

**DANIEL GODOY MARTINEZ**

**Efeito do treinamento físico no controle neurovascular em  
pacientes portadores de síndrome isquêmica miocárdica  
instável**

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

Programa de: Cardiologia  
Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Urbana Pinto  
Brandão Rondon

São Paulo  
2010

## DEDICATÓRIA

Dedico essa tese aos meus amados pais, **Antonio Carlos e Marisa** e aos meus irmãos, **Ariene e José Antonio**, que pelos seus esforços em conjunto com o apoio de todos os meus familiares, possibilitaram-me a oportunidade de realização da mesma.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** pela convivência e saúde de minha família, ponto mais importante na minha vida. Nesse momento, em especial, agradeço por ter-me dado a grande oportunidade de crescimento acadêmico/científico com a execução desta Tese.

À Professora Doutora **Maria Urbana Pinto Brandão Rondon** (minha segunda mãe) pela confiança depositada em mim, não só pela execução da Tese, como também, na execução de outras tarefas acadêmico/científico. Por todos os momentos de ensinamentos, sempre éticos, ao longo do aprimoramento, doutorado e, com certeza, por toda vida. Serei sempre grato.

Ao Professor Doutor **Mateus Camaroti Laterza** (Parceiro e meu Anjo da Guarda) por toda nossa amizade. Pelo companheirismo, lealdade e paciência em ensinar tudo o que sei no laboratório de pesquisa, análise de dados biológicos e análise estatística. E mais, você foi fundamental para essa minha conquista (“*Is We*”).

À Professora Doutora **Ivani Credidio Trombetta** (minha terceira mãe), sempre prestativa e solícita a ajudar a qualquer momento. Pelos ensinamentos e carinho ao longo de minha trajetória.

Ao Professor Doutor **Carlos Eduardo Negrão** pelo seu imenso e competente conhecimento científico o qual pude vivenciar e tentar aprender.

Por ter confiado em meu esforço e trabalho para a realização dessa Tese que estava vinculada ao seu Projeto Temático.

Ao Professor Doutor **José Carlos Nicolau** pela oportunidade de estudar seus pacientes da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração (InCor) e pelas correções e sugestões nesta pesquisa.

À **Patrícia Fernandes Trevizan** por todo seu amor e carinho. Sua companhia, alegria, simplicidade, humildade e inteligência foram essenciais para eu enfrentar a reta final da pós graduação. Tenha a certeza que esse é apenas um dos muitos objetivos/obstáculos que alcançaremos/venceremos juntos.

Ao Doutorando **Edgar Toschi Dias** (*Urbanboy*) amigo e companheiro. Pela sua competência e, por sempre estar disponível e junto nessa batalha. Siga em frente, eu vi, há luz no fim do túnel.

Aos Doutorandos, **Thais Simões Nobre, Ligia de Moraes Antunes Corrêa, Marcelo Rodrigues dos Santos, Luciene Ferreira Azevedo** pela grande amizade e por tornar o trabalho do dia a dia mais alegre e prazeroso. Uma “pega” que vocês não estariam aqui.

À Professora Doutora **Luciana Diniz Nagem Janot de Matos** pela avaliação e acompanhamento dos pacientes durante a pesquisa.

Às Professoras Doutoradas **Maria Janieire Nazaré Nunes Alves, Ana Maria Fonseca Wanderley Braga** e à Doutora **Patrícia de Oliveira** pela supervisão dos pacientes durante o treinamento físico, além de muitos encaixes para a realização de testes ergoespirométricos.

Às secretárias da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, **Mônica Marques, Sandra Sino e Mari Santos** pelo respeito e trabalho durante esses anos de Doutorado.

Às sempre amigas **Graziela Amaro e Tatiana Giacomello** pela divertida convivência.

Às secretárias da Pós Graduação do InCor, **Neusa Dini, Eva de Oliveira e Juliana Sobrinho** por toda paciência em me orientar durante toda o curso.

Aos amigos **Eduardo Rondon, Raffael Fraga e Luciana Ângelo**, além dos **aprimorandos e estagiários** da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, cujos nomes não foram citados acima, obrigado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP**), pelo apoio financeiro.

À **Universidade de São Paulo (USP)** e, em especial o **Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP** e **Fundação Zerbini** por toda estrutura acadêmica/científica implantada e pelo auxílio financeiro para a participação do Congresso Europeu de Cardiologia em 2010 para a divulgação dos resultados desta Tese. Sem esse auxílio, minha participação no Congresso estaria comprometida.

E à todos os **pacientes e voluntários** que participaram dessa pesquisa, meu muito obrigado.

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Anexos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Disfunção autonômica em pacientes após infarto agudo do miocárdio ....	2
1.2 Controle neurovascular em pacientes após infarto agudo do miocárdio..	5
1.3 Papel do Treinamento Físico no Controle Neurovascular.....	8
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 Objetivo Primário .....	11
2.2 Objetivos Secundários .....	11
2.3 Hipóteses .....	12
2.3.1 Hipótese Primária .....	12
2.3.2 Hipóteses Secundárias .....	12
3 MÉTODOS.....	13
3.1 Amostra .....	13

3.1.1 Critérios de inclusão .....	16
3.1.2 Critérios de exclusão .....	17
3.2 Critérios para diagnóstico das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis.....	17
3.3 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular.....	18
3.4 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular.....	19
3.5 Avaliação da pressão arterial.....	21
3.6 Avaliação da frequência cardíaca .....	22
3.7 Avaliação da capacidade cardiorrespiratória .....	22
3.7.1 Avaliação eletrocardiográfica e de pressão arterial durante o exercício progressivo .....	22
3.7.2 Avaliação da capacidade funcional.....	23
3.7.3 Determinação do limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória.....	24
3.8 Protocolo Experimental 1: Registro basal .....	24
3.9 Protocolo Experimental 2: Exercício isométrico .....	25
3.10 Protocolo Experimental 3: Treinamento físico .....	26
3.11 Análise estatística .....	29
4 RESULTADOS .....	31
4.1 Avaliações iniciais pré intervenção .....	31
4.1.1 Características físicas na fase de internação hospitalar .....	31



4.1.2 Características neurais e hemodinâmicas basais na fase de internação hospitalar.....	33
4.2 Características físicas 1 mês após o evento isquêmico (pré intervenção treinamento físico ou seguimento).....	35
4.2.1 Características neurais e hemodinâmicas basais 1 mês após o evento isquêmico (pré intervenção treinamento físico ou seguimento) .....	36
4.2.2 Controle neurovascular durante o exercício físico 1 mês após o evento isquêmico (pré intervenção treinamento físico ou seguimento) .....	40
4.3 Efeito do treinamento físico .....	43
4.3.1 Capacidade funcional .....	43
4.3.2 Características neurais e hemodinâmicas basais da fase de internação hospitalar (UCO) até 7 meses após o evento isquêmico .....	44
4.3.3 Controle neurovascular durante o exercício físico 7 meses após o evento isquêmico no grupo SIMI-Sed (pós intervenção seguimento).....	52
4.3.4 Controle neurovascular durante o exercício físico 7 meses após o evento isquêmico no grupo SIMI-TF (pós intervenção treinamento físico) ...	55
4.3.5 Controle neurovascular durante exercício físico pós 7 meses do evento isquêmico (pós intervenção) .....	58
5 DISCUSSÃO.....	64
5.1 Implicação clínica.....	72
5.2 Limitações do estudo .....	72
6 CONCLUSÕES.....	74

7 ANEXOS.....	75
8 REFERÊNCIAS .....	83

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Controle neurovascular durante o exercício físico .....	6
<b>Figura 2.</b> Organograma de entrada e seguimento de pacientes no estudo .	14
<b>Figura 3.</b> Técnica de microneurografia.....	18
<b>Figura 4.</b> Técnica de pletismografia de oclusão venosa .....	20
<b>Figura 5.</b> Aparelho não invasivo de medida de pressão arterial batimento a batimento (Finapres).....	21
<b>Figura 6.</b> Protocolos experimentais 1 e 2.....	25
<b>Figura 7.</b> Sessão de treinamento físico na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração - HCFMUSP .....	27
<b>Figura 8.</b> Atividade nervosa simpática muscular basal (ANSM, disparos por minuto), no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável (SIMI, n=63) na fase de internação hospitalar e no grupo Controle (n=13).....	33
<b>Figura 9.</b> Atividade nervosa simpática muscular basal (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável (SIMI, n=63) na fase de internação hospitalar e no grupo Controle (n=13).....	34
<b>Figura 10.</b> Fluxo sanguíneo muscular basal (FSM) no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável (SIMI, n=63) na fase de internação hospitalar e no grupo Controle (n=13).....	34

<b>Figura 11.</b> Condutância vascular no antebraço basal (CVA) no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável (SIMI, n=63) na fase de internação hospitalar e no grupo Controle (n=13).....	35
<b>Figura 12.</b> Atividade nervosa simpática muscular basal (ANSM, disparos por minuto) 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13) .....	37
<b>Figura 13.</b> Atividade nervosa simpática muscular basal (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca), 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13) .....	37
<b>Figura 14.</b> Fluxo sanguíneo muscular basal (FSM) em repouso, 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13).....	38
<b>Figura 15.</b> Condutância vascular no antebraço basal (CVA), 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13).....	38

**Figura 16.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13) .....40

**Figura 17.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13) .....41

**Figura 18.** Fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13) .....42

**Figura 19.** Condutância vascular no antebraço (CVA) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13) .....43

**Figura 20.** Consumo de oxigênio de pico (VO2 pico) avaliado 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) .....44

**Figura 21.** Comportamento individual da atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) basal durante a fase de internação hospitalar (UCO),1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed,n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14). .....45

**Figura 22.** Comportamento individual da atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) basal durante a fase de internação hospitalar (UCO),1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) .....46

**Figura 23.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) basal, avaliada durante o fase de internação hospitalar (UCO), 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) .....46

<b>Figura 24.</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) basal, avaliada durante o fase de internação hospitalar (UCO), 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) .....	47
<b>Figura 25.</b> Atividade nervosa simpática muscular basal (ANSM, disparos por minuto) 7 meses após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) e no grupo Controle (n=13) .....	47
<b>Figura 26.</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca), durante o repouso, avaliada 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed: 6 meses de seguimento, n=20), treinado (SIMI-TF: 6 meses de treinamento físico, n=14) e em sujeitos do grupo Controle (n=13).....	48
<b>Figura 27.</b> Fluxo sanguíneo muscular (FSM) basal durante o fase de internação hospitalar (UCO), 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed,n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) .....	49
<b>Figura 28.</b> Condutância vascular no antebraço (CVA) basal avaliada durante o fase de internação hospitalar (UCO),1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) .....	49

<b>Figura 29.</b> Fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante o repouso, avaliado 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed: 6 meses de seguimento, n=20), treinado (SIMI-TF: 6 meses de treinamento físico, n=14) e em sujeitos do grupo Controle (n=13).....	50
<b>Figura 30.</b> Condutância vascular no antebraço (CVA) durante o repouso, avaliada 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed: 6 meses de seguimento, n=20), treinado (SIMI-TF: 6 meses de treinamento físico, n=14) e em sujeitos do grupo Controle (n=13) .....	50
<b>Figura 31.</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) .....	52
<b>Figura 32.</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20).....	53



<b>Figura 33.</b> Fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) .....	54
<b>Figura 34.</b> Condutância vascular no antebraço (CVA) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) .....	54
<b>Figura 35.</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável treinado (SIMI-TF, n=14) .....	56
<b>Figura 36.</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável treinado (SIMI-TF, n=14) .....	56
<b>Figura 37.</b> Fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável treinado (SIMI-TF, n=14) .....	57

<b>Figura 38.</b> Condutância vascular no antebraço (CVA) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável treinado (SIMI-TF, n=14) .....	58
<b>Figura 39.</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 7 meses após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) e no grupo Controle (n=13) .....	59
<b>Figura 40.</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 7 meses após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) e no grupo Controle (n=13) .....	60
<b>Figura 41.</b> Fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 7 meses após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) e no grupo Controle (n=13) .....	61

**Figura 42.** Condutância vascular no antebraço (CVA) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 7 meses após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) e no grupo Controle (n=13) .....61

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Sequência experimental do estudo .....	28
<b>Tabela 2-</b> Características físicas, clínicas e laboratoriais do grupo SIMI durante a fase de internação hospitalar e do grupo Controle .....	32
<b>Tabela 3-</b> Características físicas dos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF 1 mês após o evento isquêmico e do grupo Controle.....	36

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO A</b> Pressão arterial, frequência cardíaca basal e fração de ejeção do ventrículo esquerdo nos grupos SIMI na fase de internação hospitalar e no grupo Controle .....	75
<b>ANEXO B</b> Pressão arterial e frequência cardíaca basal nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF 1 mês após o evento isquêmico e no grupo Controle.....	76
<b>ANEXO C</b> Respostas da pressão arterial e frequência cardíaca durante exercício isométrico a 30% da contração voluntária máxima nos grupos SIMI-Sed (n=26) e SIMI-TF (n=25) 1 mês após o evento isquêmico e no grupo Controle (n=13).....	77
<b>ANEXO D</b> Pressão arterial e frequência cardíaca basal nos grupos SIMI-Sed (n=20) e SIMI-TF (n=14) na fase de internação hospitalar (UCO), 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico.....	78
<b>ANEXO E</b> Pressão arterial e frequência cardíaca basal nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF 7 meses após o evento isquêmico e no grupo Controle .....	79
<b>ANEXO F</b> Respostas da pressão arterial e frequência cardíaca durante exercício isométrico a 30% da contração voluntária máxima no grupo SIMI-Sed (n=20) 1 e 7 meses após o evento isquêmico .....	80
<b>ANEXO G</b> Respostas da pressão arterial e frequência cardíaca durante exercício isométrico a 30% da contração voluntária máxima no grupo SIMI-TF (n=14) 1 e 7 meses após o evento isquêmico .....	81

<b>ANEXO H</b> Respostas da pressão arterial e frequência cardíaca durante exercício isométrico a 30% da contração voluntária máxima nos grupos SIMI-Sed (n=20) e SIMI-TF (n=14) 7 meses após o evento isquêmico e no grupo Controle .....	82
--	----

## RESUMO

Martinez DG. Efeito do treinamento físico no controle neurovascular em pacientes portadores de síndrome isquêmica miocárdica instável [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 93p.

**INTRODUÇÃO:** O infarto agudo do miocárdio está associado à hiperativação simpática e diminuição do fluxo sanguíneo muscular (FSM). Por outro lado, tem sido documentado que o treinamento físico promove importantes adaptações autonômicas e vasculares no indivíduo. O objetivo deste estudo foi testar a hipótese de que o treinamento físico diminuiria a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e aumentaria o FSM em repouso e durante o exercício físico em pacientes com Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável (SIMI). **MÉTODOS:** Foram incluídos no estudo, 63 pacientes internados na Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda diagnosticados com SIMI. Um mês após o evento isquêmico, 51 pacientes continuaram o seguimento e foram alocados, consecutivamente, em 2 grupos: treinamento físico (SIMI-TF, n=25, 54±1 anos), e sedentário (SIMI-Sed, n=26, 52±2 anos). Ao final do estudo, 14 pacientes do grupo SIMI-TF e 20 pacientes do grupo SIMI-Sed finalizaram o protocolo experimental. Esses pacientes foram comparados a um grupo controle saudável (n=13, 49±1anos). A ANSM foi medida pela técnica de microneurografia. O FSM foi avaliado por pletismografia de oclusão venosa, a pressão arterial (PA) foi medida pelo método oscilométrico indireto e a frequência cardíaca pelo eletrocardiograma. Todas as avaliações foram realizadas no basal, durante a fase de internação hospitalar e, no basal e durante 3 minutos de exercício físico de preensão de mãos (30% da contração voluntária máxima) no período de seguimento do estudo (1<sup>o</sup>., 3<sup>o</sup>.e 7<sup>o</sup>. mês após o evento isquêmico). O treinamento físico foi realizado em cicloergômetro, 3 vezes por semana, durante 6 meses. **RESULTADOS:** Durante a fase de internação hospitalar, a ANSM basal foi significativamente maior (65±2 vs. 32±2 disparos/100batimentos, p<0,001) e a condutância vascular no antebraço (CVA= FSM/PAMédia) foi significativamente menor (1,91±0,1 vs. 2,99±0,38 unidades, p<0,001) no grupo SIMI em relação ao grupo Controle. Comportamento semelhante foi observado 1 mês após o evento isquêmico, a ANSM continuou aumentada (64±3 vs. 62±4 vs. 32±2 disparos/100batimentos, p<0,001, respectivamente) e a CVA diminuída (1,73±0,1 vs. 1,72±0,1 vs. 2,99±0,4 unidades, p<0,001, respectivamente) nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF em relação ao grupo Controle. Durante o exercício de preensão de mãos, os níveis de ANSM foram maiores (71±4 e 69±4 vs. 43±3 disparos/100batimentos, p<0,001, respectivamente) e a CVA foi menor (1,60±0,1 e 1,59±0,2 vs. 3,53±0,47 unidades, p<0,001, respectivamente), nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF em relação ao grupo

Controle. Após o treinamento físico, a ANSM basal diminuiu no grupo SIMI-TF ( $62\pm 4$  vs.  $40\pm 3$  disparos/100batimentos,  $p=0,02$ ), atingindo níveis semelhantes ao grupo Controle ( $40\pm 3$  vs.  $32\pm 2$  disparos/100batimentos,  $p=0,24$ , respectivamente). Durante o exercício físico, a ANSM diminuiu no grupo SIMI-TF ( $72\pm 5$  vs.  $60\pm 5$  disparos/100batimentos,  $p<0,001$ ). Porém, a CVA não foi significativamente modificada tanto no basal como durante o exercício no grupo SIMI-TF. Nenhuma alteração significativa foi observada na ANSM e CVA do grupo SIMI-Sed, tanto em repouso como durante o exercício. **CONCLUSÕES:** Em pacientes com SIMI, o treinamento físico normalizou a ANSM basal e diminuiu seus níveis durante o exercício, porém, não modificou o FSM. Como a ativação simpática está relacionada com pior prognóstico, nossos resultados ressaltam a importância clínica do treinamento físico em pacientes após SIMI.

Descritores: Exercício, infarto do miocárdio, sistema nervoso simpático e fluxo sanguíneo regional.



## SUMMARY

Martinez DG. Effect of exercise training on neurovascular control in patients with acute coronary syndrome [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011. 93p.

**Introduction:** The myocardial infarction is associated with sympathetic hiperactivation and reduced forearm blood flow (FBF). On the other hand, the exercise training leads to important autonomic and vascular adaptations. The purpose of this study was to test the hypothesis that exercise training would decrease the muscle sympathetic nerve activity (MSNA) and would increase the FBF at rest and during exercise in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** Sixty-three patients admitted to the coronary intensive care unit with ACS were studied. One month after ischemic event, 51 patients continued the follow-up study and were allocated consecutively in two groups: exercise training (ACS-ET, n=25, 54±1 years) and sedentary (ACS-Sed, n=26, 52±2 years). At the end of the study, 14 patients in the group ACS-ET and 20 patients in the group ACS-Sed concluded the experimental protocol. These patients were compared to a control group of healthy subjects (n=13, 49±1 years). The MSNA was measured by microneurography technique. The FBF was measured by venous occlusion plethysmography, the blood pressure (BP) was measured by indirect oscillometric method and the heart rate was measured by electrocardiogram. All measurements were done at rest condition during inpatient phase and at rest condition and during 3 minutes of handgrip exercise (30% of maximum voluntary contraction) during outpatient follow-up (1st, 3rd and 7th months after the ischemic event). The exercise training was performed on a cycle ergometer 3 times per week for 6 months. **RESULTS:** During inpatient phase, the MSNA at rest was significantly higher (65±2 vs. 32±2 bursts/100heart beats, p<0.001) and forearm vascular conductance (FVC=FBF/mean BP) was significantly lower (1.91±0.1 vs. 2.99±0.38 units, p<0.001) in ACS group when compared to control group. One month after the ischemic event, the MSNA remained significantly higher (64±3 vs. 62±4 vs. 32±2 bursts/100 heart beats, p<0,001) and the FVC continue significantly lower (1.73±0.1 vs. 1.72±0.1 vs. 2.99±0.4 units, p<0,001) in the ACS-Sed and ACS-ET groups when compared to the control group. During handgrip exercise, the MSNA levels were significantly higher (71±4 and 69±4 vs. 43±3 bursts/100heart beats, p <0.001, respectively) and FVC levels were significantly lower (1.60±0.1 and 1.59± 0.2 vs. 3.53 ± 0.47 units, p <0.001, respectively) in the ACS-Sed and ACS-ET groups when compared to the control group, respectively. After exercise training, the MSNA at rest decreased significantly in the group ACS-ET (62±4 vs. 40±3 bursts/100 heart beats, p=0.02), reaching similar levels to those found in the control group (40±3. vs. 32±2 burts/100 heart beats, p= 0.24, respectively). During handgrip exercise the MSNA decreased significantly in

ACS-ET group ( $72 \pm 5$  vs.  $60 \pm 5$  bursts/100 heart beats,  $p < 0.001$ ). However, the FVC was not significantly changed at rest and during exercise in ACS-ET group. No significant change was observed in MSNA and FVC in ACS-Sed group at rest and during exercise. CONCLUSIONS: In patients with ACS, the exercise training normalized the MSNA at rest and decreased their levels during exercise, but no change was observed in the FVC. Since sympathetic activation is related to poor prognosis, our results highlight the clinical importance of ET in patients with ACS.

