UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina

Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular

Sónia Cordeiro Dos Santos

Orientadores: Prof. Doutor Rui Manuel Da Fonseca Pinto

Prof.ª Doutora Maria Rita da Silva Alexandre Pinto

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Reabilitação Cardiovascular

2023

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina

Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular

Sónia Cordeiro Dos Santos

Orientadores: Prof. Doutor Rui Manuel Da Fonseca Pinto

Prof.ª Doutora Maria Rita da Silva Alexandre Pinto

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Reabilitação Cardiovascular

Instituição Financiadora:
ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde
(Projeto FCT 2ARTs: PDTC/EMD-EMD/6588/2020)

2023

Agradecimentos

Ao Professor Rui Pinto e Professora Rita Pinto, Orientador e Co-Orientadora deste trabalho, por serem ambos um exemplo profissional de motivação, resta-me agradecer a imensa disponibilidade, compreensão, empenho e ajuda ao longo do Mestrado e na orientação deste trabalho, salientando o imenso cuidado em garantir todos os recursos para que os objetivos do trabalho pudessem ser atingidos, independentemente de contratempos e dificuldades inerentes ao percurso.

À Professora Maria Guarino por toda a preocupação, carinho e apoio dado a cada passo, disponibilidade contínua, colaboração e dedicação, assegurando-me com a sua natural força como o bom pode ser sempre melhor, e como o trabalho e exigência própria fazem a diferença.

A todo o ciTechCare e às tão boas pessoas que tive a oportunidade de conhecer, trabalhar e hoje dizer que levo comigo. Muito grata especialmente pela minha Nádia, Jéssica e Maria, pela bondade, preocupação e carinho infindável.

À minha Nélia Antunes, a melhor amiga com o maior coração cheio de verdadeiro e puro apoio incondicional, pronta a qualquer hora estivesse eu de sorriso cheio ou coração pesado. Não imaginas o impacto das tuas sábias palavras. Como não me farto de dizer: o mundo seria um lugar tão melhor se toda a gente tivesse uma amiga como tu.

À minha segunda família, músicos e maestro feitos de corações de açúcar, vocês sabem e palavras não fazem jus ao que são. Eternamente agradecida por todos os abraços, carinho e pelos maiores risos de fazer trabalhar qualquer músculo. Sou tão feliz com vocês, obrigada.

Não posso deixar de salientar o enorme apoio de todos os meus amigos que me acompanharam ao longo deste meu percurso, por todo o carinho e palavras de conforto que nunca faltaram. A eles e a todos os que, de forma mais ou menos direta, me ajudaram, um enorme obrigada.

O maior e mais especial agradecimento de profunda gratidão aos meus pais e irmã Carolina, por todo o amor, incentivo, paciência infindável e muito carinho que sempre me depositaram, tornando-me mais confiante e segura dos meus objetivos. Serei eternamente grata por todos os esforços que fizeram e continuam a fazer por mim, por todos os momentos de paciência e ainda mais por cada palavra de incentivo que sempre me fizeram seguir em frente, independentemente de qualquer adversidade.

Sou uma sortuda e um obrigada não será nunca suficiente.

Resumo

Designada por alteração cardíaca estrutural e/ou funcional capaz de reduzir a expetativa de vida inerente à dificuldade cardíaca em suprir as necessidades metabólicas, a Insuficiência Cardíaca é uma síndrome cujos sinais e sintomas se tornam frequentemente incapacitantes para o doente. Representando quase metade da Insuficiência Cardíaca incidente em todo o mundo, a Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção preservada permanece em constante crescimento, verificando-se associada a um aumento de custos e necessidade de recursos, além do grande peso conferido ao próprio doente. Sendo uma componente elementar à melhoria da qualidade de vida e manutenção da condição deste tipo de doentes, os Programas de Reabilitação Cardíaca são intervenções estruturadas multidisciplinares essenciais quando aplicados de acordo com as caraterísticas e condição de cada doente, que contemplam diversas intervenções, entre estas a prescrição de exercício físico.

No entanto, para individualizar a prescrição de exercício físico mais eficaz neste tipo de população, mais estudos são necessários. Assim, este trabalho apresenta como principal objetivo desenvolver um score normalizado de ativação Simpática útil na prescrição de exercício máximo e seguro em contexto deste tipo de programas, que permita otimizar a capacidade funcional destes doentes.

Composta por voluntários com elevada probabilidade de desenvolver Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção preservada – definida por um score H2FPEF superior a 6 – admitidos em consulta de Cardiologia do Centro Hospitalar de Leiria – Hospital de Santo André, a amostra deste estudo piloto incluiu 6 voluntários do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 61 e os 68 anos, sendo a idade média de 65,3 ± 2,43 anos e Índice de Massa Corporal (IMC) de 36,18 ± 5,57 kg/m^2. Através de um eletrocardiograma de longa duração – mais de 30 minutos –, registos relativos à variabilidade da frequência cardíaca destes doentes foram obtidos e analisados, permitindo assim a construção do score.

Três cenários foram criados através da metodologia de PCA (*Principal Component Analysis*) – "Todos" com todas as variáveis autonómicas, "Simp1" com 6 variáveis e "Simp2" com 7 – e os valores de score para cada participante nestes cenários foram calculados. Relacionando-se com o número de variáveis de cada modelo, o score inferior foi o de "Simp1" com menos variáveis, e o score superior foi o de "Todos", com mais variáveis. Em qualquer um dos modelos, o participante 1 verifica sempre o score mais baixo, enquanto o participante 5 é associado ao mais alto. O score do modelo "Simp2", quando comparado ao modelo "Todos", verifica uma troca de

posição com a queda do participante 4 e a subida do participante 6. Já quando comparado ao "Simp1", uma notável subida do participante 6 da quinta para a segunda posição é verificada.

