pacientes com DAC (classe I, nível de evidência A),⁽¹⁰⁾ não é recomendado para pacientes com AR. Devido à falta de evidências sobre os efeitos de segurança e benefícios, as diretrizes geralmente não recomendam exercícios para esse grupo de pacientes.^(3,50) Nosso estudo amplia o conhecimento de que exercícios aeróbios moderados respeitando a escala de angina 3/10 são seguros e também não aumentam os níveis de troponina. Apesar de todos os pacientes serem isquêmicos e terem o ecocardiograma com isquemia e apresentarem alto grau de gravidade clínica, eram pacientes com carga isquêmica baixa, fato que pode ter colaborado por não aumento da troponina.

Acreditamos que nosso protocolo de exercícios é seguro e muito útil para pacientes com AR. Metade dos pacientes apresentou angina durante a sessão de exercícios com FC abaixo do limiar de angina obtido durante o teste cardiopulmonar.

Esses achados enfatizam a importância da angina como um esquema de treinamento para esses pacientes. A angina, como outras dores crônicas, é um sintoma subjetivo e muito individual e, é claro, deve ser levada em consideração para a segurança desses pacientes. É essencial destacar que nossos pacientes não sofreram alterações no eletrocardiograma durante a sessão de exercícios, apesar de terem angina. Portanto, uma prescrição de intensidade de exercício baseada em modificações no eletrocardiograma não parece ser uma estratégia apropriada em pacientes com AR.

O fato de mais da metade dos pacientes se exercitarem abaixo do limiar da angina do teste cardiopulmonar (dados não apresentados em resultados) e de uma proporção semelhante ter relatado angina antes de atingir o limiar, o que levou à necessidade de redução da intensidade do exercício ou mesmo interrupção momentânea, reforça mais uma vez que a presença de angina é o nível permitido de segurança (até 3 de 10 na escala visual de dor). Mais importante, essa intensidade não desencadeou lesão miocárdica detectável, uma vez que os níveis de troponina permaneceram inalterados.

Outro achado interessante que reforça a segurança do nosso protocolo de exercícios é o fato de que uma minoria dos pacientes com angina que precisavam de nitrato sublingual de ação curta (12,5%) retornou rapidamente ao exercício. Além disso, essa observação parece estar alinhada com a teoria do pré condicionamento isquêmico, em que a tolerância ao exercício aumenta após curtos períodos de isquemia.^(66,67) Esses achados enfatizam que a atividade física realizada respeitando a escala de dor nível 3/10 possa ser segura em pacientes com AR.

Quando analisamos o efeito crônico do TF, devido a melhora de perfusão cardíaca, redução de sintomas e melhora na qualidade de vida já comprovada em portadores de DAC,^(1,8,41) poderíamos esperar uma redução crônica do grupo TF quando comparado ao TC se os valores de troponina basal estivessem acima dos limiares considerados normais. Uma vez que já no momento basal os valores de troponina ultrasensível tanto do grupo TF quanto do TC estavam dentro dos parâmetros considerados normais, o que não indicava isquemia, é esperado que essa queda crônica não acontecesse após período de intervenção. Dessa forma, uma possível redução nesses valores não representaria um indicador clínico.

5 CONCLUSÕES

1. O treinamento físico realizado na frequência cardíaca de angina durante um período de 3 meses não promoveu redução significativa na atividade nervosa simpática muscular e aumento do fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular em portadores de angina refratária;

2. Uma sessão de exercício físico realizada na frequência cardíaca de angina não gera isquemia em pacientes portadores de angina refratária, sugerindo segurança na realização do treinamento físico nessa população na intensidade proposta por este estudo;

3. Os níveis de troponina ultrasensível não apresentaram alteração significativa após 3 meses de treinamento físico;

4. Há associação entre os níveis de atividade nervosa simpática muscular e melhora clínica pela classe funcional de angina.