Descriptors: Exercise, myocardial infarction, sympathetic nervous system and regional blood flow.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença isquêmica cardíaca tem grande impacto na saúde pública tanto no Brasil<sup>1</sup> como em outros países<sup>2</sup>. Segundo a “*American Heart Association*” (AHA) estima-se que 17,6 milhões de americanos apresentam doença arterial coronariana e que, a cada 25 segundos um americano sofre um evento coronariano e, a cada minuto, um americano morrerá de doença isquêmica cardíaca<sup>2</sup>. Dessa forma, a doença arterial coronariana é a principal causa de morte da população americana, sendo responsável por uma a cada 6 mortes. Esse cenário americano coloca a doença arterial coronariana como um importante problema de saúde pública, visto que, o gasto estimado, direta ou indiretamente, da doença arterial coronariana em 2010 foi de 177,1 bilhões de dólares<sup>2</sup>.

No Brasil, dados do Ministério da Saúde referentes ao ano de 2006, demonstram que a doença isquêmica cardíaca é a segunda causa mais importante de óbito da população brasileira<sup>1</sup>. Nesse sentido, a Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável (SIMI), que é caracterizada por angina instável ou infarto agudo do miocárdio ganha grande destaque, uma vez que, dentre as doenças isquêmicas, o infarto agudo do miocárdio foi responsável por 6,7% da proporção de óbitos na população brasileira no ano de 2006<sup>1</sup>. A aterosclerose coronária, geralmente com trombose coronária sobreposta, é a responsável pela quase totalidade dos infartos do miocárdio<sup>3</sup>. Esta, por sua vez, é uma doença inflamatória crônica<sup>4, 5</sup> que

ocorre em resposta à agressão endotelial decorrente de múltiplos fatores, tais como, a hipertensão arterial, o diabetes melito, a obesidade, as dislipidemias, o tabagismo, o sedentarismo entre outros.

A progressão da placa aterosclerótica coronária pode obstruir parcialmente o fluxo sanguíneo coronário ocasionando a angina instável, que é caracterizada por sintomas clínicos como a “*angina pectoris*”. Porém, nessa situação, não ocorre necrose miocárdica<sup>6, 7</sup>. Quando esse quadro não é revertido, marcadores bioquímicos plasmáticos de necrose miocárdica são encontrados caracterizando o infarto agudo do miocárdio<sup>6, 7</sup>.

### **1.1 Disfunção autonômica em pacientes após infarto agudo do miocárdio**

Há claras evidências de que o infarto agudo do miocárdio está associado à disfunção autonômica<sup>8</sup>. Estudos têm sugerido que esta alteração no controle autonômico nesses pacientes apresenta importantes implicações clínicas. Quanto mais expressivas as disfunções autonômicas, maior o índice de mortalidade nos pacientes infartados<sup>9, 10</sup>. Estudo realizado por Kleiger et al.<sup>9</sup> em pacientes do “*Multicenter Post Myocardial Infarction Program*”, encontrou risco relativo de mortalidade cinco vezes maior naqueles pacientes que apresentavam menor variabilidade da frequência cardíaca, um marcador da modulação autonômica cardíaca, quando comparados àqueles com maiores índices de variabilidade da frequência cardíaca. Adicionalmente, esses autores observaram que a menor variabilidade da frequência cardíaca, por si só, aumentava o risco de

mortalidade nesses pacientes, independentemente deles apresentarem arritmia ventricular ou baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Outro marcador autonômico prejudicado na SIMI é o controle barorreflexo arterial. La Rovere et al.<sup>10</sup>, estudando pacientes após um mês do infarto agudo do miocárdio, avaliaram a sensibilidade barorreflexa arterial da frequência cardíaca por meio da infusão intravenosa de fenilefrina. Esses autores observaram que, em dois anos de acompanhamento, os pacientes que foram a óbito por doença cardiovascular nesse período apresentaram menor sensibilidade barorreflexa arterial do que aqueles que sobreviveram durante mesmo período de acompanhamento.

Em outro estudo clássico, La Rovere et al.<sup>11</sup> avaliaram a variabilidade da frequência cardíaca e a sensibilidade barorreflexa arterial por meio de infusão de fenilefrina em mais de 1200 pacientes, num período de 6 a 28 dias após o infarto agudo do miocárdio. A partir de uma análise multivariada, esses autores observaram que os pacientes que apresentavam variabilidade da frequência cardíaca e sensibilidade barorreflexa arterial diminuídas tinham um risco relativo de morte aumentado em 5,3 e 4,5 vezes, respectivamente, em dois anos de seguimento. Estes resultados sugerem, portanto, que de fato a disfunção autonômica tem importante impacto na sobrevida dos pacientes com SIMI.

A avaliação da atividade nervosa simpática muscular tem sido utilizada como um marcador autonômico de doença cardiovascular. Estudos realizados em nosso laboratório demonstraram que tanto pacientes com fatores de risco para doença arterial coronariana tais como, a hipertensão

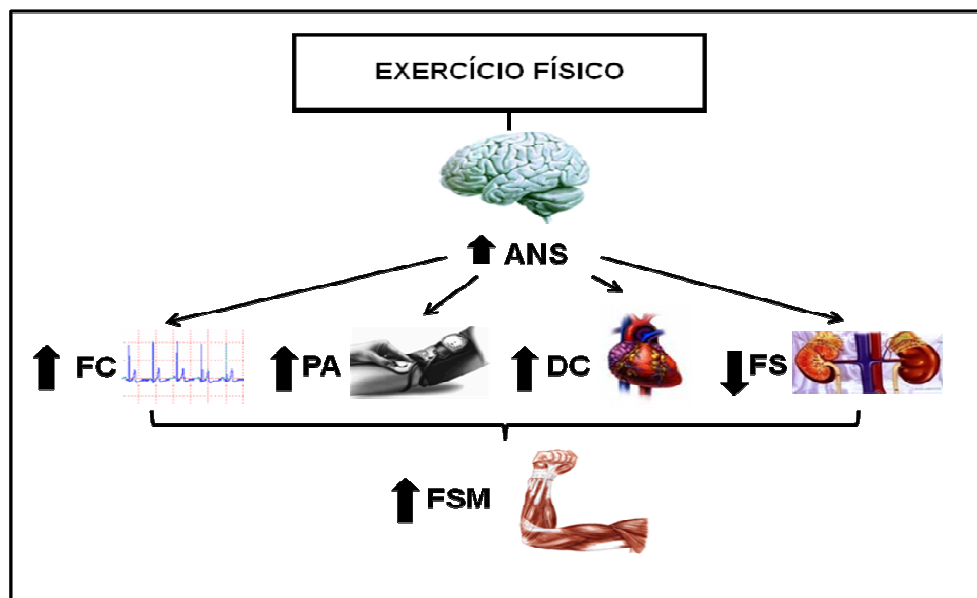
arterial sistêmica<sup>12</sup>, a obesidade<sup>13, 14</sup>, assim como pacientes com insuficiência cardíaca<sup>15, 16</sup> apresentavam níveis elevados de atividade nervosa simpática muscular quando comparados a indivíduos saudáveis. Além disso, Barretto et al.<sup>17</sup>, observaram que pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional avançada apresentavam um nível basal de atividade nervosa simpática muscular maior ou igual a 49 disparos por minuto, tinham uma taxa de sobrevivência de somente 46% em aproximadamente doze meses de seguimento. E, os pacientes com nível basal da atividade nervosa simpática muscular menor que 49 disparos por minuto, apresentaram uma taxa de sobrevivência de aproximadamente 91% durante o mesmo período de acompanhamento<sup>13</sup>. Dessa forma, esses resultados claramente demonstram que a hiperativação simpática está fortemente associada ao pior prognóstico em pacientes com doença cardiovascular.

Em pacientes com infarto agudo do miocárdio e preservada função sistólica, Graham et al.<sup>18</sup> também observaram hiperatividade nervosa simpática muscular dois a quatro dias após o evento isquêmico. E, observaram, ainda, que essa elevada ativação simpática perdurava mesmo após seis meses da ocorrência do evento isquêmico.

## 1.2 Controle neurovascular em pacientes após infarto agudo do miocárdio

O controle neurovascular pode ser conceituado como a interação entre o sistema nervoso simpático e os vasos sanguíneos na regulação regional do fluxo sanguíneo, tanto em repouso, como em resposta a manobras fisiológicas<sup>19</sup>.

Durante uma manobra fisiológica, como o exercício físico, observa-se como resposta fisiológica, aumento da atividade nervosa simpática que, por sua vez, aumentará a frequência cardíaca, a pressão arterial e o débito cardíaco, além de realizar diminuição no fluxo sanguíneo da região visceral. Todos esses ajustes autonômicos e hemodinâmicos ocorrem para favorecer o aumento do fluxo sanguíneo na musculatura esquelética durante a realização do exercício físico proposto<sup>20-22</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Controle neurovascular durante o exercício físico. ANS= atividade nervosa simpática; FC= frequência cardíaca; PA= pressão arterial; DC= débito cardíaco; FS= fluxo sanguíneo; FSM= fluxo sanguíneo muscular.

Em nossa experiência, no entanto, observamos que o controle neurovascular, isto é, a interação da resposta autonômica e vascular durante o exercício estava prejudicada na hipertensão arterial<sup>23</sup> e em pacientes com disfunção ventricular<sup>16</sup>. Pacientes hipertensos apresentam níveis de atividade nervosa simpática muscular aumentada e fluxo sanguíneo muscular diminuído durante a realização do exercício de preensão de mão realizado a 30% da contração voluntária máxima quando comparados ao indivíduo normotenso<sup>23</sup>. Comportamento semelhante tem sido observado em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>16</sup>.

Tentando entender os possíveis mecanismos pelos quais o controle neurovascular durante o exercício está prejudicado nesses pacientes, Alves et al.<sup>24</sup> realizaram infusão intra-arterial de fentolamina, um bloqueador alfa-adrenérgico, durante o exercício físico de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima em pacientes com insuficiência cardíaca. Os autores observaram que após esse bloqueio simpático periférico ocorria um aumento na condutância vascular no antebraço (fluxo sanguíneo corrigido pela pressão arterial) em repouso e melhora significativa da resposta vasodilatadora durante o exercício físico, demonstrando, portanto, que a hiperatividade simpática desempenha papel importante no controle da resposta vasodilatadora nesses pacientes. Por outro lado, outro fator importante que interfere na resposta vasodilatadora durante manobras fisiológicas é a integridade da função endotelial. O endotélio vascular tem a



capacidade de produzir elementos vasoconstritores e vasodilatadores, sendo o óxido nítrico o principal elemento vasodilatador<sup>25, 26</sup>. Nas células vasculares endoteliais íntegras é expressa a isoforma endotelial da enzima óxido nítrico sintase (eNOS) que converte L-arginina em óxido nítrico e citrulina. O óxido nítrico, por sua vez, atua no relaxamento das células musculares lisas dos vasos promovendo a vasodilatação<sup>25, 26</sup>. Durante a realização de exercício físico, o maior volume sanguíneo mobilizado promove o aumento da força de cisalhamento do sangue contra as células endoteliais vasculares, processo esse denominado de “*shear stress*”. Esse processo intensifica a produção de óxido nítrico, resultando em intensa vasodilatação<sup>27</sup>

Sabe-se que, em endotélio íntegro, a infusão intra-arterial de acetilcolina promove uma resposta vasodilatadora pelo aumento da síntese do óxido nítrico nas células endoteliais. O óxido nítrico, por sua vez, por meio de uma ação parácrina no músculo liso vascular induz o relaxamento dessas células<sup>28</sup>. Contudo, estudo clássico realizado por Ludmer et al.<sup>29</sup> observou que em pacientes com doença arterial coronariana a infusão intra-arterial de acetilcolina provocava uma vasoconstrição paradoxal na artéria coronária esquerda aterosclerótica, demonstrando, portanto, pela primeira vez, a existência de disfunção endotelial nesses pacientes.

Entretanto, em pacientes com SIMI pouco se conhece sobre o controle neurovascular durante manobras fisiológicas, como por exemplo, o exercício físico.

Estudo envolvendo pacientes após infarto agudo do miocárdio, pacientes com fatores de risco para doença cardiovascular e indivíduos saudáveis demonstrou que a vasodilatação fluxo mediada induzida por meio de hiperemia reativa foi menor nos pacientes infartados em comparação aos demais grupos<sup>30</sup>. Essa reduzida vasodilatação muscular, que geralmente ocorre devido à disfunção endotelial, tem claro impacto clínico em pacientes com síndrome coronária aguda<sup>31</sup>. Foi demonstrado por meio de infusão intra-arterial de acetilcolina que pacientes com SIMI que tinham reduzida resposta vasodilatadora endotélio dependente tinham, também, pior prognóstico em 47 meses de acompanhamento<sup>31</sup>.

### **1.3 Papel do Treinamento Físico no Controle Neurovascular**

Evidências acumuladas mostram que o treinamento físico provoca importantes adaptações autonômicas tanto em animais de experimentação<sup>32</sup>,<sup>33</sup> como no homem<sup>12, 34</sup>. Estes efeitos benéficos do exercício físico têm sido verificados também em pacientes com infarto do miocárdio nos quais, após um período de treinamento físico, observa-se melhora na sensibilidade barorreflexa arterial<sup>35, 36</sup>, e na variabilidade da frequência cardíaca<sup>35, 37, 38</sup>. Adicionalmente, La Rovere et al.<sup>36</sup> observaram que o treinamento físico, quando acompanhado de melhora no controle barorreflexo arterial, é um provável modificador no tempo de sobrevivência de pacientes no período pós-infarto do miocárdio.

Estudo realizado por Laterza et al.<sup>12</sup> demonstrou que um programa de treinamento físico, com duração de quatro meses, reduz expressivamente os níveis de atividade nervosa simpática muscular, em pacientes hipertensos. E que, após esse período de treinamento físico, a atividade nervosa simpática muscular era normalizada nesses pacientes, o que não foi observado no grupo de pacientes que permaneceu sedentário. Em pacientes pós infarto do miocárdio, Graham et al.<sup>18</sup> verificaram que, em seis meses após o evento isquêmico, embora ocorresse diminuição da atividade nervosa simpática muscular em relação à fase aguda, imediatamente após o evento, a mesma não era normalizada. Portanto, pelas evidências sobre o papel do treinamento físico no controle autonômico de pacientes hipertensos<sup>12</sup> e, também, com disfunção ventricular<sup>15</sup>, é possível imaginar que o treinamento físico tenha, também, papel importante no controle autonômico dos pacientes com SIMI, nos quais os níveis de atividade nervosa simpática se encontram extremamente elevados.

Adicionalmente, tem sido documentado que o treinamento físico melhora a resposta vasodilatadora periférica<sup>39</sup>. Estudo realizado por Akashi et al.<sup>39</sup>, mostrou que, em pacientes com revascularização e/ou infarto do miocárdio, duas semanas de treinamento físico já provoca aumento no fluxo sanguíneo muscular para a perna, após oclusão circulatória. Parte dessa melhora na resposta vasodilatadora provavelmente deve estar associada à melhora da função endotelial verificada em pacientes com doença arterial coronariana após um período de treinamento físico<sup>40, 41</sup>. Nesse sentido, estudo realizado por Hambrecht et al.<sup>40</sup> demonstrou que o treinamento físico

realizado por 4 semanas foi eficaz em diminuir em 54% a vasoconstrição reflexa induzida por infusão intracoronária de acetilcolina em pacientes com doença arterial coronariana, sugerindo, portanto, melhora na função endotelial e, conseqüente aumento na produção de óxido nítrico. E de fato, em outro elegante estudo subsequente, esse mesmo grupo observou que após 4 meses de treinamento físico havia melhora da função endotelial em pacientes com doença arterial coronariana<sup>41</sup>. Os autores avaliaram pacientes com doença arterial coronariana estável, excluindo pacientes com infarto do miocárdio recente, hipertensos, diabéticos e hipercolesterolêmicos e, verificaram que o treinamento físico aumentou a expressão gênica (RNAm) e proteica da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), além de aumentar a sua fosforilação, principalmente na posição da Serina 1177, principal sensor de “*shear stress*”<sup>41</sup>. Contudo, apesar desses dados promissores sobre o efeito do treinamento físico nos pacientes com doença arterial coronariana, não tem sido documentado se o treinamento físico terá o mesmo impacto no controle neurovascular em pacientes com SIMI, frente a manobras fisiológicas como o exercício físico.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Primário**

1. Avaliar o efeito do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular basal em pacientes com SIMI.

### **2.2 Objetivos Secundários**

1. Avaliar a atividade nervosa simpática muscular e fluxo sanguíneo muscular basal na fase aguda de internação hospitalar após o evento isquêmico nos pacientes com SIMI.
2. Avaliar o controle neurovascular da atividade nervosa simpática muscular e fluxo sanguíneo muscular no basal e durante o exercício físico em pacientes com SIMI, um mês após o evento isquêmico.
3. Estudar o efeito do treinamento físico no fluxo sanguíneo muscular basal em pacientes com SIMI.
4. Estudar o efeito do treinamento físico sobre o controle neurovascular da atividade nervosa simpática muscular e fluxo sanguíneo muscular durante o exercício físico em pacientes com SIMI.

## **2.3 Hipóteses**

Neste estudo, testamos as hipóteses de que:

### **2.3.1 Hipótese Primária**

1. O treinamento físico provocaria diminuição nos níveis basais de atividade nervosa simpática muscular em pacientes com SIMI.

### **2.3.2 Hipóteses Secundárias**

1. Os pacientes com SIMI apresentariam atividade nervosa simpática muscular basal exacerbada e fluxo sangüíneo muscular basal diminuído na fase aguda de internação hospitalar após o evento isquêmico.
2. O controle neurovascular da atividade nervosa simpática muscular e fluxo sangüíneo muscular no basal e durante o exercício físico estaria diminuído em pacientes com SIMI 1 mês após o evento isquêmico.
3. O treinamento físico provocaria aumento do fluxo sangüíneo muscular basal em pacientes com SIMI.
4. O treinamento físico provocaria melhora no controle neurovascular da atividade nervosa simpática muscular e fluxo sangüíneo muscular durante o exercício físico em pacientes com SIMI.

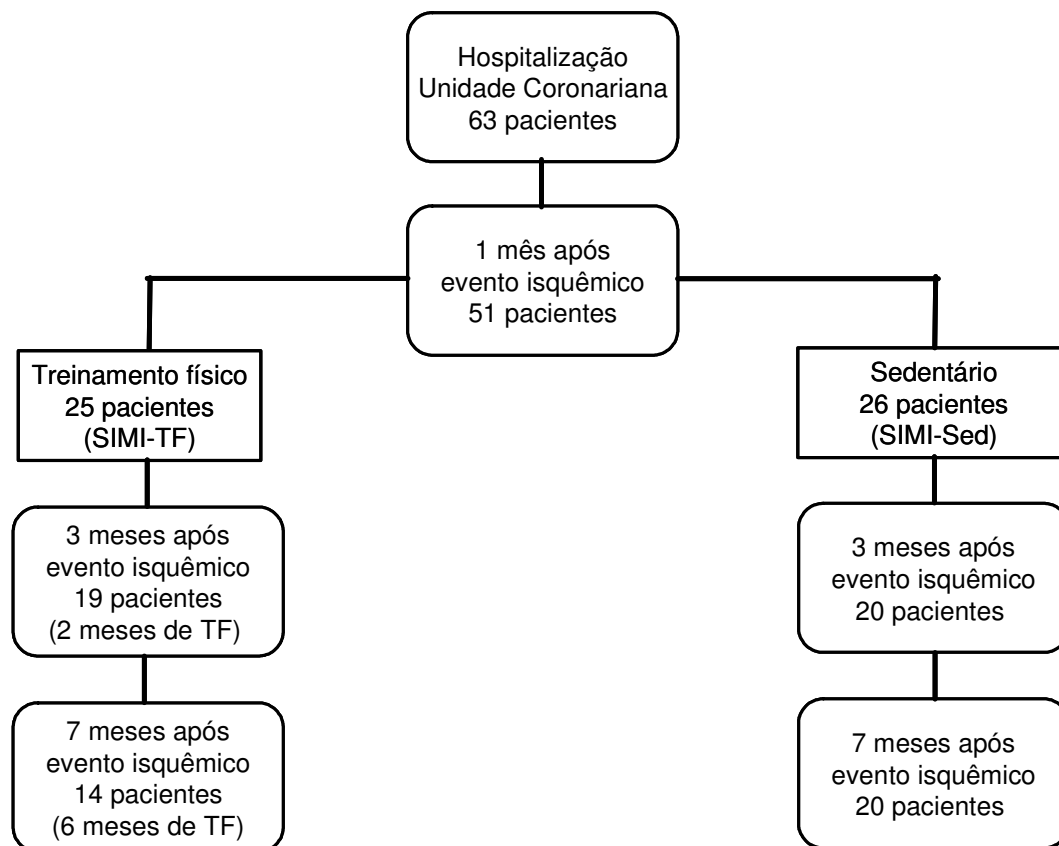
### 3 MÉTODOS

#### 3.1 Amostra

Sessenta e três pacientes, com SIMI (angina instável, infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST), atendidos na Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) preencheram o critério de inclusão no presente estudo. Todos os pacientes foram submetidos à cinecoronariografia durante a fase de hospitalização e, se detectada lesão obstrutiva grave (>75%), esta foi corrigida por intervenção coronária percutânea (pacientes submetidos à correção cirúrgica foram excluídos do protocolo – favor ver critérios de exclusão). O cálculo amostral dos pacientes, 12 que se submeteram ao treinamento físico e 12 que permaneceram sedentários, foi baseado em um “power” de 90% com índice alfa de 0,05 para detectar uma redução de 40% nos níveis basais de atividade nervosa simpática muscular.