Pela inclusão da banda de muito baixas frequências (VLF), sendo considerado o modelo mais específico da contribuição Simpática, "Simp2" é o modelo proposto a considerar dado o intuito final deste estudo. Dado o reduzido tamanho da amostra e metodologia indireta utilizada, uma associação da ordem deste score de acordo com caraterísticas e história clínica do participante torna-se complexa, sugerindo a necessidade de estudos futuros recorrendo a microneurografia, que permitam uma validação de forma direta.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada; Ativação Simpática; Programa de Reabilitação Cardíaca; Prescrição de Exercício; Score.

Abstract

Defined as a structural and/or functional cardiac alteration capable of reducing life expectancy inherent to the cardiac difficulty in meeting metabolic needs, Heart Failure is a syndrome whose signs and symptoms often become incapacitating for the patient. Representing almost half of the Heart Failure incident worldwide, Heart Failure with preserved Ejection Fraction remains in constant growth, being associated with an increase in costs and need for resources, besides the great burden conferred to the patient himself. Being an elementary component for improving the quality of life and maintaining the condition of this type of patient, Cardiac Rehabilitation Programs are essential multidisciplinary structured interventions when applied according to the characteristics and condition of each patient, which include several interventions, including the prescription of physical exercise.

However, to individualize the most effective physical exercise prescription in this type of population, further studies are needed. Thus, the main objective of this work is to develop a normalized score of Sympathetic activation useful in the prescription of maximum and safe exercise in the context of this type of program, which allows optimizing the functional capacity of these patients.

Consisting of volunteers with a high probability of developing Heart Failure with preserved Ejection Fraction - defined by a H2FPEF score higher than 6 - admitted to a Cardiology consultation at the Centro Hospitalar de Leiria - Hospital de Santo André, the sample of this pilot study included 6 male volunteers aged between 61 and 68 years, with a mean age of 65.3 ± 2.43 years and a mean Body Mass Index (BMI) of 36.18 ± 5.57 kg/m^2. Through a long-term electrocardiogram - more than 30 minutes - records regarding heart rate variability of these patients were obtained and analyzed, thus allowing the construction of the score.

Three scenarios were created using the PCA (*Principal Component Analysis*) methodology – "Todos" with all autonomic variables, "Simp1" with 6 variables, and "Simp2" with 7 – and the score values for each participant in these scenarios were calculated. Relating to the number of variables in each model, the lowest score was for "Simp1" with fewer variables, and the highest score was for "Todos" with more variables. In either model, participant 1 always checks the lowest score, while participant 5 is associated with the highest. The score of the "Simp2" model, when compared to the "Todos" model, verifies a change of position with the fall of participant 4 and the rise of participant 6. When compared to "Simp1", a remarkable rise of participant 6 from the fifth to the second position is verified.

Due to the inclusion of the very low frequency band (VLF), being considered the most specific model of the Sympathetic contribution, "Simp2" is the proposed model to consider given the final intent of this study. Given the small sample size and indirect methodology used, an association of the order of this score according to the participant's characteristics and clinical history becomes complex, suggesting the need for future studies using microneurography, which allow for a direct validation.

Keywords: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; Sympathetic Activation; Cardiac Rehabilitation Program; Exercise Prescription; Score.

Índice

Agradecimentos 3
Resumo 4
Abstract 6
Índice 8
Lista de Abreviaturas 10
Introdução 13
Objetivos 16
Revisão da Literatura 18
1. Programa de Reabilitação Cardiovascular em doente cardíaco 18
1.1. Indicações e Contraindicações clínicas 20
1.2. Fases Constituintes 20
1.2.1. Fase I – Intra-hospitalar 21
1.2.2. Fase II – Ambulatório 22
1.2.3. Fase III – Manutenção 23
1.3. Objetivos 24
1.4. Avaliação na admissão de um Programa de Reabilitação Cardíaca 25
1.5. Avaliação com Prova de Esforço Cardiorrespiratória 26
1.6. Reabilitação Cardíaca em Portugal 27
2. Insuficiência Cardíaca 32
2.1. Classificação 34
2.1.1. Estágios da IC 34
2.1.2. Classificação de NYHA 35
2.1.3. Classificação de acordo com a FEVE 36
2.2. Epidemiologia 37
2.3. Fisiopatologia 38
2.3.1. Sinais e Sintomas 40
2.4. Diagnóstico 42
2.5. Tratamento 43
2.6. Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular 44
2.7. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção preservada 46
2.7.1. Score H2FPEF 47
3. Sistema Nervoso Autónomo na Insuficiência Cardíaca 49
3.1. Metodologias indiretas de avaliação do SNA: VFC 49
3.1.1. Análise no domínio do tempo 50

3.1.2. Análise no domínio da frequência 51
3.1.3. Análise por medidas não lineares 52
Métodos 54
1. Desenho do estudo e caraterização da amostra 54
2. Protocolo do estudo 55
3. Variáveis em estudo 58
4. Definição do score de ativação Simpática 59
Resultados 62
Discussão 68
Limitações 72
Conclusão 73
Conflito de Interesses 74
Bibliografia 75
ANEXOS 86
ANEXO A – Parecer da Comissão de Ética do CHL 87
ANEXO B – Folha de Rosto do Estudo 89
ANEXO C – Protocolo Clínico de Estudo 93
ANEXO D – Consentimento Informado 126
ANEXO E – Caderno de Recolha de Dados 129
ANEXO F – Folheto de Divulgação do Estudo 132
ANEXO G – Pedido de Autorização ao Presidente do Conselho Administração do CHL 135
ANEXO H – Pedido de Autorização ao Diretor do Serviço de Cardiologia do CHL 138
ANEXO I – Listagem de Documentos 141