6 REFERÊNCIAS

1. César LA, Mansur AP, Armaganijan D, Amino JG, Sousa AC, Simão AF, et al. Diretrizes de doença coronariana crônica e angina estável. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(Supl 2): 2-43.
2. Grambow DW, Topol EJ. Effect of maximal medical therapy on refractoriness of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1992;70(6):577–81.
3. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J.* 2002;23(5):355–70.
4. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(7):661–72.
5. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis.* 2003;14(2):171–9.
6. Stanley WC, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003;17(2):133–45.
7. Manchanda A, Aggarwal A, Aggarwal N, Soran O. Management of refractory angina pectoris. *Cardiol J.* 2011;18(4):343–51.
8. Akyildiz ZI, Ergene O; PULSE Study Group. Frequency of angina and quality of life in outpatients with stable coronary artery disease in Turkey: insights from the PULSE study. *Acta Cardiol.* 2014;69(3):253–9.
9. Asbury EA, Webb CM, Probert H, Wright C, Barbir M, Fox K, et al. Cardiac rehabilitation to improve physical functioning in refractory angina: a pilot study. *Cardiology.* 2012;122(3):170–7.
10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2019;2019:1–71.
11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9):2045–51.
12. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111(25):3481–8.
13. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(9):1370–80.
14. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2019;2019:1–71.

15. Jolicœur EM, Cartier R, Henry TD, Barsness GW, Bourassa MG, McGillion M, et al. Patients with coronary artery disease unsuitable for revascularization: definition, general principles, and a classification. *Can J Cardiol*. 2012;28(2 Suppl):S50–9.
16. Jolicœur EM, Ohman EM, Temple R, Stockbridge N, Smith S, Mark D, et al.; Working Group Members. Clinical and research issues regarding chronic advanced coronary artery disease part II: trial design, outcomes, and regulatory issues. *Am Heart J*. 2008;155(3):435–44.
17. Henry TD, Satran D, Hodges JS, Johnson RK, Poulouse AK, Campbell AR, et al. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J*. 2013;34(34):2683–8.
18. Hirai T, Grantham JA, Sapontis J, Cohen DJ, Marso SP, Lombardi W, et al. Quality of life changes after chronic total occlusion angioplasty in patients with baseline refractory angina. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(3):e007558.
19. S Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. The current cost of angina pectoris to the National Health Service in the UK. *Heart*. 2003;89(8):848-53. Erratum in: *Heart*. 2007;93(11):1472. Murphy, N [corrected to Murphy, N F].
20. Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res*. 1985;57(3):461–9.
21. Smith SA, Mitchell JH, Garry MG. The mammalian exercise pressor reflex in health and disease. *Exp Physiol*. 2006;91(1):89–102.
22. Chester M, Hammond C, Leach A. Long-term benefits of stellate ganglion block in severe chronic refractory angina. *Pain*. 2000;87(1):103–5.
23. de Jongste MJ, Haaksma J, Hautvast RW, Hillege HL, Meyler PW, Staal MJ, et al. Effects of spinal cord stimulation on myocardial ischaemia during daily life in patients with severe coronary artery disease. A prospective ambulatory electrocardiographic study. *Br Heart J*. 1994;71(5):413-8.
24. Wallin BG, Charkoudian N. Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: insights from measurement of human sympathetic nerve activity. *Muscle Nerve*. 2007;36(5):595–614.
25. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2010;90(2):513–57.
26. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJ, et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*. 2011;58(6):1049–56.
27. Harper RW. Exercise-induced troponin elevation: not necessarily a benign phenomenon. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):2145.
28. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Benz B, Haaf P, Meissner J, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with pre-existing coronary artery disease using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2012;33(8):988–97.

29. Siegel AJ, Silverman LM, Holman BL. Elevated creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners. Normal myocardial scintigrams suggest noncardiac source. *JAMA*. 1981;246(18):2049–51.
30. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):169–76.
31. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al.; Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 24;361(26):2538-47.
32. Tanglay Y, Twerenbold R, Lee G, Wagener M, Honegger U, Puelacher C, et al. Incremental value of a single high-sensitivity cardiac troponin I measurement to rule out myocardial ischemia. *Am J Med*. 2015;128(6):638–46.
33. Poppi NT, Gowdak LH, Dourado LO, Adam EL, Leite TN, Mito BM, et al. A prospective study of patients with refractory angina: outcomes and the role of high-sensitivity troponin T. *Clin Cardiol*. 2017;40(1):11–7.
34. Legaz-Arrese A, López-Laval I, George K, Puente-Lanzarote JJ, Mayolas-Pi C, Serrano-Ostáriz E, et al. Impact of an endurance training program on exercise-induced cardiac biomarker release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(8):H913-20.
35. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):854–60.
36. Hellerstein HK. Exercise therapy in coronary disease. *Bull N Y Acad Med*. 1968;44(8):1028–47.
37. Rehabilitation C, Of SP, Disease CH. Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Patients With Coronary. 2004;345(12):892–902.
38. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):1–12.
39. Fraga R, Franco FG, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Rondon MU, et al. Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6-7):630–6.
40. Walther C, Gielen S, Hambrecht R. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. *Exerc Sport Sci Rev*. 2004;32(4):129-34.
41. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003;107(25):3152–8.
42. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JA, et al.; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee; Council on Clinical Cardiology; Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition,

Physical Activity, and Metabolism; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2007;27(3):121–9.

43. Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, Raimondi G, Galante A. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: A randomized, controlled study. *Circulation*. 2000;102(21):2588–92

44. Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jürgens K, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation*. 2004;109(2):220–6.

45. Hage C, Mattsson E, Ståhle A. Long-term effects of exercise training on physical activity level and quality of life in elderly coronary patients—a three- to six-year follow-up. *Physiother Res Int*. 2003;8(1):13–22.

46. Geovanini GR, Gowdak LH, Pereira AC, Danzi-Soares NJ, Dourado LO, Poppi NT, et al. OSA and depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease. *Chest*. 2014;146(1):73–80.

47. DeJongste MJ, Tio RA, Foreman RD. Chronic therapeutically refractory angina pectoris. *Heart*. 2004;90(2):225–30.

48. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104(14):1694–740.

49. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, 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(10):682–92.

50. McGillion M, Arthur HM, Cook A, Carroll SL, Victor JC, L'allier PL, et al.; Canadian Cardiovascular Society; Canadian Pain Society. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. *Can J Cardiol*. 2012;28(2 Suppl):S20–41.

51. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1999;341(14):1021–8.

52. Munhoz RT, Negrão CE, Barretto AC, Ochiai ME, Cardoso JN, Morgado PC, et al. Microneurography and venous occlusion plethysmography in heart failure: correlation with prognosis. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(1):46–53.

53. Rimoldi O, Burns SM, Rosen SD, Wistow TE, Schofield PM, Taylor G, et al. Measurement of myocardial blood flow with positron emission tomography before and after transmyocardial laser revascularization. *Circulation*. 1999;100(19 Suppl):II134–8.

54. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall/CRC; 1991.
55. Miki K, Yoshimoto M. Exercise-induced modulation of baroreflex control of sympathetic nerve activity. *Front Neurosci*. 2018;12(JUL):493.
56. Clausen JP, Trap-Jensen J. Heart rate and arterial blood pressure during exercise in patients with angina pectoris. Effects of training and of nitroglycerin. *Circulation*. 1976;53(3):436–42.
57. Gallone G, Baldetti L, Tzanis G, Gramegna M, Latib A, Colombo A, et al. Refractory Angina: From Pathophysiology to New Therapeutic Nonpharmacological Technologies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(1):1–19.
58. Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(6):1059–71.
59. Turk DC, Dworkin RH. What should be the core outcomes in chronic pain clinical trials?. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(4):151–4.
60. Aw TC, van Wijk XM, Wu AH, Jaffe AS. Release of cardiac troponin using a high sensitivity assay after exercise: Type 2 acute myocardial infarction?. *Clin Chim Acta*. 2015;446:6–8.
61. Ho JE. High-Sensitivity Troponin in the General Population: time for a New Normal?. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(5):569–71.
62. Eijssvogels T, George K, Shave R, Gaze D, Levine BD, Hopman MT, et al. Effect of prolonged walking on cardiac troponin levels. *Am J Cardiol*. 2010;105(2):267–72.
63. Brzezinski RY, Milwidsky A, Shenhar-Tsarfaty S. Exercise-induced cardiac troponin in the era of high sensitivity assays: What makes our heart sweat? *Int J Cardiol*. 2019;288:19-21.
64. Aengevaeren VL, Hopman MTE, Thompson PD, Bakker EA, George KP, Thijssen DH, et al. Exercise-induced cardiac troponin I increase and incident mortality and cardiovascular events. *Circulation*. 2019;140(10):804-14.
65. McDermott MM. Exercise training for intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2017;66(5):1612-20.
66. Przyklenk K, Whittaker P. Remote ischemic preconditioning: current knowledge, unresolved questions, and future priorities. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011;16(3-4):255–9.
67. Williams RP, Manou-Stathopoulou V, Redwood SR, Marber MS. Republished: ‘Warm-Up Angina’: harnessing the benefits of exercise and myocardial ischaemia. *Postgrad Med J*. 2014;90(1069):648–56.