Os 63 pacientes recrutados realizaram as avaliações iniciais. Um mês após o evento isquêmico, 51 pacientes retornaram a Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, HC-FMUSP para as avaliações previstas e, então, foram alocados, de forma seqüencial, para a participação de um programa de reabilitação cardíaca supervisionada

por um período de 6 meses (grupo SIMI treinado, SIMI-TF) ou para seguirem somente o acompanhamento clínico durante o mesmo período (grupo SIMI sedentário, SIMI-Sed). Desta forma, o grupo SIMI-Sed foi composto de 26 pacientes e, desses, 20 finalizaram os 7 meses de seguimento. O grupo SIMI-TF foi composto de 25 pacientes, dos quais 14 finalizaram os 7 meses de seguimento proposto (6 meses de treinamento físico). A configuração dos grupos e o seguimento dos pacientes durante o estudo podem ser observados na figura 2.



**Figura 2.** Organograma de entrada e seguimento de pacientes no estudo. SIMI-Sed=Grupo Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável Sedentário; SIMI-TF= Grupo Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável Treinado.



Como observado no organograma acima, dos 63 pacientes incluídos no protocolo de estudo 34 deles finalizaram todo o protocolo experimental e 29 deles não concluíram o protocolo previsto. Desses 29 pacientes, 12 deles não compareceram para a realização dos exames de 1 mês após o evento isquêmico e não foram encontrados para o reagendamento dos exames necessários. Após a divisão dos grupos, no grupo treinamento físico, 5 pacientes não iniciaram o protocolo de treinamento físico e solicitaram para serem excluídos do estudo por questões particulares. Após o início do treinamento físico, 3 pacientes solicitaram para serem excluídos do estudo devido a incompatibilidade de horários entre seus trabalhos e o período de treinamento físico, 2 pacientes apresentaram quadro de depressão, sendo excluídos e encaminhados aos profissionais habilitados e 1 paciente realizou cirurgia após fratura de braço, inviabilizando a execução do protocolo de treinamento físico. Desta forma, neste grupo 14 pacientes concluíram o protocolo de treinamento físico.

No grupo sedentário, 2 pacientes apresentaram novo infarto agudo do miocárdio, sendo que 1 paciente necessitou de cirurgia de revascularização miocárdica e foram excluídos do estudo. Um paciente foi excluído por apresentar quadro de arritmia cardíaca importante. Um paciente solicitou sua exclusão do estudo devido a problemas de saúde na família e 2 pacientes solicitaram para serem excluídos do estudo devido à incompatibilidade de horários entre seus trabalhos e os exames do protocolo de estudo. Desta forma, neste grupo, 20 pacientes concluíram o protocolo de seguimento do estudo.

Um grupo adicional de 13 indivíduos saudáveis, sedentários, de ambos os sexos, pareados por sexo e idade aos grupos SIMI-TF e SIMI-Sed, provenientes do banco de dados da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, HC-FMUSP, foi utilizado como grupo controle.

Este protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 980/03. Todos os voluntários, após esclarecimentos sobre o protocolo experimental, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **3.1.1 Critérios de inclusão**

- Ambos os sexos, na faixa etária de 30-70 anos.
- Pacientes estáveis clinicamente, com ausência de obstrução(ões) coronária(s) > 75% na última cinecoronariografia (quando submetido a mais de uma), realizada durante a fase de hospitalização, excetuando-se oclusões crônicas.
- Utilização apenas de medicações rotineiras, de acordo com as normas da Instituição<sup>7</sup>,
- Fração de ejeção maior que 45%,
- Não serem praticantes de atividade física regular, no mínimo 3 meses antes do evento isquêmico.

### **3.1.2 Critérios de exclusão**

- Internação prévia por SIMI nos últimos 12 meses.
- Presença de neuropatia diabética e/ou isquemia em membros inferiores.
- Pacientes com evidências de arritmia cardíaca, anormalidades de condução elétrica cardíaca, insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico.
- Cirurgia de revascularização miocárdica durante a fase de hospitalização.
- Novo episódio de SIMI durante o seguimento do estudo.

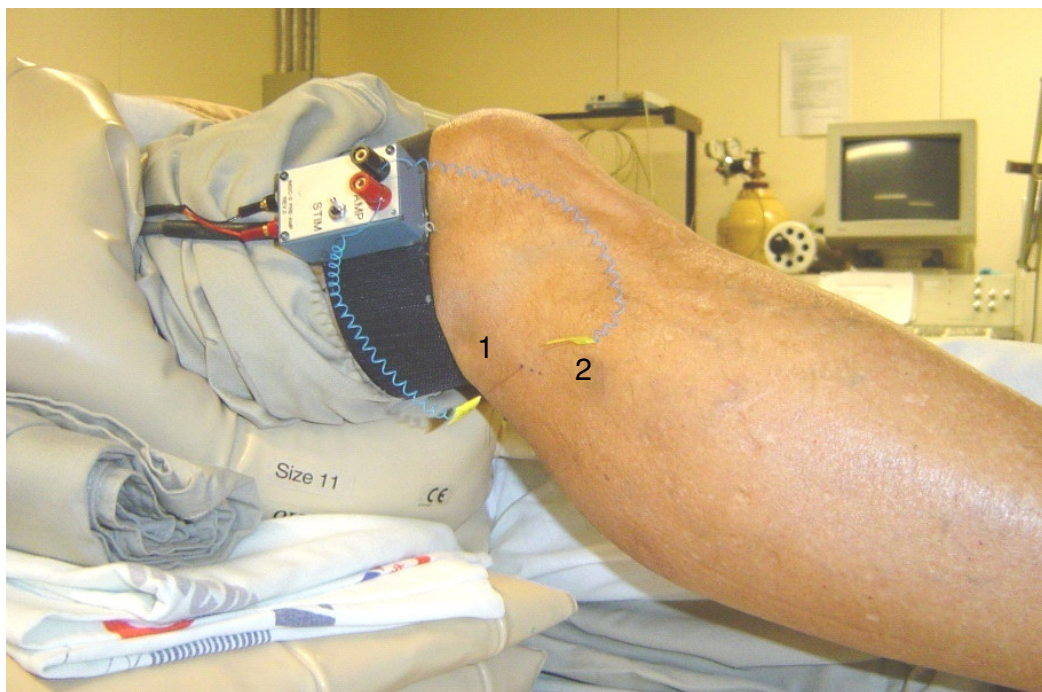
### **3.2 Critérios para diagnóstico das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis**

O diagnóstico de SIMI seguiu os critérios das “Rotinas nas Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis” do InCor – HC.FMUSP<sup>7</sup>. Em resumo, além de quadro clínico compatível com coronariopatia aguda, os pacientes foram classificados como infarto agudo do miocárdio quando a curva de CK-MB massa foi compatível com o diagnóstico. Além da alteração enzimática, na presença de alterações eletrocardiográficas com supradesnível do segmento ST, os pacientes foram diagnosticados como infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. Em caso de não alteração eletrocardiográfica, os pacientes foram diagnosticados como infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST.

Os pacientes incluídos no grupo angina instável apresentaram um ou mais marcadores de alto risco, e obviamente não apresentaram supradesnível de segmento ST e curva de CK-MB massa compatível com infarto agudo do miocárdio.

### 3.3 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada por meio da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular, na parte posterior do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça fibular (Figura 3).



**Figura 3.** Técnica de microneurografia (1- eletrodo inserido no nervo fibular; 2- eletrodo terra, inserido na pele).

Essa técnica de medida da atividade nervosa simpática é considerada padrão-ouro para essa avaliação e tem sido validada e amplamente empregada em estudos com humanos<sup>12, 15, 16, 18, 42</sup>. Os registros foram obtidos por meio de implante de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo referência, na pele, a aproximadamente 1 cm de distância do primeiro. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo foi alimentado através de um filtro passabanda sendo, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude com saída em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado por integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural.

A atividade nervosa simpática foi avaliada utilizando-se registro da atividade nervosa simpática muscular em um polígrafo (Gold) numa velocidade de 5 mm/s. O sinal do nervo foi posteriormente analisado por meio da contagem do número de descargas ocorridas em cada minuto de registro.

### **3.4 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular**

O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (Figura 4). O braço não-dominante foi elevado acima do nível do coração para garantir uma adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão e a um pletismógrafo, foi colocado ao redor do

antebraço, a 5 cm de distância da articulação úmero-radial. Um manguito do punho foi inflado a nível supra-sistólico, 1 minuto antes do início das medidas. Em intervalos de 10 segundos, o manguito do braço foi inflado acima da pressão venosa por período aproximado de, também, 10 segundos. O aumento em tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, sua vasodilatação. O sinal de fluxo foi gravado em computador numa frequência de 500 Hz e, em seguida, analisado no programa Windaq. A condutância vascular no antebraço foi calculada pela divisão do fluxo sanguíneo no antebraço (ml/min/100ml) pela pressão arterial média (mmHg) e multiplicada por 100, sendo expressa em unidades arbitrárias.



**Figura 4.** Técnica de pletismografia de oclusão venosa.

### 3.5 Avaliação da pressão arterial

Durante o protocolo em repouso a pressão arterial foi medida continuamente, a cada batimento cardíaco, por técnica não-invasiva (Figura 5). Foi colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão dominante, mantendo-se o braço apoiado sobre uma mesa de altura ajustável de modo que o dedo ficasse na altura do ventrículo esquerdo. Esse manguito foi conectado a um monitor de pressão arterial (Ohmeda, 2300 Finapres), o qual aferiu a pressão arterial sistólica, diastólica e média a cada batimento cardíaco. Esse sinal foi gravado em um computador numa frequência de 500 Hz e, em seguida, analisado no programa Windaq.



**Figura 5.** Aparelho não invasivo de medida de pressão arterial batimento a batimento (Finapres).

Durante o protocolo de exercício isométrico, a pressão arterial foi medida a cada minuto, no membro inferior esquerdo, pelo método

oscilométrico indireto (monitor automático de pressão arterial – Dixtal, modelo DX 2710).

### **3.6 Avaliação da frequência cardíaca**

A frequência cardíaca foi obtida por meio do registro eletrocardiográfico. O sinal do eletrocardiograma foi gravado em computador numa frequência de 500 Hz e, em seguida, analisado no programa Windaq.

### **3.7 Avaliação da capacidade cardiorrespiratória**

#### **3.7.1 Avaliação eletrocardiográfica e de pressão arterial durante o exercício progressivo**

Um mês após o evento isquêmico, todos os pacientes realizaram, inicialmente, um eletrocardiograma convencional de 12 derivações, em repouso. A pressão arterial de repouso foi medida pelo método auscultatório, com o indivíduo na posição sentada. Em seguida os indivíduos realizaram um teste ergoespirométrico, sintoma limitado, em cicloergômetro eletromagnético (Medfit), seguindo protocolo em rampa, com velocidade de 60 rotações por minuto e incremento de carga de 5W a 20W por minuto até a exaustão.

Durante o teste ergoespirométrico, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado utilizando-se eletrocardiógrafo (Cardio Control)



com doze derivações simultâneas. A frequência cardíaca foi registrada em repouso com o indivíduo posicionado no cicloergômetro, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação. A pressão arterial foi avaliada no repouso, a cada 2 minutos de exercício e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação.

### **3.7.2 Avaliação da capacidade funcional**

A capacidade física do indivíduo foi avaliada pela medida direta do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ).

Simultaneamente à avaliação eletrocardiográfica, o indivíduo foi conectado a um ergoespirômetro computadorizado (CAD/Net Medical Graphics Corporation – MGC, modelo 2001) através de um sistema de válvula e traquéia onde a ventilação pulmonar foi medida por um pneumotacógrafo a cada expiração do indivíduo. Através de sensores de oxigênio ( $O_2$ ) e de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) foram analisadas as concentrações de  $O_2$  e  $CO_2$ , respectivamente a cada ciclo respiratório. A partir das análises da ventilação pulmonar e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o  $VO_2$  e a produção de  $CO_2$ . O  $VO_2$  máximo foi considerado o  $VO_2$  obtido no pico do exercício ( $VO_2$  pico), quando o paciente se encontrava em exaustão e não conseguia manter a velocidade do cicloergômetro em 60 rotações por minuto.

Todos os pacientes repetiram a avaliação da capacidade cardiorrespiratória aos 3 e 7 meses após o evento isquêmico.

### **3.7.3 Determinação do limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória**

Além da determinação da capacidade funcional máxima do paciente, foram determinados o limiar anaeróbio (LA) e o ponto de compensação respiratória (PCR) que foram utilizados para a prescrição da intensidade de treinamento físico.

O limiar anaeróbio foi considerado no minuto em que o paciente apresentava valores de equivalente ventilatório de oxigênio ( $VE/VO_2$ ) e pressão parcial de oxigênio no final da expiração ( $P_{et}O_2$ ) mais baixos, antes de iniciarem um aumento progressivo e incremento do valor de razão de troca respiratória (RER) não linear<sup>43</sup>.

O ponto de compensação respiratória foi considerado no minuto em que o paciente apresentou valores de equivalente ventilatório de gás carbônico ( $VE/VCO_2$ ) mais baixos antes de iniciarem um aumento progressivo e pressão parcial de gás carbônico no final da expiração ( $P_{et}CO_2$ ) mais alto antes de começar a diminuir<sup>43</sup>.

### **3.8 Protocolo Experimental 1: Registro basal**

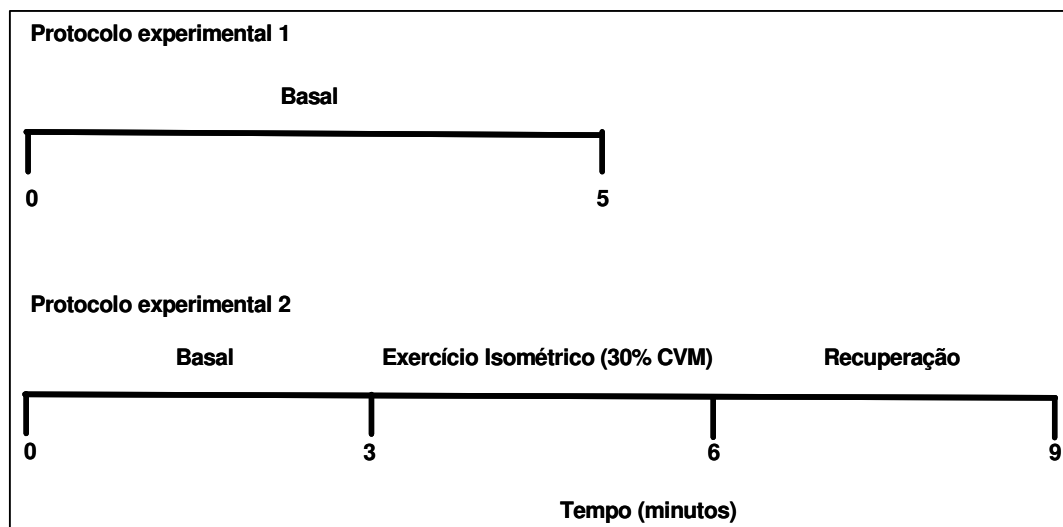
A atividade nervosa simpática muscular, o fluxo sanguíneo periférico, a pressão arterial e a frequência cardíaca, foram registrados por um período de 5 minutos basais, com o paciente deitado em decúbito dorsal, em repouso (Figura 6).

Este procedimento experimental foi realizado durante a fase de internação hospitalar (UCO) e 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico.

### 3.9 Protocolo Experimental 2: Exercício isométrico

Como bem estabelecido no nosso laboratório<sup>24, 44-46</sup> para a avaliação do controle neurovascular durante o exercício a atividade nervosa simpática muscular, o fluxo sanguíneo periférico, a pressão arterial e a frequência cardíaca foram medidas durante o exercício isométrico, o qual foi realizado da seguinte maneira: 3 minutos de basal, seguido de 3 minutos de exercício de prensão de mãos em 30% da contração voluntária máxima e 3 minutos de recuperação (Figura 6).

Este procedimento experimental foi realizado 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico.

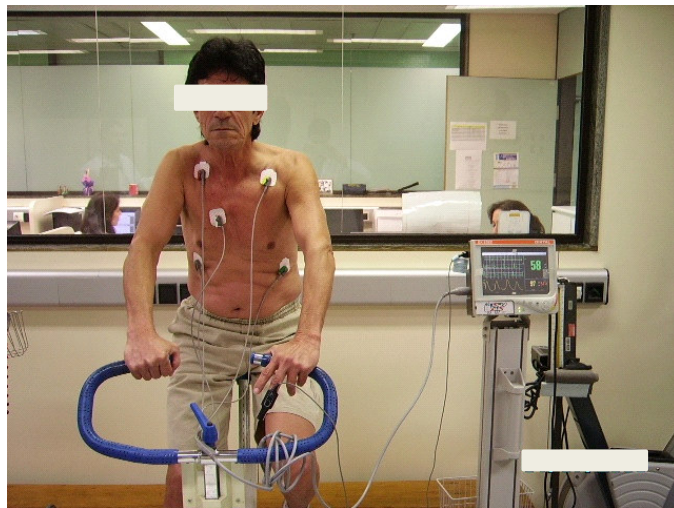


**Figura 6.** Protocolos experimentais 1 e 2. CVM = contração voluntária máxima.

### 3.10 Protocolo Experimental 3: Treinamento físico

Para os pacientes alocados no grupo SIMI-TF, o programa de treinamento físico iniciou-se logo após a avaliação funcional cardiorrespiratória inicial ter sido realizada, isto é, 1 mês após o evento isquêmico. Os pacientes foram monitorados à distância por telemetria (ECG) durante a realização das sessões de exercícios, nas 4 semanas iniciais do programa (Figura 7). O protocolo de treinamento físico foi constituído por um período de 6 meses de duração, com uma frequência de 3 sessões semanais de 50 minutos no primeiro mês, e 60 minutos, a partir do segundo mês de treinamento físico, assim distribuídos:

- 5 minutos de aquecimento
- 30 a 40 minutos de exercício aeróbio (bicicleta ergométrica), na intensidade da frequência cardíaca obtida no limiar anaeróbio durante os dois primeiros meses de treinamento físico e, entre a frequência cardíaca obtida no limiar anaeróbio e 10% abaixo da frequência cardíaca obtida no ponto de compensação respiratória, durante os quatro meses seguintes de treinamento físico.
- 10 minutos de exercícios de resistência muscular localizada.
- 5 minutos de relaxamento.



**Figura 7.** Sessão de treinamento físico na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP.

O fluxograma das avaliações as quais os pacientes foram submetidos está apresentado a seguir:

**Tabela 1-** Sequência experimental do estudo

<b>Tempo</b>	<b>Evento Isquêmico</b>	<b>0 Fase de internação hospitalar</b>	<b>1 mês após evento isquêmico</b>	<b>3 meses após evento isquêmico</b>	<b>7 meses após evento isquêmico</b>
<b>Avaliações</b>		ANSM	ANSM	ANSM	ANSM
		FSM	FSM	FSM	FSM
		PA	PA	PA	PA
		FC	FC	FC	FC
			+	+	+
			Ergoespirometria	Ergoespirometria	Ergoespirometria
<b>Protocolos Experimentais</b>		PE1 - Basal	PE1 - Basal	PE1 - Basal	PE1 - Basal
			PE2 - Exercício		PE2 - Exercício
			PE3 - Início do período de treinamento físico ou período controle		PE3 - Término do período de treinamento físico ou período controle

ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSM= fluxo sanguíneo muscular; PA= pressão arterial; FC= frequência cardíaca; PE = protocolo experimental.

### 3.11 Análise estatística

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

O teste “*Kolmogorov-Smirnov*” foi utilizado para a avaliação da distribuição de normalidade das variáveis estudadas.

O teste t de “*Student*” para dados não pareados foi utilizado para a comparação das características físicas, neurais e hemodinâmicas basais entre os grupos SIMI e grupo Controle normal.

O teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) foi utilizado para avaliar a diferença nas proporções de distribuição dos sexos entre os grupos SIMI e Controle e, para avaliar a diferença nas proporções de distribuição das medicações nos grupos SIMI-TF e SIMI-Sed.

A análise de variância de um fator (ANOVA) foi utilizada para testar possíveis diferenças basais entre os grupos SIMI-Sed, SIMI-TF e o grupo Controle.

A análise de variância de dois fatores (ANOVA) para medidas repetidas foi utilizada para testar possíveis diferenças basais inter e entre grupos SIMI-Sed e SIMI-TF no decorrer do seguimento de estudo (fase de internação e pós 1, 3 e 7 meses do evento isquêmico), tendo como fatores analisados, grupos e o tempo do evento isquêmico.

A análise de variância de dois fatores (ANOVA) para medidas repetidas foi utilizada para testar possíveis diferenças durante o exercício físico entre os grupos SIMI-Sed, SIMI-TF e Controle, tendo como fatores

analisados, os grupos e o estágio de exercício físico (basal, 1, 2 e 3 minutos de exercício).

A análise de variância de dois fatores (ANOVA) para medidas repetidas foi utilizada para testar possíveis diferenças intergrupos durante o exercício físico 1 e 7 meses após o evento isquêmico, tendo como fatores analisados, tempo do evento isquêmico e o estágio de exercício físico (basal, 1, 2 e 3 minutos de exercício).

Em caso de diferença significativa, foi realizada a comparação “*pos hoc*” de Scheffè. Foi aceito como diferença significativa  $P < 0,05$ .



## **4 RESULTADOS**

### **4.1 Avaliações iniciais pré intervenção**

#### **4.1.1 Características físicas na fase de internação hospitalar**

As características físicas do grupo SIMI, no período de internação hospitalar, e do grupo controle são mostradas na tabela 2. Não houve diferença significativa entre sexo, idade e altura entre os grupos. Contudo, foi observada diferença significativa entre peso e índice de massa corporal entre os grupos estudados nesta fase do protocolo experimental.