Lista de Abreviaturas

1RM	Uma Repetição Máxima
ACC	*American College of Cardiology*
ACE-I	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
AHA	*American Heart Association*
AINE	Anti-Inflamatório Não Esteróide
AIT	Ataque Isquémico Transitório
ARA	Antagonista do Recetor de Angiotensina
ARAII	Antagonista do Recetor de Angiotensina II
ARNI	Recetor da Angiotensina – Inibidor da Neprilisina
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCC	Bloqueador dos Canais de Cálcio
BCNC	Bloqueador dos Canais de Nucleotídeos Cíclicos
BCP	Bloqueador dos Canais de Potássio
BNP	Peptídeos Natriuréticos do Tipo B
BPM	Batimentos Por Minuto
CDI	Cardioversor-Desfibrilhador Implantável
CHL	Centro Hospitalar de Leiria
CVRR	*Coefficient of Variation of RR intervals*
DAC	Doença Arterial Coronária
DAP	Doença Arterial Periférica
DCI	Doença Cardíaca Isquémica
DCR	Doença Cardíaca Reumática
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DPN	Dispneia Paroxística Noturna
DRC	Doença Renal Crónica
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ECG	Eletrocardiograma
ESC	*European Society of Cardiology*

EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilhação Auricular
FC	Frequência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FMUL	Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
FR	Frequência Respiratória
HF	*High Frequencies*
HTA	Hipertensão Arterial
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IBP	Inibidor da Bomba de Protões
IC	Insuficiência Cardíaca
ICA	Insuficiência Cardíaca Aguda
ICAD	Insuficiência Cardíaca Aguda Descompensada
ICC	Insuficiência Cardíaca Crónica
ICFEmr	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção ligeiramente reduzida
ICFEp	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção reduzida
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corporal
LF	*Low Frequencies*
LF/HF	*Low Frequencies/High Frequencies*
MET	Equivalente Metabólico
MS	Milissegundos
NT-proBNP	N-Terminal do Peptídeo Natriurético do Tipo B
NYHA	*New York Heart American Assocation*
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCA	*Principal Component Analysis*

PECP	Prova de Esforço Cardiorrespiratória
PM6M	Prova de Marcha de 6 Minutos
PN	Peptídeos Natriuréticos
PRC	Programa de Reabilitação Cardiovascular
pRR50	*Percentage of RR intervals varying greater than 50 ms*
RMSSD	*Root Mean Square of Successive Differences*
SCA	Síndrome Coronário Agudo
SD	*Standard Deviation*
SDARR	*Standard Deviation of Average 5-minute intrinsic RR intervals*
SDRR	*Standard Deviation of RR intervals*
SDSD	*Standard Deviation of Successive Differences*
SGLT2	Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glucose 2
SNA	Sistema Nervoso Autónomo
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SNPS	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLF	*Very Low Frequencies*
VO2	Consumo de Oxigénio
VO2máx	Consumo Máximo de Oxigénio

Introdução

Responsável por aproximadamente 18 milhões de mortes em 2019, cerca de 32% das mortes globais [1], a Doença Cardiovascular (DCV) é considerada atualmente uma das principais causas de mortalidade e de morbilidade a nível mundial, cujas formas de intervenção recomendadas pela evidência científica no âmbito da sua gestão clínica, e compiladas nas guidelines de associações internacionais, assumem várias naturezas envolvendo o tratamento farmacológico, percutâneo e cirúrgico, mas também a prevenção e alteração de estilos de vida [2].

Sendo a DCV composta por um grupo de doenças que afetam o coração e vasos sanguíneos, são incluídas neste a Doença Arterial Coronária (DAC), decorrente da diminuição da perfusão miocárdica que provoca angina, Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e/ou Insuficiência Cardíaca (IC); Doença Cerebrovascular, em caso de Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Ataque Isquémico Transitório (AIT); Doença Arterial Periférica (DAP), afetando os vasos sanguíneos dos membros, provocando claudicação; Aterosclerose Aórtica, incluindo os aneurismas abdominais e torácicos; Doença Cardíaca Reumática (DCR), causada por um tipo específico de bactérias – "Streptococcus" –, que danificam o músculo e válvulas cardíacas; Cardiopatia Congénita, perante anomalias cardíacas congénitas no desenvolvimento estrutural e funcional cardíaco, verificadas à nascença; Trombose venosa profunda e embolia pulmonar, possível de suceder na presença de coágulos sanguíneos nas veias dos membros inferiores, com possível movimentação para o coração/pulmões [1], [3].

As diferentes DCV apresentam diversos fatores de risco comuns entre si, entre estes os não modificáveis – como o género, hereditariedade ou idade –, e os modificáveis – Pressão Arterial Sistólica (PAS) e/ou níveis de colesterol elevados, obesidade, disfunção renal, tabaco, álcool, baixos níveis de atividade física, entre outros –, ambos de elevada relevância perante as diferentes DCV e o seu reconhecido impacto mundial [4]. No entanto, é necessário destacar a importância particular destes últimos fatores que verificam uma vertente de mais fácil intervenção para prevenção de grande parte das DCV, pelo seu caráter metabólico, comportamental e ambiental.

De forma a promover a redução do risco cardiovascular através de mudanças no estilo de vida e promoção de hábitos saudáveis, os Programas de Reabilitação Cardíaca (PRC) contemplam intervenções a nível da prescrição de exercício físico, aconselhamento e intervenção nutricional, cessação tabágica, manutenção do peso, controlo da Diabetes Mellitus

(DM), pressão arterial (PA) e dislipidemia, aconselhamento psicológico e de atividade física [5] através de um acompanhamento próximo, estando estes direcionados para pessoas com DCV que tenham tido um EAM, Doença Isquémica Cardíaca, IC, entre outras [6].

Provocada por alteração estrutural e/ou funcional cardíaca dando origem a distúrbios na pressão intracardíaca, ou até no débito cardíaco, a IC é designada como uma síndrome clínica que se evidencia através de sintomas como dispneia de esforço, fadiga recorrente, edema maleolar, podendo estes ser ainda acompanhados por sinais de pressão venosa jugular elevada e crepitações pulmonares [7].