Abstract

Introduction: Despite the all recognized benefits of exercise in coronary artery disease, patients with refractory angina constitute a challenge for exercise prescription. The effect of exercise training to altered mechanism in coronary artery disease and the safety of performing exercise in this population are still little studied. **Purpose:** To verify the effect of physical training on muscle sympathetic nerve activity and peripheral muscle blood flow in patients with refractory angina and to assess levels of ultra sensitive troponin after acute session, before and after period of exercise training. **Methods:** The sample included 40 patients aged 45 and 75 years old, with refractory angina, functional class between II and IV, who were undergoing optimized clinical treatment, and had myocardial ischemia diagnosed by imaging test. Participants were randomized into 2 groups: PT (physical training + optimized clinical treatment) and CT (optimized clinical treatment). All patients were followed-up at the chronic coronary disease unit of the Heart Institute of the Hospital das Clínicas of the Medicine School Faculty of the University of Sao Paulo. Participants muscle sympathetic nerve activity was measured by microneurography, while muscle blood flow was assessed by venous occlusion plethysmography. Both groups underwent two assessments at the beginning and repeated them 3 months after the intervention. The PT group underwent 3 weekly sessions of 40 minutes of aerobic exercise on a treadmill, which was prescribed based on the heart rate of ischemia reached during the ergospirometry test. The measurement of ultrasensitive troponin was conducted before and after 3 hours of a 40 minutes exercise session before and after the intervention in the PF and CT groups. The data were described by means of absolute and relative frequencies for categorical variables and by means, standard deviation or medians and quartiles, in addition to minimum and maximum values for numerical variables. The distributions of numerical variables were studied using histograms and boxplots and by Shapiro-Wilk normality tests. Student's t-test or Mann-Whitney test was used to compare the study groups in relation to numerical measures. Relationships between treatment group and categorical variables were investigated using Chi-square or Fisher's exact tests, depending on the distribution observed in the sample. Generalized mixed models were used to investigate variations between the pre- and post-intervention assessments in the baseline

measures of sympathetic muscle nerve activity, muscle blood flow and vascular conductance and in the measures of maximum VO₂, time and distance covered in the ergospirometry test. We used generalized mixed models for mental stress and handgrip to investigate variations between pre- and post-intervention assessments regarding the dosage of ultrasensitive troponin before and after an exercise session, and measures to assess muscle sympathetic nerve activity, muscle blood flow and vascular conductance before and after tests. **Results:** There was no variation in the number of shots per minute and shots per 100bpm of muscle sympathetic nerve activity after physical training (PT mean difference: -1.6; 95% CI: -4.8 to 1.5; p=0.294; CT mean difference: -0.7; 95% CI: -10.3 to 9.0; p=0.892), as well as in the measurement of muscle blood flow (PT mean difference: 0.26; 95% CI: -0.09 to 0.61; p=0.154; CT mean difference: 0.37; 95% CI: -0.06 to 0.80; p=0.091). However, there was a correlation between the muscle sympathetic nerve activity and the improvement in the functional class of angina. In the adjusted model for the variation in troponin dosage after a session of physical exercise, we found no evidence of differences between the PT and CT groups (mean difference: 0.000; 95% CI: -0.004 to 0.004; p=0.949) as well as in variation in dosages after a session of physical exercise compared with the first session in relation to the session after 3 months (mean difference: 0.000; 95% CI: -0.002 to 0.001; p=0.761). **Conclusion:** The 3 months of physical training performed on the heart rate of angina did not promote a significant reduction in muscle sympathetic nerve activity and increase in muscle blood flow among patients with refractory angina compared with CT group. However, the muscle sympathetic nerve activity was correlated with functional class of angina of these patients. An exercise session performed at the heart rate of angina does not generate ischemia in patients with refractory angina, as well as after 3 months of physical training, suggesting safety in physical training in this population by the intensity proposed in this study.

ClinicalTrials.gov Identifier NCT03218891

Keywords: Angina, stable; Exercise; Stress, mechanical; Sympathetic nervous system; Plethysmography