As características clínicas do grupo SIMI, com relação ao diagnóstico de infarto agudo do miocárdio ou angina instável, procedimento intervencionista adotado e número de “*stents*” colocados são apresentadas na tabela 2. Após intervenção coronária percutânea os pacientes evoluíram clinicamente em Killip<sup>47</sup> 1 e 2 apresentando fluxo coronário TIMI<sup>48</sup> 2 e 3.

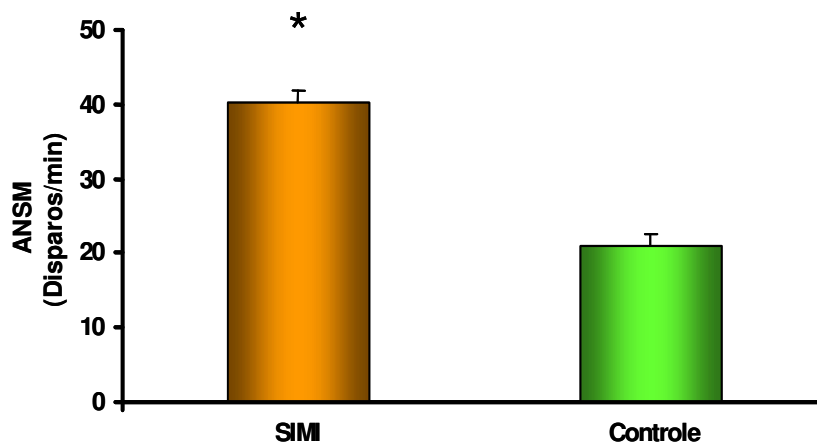
**Tabela 2-** Características físicas, clínicas e laboratoriais do grupo SIMI durante a fase de internação hospitalar e do grupo Controle

<b>Variável</b>	<b>SIMI - UCO (N=63)</b>	<b>Controle (N=13)</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b> (Homem/Mulher)	(45/18)	(7/6)	0,2144
<b>Idade</b> (anos)	53±1	49±1	0,0607
<b>Peso</b> (kg)	76,2±1,7*	67±2,9	0,0312
<b>Altura</b> (m)	1,67±0,01	1,66±0,03	0,6459
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	27±0*	24±1	0,0065
<b>Glicemia de jejum</b> (mg/dL)	117±5*	91±2	0,0374
<b>Colesterol Total</b> (mg/dL)	193±5	196±8	0,8543
<b>LDL - Colesterol</b> (mg/dL)	126±4	126±7	0,9796
<b>HDL - Colesterol</b> (mg/dL)	39±1*	48±4	0,0116
<b>Triglicérides</b> (mg/dL)	145±9*	98±10	0,0288
<b>Diagnóstico</b> (N/%)			
Angina Instável	8 / 12,7	-	-
IAM sem Supra –ST	28 / 44,4	-	-
IAM com Supra –ST	27 / 42,9	-	-
<b>Procedimentos</b> (N/%)			
<b>Cinecoronariografia</b>	63 / 100	-	-
<b>Intervenção Coronária Percutânea</b>	58 / 92	-	-
Sem Stent	6 / 10,3	-	-
1 Stent	41 / 70,7	-	-
2 Stents	10 / 17,2	-	-
3 Stents	1 / 5,2	-	-
<b>Medicação</b> (N/%)			
Beta-bloqueador	59 / 94	-	-
Terapia anti-agregante plaquetária	61 / 97	-	-
Inibidor da ECA/bloqueador AT1	57 / 90	-	-

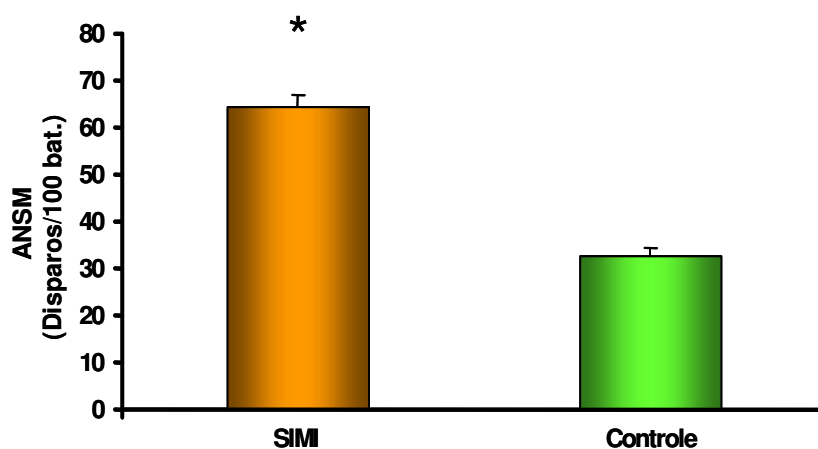
SIMI= síndrome isquêmica miocárdica instável; UCO= internação na unidade coronariana; IMC= índice de massa corporal; IAM= infarto agudo do miocárdio; ECA= enzima conversora de angiotensina; AT= angiotensina, \* =  $p < 0,05$ .

#### 4.1.2 Características neurais e hemodinâmicas basais na fase de internação hospitalar

O grupo SIMI apresentou, em repouso, níveis significativamente maiores de atividade nervosa simpática muscular, tanto em disparos por minuto como em disparos corrigidos pela frequência cardíaca, em comparação ao grupo Controle (Figuras 8 e 9, respectivamente).

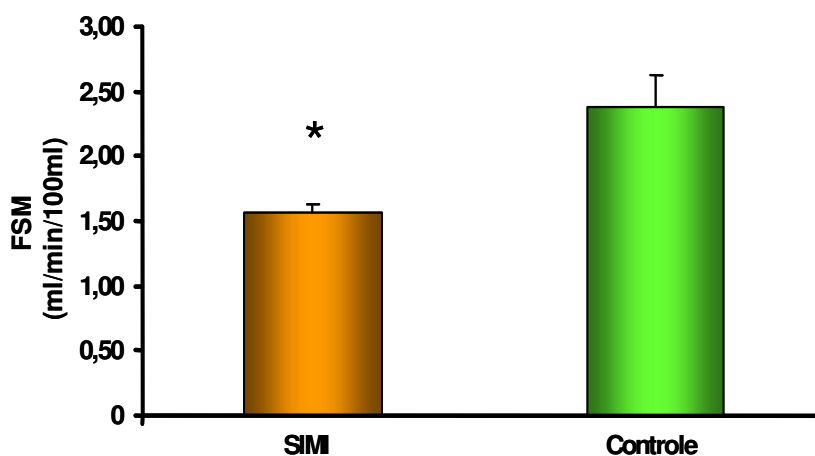


**Figura 8.** Atividade nervosa simpática muscular basal (ANSM, disparos por minuto), no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável (SIMI,  $n=63$ ) na fase de internação hospitalar e no grupo Controle ( $n=13$ ). Note que a ANSM estava significativamente aumentada no grupo SIMI em relação ao grupo Controle. \* = diferença vs. Controle,  $P < 0,0001$ .



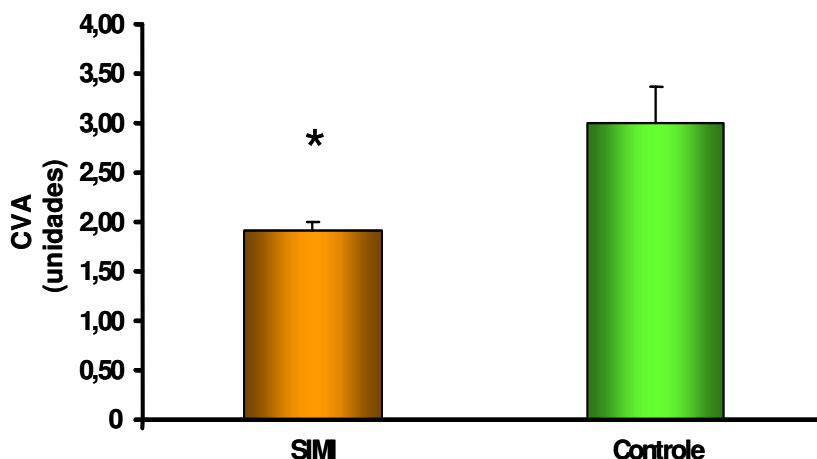
**Figura 9.** Atividade nervosa simpática muscular basal (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável (SIMI, n=63) na fase de internação hospitalar e no grupo Controle (n=13). Note que a ANSM estava significativamente aumentada no grupo SIMI em relação ao grupo Controle. \* = diferença vs. Controle,  $P < 0,0001$ .

O fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular no antebraço em repouso foram significativamente reduzidos nos pacientes com SIMI em comparação ao grupo Controle (Figuras 10 e 11, respectivamente).



**Figura 10.** Fluxo sanguíneo muscular basal (FSM) no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável (SIMI, n=63) na fase de internação hospitalar e no grupo Controle (n=13). Note que o FSM estava significativamente reduzido

no grupo com SIMI em relação ao grupo Controle. \*= diferença vs. Controle,  $P < 0,0001$ .



**Figura 11.** Condutância vascular no antebraço basal (CVA) no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável (SIMI,  $n=63$ ) na fase de internação hospitalar e no grupo Controle ( $n=13$ ). Note que a CVA estava significativamente reduzida no grupo SIMI em relação ao grupo Controle. \*= diferença vs. Controle,  $P < 0,0001$ .

A pressão arterial e frequência cardíaca basal do grupo SIMI na fase de internação hospitalar e do grupo Controle são mostradas no Anexo A. A pressão arterial sistólica, média, diastólica e frequência cardíaca basal foram semelhantes entre os grupos. Adicionalmente, conforme critério de exclusão, não foi observada disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, no grupo com SIMI (Anexo A).

#### **4.2 Características físicas 1 mês após o evento isquêmico (pré intervenção treinamento físico ou seguimento)**

As características físicas dos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF 1 mês após o evento isquêmico, e do grupo controle são mostradas na tabela 3. Não

houve diferença significativa entre sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal entre os grupos.

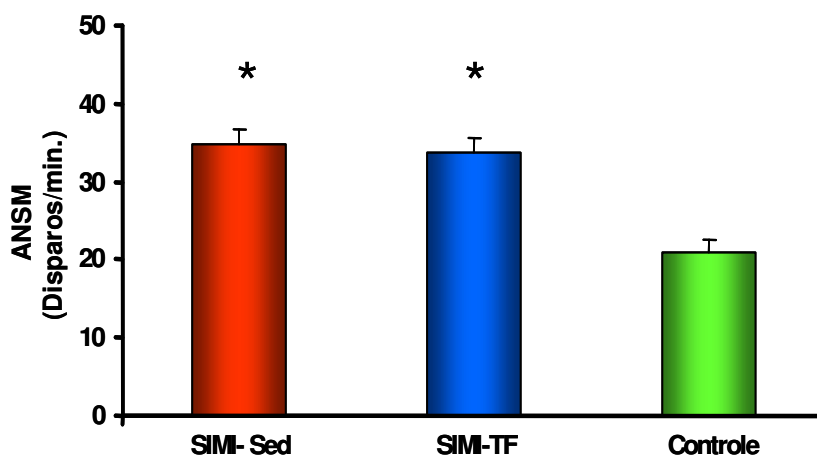
**Tabela 3-** Características físicas dos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF 1 mês após o evento isquêmico e do grupo Controle

<b>Variável</b>	<b>SIMI - Sed (N=26)</b>	<b>SIMI - TF (N= 25)</b>	<b>Controle (N=13)</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b> (Homem/Mulher)	(16/8)	(18/7)	(7/6)	>0,05
<b>Idade</b> (anos)	52±2	54±1	49±1	0,0748
<b>Peso</b> (kg)	74,2±3,9	77,6±2,6	67±2,9	0,1891
<b>Altura</b> (m)	1,66±0,02	1,69±0,02	1,66±0,03	0,4003
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	27±1	27±1	24±1	0,2121
<b>Medicacão (N/%)</b>				
Beta-bloqueador	24 / 92	24 / 96	-	0,5753
Terapia anti-agregante plaquetária	26 / 100	23 / 92	-	0,1412
Inibidor da ECA/bloq. AT1	25 / 96	22 / 88	-	0,2789
Estatinas	26 / 100	24 / 96	-	0,3030

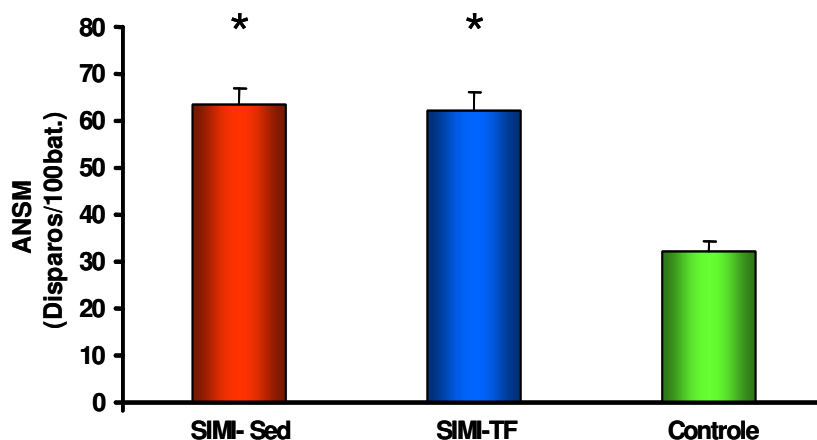
SIMI-Sed= síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário; SIMI-TF= síndrome isquêmica miocárdica instável treinado; UCO= internação na unidade coronariana; IMC= índice de massa corporal; ECA= enzima conversora de angiotensina; AT= angiotensina.

#### **4.2.1 Características neurais e hemodinâmicas basais, 1 mês após o evento isquêmico (pré intervenção treinamento físico ou seguimento)**

Um mês após o evento isquêmico, os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF apresentaram hiperatividade nervosa simpática muscular basal em relação ao grupo Controle (Figuras 12 e 13).

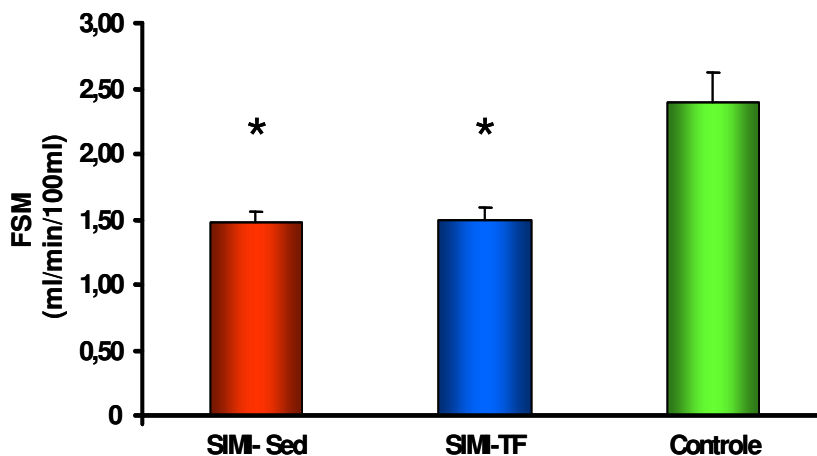


**Figura 12.** Atividade nervosa simpática muscular basal (ANSM, disparos por minuto) 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13). Note que a ANSM está significativamente aumentada nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF em relação ao grupo Controle. \*= diferença vs. Controle,  $P < 0,0001$ .

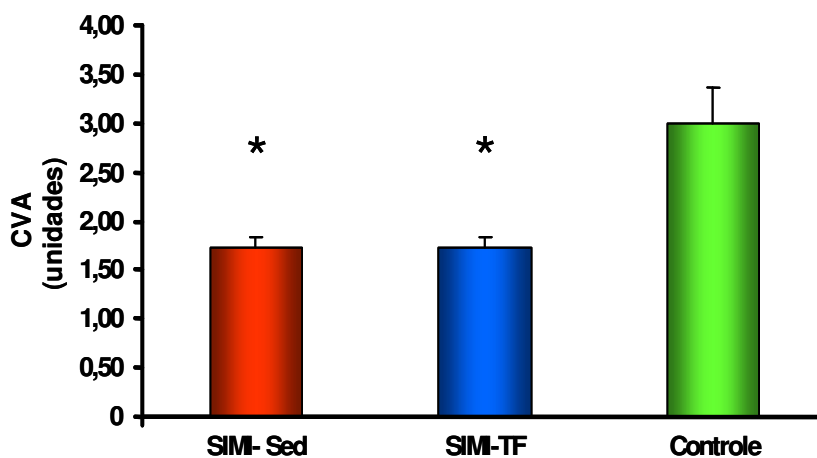


**Figura 13.** Atividade nervosa simpática muscular basal (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca), 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13). Note que a ANSM está significativamente aumentada nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF em relação ao grupo Controle. \*= diferença vs. Controle,  $P < 0,0001$ .

Tanto o fluxo sanguíneo muscular quanto a condutância vascular no antebraço nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF estavam significativamente reduzidos em relação ao grupo controle (Figuras 14 e 15, respectivamente).



**Figura 14.** Fluxo sanguíneo muscular basal (FSM) em repouso, 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13). Note que o FSM estava significativamente diminuído nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF em relação ao grupo Controle. \* = diferença vs. Controle,  $P < 0,0001$ .



**Figura 15.** Condutância vascular no antebraço basal (CVA), 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13). Note que a CVA estava significativamente diminuída nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF em relação ao grupo Controle. \* = diferença vs. Controle,  $P < 0,0001$ .



A pressão arterial e frequência cardíaca basal nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF 1 mês após o evento isquêmico e no grupo Controle estão apresentadas no Anexo B. Não foi observada diferença significativa na pressão arterial sistólica, média e diastólica entre os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF e grupo Controle. Por outro lado, a frequência cardíaca foi semelhante entre os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF, mas significativamente menor nesses grupos quando comparados ao grupo Controle.

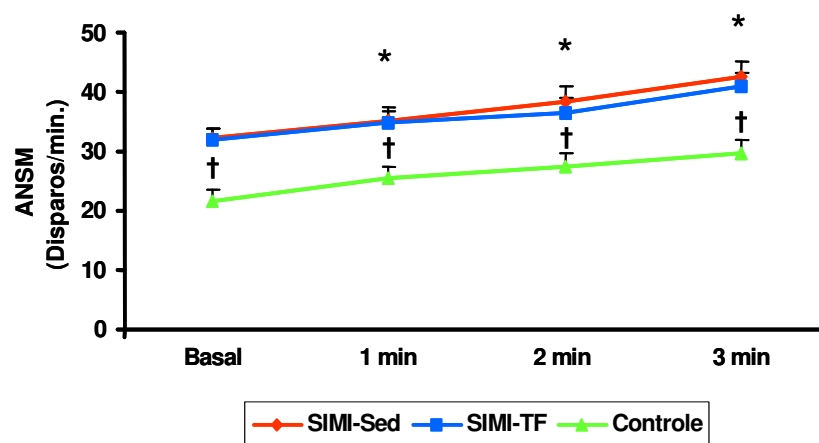
Foi realizada uma análise secundária dos dados para avaliação de possíveis diferenças nos parâmetros avaliados em decorrência de diferentes medicações utilizadas pelos pacientes. Dividimos nossa amostra em pacientes que faziam uso de betabloqueador atenolol ou propranolol e observamos que ambos os grupos de pacientes apresentaram valores similares entre si e reduzidos de: frequência cardíaca, fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular no antebraço em repouso em comparação ao grupo controle. Além disso, observamos que ambos os grupos de pacientes apresentaram valores de atividade nervosa simpática muscular significativamente aumentada em relação ao grupo controle e semelhante entre si. Não houve diferença na pressão arterial média em repouso entre os pacientes que utilizavam atenolol ou propranolol em comparação ao grupo Controle (dados não apresentados).

Outra análise secundária foi em relação à utilização pelos pacientes da medicação sinvastatina ou atorvastatina. Tanto os pacientes que faziam uso de sinvastatina ou atorvastatina apresentaram valores semelhantes entre si e reduzidos de fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular no

antebraço em relação aos indivíduos saudáveis pertencentes ao grupo controle. A pressão arterial média foi semelhante entre os grupos de pacientes e o grupo Controle (dados não apresentados).

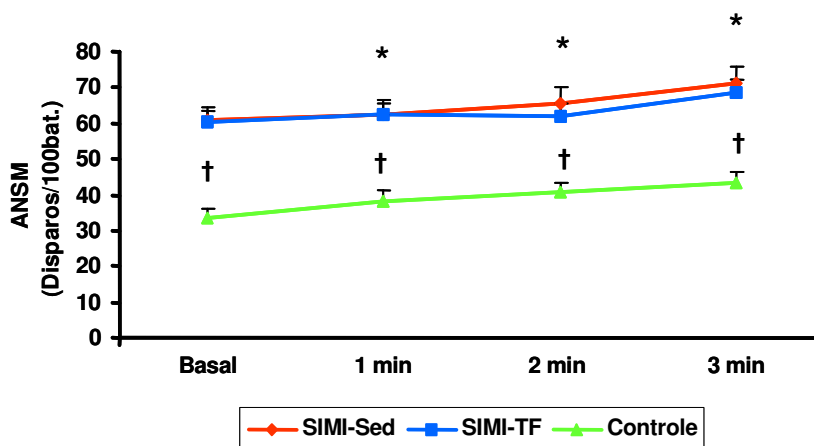
#### 4.2.2 Controle neurovascular durante o exercício físico 1 mês após o evento isquêmico (pré intervenção treinamento físico ou seguimento)

A atividade nervosa simpática muscular, tanto em disparos por minuto como em disparos corrigidos pela frequência cardíaca, aumentou significativamente em todos os grupos durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima. Contudo, os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF apresentaram níveis de atividade nervosa simpática muscular semelhante entre si, mas significativamente aumentados em relação ao grupo Controle durante todo protocolo experimental (Figuras 16 e 17, respectivamente).