A IC verifica elevado potencial na redução da expetativa de vida do doente [8] pela dificuldade no eficaz desempenho cardíaco e consequente incapacidade de suprir as necessidades metabólicas. Apesar de dependerem de diversos fatores, decorrem frequentemente complicações que podem incluir desde danos renais a insuficiência, danos no fígado ou sistema cardíaco, podendo afetar desde ritmo a válvulas cardíacas [9], condições que potenciam uma eventual morte precoce.

O tratamento desta patologia até recentemente dependia essencialmente da opinião de peritos e dirigia-se sobretudo à sua etiologia específica subjacente, podendo decorrer de uma disfunção miocárdica – etiologia mais recorrente –, arritmias, patologia a nível valvular, do pericárdio ou endocárdio [7]. Evidências recentes sugerem mudanças a nível de tratamento desta patologia, tendo-se demonstrando uma melhoria do prognóstico através do uso de inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2) [10].

Baseada na presença dos comuns sinais e sintomas desta patologia e categorizando-a de acordo com a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), a Sociedade Europeia de Cardiologia classifica a IC com base na Função Sistólica como preservada perante doentes com evidências de alteração cardíaca estrutural e/ou funcional, e peptídeos natriuréticos do tipo B (BNP) elevados, verificando uma FEVE ≥ 50%, levemente reduzida perante uma FEVE entre 41% e 49% e, finalmente, como reduzida quando o doente apresenta FEVE ≤ 40% [7].

Perante o aumento do impacto incapacitante dos sintomas comuns à IC com o avanço da patologia, decorre uma limitação gradativa da capacidade funcional associada a uma diminuição da qualidade de vida, particularmente em fases mais avançadas da doença [11]. Nos últimos anos temos assistido ao aumento do fenótipo de IC com FEVE preservada (ICFEp) – cujos pacientes evidenciam qualidade de vida igualmente diminuída comparativamente a doentes com IC com FEVE reduzida (ICFEr) [12] –, com menor prevalência de doença coronária mas com maior prevalência de Fibrilhação Auricular (FA) [13].

Na IC o Sistema Nervoso Autónomo (SNA) está desregulado, estando esta função refletida nas disfunções dos reflexos barorrecetores e quimiorrecetores, no aumento de catecolaminas circulantes, na redução da resposta Parassimpática e no aumento do fluxo Simpático para o coração, rins e músculo esquelético [14]. Desta forma, torna-se possível definir um score de ativação Simpática basal nos doentes com ICFEp, para caraterização autonómica deste tipo de patologia, para posterior utilização como marcador de ativação Simpática para a prescrição de atividade física no âmbito de PRC.

Neste sentido, e constituindo os PRC uma importante intervenção para o aumento da qualidade de vida destes doentes cardíacos [7], [15], esta intervenção multi e interdisciplinar complementada com uma ferramenta de caraterização autonómica desta patologia, útil na prescrição de exercício máximo e seguro nestes doentes, representa uma solução fundamental para capacitar e otimizar a capacidade funcional do doente.

Objetivos

O objetivo deste estudo foi desenvolver um score normalizado de ativação Simpática para doentes com ICFEp para posterior utilização em contexto de PRC, uma ferramenta que sirva de marcador de ativação Simpática para a otimização da prescrição de atividade física nestes pacientes. Ao delinear este objetivo principal, compreender os PRC, a sua constituição e aplicabilidade no doente cardíaco e, especialmente, a sua atual extensão em Portugal comparativamente à Europa e restante mundo, evidenciou-se uma primeira etapa de revisão elementar, permitindo compreender melhor esta necessidade de desenvolver uma ferramenta auxiliar a integrar nestes programas, fundamentalmente pelo seu impacto na vida destes doentes.

Como objetivo secundário, este estudo pretendeu caraterizar a função autonómica destes doentes com ICFEp através de metodologias indiretas da análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), concomitantemente com a identificação de potenciais variáveis clínicas de possível atuação como fator de normalização para o score, assim como das principais correlações entre essas variáveis e os marcadores de ativação autonómica identificados pela análise da VFC.

Para permitir a participação dos voluntários inseridos no estudo, foram previamente delineados e seguidos específicos critérios de inclusão, entre eles, a idade superior ou igual aos 18 anos e um quadro clínico de ICFEp, ou uma elevada probabilidade de diagnóstico comprovada pelo score H2FPEF, cujo acompanhamento tenha decorrido em consulta de Cardiologia do Centro Hospitalar de Leiria (CHL), excluindo qualquer doente incapaz de consentir o estudo de uma forma autónoma.

Dado se tratar de um estudo de investigação clínico em doentes provenientes do CHL, foi necessária a submissão à sua Comissão de Ética, ao abrigo do enquadramento normativo legislativo – Decreto de Lei a 21 de 2014 (Lei da Investigação Clínica LIC). Carecendo de um parecer positivo para o prosseguimento do estudo – emitido em Setembro de 2022, conforme o anexo A –, documentos como a Folha de Rosto do Estudo, Protocolo Clínico do Estudo, Consentimento Informado, Caderno de Recolha de Dados, Folheto de Divulgação do Estudo, Pedido de Autorização ao Presidente do Conselho de Administração do CHL, Pedido de Autorização ao Diretor de Serviço de Cardiologia do CHL e, finalmente, a Listagem de Documentos – anexos B, C, D, E, F, G, H e I, respetivamente – foram previamente preparados e posteriormente submetidos de acordo com a estrutura e objetivos delineados para este estudo.

Após a submissão destes documentos e deliberação em Conselho, a Comissão de Ética requisitou, numa primeira fase, a reformulação do Consentimento Informado de acordo com as normas do CHL. Feitas as alterações, e submetidos novamente os documentos, foi então obtido o parecer positivo da Comissão de Ética.