**Figura 16.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e

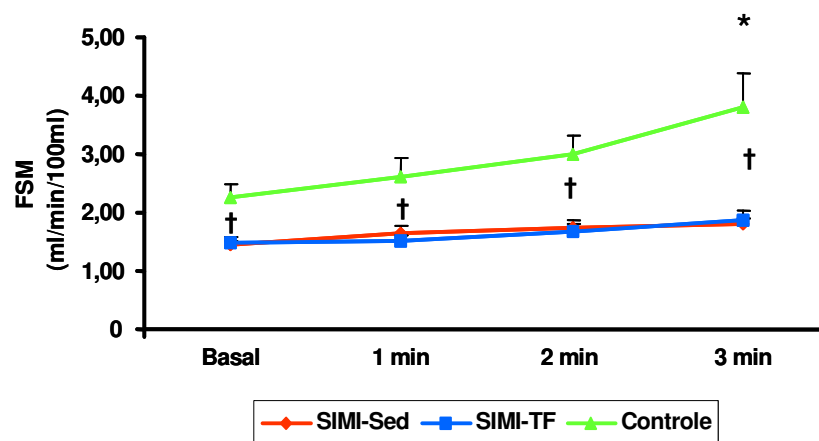
treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13). Note que a ANSM aumentou significativamente durante o exercício físico em todos os grupos. Além disso, os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF apresentaram níveis de ANSM aumentados no basal e durante o exercício físico em relação ao grupo Controle. \*= diferença vs. basal, nos grupos (efeito estágio,  $P<0,0001$ ); †= diferença entre os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF vs. grupo Controle (efeito grupo,  $P<0,0001$ ).



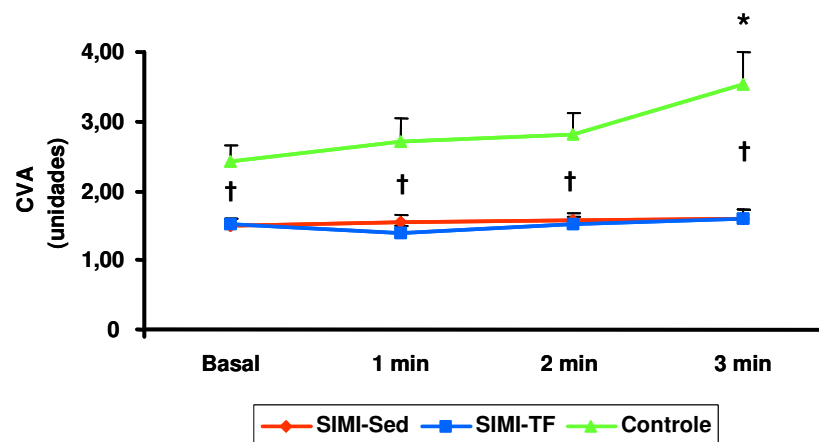
**Figura 17.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) durante o exercício físico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13). Note que a ANSM aumentou significativamente durante o exercício físico em todos os grupos. Além disso, os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF apresentaram níveis de ANSM aumentados no basal e durante o exercício físico em relação ao grupo Controle. \*= diferença vs. basal, nos grupos (efeito estágio,  $P=0,007$ ); †= diferença entre os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF vs. grupo Controle (efeito grupo,  $P<0,0001$ ).

O fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular no antebraço aumentaram significativamente durante o exercício físico no grupo Controle. Já, nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF essa resposta foi abolida (Figuras 18 e 19, respectivamente). Adicionalmente, durante todo protocolo experimental os valores de fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular no antebraço

foram significativamente menores nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF quando comparados ao grupo Controle (Figuras 18 e 19, respectivamente).



**Figura 18.** Fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13). Note que o FSM não aumentou nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF durante o exercício físico, enquanto que o grupo Controle apresentou aumento significativo em relação ao basal. Além disso, os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF apresentaram FSM reduzido no basal e durante o exercício físico em relação ao grupo Controle \*= diferença vs. basal, no grupo Controle (interação,  $P=0,0001$ ), †= diferença entre os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF vs. grupo Controle (interação,  $P=0,0001$ ).



**Figura 19.** Condutância vascular no antebraço (CVA) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 mês após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=26) e treinado (SIMI-TF, n=25) e no grupo Controle (n=13). Note que o FSM não aumentou nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF durante o exercício físico, enquanto que no grupo Controle apresentou aumento significativo em relação ao basal. Além disso, os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF apresentaram FSM reduzido no basal e durante o exercício físico em relação ao grupo Controle \*= diferença vs. basal, no grupo Controle (interação,  $P=0,0002$ ), †= diferença entre os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF vs. grupo Controle (interação,  $P=0,0002$ ).

A resposta da pressão arterial e da frequência cardíaca durante o exercício físico nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF 1 mês após o evento isquêmico e no grupo Controle estão apresentadas no Anexo C. A pressão arterial sistólica, média e diastólica, aumentou significativamente e similarmente durante o exercício físico nos três grupos.

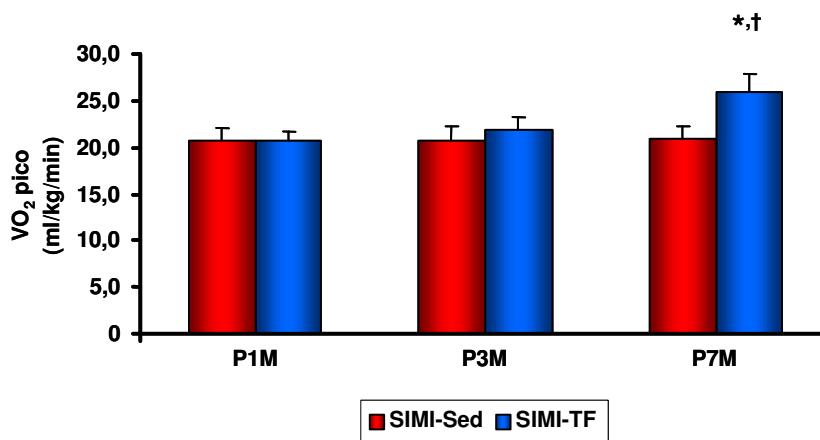
A frequência cardíaca aumentou significativamente durante o exercício físico nos três grupos. Contudo, os níveis de frequência cardíaca foram significativamente menores nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF em relação ao grupo Controle, durante todo protocolo experimental (Anexo C).

### **4.3 Efeito do treinamento físico**

#### **4.3.1 Capacidade funcional**

O  $VO_2$  pico aumentou significativamente no grupo SIMI-TF após 6 meses de treinamento físico. Contudo, não foi significativamente alterado no grupo SIMI-Sed após o período de seguimento (Figura 20). Um mês após o evento isquêmico, antes do início da intervenção treinamento físico ou período de seguimento clínico, a capacidade funcional era semelhante entre

os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF. Comportamento semelhante foi observado aos 2 meses de treinamento físico ou de sedentarismo (período correspondente a 3 meses após o evento isquêmico) nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF. Contudo, após 6 meses de treinamento físico, período correspondente a 7 meses após o evento isquêmico, o grupo SIMI-TF apresentou  $VO_2$  pico significativamente maior que o grupo SIMI-Sed (Figura 20).

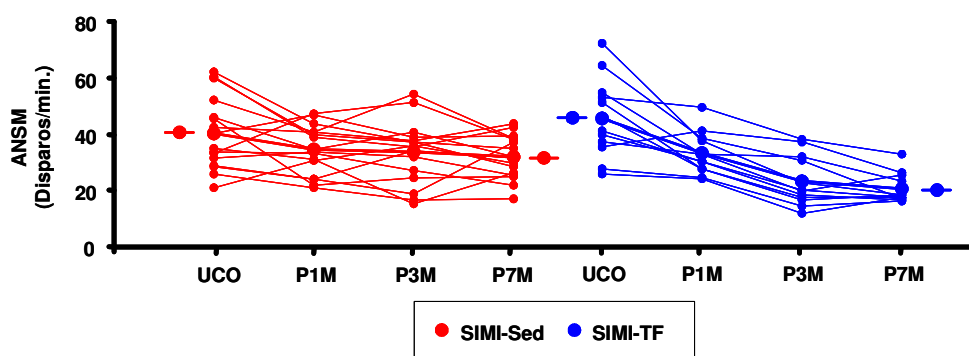


**Figura 20.** Consumo de oxigênio de pico ( $VO_2$  pico) avaliado 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed,  $n=20$ ) e treinado (SIMI-TF,  $n=14$ ). Note que o  $VO_2$  pico foi semelhante entre os grupos 1 mês (pré-intervenção) e 3 meses após o evento isquêmico. Já, aos 7 meses após o evento isquêmico, o  $VO_2$  pico foi significativamente maior no grupo SIMI-TF em relação ao período 1 mês após o evento isquêmico e, significativamente maior em relação ao grupo SIMI-Sed. \* = diferença vs. 1 mês após evento isquêmico,  $P=0,0001$ ; † = diferença vs. grupo SIMI-Sed,  $P=0,0003$ .

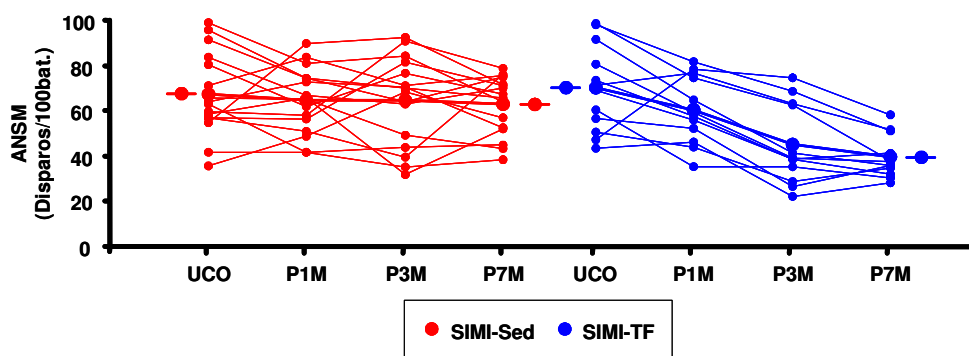
#### 4.3.2 Características neurais e hemodinâmicas basais da fase de internação hospitalar (UCO) até 7 meses após o evento isquêmico

A atividade nervosa simpática muscular basal, tanto em disparos por minuto como em disparos corrigidos pela frequência cardíaca, reduziu

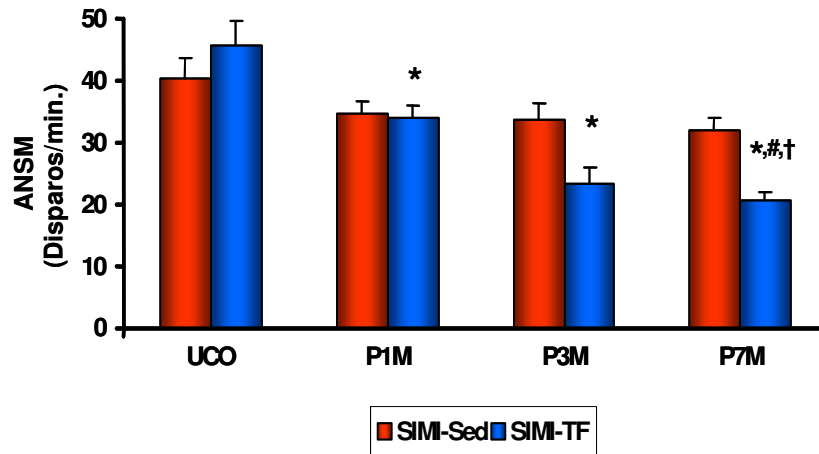
significativamente no grupo SIMI-TF 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em relação a fase de internação hospitalar (UCO) ( Figuras 21, 22, 23 e 24). Além disso, aos 7 meses após o evento isquêmico, o grupo SIMI-TF apresentou níveis basais de atividade nervosa simpática muscular significativamente menores que o grupo SIMI-Sed (Figuras 23 e 24). Nenhuma diferença significativa foi observada no grupo SIMI-Sed 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em relação a fase de internação hospitalar (UCO) (Figuras 21, 22, 23 e24).



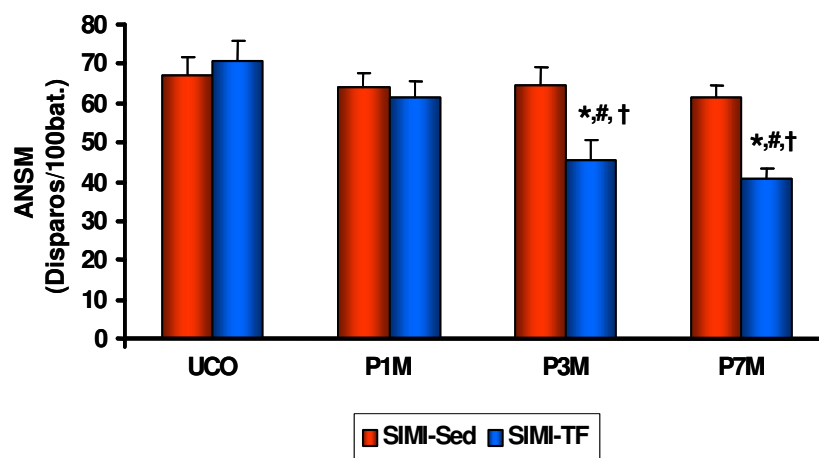
**Figura 21.** Comportamento individual da atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) basal durante a fase de internação hospitalar (UCO), 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14).



**Figura 22.** Comportamento individual da atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) basal durante a fase de internação hospitalar (UCO), 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14).



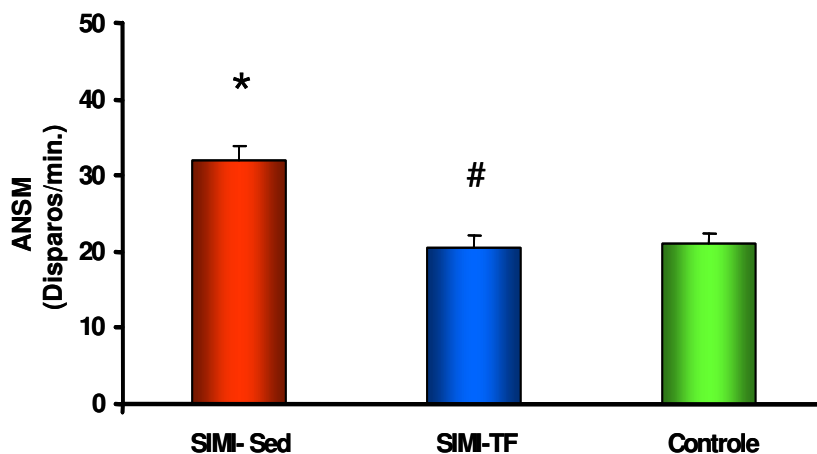
**Figura 23.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) basal, avaliada durante o fase de internação hospitalar (UCO), 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14). Note que somente no grupo SIMI-TF a ANSM reduziu significativamente após 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico. E, aos 7 meses após o evento isquêmico, a ANSM do grupo SIMI-TF era significativamente menor que no grupo SIMI-Sed. Nenhuma alteração significativa foi observada no grupo SIMI-Sed. \*= diferença vs. UCO,  $P < 0,0001$ ; # = diferença vs. 1 mês após evento isquêmico,  $P = 0,01$ ; † = diferença vs. grupo SIMI-Sed,  $P < 0,0001$ .





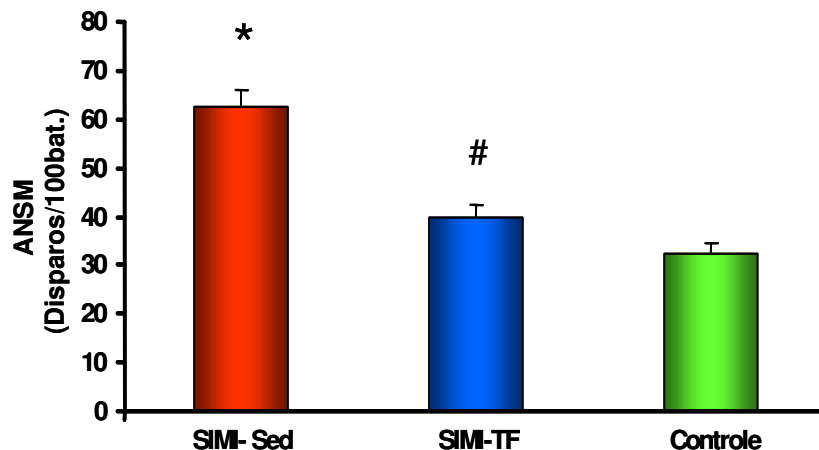
**Figura 24.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) basal, avaliada durante o fase de internação hospitalar (UCO), 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14). Note que somente no grupo SIMI-TF a ANSM reduziu significativamente 3 e 7 meses após o evento isquêmico. E aos 3 e 7 meses após o evento isquêmico, a ANSM do grupo SIMI-TF era significativamente menor que no grupo SIMI-Sed. Nenhuma alteração significativa foi observada no grupo SIMI-Sed. \* = diferença vs. UCO,  $P < 0,0001$ ; # = diferença vs. 1 mês após evento isquêmico,  $P < 0,0001$ ; † = diferença vs. grupo SIMI-Sed,  $P = 0,0094$ .

Análises adicionais da atividade nervosa simpática muscular basal dos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed) e treinado (SIMI-TF) aos 7 meses após o evento isquêmico comparados ao grupo Controle, mostraram que o grupo SIMI-TF apresentava níveis de atividade nervosa simpática muscular basal significativamente menores que o grupo SIMI-Sed e semelhantes ao grupo Controle (Figuras 25 e 26). Já, o grupo SIMI-Sed continuou com os níveis de atividade nervosa simpática muscular basal significativamente maiores que o grupo Controle (Figura 25 e 26).



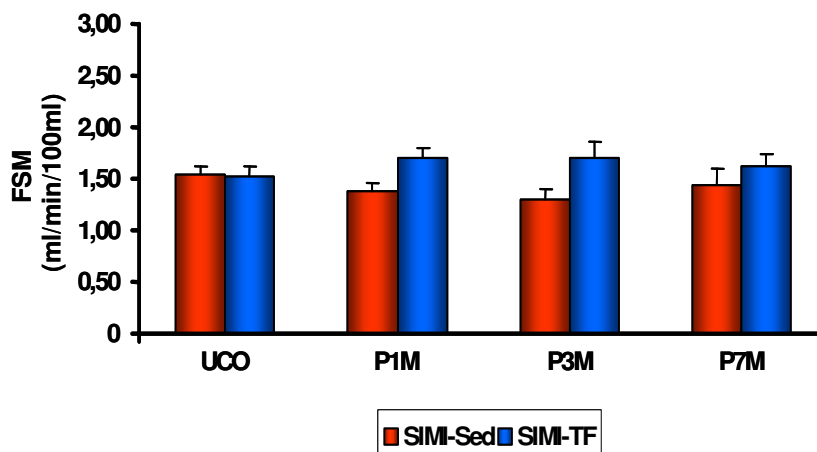
**Figura 25.** Atividade nervosa simpática muscular basal (ANSM, disparos por minuto) 7 meses após o evento isquêmico nos grupos com síndrome

isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) e no grupo Controle (n=13). Note que 7 meses após o evento isquêmico a ANSM foi significativamente menor no grupo SIMI-TF em relação ao grupo SIMI-Sed e semelhante ao grupo Controle. E, o grupo SIMI-Sed continuou com os níveis basais de ANSM significativamente maiores que o grupo Controle. \*= diferença vs. Controle,  $P < 0,0001$ ; # = diferença vs grupo SIMI-Sed,  $p < 0,0001$ ).

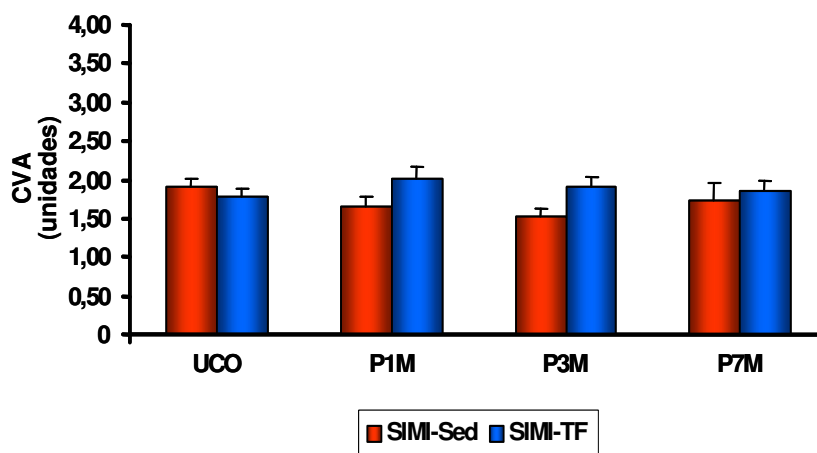


**Figura 26.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca), durante o repouso, avaliada 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed: 6 meses de seguimento, n=20), treinado (SIMI-TF: 6 meses de treinamento físico, n=14) e em sujeitos do grupo Controle (n=13). Note que a ANSM foi significativamente menor no grupo SIMI-TF em relação ao grupo SIMI-Sed (#=  $P=0,0002$ ) e igual ao grupo Controle. O grupo SIMI-Sed apresentou ANSM maior em relação ao grupo Controle. (\*= $P < 0,0003$ ).

O fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular no antebraço basal dos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF não foram significativamente alteradas durante todo o protocolo de estudo (Figuras 27 e 28, respectivamente).



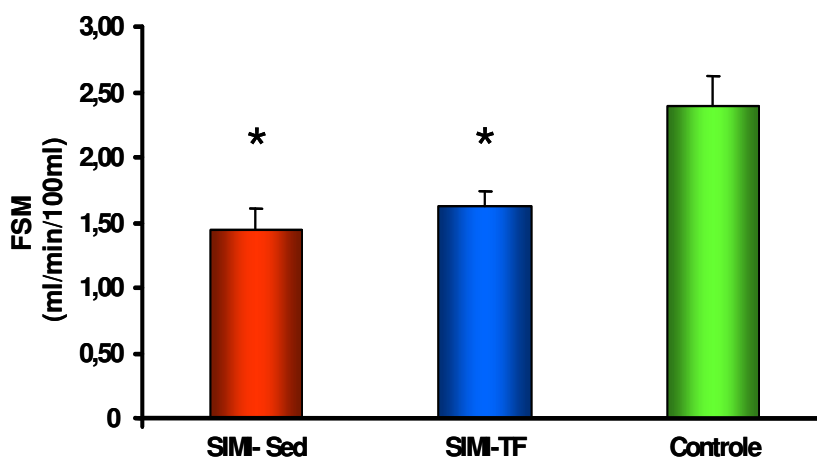
**Figura 27.** Fluxo sanguíneo muscular (FSM) basal durante o fase de internação hospitalar (UCO), 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14). Note que não houve alteração no nível de FSM em ambos os grupos durante todo o protocolo de estudo.



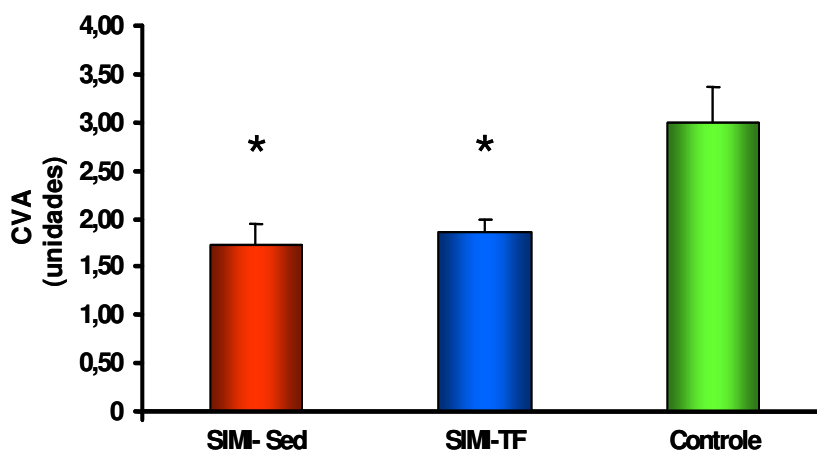
**Figura 28.** Condutância vascular no antebraço (CVA) basal avaliada durante o fase de internação hospitalar (UCO), 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14). Note que não houve alteração no nível de CVA em ambos os grupos durante todo o protocolo de estudo.

Após 7 meses do evento isquêmico, o fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular no antebraço basal dos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF

continuaram significativamente menores em relação ao grupo Controle e semelhantes entre si (Figuras 29 e 30, respectivamente).



**Figura 29.** Fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante o repouso, avaliado 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed: 6 meses de seguimento, n=20), treinado (SIMI-TF: 6 meses de treinamento físico, n=14) e em sujeitos do grupo Controle (n=13). Note que os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF apresentaram níveis de FSM semelhantes entre si e significativamente menores em comparação ao grupo Controle (\*= diferença vs. Controle.  $P=0,0016$ ).



**Figura 30.** Condutância vascular no antebraço (CVA) durante o repouso, avaliada 7 meses após o evento isquêmico em pacientes com síndrome

isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed: 6 meses de seguimento, n=20), treinado (SIMI-TF: 6 meses de treinamento físico, n=14) e em sujeitos do grupo Controle (n=13). Note que os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF apresentaram níveis de CVA semelhantes entre si e significativamente menores em comparação ao grupo Controle (\*= diferença vs. Controle.  $P=0,0025$ ).

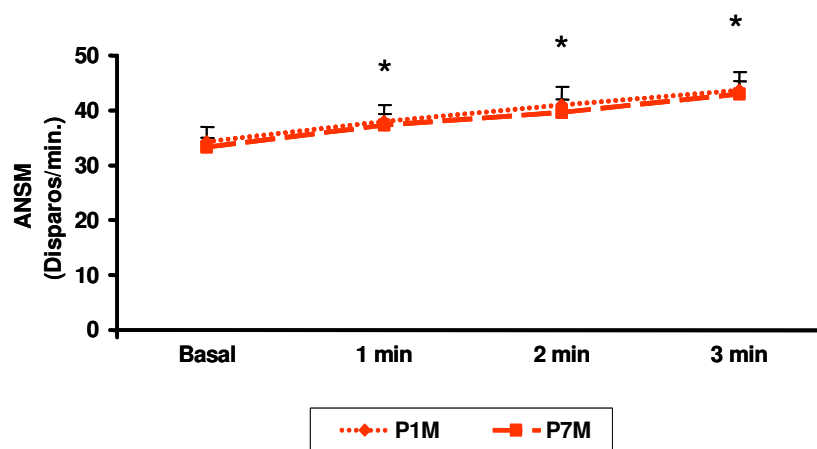
A pressão arterial basal nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF na fase de internação hospitalar (UCO), 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF são apresentadas no Anexo D. Não foi observada diferença significativa na pressão arterial sistólica, média e diastólica entre os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF durante todo o protocolo de estudo.

A frequência cardíaca diminuiu significativamente nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF 1 mês após o evento isquêmico em relação à fase de internação hospitalar (UCO) e permaneceu diminuída durante todo protocolo do estudo. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Anexo D).

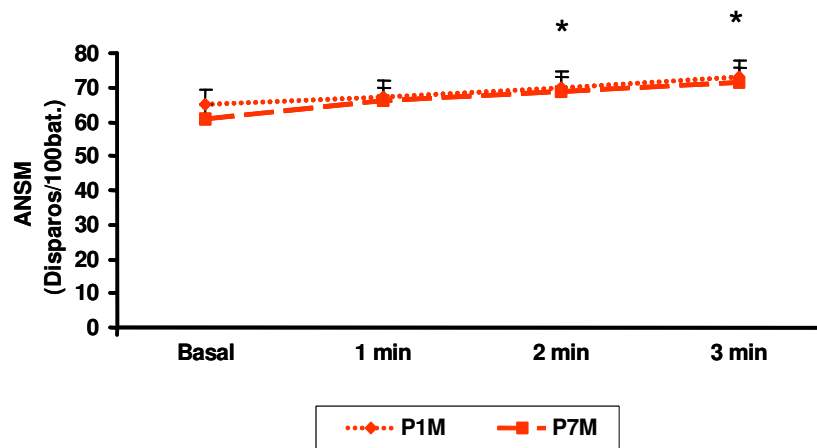
Nos 7 meses após o evento isquêmico, a pressão arterial sistólica, média e diastólica basal nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF foram semelhantes ao grupo Controle (Anexo E). Contudo, a frequência cardíaca foi significativamente diminuída nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF em comparação ao grupo Controle (Anexo E).

### 4.3.3 Controle neurovascular durante o exercício físico 7 meses após o evento isquêmico no grupo SIMI-Sed (pós intervenção seguimento)

Os pacientes do grupo SIMI-Sed apresentaram resposta de atividade nervosa simpática muscular durante o exercício físico, tanto em disparos por minuto como em disparos por 100 batimentos cardíacos, semelhantes entre o período pré-intervenção (1 mês após o evento isquêmico) e 6 meses após o seguimento (7 meses após o evento isquêmico, Figuras 31 e 32, respectivamente). Além disso, os níveis de atividade nervosa simpática muscular durante todo o protocolo experimental foram semelhantes entre os dois períodos analisados.

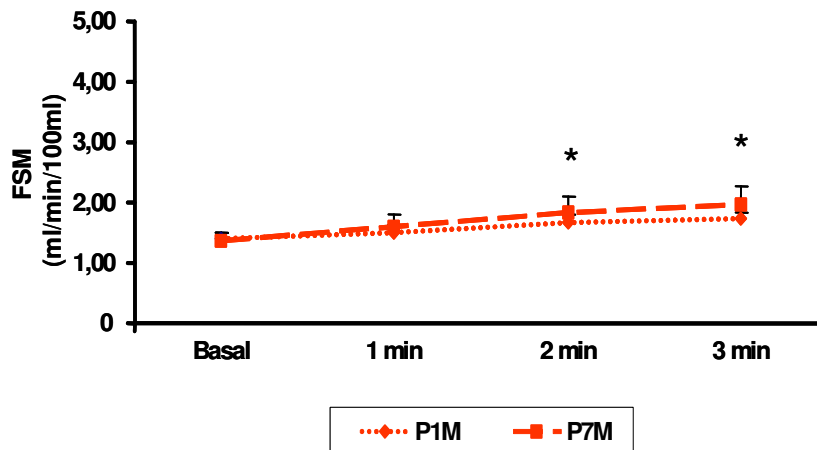


**Figura 31.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20). Note que a ANSM aumentou significativamente e similarmente durante o exercício físico nas duas fases avaliadas. \* = diferença vs. basal, efeito estágio,  $P < 0,0001$ .



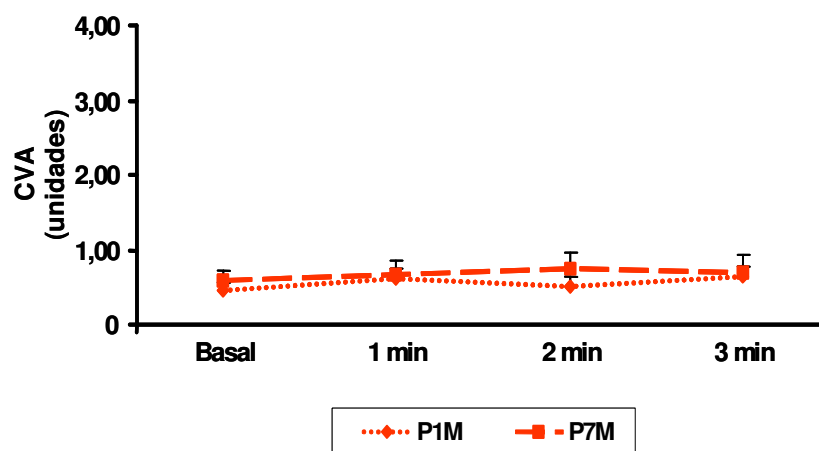
**Figura 32.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20). Note que a ANSM aumentou significativamente e similarmente durante o exercício físico nas duas fases avaliadas. \*= diferença vs. basal, efeito estágio,  $P < 0,0001$ .

O fluxo sanguíneo muscular durante o exercício físico no grupo SIMI-Sed foi semelhante entre o período pré-intervenção (1 mês após o evento isquêmico) e 6 meses após o seguimento (7 meses após o evento isquêmico) como demonstrado na figura 33.



**Figura 33.** Fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20). Note que o FSM aumentou durante o exercício físico nas duas fases avaliadas. Além disso, a resposta de FSM durante o exercício físico foi semelhante no grupo SIMI-Sed 1 e 7 meses após o evento isquêmico. \*= diferença vs. basal, no grupo SIMI-Sed (efeito estágio,  $P < 0,0001$ ).

Não foi observado aumento da condutância vascular do antebraço durante a execução de exercício físico no grupo SIMI-Sed entre o período pré-intervenção (1 mês após o evento isquêmico) e 6 meses após o seguimento (7 meses após o evento isquêmico). E mais, os valores de condutância vascular no antebraço foram semelhantes em ambas as avaliações (Figura 34).



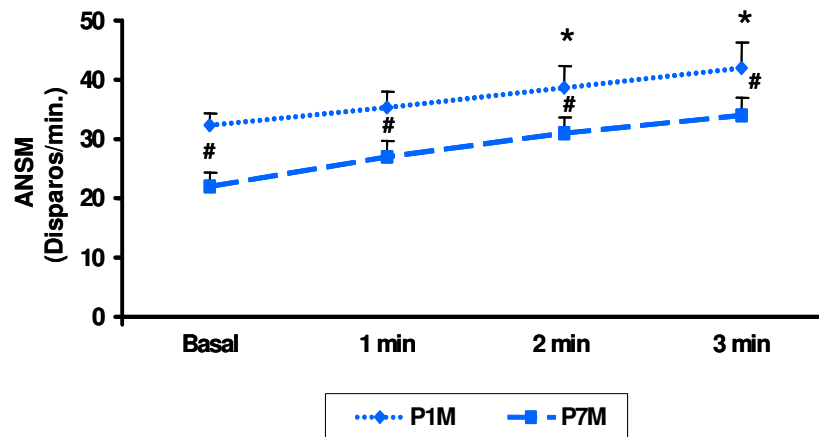
**Figura 34.** Condutância vascular no antebraço (CVA) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20). Note que a CVA não aumentou durante o exercício físico tanto 1 como 7 meses após o evento isquêmico. Além disso, a resposta de CVA durante o exercício físico foi semelhante no grupo SIMI-Sed 1 e 7 meses após o evento isquêmico.



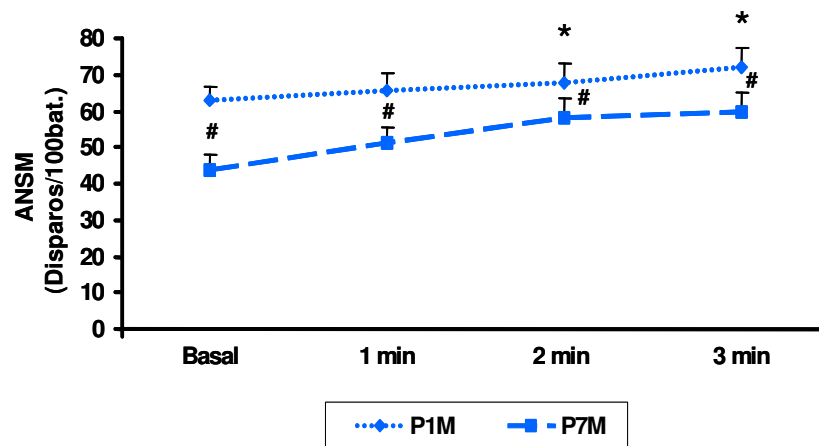
Foi observado durante exercício físico aumento da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, média e diastólica, tanto 1 como 7 meses após do evento isquêmico no grupo SIMI-Sed. Cabe ressaltar que os valores obtidos nas duas fases de avaliação foram semelhantes entre si (Anexo F).

#### **4.3.4 Controle neurovascular durante o exercício físico 7 meses após o evento isquêmico no grupo SIMI-TF (pós intervenção treinamento físico)**

Os pacientes do grupo SIMI-TF apresentaram resposta de atividade nervosa simpática muscular durante o exercício físico tanto em disparos por minuto como em disparos por 100 batimentos cardíacos, semelhantes entre o período pré-intervenção (1 mês após o evento isquêmico) e 6 meses após o treinamento físico (7 meses após o evento isquêmico, Figuras 35 e 36, respectivamente). Contudo, ao contrário do grupo SIMI-Sed, os níveis de atividade nervosa simpática muscular durante o exercício físico após o período de 6 meses de treinamento físico, foram significativamente menores que aqueles observados no período pré intervenção (Figuras 35 e 36, respectivamente).

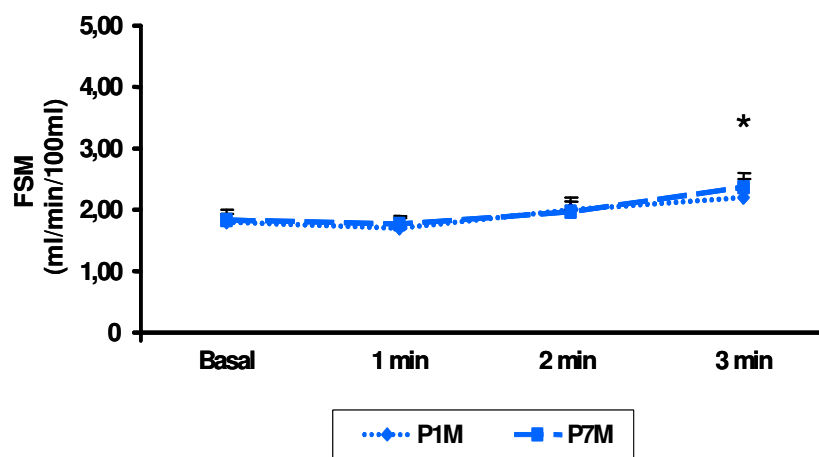


**Figura 35.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) durante exercício físico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável treinado (SIMI-TF, n=14). Note que a ANSM aumentou significativamente durante o exercício físico nas duas fases avaliadas. Contudo, 7 meses após o evento isquêmico, os valores de ANSM foram significativamente menores durante todo protocolo experimental. \*= diferença vs. basal, efeito estágio,  $P < 0,0001$ . # = diferença entre fases,  $P = 0,0349$ .



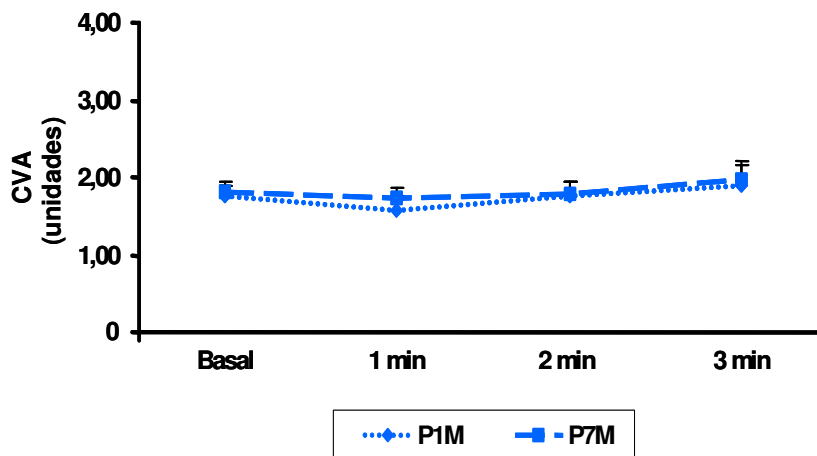
**Figura 36.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) durante exercício físico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável treinado (SIMI-TF, n=14). Note que a ANSM aumentou significativamente durante o exercício físico nas duas fases avaliadas. Contudo, 7 meses após o evento isquêmico, os valores ANSM foram significativamente menores durante todo protocolo experimental. \*= diferença vs. basal, efeito estágio,  $P < 0,0001$ . # = diferença entre fases,  $P = 0,0377$ .

O fluxo sanguíneo muscular durante o exercício físico no grupo SIMI-TF foi semelhante entre o período pré-intervenção (1 mês após o evento isquêmico) e 6 meses após o seguimento (7 meses após o evento isquêmico) (Figura 37).



**Figura 37.** Fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável treinado (SIMI-TF, n=14). Note que o FSM aumentou durante o exercício físico nas duas fases avaliadas. Além disso, os valores de FSM durante o exercício físico foram semelhantes no grupo SIMI-TF 1 e 7 meses após o evento isquêmico. \*= diferença vs. basal, no grupo SIMI-TF (efeito estágio,  $P=0,0008$ ).

A condutância vascular do antebraço não foi alterada durante a execução de exercício físico no grupo SIMI-TF no período pré-intervenção (1 mês após o evento isquêmico) e 6 meses após o seguimento (7 meses após o evento isquêmico). Além disso, os valores de condutância vascular no antebraço foram semelhantes entre 1 e 7 meses após o evento isquêmico (Figura 38).



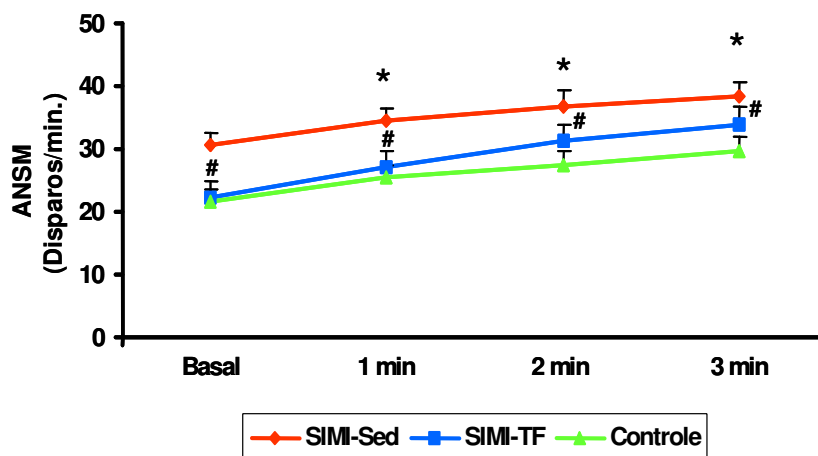
**Figura 38.** Condutância vascular no antebraço (CVA) durante exercício físico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 1 e 7 meses após o evento isquêmico no grupo com síndrome isquêmica miocárdica instável treinado (SIMI-TF, n=14). Note que a CVA não aumentou durante o exercício físico tanto 1 como 7 meses após o evento isquêmico. Além disso, a resposta de CVA durante o exercício físico foi semelhante no grupo SIMI-TF 1 e 7 meses após o evento isquêmico.

Durante o exercício físico a frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, média e diastólica aumentou, tanto 1 como 7 meses após do evento isquêmico no grupo SIMI-TF. Os valores obtidos nas duas fases de avaliação foram semelhantes entre si (Anexo G).