Entre a fase de preparação destes documentos para submissão à Comissão de Ética e a deliberação para obter o parecer positivo, outro objetivo inerente ao estudo foi delineado: obter um maior conhecimento sobre a Prova de Esforço Cardiorrespiratória (PECP), o exame *gold standard* na avaliação funcional do doente com IC, contribuindo assim favoravelmente numa posterior avaliação de doentes pré e pós-PRC.

Revisão da Literatura

1. Programa de Reabilitação Cardiovascular em doente cardíaco

Responsável por cerca de 19 milhões de mortes em todos o mundo [16], e aproximadamente 3.9 milhões de mortes na Europa – representando 45% destas mortes em mulheres e 39% em homens –, a DCV é atualmente considerada como a principal causa de mortalidade global [1], [17], impactante dimensão que demonstra a grande importância de uma urgente e adequada intervenção. Contabilizada a totalidade de mortes por DCV, em ambos os sexos, esta ultrapassa notavelmente o número de mortes causadas por cancro [17], realidade que, suportada pela evidência científica no âmbito da sua gestão clínica e guidelines de associações internacionais, denota a essencial alteração do estilo de vida do doente [2].

Evoluindo de um simples recurso de monitorização em exercício físico para um programa multidisciplinar composto por cuidados pós-operatórios, aconselhamento nutricional, cessação tabágica, estratificação de risco, controle de stresse, peso, diabetes, dislipidemia e PA [18], [19] – componentes essenciais que pretendem retardar o avanço da DCV –, um PRC é definido como uma intervenção estruturada multidisciplinar, cujo principal objetivo é permitir ao doente recuperar o seu funcionamento físico, psicológico e social [18], previamente comprometido pela ocorrência de eventos adversos cardíacos, em quadros clínicos de DCV crónica, como a IC, ou em doentes cardiovasculares com risco cardiovascular significativo.

Com o intuito de influenciar favoravelmente a DCV e sua etiologia, o PRC abrange um conjunto estruturado de intervenções direcionadas especificamente ao doente cardíaco, permitindo construir e melhorar a condição física, mental e social [19], através do próprio esforço do doente, de uma forma determinada, regulada e mantida, para que através da melhoria da sua função cardíaca decorra uma consequente melhoria da sua condição e qualidade de vida. Para isso, os componentes constituintes de um PRC que se iniciam pela avaliação do doente – pré e pós PRC –, passando pelo treino de exercício, controlo de fatores de risco, intervenção psicológica e social cuidada, aconselhamento de atividades diárias, um constante follow-up e uma posterior intervenção a longo prazo – após fase II – [11], são fundamentais.

Incluindo treino aeróbio e de resistência, a prescrição do treino de exercício físico, para ideal eficácia com menor risco possível para o doente, deve ser realizada de forma individual de acordo com o princípio de FITT, isto é, adequando a Frequência, Intensidade, Tipo e Tempo do exercício ao doente, para uma monitorização do programa de forma eficaz [20], [21]. Devendo

ser sempre ajustado de acordo com o âmbito em que é realizado, fase da doença, motivação e possíveis limitações do doente, e intensidade determinada por parâmetros como a Frequência Cardíaca (FC), Consumo de Oxigénio (VO2) e o Equivalente Metabólico (MET), é recomendada uma frequência mínima de 3 dias/semana e duração mínima de 30 minutos, com recorrente intensidade moderada a alta, para o treino aeróbio. Já para o treino de resistência, é aconselhada uma frequência de 2 vezes/semana com intensidades de cerca de 30-70% de uma Repetição Máxima (1RM) para a parte superior do corpo e 40-80% de 1RM para a parte inferior, realizando cerca de 12-15 repetições/série [20].

Através dos efeitos fisiológicos diretos provenientes do treino de exercício físico e controlo dos fatores de risco, diversos benefícios foram identificados em pacientes que integraram os PRC após eventos cardiovasculares, decorrentes de Síndrome Coronário Agudo (SCA) e IC, comparativamente a pacientes que não receberam este tipo de reabilitação [20], [22], [23]. A recomendação de participação de PRC em doentes previamente diagnosticados com a DCV de IC é fortemente apoiada pelas diretrizes, concedendo a esta síndrome um nível de recomendação de classe I, nível A [20], [23], em contexto de reabilitação cardiovascular, pelo impacto desta terapêutica considerada fundamental neste tipo de doentes.

Apesar da diversidade de tipos e metodologias utilizadas em cada PRC se verificar uma dificuldade aquando da avaliação do custo-benefício geral destes programas, a longo-prazo um PRC baseado em exercício pode ser um recurso economicamente benéfico [24], [25]. Segundo a literatura [25], os benefícios deste tipo de reabilitação chegam a aumentar a sobrevida destes doentes em cerca de 25%, percentagem impactante particularmente quando associada ao constante uso excessivo de terapêutica medicamentosa, adversidade da saúde frequentemente relatada, forçando questionar o motivo da subutilização desta componente terapêutica.

Garantindo uma melhoria da capacidade funcional, força muscular, flexibilidade, coordenação, função cardíaca, endotelial e autonómica, e, finalmente, qualidade de vida do doente e melhoria prognóstica (diminuição de eventos, re-hospitalizações e mortalidade), cada PRC é composto por uma equipa multidisciplinar responsável pela monitorização e acompanhamento destes doentes em contexto de PRC, envolvendo normalmente um Médico Cardiologista, Enfermeiro, Fisiatra/Fisioterapeuta, Fisiologista de Exercício, Psicólogo, Nutricionista, Técnico de Cardiopneumologia, Assistente Social e eventuais Médicos especialistas [18], [20], que possam garantir a qualidade do programa e o devido cumprimento das diretrizes estabelecidas.