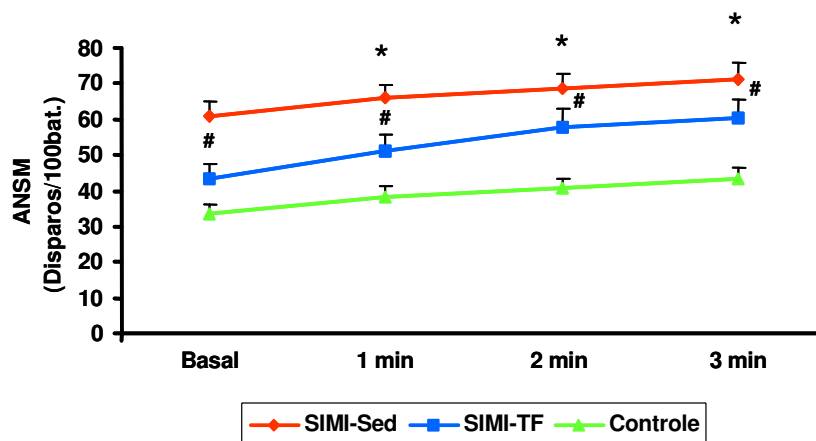
#### 4.3.5 Controle neurovascular durante exercício físico pós 7 meses do evento isquêmico (pós intervenção)

A atividade nervosa simpática muscular, tanto em disparos por minuto como em disparos por 100 batimentos cardíacos, aumentou significativamente durante o exercício físico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em todos os grupos. Após o período de treinamento físico, a atividade nervosa simpática muscular em disparos

por minuto durante o exercício no grupo SIMI-TF foi semelhante ao grupo Controle mas ainda permaneceu semelhante ao grupo SIMI-Sed (Figuras 39). Porém, quando a atividade nervosa simpática muscular foi corrigida pela frequência cardíaca e analisada em disparos por 100 batimentos, o nível de atividade nervosa simpática muscular durante o exercício foi semelhante ao grupo Controle e significativamente menor que o grupo SIMI-Sed (Figura 40).



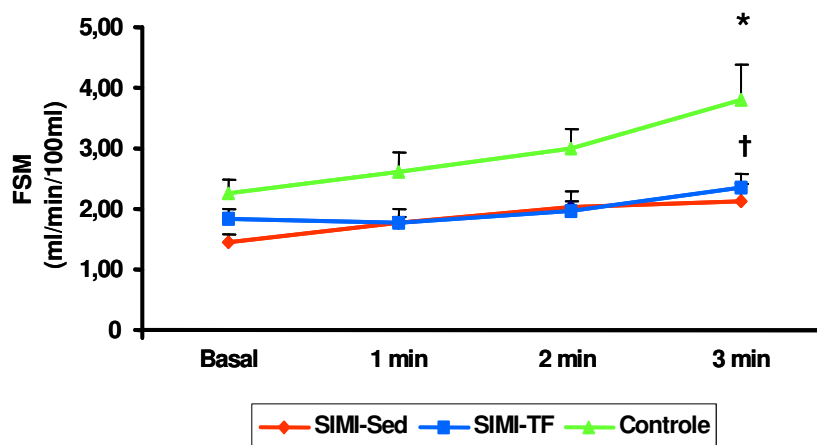
**Figura 39.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) durante o exercício físico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 7 meses após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) e no grupo Controle (n=13). Note que a ANSM aumentou significativamente durante o exercício físico em todos os grupos e que o grupo SIMI-TF apresentou níveis de ANSM e semelhantes ao grupo Controle durante todo protocolo experimental \*= diferença vs. basal, nos grupos (efeito estágio,  $P < 0,0001$ ); # = diferença entre o grupo SIMI-Sed vs. grupo Controle (efeito grupo,  $P < 0,0105$ ).



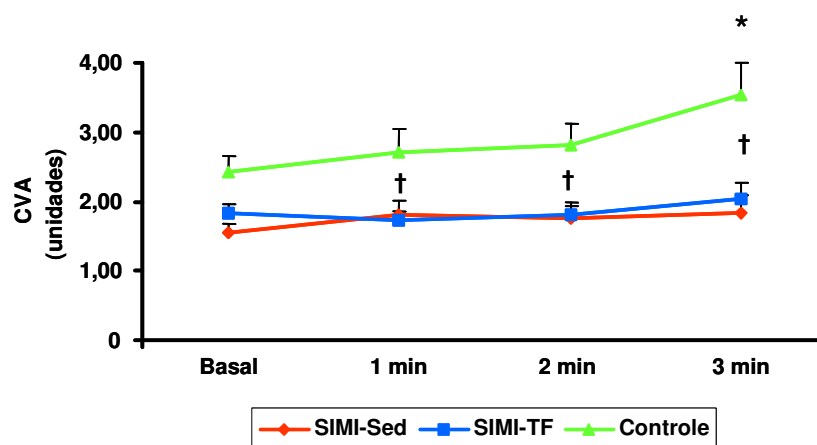
**Figura 40.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) durante o exercício físico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 7 meses após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) e no grupo Controle (n=13). Note que a ANSM aumentou significativamente durante o exercício físico em todos os grupos e que o grupo SIMI-TF apresentou níveis de ANSM significativamente menores que no grupo SIMI-Sed e semelhantes ao grupo Controle durante todo protocolo experimental \*= diferença vs. basal, nos grupos (efeito estágio,  $P < 0,0001$ ); # = diferença entre os grupos SIMI-TF e grupo Controle vs. SIMI-Sed (efeito grupo,  $P < 0,0001$ ).

Não foi observado aumento do fluxo sanguíneo muscular e da condutância vascular no antebraço durante o exercício físico após 7 meses do evento isquêmico, tanto no grupo SIMI-Sed como no grupo SIMI-TF. Como esperado, o grupo Controle apresentou vasodilatação durante o exercício físico.

Os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF apresentaram valores de fluxo sanguíneo muscular e de condutância vascular no antebraço similares entre si e reduzidos em relação ao grupo Controle durante o exercício físico (Figuras 41 e 42, respectivamente).



**Figura 41.** Fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 7 meses após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) e no grupo Controle (n=13). Note que o FSM não aumentou nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF durante o exercício físico, enquanto que o grupo Controle apresentou aumento significativo em relação ao basal. Além disso, os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF apresentaram FSM reduzido no 3 minuto de exercício físico em relação ao grupo Controle \*= diferença vs. basal, no grupo Controle (interação,  $P < 0,0001$ ), †= diferença entre os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF vs. grupo Controle (interação,  $P = 0,0048$ ).



**Figura 42.** Condutância vascular no antebraço (CVA) durante exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima 7 meses após o evento isquêmico nos grupos com síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário (SIMI-Sed, n=20) e treinado (SIMI-TF, n=14) e no grupo Controle (n=13). Note que a CVA não aumentou nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF durante o exercício físico, enquanto que no grupo Controle apresentou aumento significativo em relação ao basal. Além disso, os grupos SIMI-Sed e SIMI-

TF apresentaram CVA reduzida durante o exercício físico em relação ao grupo Controle \*= diferença vs. basal, no grupo (interação,  $P < 0,0008$ ), †= diferença entre os grupos SIMI-Sed e SIMI-TF vs. grupo Controle (interação,  $P = 0,0001$ ).

A resposta da pressão arterial e da frequência cardíaca durante o exercício físico nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF 7 meses após o evento isquêmico e no grupo Controle estão apresentadas no Anexo H. A pressão arterial sistólica, média e diastólica, aumentou significativamente e similarmente durante o exercício físico nos três grupos.

A frequência cardíaca aumentou significativamente durante o exercício físico nos três grupos. Contudo, os níveis de frequência cardíaca foram significativamente menores nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF em relação ao grupo Controle, durante todo protocolo experimental (Anexo H).

Nossos resultados podem ser sumarizados no quadro abaixo (Quadro 1).



**Quadro 1:** Sumário dos resultados alcançados na comparação entre os grupos SIMI e Controle pré intervenção e, entre os grupos SIMI-TF e Controle após o período de treinamento físico no basal e durante o exercício físico.

**Pré intervenção: Grupo SIMI em relação ao grupo Controle**

		ANSM	FSM	CVA	PAM	FC
UCO	Basal	↑	↓	↓	➡	➡
P1M	Basal	↑	↓	↓	➡	↓
	Exercício	↑	↓	↓	➡	↓

**Após treinamento físico: Grupo SIMI-TF em relação ao grupo Controle**

		ANSM	FSM	CVA	PAM	FC
P7M	Basal	➡	↓	↓	➡	↓
	Exercício	➡	↓	↓	➡	↓

SIMI=síndrome isquêmica miocárdica instável; SIMI-TF= síndrome isquêmica miocárdica instável treinado; UCO=internação na unidade coronariana; P1M= 1 mês após o evento isquêmico; P7M= 7 meses após o evento isquêmico; ANSM=atividade nervosa simpática muscular; FSM=fluxo sanguíneo muscular; CVA=condutância vascular no antebraço; PAM=pressão arterial média; FC=frequência cardíaca. Nenhuma alteração foi observada no grupo SIMI-Sed ao longo do período de seguimento de estudo. ↓= diminuído(a); ↑= aumentado(a) e ➡ = semelhante.

## 5 DISCUSSÃO

O principal resultado do presente estudo é o fato de que o treinamento físico aeróbio normaliza a atividade nervosa simpática muscular em repouso, a qual estava exacerbada nos pacientes com SIMI. Essa redução da atividade nervosa simpática muscular em repouso no grupo SIMI-TF foi tão expressiva a ponto de igualar seus níveis aos dos sujeitos saudáveis. Até onde temos conhecimento, esse é o primeiro estudo que demonstrou normalização da atividade nervosa simpática muscular em pacientes com SIMI após longo período de treinamento físico. Por outro lado, observamos que, os pacientes com SIMI que permaneceram sedentários pelo mesmo período de acompanhamento mantiveram o estado de hiperatividade nervosa simpática muscular, não só na fase de internação hospitalar, mas também mesmo aos 7 meses após o evento isquêmico. Esses resultados têm grande importância clínica, visto que, a hiperativação nervosa simpática muscular está associada a um pior prognóstico em pacientes com doença cardiovascular<sup>17</sup>.

Além disso, outro importante achado deste estudo é que o treinamento físico, além de normalizar a atividade nervosa simpática muscular em repouso, também normaliza seus níveis durante a execução de uma manobra fisiológica como o exercício físico.

Embora, não tenha sido escopo desse trabalho estudar os mecanismos envolvidos nessa adaptação autonômica provocada pelo

treinamento físico nos pacientes com SIMI, algumas hipóteses podem ser levantadas. Um possível mecanismo que poderia explicar a diminuição da atividade nervosa simpática muscular basal após o treinamento físico nos pacientes com SIMI é uma possível melhora na sensibilidade barorreflexa arterial, conforme descrita anteriormente no paciente com infarto do miocárdio<sup>36</sup> e em pacientes hipertensos<sup>12</sup>. O barorreflexo arterial é considerado um inibidor tônico da atividade nervosa simpática, pois quando estimulado por aumento de pressão arterial, os barorreceptores que estão localizados no arco aórtico e seio carotídeo, enviam projeções ao núcleo do trato solitário. Este projeta a informação estimulando o bulbo ventrolateral caudal que, por sua vez, inibe o bulbo ventrolateral rostral, desencadeando, então, uma resposta inibitória da atividade simpática. Por outro lado, se os barorreceptores não forem estimulados o bulbo ventrolateral rostral deixa de ser inibido, liberando assim, estímulo constante da atividade simpática<sup>49</sup>. Assim, a função deprimida desse reflexo culmina com aumento da atividade eferente simpática<sup>11</sup>.

Desta forma, é possível, portanto, que um aumento da sensibilidade barorreflexa arterial tenha ocorrido nos nossos pacientes após o treinamento físico. Estudo realizado por La Rovere et al.<sup>36</sup> demonstrou que o treinamento físico de 4 semanas em pacientes após 28 dias do primeiro infarto agudo do miocárdio, aumentou em 26% a sensibilidade barorreflexa arterial avaliada por meio de infusão de fenilefrina, um agonista alfa adrenérgico.

Outro mecanismo que poderia explicar a redução da atividade nervosa simpática muscular após período de treinamento físico é uma

possível melhora no controle barorreflexo cardiopulmonar vagal. Sabe-se que, após infarto do miocárdio há disfunção dos receptores aferentes vagais cardíacos<sup>50</sup> que, sabidamente, são inibidores a atividade eferente simpática<sup>51, 52</sup>.

A disfunção dos receptores aferentes vagais foi demonstrado em ratos com insuficiência cardíaca devido ao infarto do miocárdio<sup>53</sup>. Nesse estudo, os autores observaram aumento na expressão da proteína Fos, mais especificamente, a Fra-like que determina aumento na atividade neuronal no núcleo paraventricular, sugerindo, portanto, que o núcleo paraventricular estaria mais ativado nas projeções vasopressinérgicas respondendo, então, com aumento da atividade nervosa simpática<sup>53</sup>. Uma contraprova para essa hipótese foi a realização de vagotomia em ratos com insuficiência cardíaca<sup>53</sup>. A interrupção dos estímulos provenientes dos receptores cardiopulmonares promovia grande diminuição da atividade do núcleo paraventricular observada pela marcação da proteína<sup>53</sup>. Portanto, é possível imaginar que o treinamento físico possa melhorar o funcionamento do controle barorreflexo cardiopulmonar vagal que, por sua vez, poderia potencializar a inibição da atividade eferente simpática. Nesse sentido, foi demonstrado por Pliquet et al.<sup>54</sup> o aumento da sensibilidade barorreflexa cardiopulmonar com concomitante redução da atividade nervosa simpática renal após treinamento físico em coelhos com insuficiência cardíaca.

Não podemos descartar a influência do sistema nervoso central no controle eferente simpático. Nesse sentido, além da comprovação do aumento de atividade neuronal na região paraventricular<sup>54</sup>, estudo

experimental em coelhos demonstrou que após período de treinamento físico houve uma diminuição da expressão de receptores de angiotensina I e II (AT1) no núcleo paraventricular no hipotálamo, e na medula ventrolateral rostral e núcleo do trato solitário, no bulbo<sup>55</sup>.

Os mecanismos de diminuição da atividade nervosa simpática muscular em repouso poderiam, também, explicar a menor atividade nervosa simpática muscular observada durante o exercício físico após período de treinamento físico. Contudo, outros mecanismos reflexos parecem ser mais importantes durante o exercício físico. Entre eles está o funcionamento adequado do comando central, do mecanorreflexo e do metaborreflexo muscular. Os mecanorreceptores são receptores sensíveis a deformações mecânicas e estão localizados nos tendões e fusos musculares<sup>20, 22</sup>. Os metaborreceptores são sensíveis a estímulos químicos como H<sup>+</sup> e estão localizados em toda musculatura esquelética<sup>20, 22</sup>. Durante o exercício físico, esses receptores são ativados e enviam projeções para centros superiores de regulação cardiovascular como o núcleo do trato solitário e núcleo paraventricular que respondem com aumento da atividade nervosa simpática.

Nossos resultados demonstraram respostas semelhantes de aumento da atividade nervosa simpática muscular (delta) entre os pacientes com SIMI (sedentários ou treinados) e o grupo Controle, embora seus níveis absolutos fossem maiores nos pacientes. A resposta de atividade nervosa simpática muscular semelhante entre esses grupos poderia ser explicada por dois fatores: ou os pacientes com SIMI apresentam controle mecanorreflexo e

metaborreflexo preservados, ou a medicação utilizada pelos pacientes poderia estar restringindo uma resposta exagerada da atividade nervosa simpática muscular durante o exercício. Entretanto, em estudo experimental em ratos infartados que evoluíram para a insuficiência cardíaca foi observado hipersensibilidade dos mecanorreceptores e sensibilidade deprimida dos metaborreceptores<sup>56</sup>. Contudo, esse aspecto necessita ser documentado em pacientes com SIMI. Em nossa experiência, observamos que pacientes hipertensos que tinham hiperativação simpática durante o exercício apresentavam sensibilidade metaborreflexa diminuída<sup>23</sup>. E que, o treinamento físico normalizava os níveis de atividade nervosa simpática muscular durante o exercício e a sensibilidade metaborreflexa era restaurada nesses pacientes<sup>57</sup>. É possível que nos nossos pacientes com SIMI, comportamento semelhante possa estar ocorrendo. De fato, alguns resultados preliminares mostram que a sensibilidade metaborreflexa muscular, que modula a resposta da atividade nervosa simpática muscular durante o exercício físico, está diminuída nesses pacientes e o treinamento físico parece aumentar essa resposta (dados preliminares não publicados).

Outro achado intrigante do nosso estudo foi relacionado a vasodilatação durante o exercício físico. Nossos resultados não demonstraram aumento da resposta vasodilatadora durante exercício físico após o treinamento físico nos pacientes com SIMI.

Como foi observada redução da atividade nervosa simpática muscular em repouso e durante o exercício físico, o que tem impacto direto na resistência vascular periférica, poder-se-ia esperar um aumento da resposta

vasodilatadora muscular nos nossos pacientes. Em estudo realizado no nosso laboratório, pacientes com insuficiência cardíaca apresentaram aumento do fluxo sanguíneo muscular basal após 4 meses de treinamento físico<sup>15</sup>. Ainda, sabe-se que a resposta vasodilatadora muscular durante o exercício é aumentada após bloqueio intra-arterial dos receptores alfa-adrenérgicos em pacientes com insuficiência cardíaca, mostrando uma clara influência da atividade nervosa simpática na vasodilatação muscular provocada pelo exercício<sup>24</sup>. Contudo, nos nossos dados, parece que a atividade nervosa simpática muscular tem papel relativo na resposta vasodilatadora durante o exercício físico. No presente estudo, observamos redução da atividade nervosa simpática muscular após o treinamento físico, porém a condutância vascular no antebraço permaneceu deprimida durante o exercício.

Corroborando com nossos resultados, estudo realizado com pacientes após infarto agudo do miocárdio demonstrou que o treinamento físico aeróbico realizado 5 vezes por semana durante 3 semanas não aumentou a vasodilatação fluxo mediada induzida por hiperemia reativa<sup>58</sup>.

No entanto, ao contrário do que observamos no presente estudo, alguns investigadores têm observado melhora na resposta vasodilatadora após o treinamento físico em pacientes com doença arterial coronariana. Estudo realizado por Hambrecht et al.<sup>40</sup> demonstrou diminuição da vasoconstrição reflexa induzida por infusão intracoronária de acetilcolina após o treinamento físico em pacientes com doença arterial coronariana. Ainda, Adams et al.<sup>59</sup> demonstraram redução do complexo enzimático

NADPH oxidase, um marcador do estresse oxidativo, e melhora da função endotelial após o treinamento físico.

Uma possível e interessante explicação para os resultados conflitantes observados é o uso de betabloqueadores pelos pacientes. Em nossa amostra, dos 63 pacientes que foram incluídos no estudo, 27 pacientes faziam uso do betabloqueador propranolol e 24 pacientes utilizavam o atenolol. Sabidamente, o propranolol é bloqueador beta-adrenérgico não seletivo, ou seja, ele bloqueia tanto receptores beta-adrenérgicos do tipo 1 presentes no coração, quanto receptores beta-adrenérgicos do tipo 2 presentes nos vasos sanguíneos. Por outro lado, o betobloqueador atenolol é um bloqueador beta-adrenérgico seletivo, ou seja, ele bloqueia apenas receptores beta-adrenérgicos do tipo 1 presente no coração. Porém, existem fortes evidências que dependendo da dosagem utilizada, ele pode bloquear, também, os receptores beta-adrenérgicos do tipo 2<sup>60</sup>, os quais tem um papel crucial na regulação da vasodilatação durante o exercício. Em nosso estudo, os pacientes faziam uso de uma dosagem média de atenolol de 63±8 mg por dia e a resposta vasodilatadora foi semelhante entre os pacientes que faziam uso de propranolol e atenolol (dados não apresentados).

Desse modo, um possível bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos do tipo 2 poderia estar restringindo a melhora do fluxo sanguíneo muscular após o treinamento físico nos nossos pacientes. Curiosamente, estudo realizado por Motohiro et al.<sup>58</sup> em que, os autores não verificaram melhora na resposta vasodilatadora durante hiperemia reativa após treinamento



físico, 86% dos pacientes envolvidos na amostra faziam uso de betabloqueador. E, no estudo realizado por Hambrecht et al.<sup>40</sup> em que o treinamento físico promoveu melhora na resposta vasodilatadora coronariana, a medicação utilizada de rotina foi descontinuada 24 horas antes das avaliações.

Outra possibilidade para explicar o não aumento do fluxo sanguíneo muscular durante o exercício após o treinamento físico nos nossos pacientes é o uso de estatinas. O uso de estatina tem sido associado a melhora na função endotelial em pacientes com doença cardiovascular<sup>61, 62</sup>. Contudo, alguns estudos têm documentado que esse efeito do medicamento nem sempre parece ser observado<sup>63, 64</sup>. Estudo recente realizado por Day et al.<sup>64</sup>, avaliando a vasodilatação fluxo mediada induzida por hiperemia reativa e a presença de disfunção mitocondrial em 119 pacientes com doença arterial coronariana estável<sup>64</sup>, mostrou que os pacientes que faziam uso de sinvastatina apresentaram vasodilatação fluxo mediada reduzida em relação aos pacientes que não faziam uso desse medicamento. Além disso, os autores observaram que os pacientes que apresentaram reduzida vasodilatação eram os pacientes que faziam uso de doses mais elevadas de sinvastatina, aproximadamente 23,5 mg por dia, e apresentavam disfunção mitocondrial. Desse modo, os autores sugerem que a disfunção mitocondrial associada com o uso de doses elevadas de estatinas pode contribuir para disfunção endotelial em pacientes com doença arterial coronariana<sup>64</sup>. No presente estudo, 98% dos nossos pacientes faziam uso de estatinas, em especial a sinvastatina (62%), a qual foi mantida durante todo protocolo

experimental. Além disso, a dosagem média de estatina utilizada por nossos pacientes foi de 36,5 mg por dia, acima dos valores citados no estudo anterior. Sendo assim, é possível imaginar que o uso contínuo de altas doses de estatinas, em especial a sinvastatina, poderia limitar a melhora na função endotelial e na vasodilatação muscular desencadeada pelo exercício após um período de treinamento físico. Contudo, essa hipótese ainda necessita ser investigada.

### **5.1 Implicação clínica**

Sabe-se que a maioria das mortes súbitas após o infarto agudo do miocárdio é causada, na maioria dos casos, por arritmias cardíacas complexas<sup>65</sup>. É possível que a hiperatividade simpática observada nesses pacientes possa fortemente contribuir para esse quadro<sup>9</sup>. Os resultados obtidos no presente estudo demonstram que o exercício físico regular normalizou os níveis de atividade nervosa simpática muscular tanto em repouso, como durante uma manobra fisiológica. Esse cenário nos faz pensar que é possível que o treinamento físico tenha, também, um papel importante no prognóstico dos pacientes com SIMI.

### **5.2 Limitações do estudo**

Algumas possíveis limitações podem ser elencadas no presente estudo.

O peso e o índice de massa corporal foram significativamente maiores no grupo SIMI durante a fase de internação hospitalar em comparação ao

grupo Controle, o que poderia resultar no aumento da atividade nervosa simpática muscular observada nos pacientes com SIMI. Contudo, não acreditamos que a diferença encontrada entre o peso e o índice de massa corporal entre o grupo SIMI e grupo controle possa ser o ponto fundamental para a hiperatividade nervosa simpática do grupo SIMI, visto que, um mês após o evento isquêmico os grupos SIMI-TF, SIMI-Sed e grupo Controle estão pareados por idade, sexo, peso e índice de massa corporal e mesmo assim ambos os grupos com SIMI apresentam níveis aumentados de atividade nervosa simpática muscular em relação ao grupo controle.

Outro aspecto a ser comentado é que observamos perda de 29 pacientes durante o seguimento do estudo. Essa perda ocorreu em sua maioria por questões particulares, tais como: mudança de cidade ou Estado, volta ao trabalho ou mesmo por intercorrências ou reinternações, que impossibilitaram a continuidade do protocolo experimental. Apesar de se tratar de um estudo com longo período de intervenção (7 meses) em que o grupo submetido ao protocolo de treinamento físico tinha que comparecer 3 vezes por semana na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor - HC-FMUSP para as sessões de exercício físico, o número elevado de desligamentos pode ser considerado uma limitação do estudo.

## 6 CONCLUSÕES

1. O treinamento físico realizado durante 6 meses, normalizou a atividade nervosa simpática muscular basal em pacientes com SIMI.
2. Os pacientes com SIMI apresentaram hiperatividade nervosa simpática muscular basal e reduzido fluxo sanguíneo muscular basal durante a fase de internação hospitalar.
3. O controle neurovascular da atividade nervosa simpática muscular e do fluxo sanguíneo muscular estava diminuído no basal e durante o exercício um mês após o evento isquêmico nos pacientes com SIMI.
4. O treinamento físico realizado durante 6 meses, não aumentou o fluxo sanguíneo muscular basal em pacientes com SIMI.
5. O treinamento físico realizado durante 6 meses, diminuiu a atividade nervosa simpática durante exercício físico. Porém, não modificou a resposta vasodilatadora muscular nos pacientes com SIMI.

Os resultados alcançados no presente estudo fortemente evidenciam que o treinamento físico é uma importante conduta não farmacológica que deve ser adotada no tratamento das SIMI, com prováveis implicações prognósticas a longo prazo.

## 7 ANEXOS

**ANEXO A** Pressão arterial, frequência cardíaca basal e fração de ejeção do ventrículo esquerdo nos grupos SIMI na fase de internação hospitalar e no grupo Controle

Variável	SIMI – UCO (N=63)	Controle (N=13)	<i>P</i>
<b>PAS</b> (mmHg)	120±3	125±3	0,4057
<b>PAM</b> (mmHg)	84±2	83±3	0,7643
<b>PAD</b> (mmHg)	67±2	65±4	0,6812
<b>FC</b> (bpm)	63±1	64±2	0,5752
<b>FEVE</b> (%)	58±1	-	-

SIMI=síndrome isquêmica miocárdica instável; UCO=internação na unidade coronariana; PAS=pressão arterial sistólica; PAM=pressão arterial média; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

**ANEXO B** Pressão arterial e frequência cardíaca basal nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF 1 mês após o evento isquêmico e no grupo Controle

<b>Variável</b>	<b>SIMI-Sed (N=26)</b>	<b>SIMI-TF (N=25)</b>	<b>Controle (N=13)</b>
<b>PAS</b> (mmHg)	125±3	129±3	125±3
<b>PAM</b> (mmHg)	87±2	91±4	83±3
<b>PAD</b> (mmHg)	67±2	69±3	65±4
<b>FC</b> (bpm)	56±2*	55±2*	64±2

SIMI-Sed=síndrome isquêmica miocárdica instável sedentário; SIMI-TF=síndrome isquêmica miocárdica instável treinado; PAS= pressão arterial sistólica; PAM= pressão arterial média; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca. \*= diferença vs Controle, P=0,0012.

**ANEXO C** Respostas da pressão arterial e frequência cardíaca durante exercício isométrico a 30% da contração voluntária máxima nos grupos SIMI-Sed (n=26) e SIMI-TF (n=25) 1 mês após o evento isquêmico e no grupo Controle (n=13)

Variável	Grupo	Basal	1 minuto	2 minutos	3 minutos
<b>PAS</b> (mmHg)	SIMI-Sed	145±3	149±3*	158±3*	164±3*
	SIMI – TF	151±4	155±4*	162±4*	168±3*
	Controle	144±3	149±4*	156±5*	158±5*
<b>PAM</b> (mmHg)	SIMI-Sed	97±2	105±2*	110±2*	117±4*
	SIMI – TF	99±3	110±3*	113±3*	120±4*
	Controle	95±3	98±3*	106±3*	107±4*
<b>PAD</b> (mmHg)	SIMI-Sed	76±2	83±2*	89±2*	96±3*
	SIMI – TF	80±2	85±2*	91±3*	96±3*
	Controle	78±3	82±3*	89±4*	87±4*
<b>FC</b> (bpm)	SIMI-Sed	55±1 †	58±2*†	60±2*†	61±2 *†
	SIMI – TF	54±1 †	56±1*†	59±2*†	60±2 *†
	Controle	64±1	67±3*	70±2*	69±2*

SIMI-Sed=Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável sedentário; SIMI-TF=Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável treinado; PAS= pressão arterial sistólica; PAM= pressão arterial média; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca. \*= diferença vs basal, dentro do grupo, p<0,0001; †=diferença vs Controle, p=0,0004.

**ANEXO D** Pressão arterial e frequência cardíaca basal nos grupos SIMI-Sed (n=20) e SIMI-TF (n=14) na fase de internação hospitalar (UCO), 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico

Variável	Grupo	UCO	P1M	P3M	P7M
<b>PAS</b> (mmHg)	SIMI-Sed	115±5	124±4	125±4	122±4
	SIMI – TF	124±4	127±4	127±4	132±5
<b>PAM</b> (mmHg)	SIMI-Sed	82±3	85±3	87±3	85±3
	SIMI – TF	87±4	85±3	91±3	89±3
<b>PAD</b> (mmHg)	SIMI-Sed	64±4	66±2	68±2	66±3
	SIMI – TF	69±2	66±2	71±2	70±3
<b>FC</b> (bpm)	SIMI-Sed	60±2	55±2*	53±1*	53±2*
	SIMI – TF	64±2	54±2*	53±3*	52±2*

SIMI-Sed=Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável sedentário; SIMI-TF=Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável treinado; UCO =Internação na Unidade Coronariana; PAS= pressão arterial sistólica; PAM= pressão arterial média; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca. \*=diferença vs UCO, p<0,0001.



**ANEXO E** Pressão arterial e frequência cardíaca basal nos grupos SIMI-Sed e SIMI-TF 7 meses após o evento isquêmico e no grupo Controle

<b>Variável</b>	<b>SIMI – Sed (N=20)</b>	<b>SIMI – TF (N=14)</b>	<b>Controle (N=13)</b>
<b>PAS</b> (mmHg)	122±4	132±5	125±3
<b>PAM</b> (mmHg)	85±3	89±3	83±3
<b>PAD</b> (mmHg)	66±3	70±3	65±4
<b>FC</b> (bpm)	53±2*	52±2*	64±2

SIMI-Sed=Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável sedentário; SIMI-TF=Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável treinado; PAS= pressão arterial sistólica; PAM= pressão arterial média; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca. \* vs Controle, p=0,0002.

**ANEXO F** Respostas da pressão arterial e frequência cardíaca durante exercício isométrico a 30% da contração voluntária máxima no grupo SIMI-Sed (n=20) 1 e 7 meses após o evento isquêmico

Variável	Período	Basal	1 minuto	2 minutos	3 minutos
<b>PAS</b> (mmHg)	P1M	142±4	146±3	155±3*	162±4*
	P7M	143±4	148±4	156±4*	161±4*
<b>PAM</b> (mmHg)	P1M	95±2	103±3*	110±3*	114±5*
	P7M	95±3	99±4*	106±4*	112±4*
<b>PAD</b> (mmHg)	P1M	74±2	81±2*	88±2*	93±3*
	P7M	75±3	81±2*	89±3*	90±3*
<b>FC</b> (bpm)	P1M	54±2	57±2*	60±2*	62±2*
	P7M	53±2	55±2*	56±2*	57±2*

PAS= pressão arterial sistólica; PAM= pressão arterial média; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca. \*= diferença vs basal, dentro do grupo, p<0,0001.

**ANEXO G** Respostas da pressão arterial e frequência cardíaca durante exercício isométrico a 30% da contração voluntária máxima no grupo SIMI-TF (n=14) 1 e 7 meses após o evento isquêmico

Variável	Período	Basal	1 minuto	2 minutos	3 minutos
<b>PAS</b> (mmHg)	P1M	156±6	160±6	167±7*	171±6*
	P7M	144±7	147±7	155±8*	164±7*
<b>PAM</b> (mmHg)	P1M	100±3	110±5	117±6*	122±6*
	P7M	102±3	105±4	112±5*	117±5*
<b>PAD</b> (mmHg)	P1M	81±3	87±4	96±5*	100±5*
	P7M	83±3	90±4	96±4*	99±5*
<b>FC</b> (bpm)	P1M	54±2	55±2	58±3*	59±3*
	P7M	53±2	55±2	56±2*	58±2*

PAS= pressão arterial sistólica; PAM= pressão arterial média; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca. \*=diferença vs basal, dentro do grupo, p<0,0001.

**ANEXO H** Respostas da pressão arterial e frequência cardíaca durante exercício isométrico a 30% da contração voluntária máxima nos grupos SIMI-Sed (n=20) e SIMI-TF (n=14) 7 meses após o evento isquêmico e no grupo Controle

Variável	Grupo	Basal	1 minuto	2 minutos	3 minutos
<b>PAS</b> (mmHg)	SIMI-Sed	143±3	148±4	156±4*	161±4*
	SIMI – TF	144±7	147±7	155±8*	164±7*
	Controle	144±3	149±4	156±5*	158±5*
<b>PAM</b> (mmHg)	SIMI-Sed	95±2	99±3	106±4*	112±4*
	SIMI – TF	102±3	105±4	112±5*	117±5*
	Controle	95±3	98±3	106±3*	107±4*
<b>PAD</b> (mmHg)	SIMI-Sed	75±3	81±3*	89±3*	90±3*
	SIMI – TF	83±3	90±4*	96±4*	99±5*
	Controle	78±3	82±3*	89±4*	87±4*
<b>FC</b> (bpm)	SIMI-Sed	53±2†	55±2*†	56±2*†	57±2 *†
	SIMI – TF	53±2†	55±2*†	56±2*†	58±2 *†
	Controle	64±1	67±2*	68±2*	69±2*

SIMI-Sed=Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável sedentário; SIMI-TF=Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável treinado; PAS= pressão arterial sistólica; PAM= pressão arterial média; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca. \*=diferença vs basal, dentro do grupo,  $p < 0,0001$  e †=diferença vs Controle,  $p = 0,0001$ .

## 8 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. *Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil*. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/saude\\_brasil\\_2008\\_web\\_20\\_11.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/saude_brasil_2008_web_20_11.pdf)
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics, 2010 Update, American Heart Association. Disponível em: [http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1265665152970DS-3241%20HeartStrokeUpdate\\_2010.pdf](http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1265665152970DS-3241%20HeartStrokeUpdate_2010.pdf)
3. Antman EM, Braunwald E. ST-elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. In: Zipes DP, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. 1207-32.
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
5. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481-8.
6. [Guidelines for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition,2007).]. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89:e89-131.

7. Instituto do Coração – InCor -HCFMUSP. Rotinas nas Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis sem supradesnível do segmento ST. 2006;19.
8. Rosenwinkel ET, Bloomfield DM, Arwady MA, Goldsmith RL. Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. *Cardiol Clin.* 2001;19:369-87.
9. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59:256-62.
10. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation.* 1988;78:816-24.
11. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998;351:478-84.
12. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM, Negrao CE, Rondon MU. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension.* 2007;49:1298-306.

13. Ribeiro MM, Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Forjaz CL, Barretto AC, Villares SM, Negrao CE. Muscle sympathetic nerve activity and hemodynamic alterations in middle-aged obese women. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34:475-8.
14. Negrao CE, Trombetta IC, Batalha LT, Ribeiro MM, Rondon MU, Tinucci T, Forjaz CL, Barretto AC, Halpern A, Villares SM. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:H469-75.
15. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Negrao CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:854-60.
16. Negrao CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, Reis SF, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Middlekauff HR. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H1286-92.
17. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Middlekauff HR, Negrao CE. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2009;135:302-7.
18. Graham LN, Smith PA, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. Time course of sympathetic neural hyperactivity after uncomplicated acute myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106:793-7.

19. Michelini LC, Rossoni LV. Vasomotricidade e Regulação local de fluxo. In: Aires MM. *Fisiologia*. 3<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. 497-513.
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;57:461-9.
21. Shepherd JT. Circulatory response to exercise in health. *Circulation*. 1987;76:VI3-10.
22. Victor RG, Pryor SL, Secher NH, Mitchell JH. Effects of partial neuromuscular blockade on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res*. 1989;65:468-76.
23. Rondon MU, Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM, Negrao CE. Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2006;19:951-7.
24. Alves MJ, Rondon MU, Santos AC, Dias RG, Barretto AC, Krieger EM, Middlekauff HR, Negrao CE. Sympathetic nerve activity restrains reflex vasodilatation in heart failure. *Clin Auton Res*. 2007;17:364-9.
25. Stamler JS, Meissner G. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. *Physiol Rev*. 2001;81:209-37.
26. Moyna NM, Thompson PD. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand*. 2004;180:113-23.



27. Whyte JJ, Harold Laughlin M. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta Physiol (Oxf)*.
28. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-6.
29. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986;315:1046-51.
30. Dalli E, Segarra L, Ruvira J, Esteban E, Cabrera A, Lliso R, Lopez E, Llopis E, Sotillo JF. [Brachial artery flow-mediated dilation in healthy men, men with risk factors, and men with acute myocardial infarction. Importance of occlusion-cuff position]. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:928-35.
31. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. *Circulation*. 2004;110:1926-32.
32. Negrao CE, Irigoyen MC, Moreira ED, Brum PC, Freire PM, Krieger EM. Effect of exercise training on RSNA, baroreflex control, and blood pressure responsiveness. *Am J Physiol*. 1993;265:R365-70.
33. Rondon E, Brasileiro-Santos MS, Moreira ED, Rondon MU, Mattos KC, Coelho MA, Silva GJ, Brum PC, Fiorino P, Irigoyen MC, Krieger EM, Middlekauff HR, Negrao CE. Exercise training improves aortic

depressor nerve sensitivity in rats with ischemia-induced heart failure.

*Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H2801-6.

34. Goldsmith RL, Bigger JT, Jr., Steinman RC, Fleiss JL. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:552-8.
35. Leitch JW, Newling RP, Basta M, Inder K, Dear K, Fletcher PJ. Randomized trial of a hospital-based exercise training program after acute myocardial infarction: cardiac autonomic effects. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1263-8.
36. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106:945-9.
37. Carunchio A, Fera MS, Bordi L, Daniele R, Rulli F, Coletta C, Burattini M, Greco G, Martinelli MM, Porzio A, Lumia F, Ceci V. [The effect of cardiovascular rehabilitation on the variability of the RR cycle after a first uncomplicated acute myocardial infarct]. *Ital Heart J Suppl.* 2000;1:241-9.
38. Malfatto G, Facchini M, Bragato R, Branzi G, Sala L, Leonetti G. Short and long term effects of exercise training on the tonic autonomic modulation of heart rate variability after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1996;17:532-8.

39. Akashi YJ, Koike A, Osada N, Omiya K, Itoh H. Short-term physical training improves vasodilatory capacity in cardiac patients. *Jpn Heart J.* 2002;43:13-24.
40. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342:454-60.
41. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Krankel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2003;107:3152-8.
42. Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev.* 1979;59:919-57.
43. Skinner JS, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport.* 1980;51:234-48.
44. Soares-Miranda L, Franco FG, Roveda F, Martinez DG, Rondon MU, Mota J, Brum PC, Antunes-Correa LM, Nobre TS, Barretto AC, Middlekauff HR, Negrao CE. Effects of exercise training on neurovascular responses during handgrip exercise in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2010, [Epub ahead of print].
45. Negrao MV, Alves CR, Alves GB, Pereira AC, Dias RG, Laterza MC, Mota GF, Oliveira EM, Bassaneze V, Krieger JE, Negrao CE, Rondon

- MU. Exercise training improves muscle vasodilatation in individuals with T786C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene. *Physiol Genomics*.2010;42:71-7.
46. Dias RG, Alves MJ, Pereira AC, Rondon MU, Dos Santos MR, Krieger JE, Krieger MH, Negrao CE. Glu298Asp eNOS gene polymorphism causes attenuation in nonexercising muscle vasodilatation. *Physiol Genomics*. 2009;37:99-107.
  47. Killip T, 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20:457-64.
  48. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
  49. Michelini LC. Regulação da Pressão Arterial: Mecanismos Neuro-Hormonais. In: Aires MM. *Fisiologia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. 571-93.
  50. Minisi AJ, Thames MD. Effect of chronic myocardial infarction on vagal cardiopulmonary baroreflex. *Circ Res*. 1989;65:396-405.
  51. Thoren P. Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1979;86:1-94.

52. Thames MD, Abboud FM. Reflex inhibition of renal sympathetic nerve activity during myocardial ischemia mediated by left ventricular receptors with vagal afferents in dogs. *J Clin Invest.* 1979;63:395-402.
53. Vahid-Ansari F, Leenen FH. Pattern of neuronal activation in rats with CHF after myocardial infarction. *Am J Physiol.* 1998;275:H2140-6.
54. Pliquet RU, Cornish KG, Patel KP, Schultz HD, Peuler JD, Zucker IH. Amelioration of depressed cardiopulmonary reflex control of sympathetic nerve activity by short-term exercise training in male rabbits with heart failure. *J Appl Physiol.* 2003;95:1883-8.
55. Mousa TM, Liu D, Cornish KG, Zucker IH. Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II-dependent mechanism in chronic heart failure. *J Appl Physiol.* 2008;104:616-24.
56. Li J, Sinoway AN, Gao Z, Maile MD, Pu M, Sinoway LI. Muscle mechanoreflex and metaboreflex responses after myocardial infarction in rats. *Circulation.* 2004;110:3049-54.
57. Rondon MUPB, Laterza MC, de Matos LDNJ, Trombetta IC, Roveda F, Alves MJNN, Braga AMFW, Krieger EM, Negrão CE. Exercise training restores muscle metaboreflex control of sympathetic nerve activity in never-treated hypertensive patients [abstract]. *Circulation*, 2007; 116: 96-96.
58. Motohiro M, Yuasa F, Hattori T, Sumimoto T, Takeuchi M, Kaida M, Jikuhara T, Hikosaka M, Sugiura T, Iwasaka T. Cardiovascular

adaptations to exercise training after uncomplicated acute myocardial infarction. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84:684-91.

59. Adams V, Linke A, Krankel N, Erbs S, Gielen S, Mobius-Winkler S, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G, Hambrecht R. Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111:555-62.
60. Clerici C, Macquin-Mavier I, Harf A. Effects of cardioselective beta blockade on the peripheral lung in guinea pigs. *Eur Respir J.* 1988;1:10-4.
61. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation.* 1999;99:3227-33.
62. Dupuis J, Tardif JC, Rouleau JL, Ricci J, Arnold M, Lonn E, Roux R, Title LM, Amyot R, Bonafede N, Woo A, Cannon CP. Intensity of lipid lowering with statins and brachial artery vascular endothelium reactivity after acute coronary syndromes (from the BRAVER trial). *Am J Cardiol.* 2005;96:1207-13.
63. Allemann Y, Vetter C, Kartal N, Eyer S, Stengel SM, Saner H, Hess OM. Effect of mild endurance exercise training and pravastatin on peripheral vasodilatation of forearm resistance vessels in patients with

coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12:332-40.

64. Dai YL, Luk TH, Siu CW, Yiu KH, Chan HT, Lee SW, Li SW, Tam S, Fong B, Lau CP, Tse HF. Mitochondrial dysfunction induced by statin contributes to endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Toxicol.*2010;10:130-8.
65. Yap YG, Duong T, Bland M, Malik M, Torp-Pedersen C, Kober L, Connolly SJ, Marchant B, Camm J. Temporal trends on the risk of arrhythmic vs. non-arrhythmic deaths in high-risk patients after myocardial infarction: a combined analysis from multicentre trials. *Eur Heart J.* 2005;26:1385-93.