1.1. Indicações e Contraindicações clínicas

Sendo a DCV atualmente considerada a principal causa de mortalidade e morbilidade mundial [1], os PRC constituídos por equipas multidisciplinares, devidamente estruturados e centrados no doente, tornam-se uma intervenção individualizada essencial ao doente cardíaco, cujas patologias e/ou eventos cardíacos decorrentes da sua condição são recorrentes. Como forma de intervenção terapêutica, estes programas são indicados em diversas condições clínicas, destacando-se os SCA, como o EAM recente, IC, angina estável crónica, Intervenção Coronária Percutânea (ICP), revascularização do miocárdio, cirurgia valvular e transplante cardíaco [26].

Cuidados adequados ao doente cardíaco são essenciais, havendo uma necessidade constante de adaptação às suas necessidades. Sendo o PRC direcionado de forma individual a cada doente, contraindicações clínicas que comprometam a prática de exercício físico devem ser prudentemente identificadas, verificando-se entre estas a angina instável, Insuficiência Cardíaca Aguda Descompensada (ICAD), arritmias ventriculares complexas, Hipertensão Pulmonar (HTP) grave, estenose aórtica grave ou sintomática, trombo intracavitário, tromboflebite recente (com ou sem embolia pulmonar), cardiomiopatias obstrutivas graves, patologia inflamatória ou infeciosa não controlada, e ainda condição musculoesquelética incompatível com a prática de exercício físico [19].

1.2. Fases Constituintes

De forma a permitir um enquadramento específico de cada doente apropriado ao nível de doença, cada PRC é constituído por três fases distintas: fase I – intra-hospitalar; fase II – ambulatório; fase III – manutenção. Apesar da sua estratificação, todas estas devem ser compostas não só por treinos físicos, mas igualmente por aconselhamento nutricional e de cessação tabágica, se aplicável, controlo do peso, diabetes e lípidos, manutenção psicossocial, de stress e PA [19], entre outras componentes essenciais ao equilíbrio do doente, desde o retorno ao seguimento da sua atividade física.

Salientando-se como fator determinante do grau final de melhoria do doente e risco de eventos adversos durante a prática de atividade física, a intensidade de exercício prescrito e a sua abordagem individualizada, torna-se essencial [19] em contexto de PRC. Devendo ter por base uma avaliação clínica juntamente com prova de esforço limitada por sintomas [27], a prescrição de exercício deve ter períodos de aquecimento, exercícios de flexibilidade, equilíbrio

e calistenia, treino aeróbio contínuo, treino intervalado e de força, eventuais jogos e ainda o arrefecimento [18], períodos e treinos devidamente adequados à fase pertencente.

1.2.1. Fase I – Intra-hospitalar

Realizada em contexto hospitalar, habitualmente onde foi realizada a admissão do doente, a fase I (intra-hospitalar) decorre sob supervisão de uma equipa multidisciplinar durante o período de internamento, assim que se verifica estabilização do evento, sendo normalmente iniciada 24-48 horas após a ocorrência de um evento agudo não complicado. De forma a monitorizar qualquer alteração indevida ou mudança de quadro clínico, nesta fase I devem estar presentes diferentes profissionais de saúde constituintes dessa equipa multidisciplinar, desde um Médico Cardiologista, especialista em medicina física, Enfermeiro e/ou Fisioterapeuta de reabilitação, Nutricionista e um Psicólogo/Psiquiatra [18].

Dado o cuidado necessário pelo reduzido tempo desde o evento cardíaco ao início desta fase, onde não são indicados quaisquer testes de exercício de avaliação, são aplicados exercícios de baixa intensidade – inicialmente muitos realizados na própria cama do doente, através de mobilização ativa e passiva –, centralizando-se em ações educativas e controlo de possíveis fatores de risco que permitam a eficaz adesão à terapêutica e posteriores fases do programa [18], visando atingir um estilo de vida saudável assim como uma melhor qualidade de vida. Com uma frequência de programa habitualmente determinada para dias alternados [18], esta fase oferece movimentos assistidos iniciais que desenvolvem autónomos cuidados de higiene e deambulação, fundamentais ao doente em fase primordial após evento.

A estabilização clínica do doente decorre quando é verificada ausência de quaisquer sintomas de angor e IC descompensada, juntamente com a estabilização dos marcadores de necrose do miocárdio. Uma vez assegurada uma condição clínica estável, é iniciada esta primeira fase do programa, assegurando uma constante FC que não ultrapasse nunca a FC de repouso até 20-30 batimentos por minuto (bpm), devendo a intensidade do exercício ser definida através de perceção subjetiva do esforço avaliada pela escala de Borg [18].

Esta fase primária beneficia fundamentalmente em afastar problemas associados à imobilização prolongada frequente nestes doentes, desde a rigidez articular, atrofia muscular, hipotensão ou perda de reflexos posturais, pneumonia, possíveis tromboembolias, e outros; como a identificar possíveis fatores de risco, iniciando o seu controlo, assim como distúrbios psicológicos, permitindo a sua rápida minimização; a promover a adoção de um estilo de vida mais saudável imediatamente após o evento; e ainda em estabelecer uma rápida e motivadora atitude positiva que incentive o doente a permanecer em reabilitação [18].

1.2.2. Fase II – Ambulatório

Podendo decorrer em meio hospitalar ou no local onde é realizado o periódico acompanhamento ambulatorial do paciente cardíaco – como centros especializados em reabilitação cardiovascular –, a fase II (ambulatório) do PRC acontece em período pós alta hospitalar com supervisão de uma equipa multidisciplinar, constituída normalmente por profissionais de saúde desde Médico Cardiologista, Fisiatra, Fisioterapeuta, Fisiologista do exercício, Enfermeiro de reabilitação, Nutricionista, Psiquiatra/Psicólogo, e ainda um Técnico de Cardiopneumologia [18], que permitem um cuidado acompanhamento de cada doente inserido.

Categorizando o risco cardiovascular como baixo, intermédio ou alto, o Cardiologista inserido no PRC baseia-se na severidade dos sintomas evidenciados pelo doente, grau de disfunção do VE, capacidade funcional, presença de isquemia residual e arritmias, permitindo a inserção de doentes com alto risco cardiovascular e comorbidades como diabetes, dislipidemia, HTA e ainda fumadores [18] nesta fase do PRC, além dos previamente eleitos para fase I. A monitorização do doente deve ser adequada à sua condição e história clínica: enquanto doentes de moderado e alto risco devem ter monitorização contínua ou telemetria, especialmente durante as primeiras 8 semanas, doentes de baixo risco necessitam apenas de monitorização da FC [18].

De forma a identificar possíveis comorbilidades desconhecidas e limitações físicas, decorre uma avaliação individual previamente à integração do doente nesta fase, que permite uma adaptação rigorosa e centralizada nas suas capacidades. Categorizada como exame complementar essencial para esta avaliação, a Prova de Esforço Cardiorrespiratória (PECP) e seus dados adquiridos – essenciais na avaliação desta recorrente síndrome designada por IC – permitem determinar o grau de risco clínico e a capacidade funcional do doente, obtendo a FC máxima a atingir em exercício, tornando possível uma prescrição de exercício individualizada e, assim, mais eficaz [28]. Outros exames como o Ecocardiograma, e outros exames imagiológicos, ou Holter de 24 horas, de particular importância em doentes com arritmias [18], são igualmente considerados exames complementares.

Posteriormente, é estruturado um detalhado plano de reabilitação, consistindo essencialmente em componentes direcionadas à educação, esclarecimento de dúvidas e aconselhamento relativo a possíveis fatores de risco cardiovasculares, PRC e seus objetivos, assim como o programa de treino personalizado de forma individual a nível de intensidade, tipo (aeróbio, contínuo ou intervalado, resistência), duração, frequência e modalidade [6], [18]. Com uma duração habitual de 8 a 12 semanas e frequência de cerca de 3 a 5 vezes por semana, esta

fase do PRC é constituída por um programa de exercício que inclui períodos de aquecimento, flexibilidade, equilíbrio, calistenia, treino aeróbio contínuo – cerca de 20 a 45 minutos –, intervalado (se adequado para o doente) e de força, e ainda o arrefecimento [18].

O principal objetivo da fase II do PRC centra-se na providência de ferramentas necessárias que permitam a mudança de estilo de vida do doente e promoção da sua autonomia, otimizando a sua capacidade aeróbia e funcional, força, balanço e flexibilidade [18], preparando assim o seu retorno a casa e habitual vida quotidiana. No final desta fase, uma reavaliação do doente está indicada, de forma a verificar os objetivos alcançados e melhorias adquiridas através do PRC, permitindo ainda uma possível otimização da terapia [18].

De forma a comprovar a sua eficácia e permitir a sua utilização para otimização da prescrição de exercício em doentes com ICFEp, o score desenvolvido neste estudo teria como objetivo a sua validação no PRC do CHL como uma fórmula de normalização de ativação Simpática neste tipo de doentes que se encontrem nesta fase do PRC – fase atualmente incluída neste PRC.

1.2.3. Fase III – Manutenção

Designada como fase de manutenção ou de longo prazo, onde o doente permanece o resto da sua vida, a fase III decorre em meio extra-hospitalar perante indicação médica de término da fase II, envolvendo doentes de baixo risco que, após avaliação clínica, não tenham sido previamente inseridos em fase II após 6 ou mais meses do evento agudo, ou mesmo doentes com indicações prévias para fase I ou II de PRC. Nesta fase, alguns programas – especialmente perante doentes de baixo risco cardiovascular – decorrem no próprio domicílio, evitando possíveis complicações inerentes a agendamentos e deslocações ao centro de reabilitação [18].

Apesar de notada pela autonomia do doente, onde este deve ser capaz de monitorizar a sua FC, resposta sintomática ao exercício e a sua avaliação da Escala de Borg, esta fase carece ainda de profissionais de saúde como um Cardiologista, Fisiatra ou outro médico com competência em PRC, habilitados no acompanhamento do doente e na aplicação de técnicas de suporte básico de vida, em caso de possível resposta inadequada, e um especialista em exercício, como o Fisioterapeuta ou Fisiologista do exercício, capaz de prescrever e implementar estes programas [18] de forma a aumentar a tolerância do doente ao exercício e possibilitando ainda a monitorização de quaisquer alterações.

Integrando a vida do doente, e sendo indicada uma frequência favorável de cerca de 2 a 5 vezes por semana, esta fase é constituída por um estruturado plano de exercício que o

doente deve realizar de forma autónoma, igualmente composto por períodos de aquecimento, flexibilidade, equilíbrio, calistenia, treino aeróbio contínuo – nesta fase ligeiramente mais longo, com cerca de 30 a 60 minutos –, intervalado (se conveniente ao doente), de força, possíveis jogos que permitam uma fácil mobilidade e realização de atividade, e finalmente o arrefecimento [18].

Apesar de poder decorrer em centros especializados, ginásios, em casa ou qualquer outro local – que permita preferencialmente a prática de uma variedade de atividades, desde dança, caminhadas, exercícios de força a jogos –, a concretização do programa de exercício assim como a manutenção dos comportamentos saudáveis adotados em fases anteriores é maioritariamente da autonomia do doente [18], possibilitando a sua própria autorregulação. A monitorização do doente e consequente supervisão pelos profissionais responsáveis é igualmente importante nesta fase, dada a autonomia incutida ao doente, de forma a garantir o constante cumprimento do programa.

Uma avaliação anual destes pacientes é assegurada, recorrendo a exames clínicos, laboratoriais, funcionais – como a PECP – e ecocardiograma, quando indicado [18].

1.3. Objetivos

Tendo sempre em conta o doente inserido e sua condição clínica específica, através da avaliação da sua mobilidade funcional e os seus efeitos no sistema cardiovascular, um PRC visa fundamentalmente uma permanente recuperação da autonomia do doente após evento cardíaco, melhorando as necessidades e atividades do seu quotidiano [19] pelo maior período de tempo e melhor qualidade de vida possível.

Além deste propósito final, outros objetivos inerentes a este tipo de programas, especialmente delineados para este tipo de doentes, é o controlo dos fatores de risco modificáveis – inserindo-se neste grupo desde a otimização da medicação e educação terapêutica, cessação tabágica, controlo e manutenção do peso, diabetes, colesterol ou mesmo PA [19] –, que vai de encontro às componentes próprias do programa multidisciplinar.

Perante eventos agudos ou crónicos, o doente enfrenta uma nova realidade acompanhada de novas barreiras e desafios que antes se designavam como ações quotidianas, desenvolvendo frequentemente problemas psiquiátricos como ansiedade e depressão, que determinam uma maior incapacidade e tolerância ao exercício, assim como menor qualidade de vida. Sendo a falta de motivação referida frequentemente, e encontrando estes doentes muitas

vezes revoltados com a sua condição, torna-se fundamental ajudar na gerência dos problemas psicossociais e profissionais decorrentes do evento ou doença desenvolvida [19], dada a influência da componente psicológica no desempenho das diversas atividades propostas.

Todos estes objetivos delineados em paralelo com estes programas evidenciam a importância da multidisciplinariedade que estes detêm, uma vez que a adoção de novas e regulares práticas de atividade física não se verificam suficientemente eficazes na melhoria da vida quotidiana do doente. Estas devem ser sempre conjugadas com um controlo rigoroso das restantes componentes, sendo este controlo oferecido através de ferramentas cuidadosamente facultadas em contexto de PRC, já que estas afetam diretamente os diversos fatores de risco.

1.4. Avaliação na admissão de um Programa de Reabilitação Cardíaca

De forma a iniciar o processo de admissão do doente em qualquer uma das três fases do PRC, uma detalhada avaliação médica compreendendo análise da história clínica de DCV, fatores de risco e comorbilidades associadas, assim como análises sanguíneas e avaliação funcional cardíaca, são componentes consideradas mandatórias [18], servindo como avaliação de base para iniciar este tipo de programa.

O doente cuja inserção em fase II e/ou III do PRC se verifique por diagnóstico de IC, carece – como evidenciado na Tabela 1 – de avaliação específica dos níveis de BNP ou da sua pró-hormona NT-proBNP (N-terminal do peptídeo natriurético tipo B), presentes na corrente sanguínea, assim como da PECP, considerada *gold standard* na avaliação da capacidade funcional destes doentes e cujas variáveis recolhidas, como consumo de oxigénio e os padrões ventilatórios [29], são fundamentais à prescrição individualizada e consequente otimização dos resultados do doente no PRC.

Decorrente de uma crescente carência de recursos médicos ou falta de conhecimento dos profissionais de saúde por ausência de experiência e especialização neste tipo de programas – provocando alguma insegurança na prescrição ou execução deste tipo de avaliações – [30], [31], um atual início da participação do doente no PRC sem uma adequada avaliação prévia ainda é muito frequente [27], apesar destas avaliações se evidenciarem fundamentais à definição de objetivos a atingir e metas a alcançar durante e após o programa, de forma individual e adequada a cada doente.

No sentido de colmatar esta lacuna, testes submáximos – como a Prova de Marcha de 6 Minutos (PM6M) – são recorrentemente utilizados como métodos de avaliação substitutos. No

entanto, apesar destes serem considerados aceitáveis ferramentas de avaliação da capacidade funcional, a informação recolhida não é suficientemente contributiva para a prescrição de exercício [27].

Tabela 1 – Avaliação do doente na admissão ao PRC em cada uma das diferentes fases.

	Fase I	*Fase II*	*Fase III*
História Clínica	✓	✓	✓
Hemograma	✓	✓	✓
Glicemia/HbA1c	✓	✓	✓
Função Renal	✓	✓	✓
Perfil Lipídico	✓	✓	✓
BNP/NT-proBNP		IC	IC
ECG	✓	✓	✓
Função Cardíaca	✓	✓	✓
Teste de Exercício		✓	Anual
PECP		IC	IC
Teste Imagiológico		Se apropriado	Se apropriado

BNP = Peptídeos Natriuréticos do Tipo B; ECG = Eletrocardiograma; HbA1c = Hemoglobina Glicada; IC = Insuficiência Cardíaca; NT-proBNP = N-Terminal do Peptídeo Natriurético do Tipo B; PECP = Prova de Esforço Cardiorrespiratória
Fonte: Adaptado da referência [18]

1.5. Avaliação com Prova de Esforço Cardiorrespiratória

Realizada numa passadeira ou bicicleta ergométrica, a PECP permite obter dados precisos e reprodutíveis relativos à ventilação e trocas gasosas, função cardiovascular e musculoesquelética, determinando possíveis desvios da normalidade e estratificando os seus diferentes graus, através de uma avaliação eletrocardiográfica e de gases expirados, tanto em repouso como em exercício [32].

Representando o *gold standard* na avaliação funcional do doente com IC, a PECP avalia diversas variáveis de grande valor diagnóstico e prognóstico, de salientar entre estas o VO2 e a sua mudança em função da carga suportada, em tempo real, capazes de refletir a eficiência ventilatória do doente, oferecendo uma avaliação integrativa das respostas fisiológicas em exercício e aptidão cardiorrespiratória do doente [32], [33]. Diversas outras variáveis de particular utilidade nestes doentes são recolhidas pela PECP, sendo ainda calculados os METs – energia traduzida na razão entre a taxa do consumo de Oxigénio em esforço e a taxa consumida em repouso – associados a cada fase da prova, cujo valor correspondente permite quantificar a

aptidão cardiorrespiratória. Classificada como atividade ligeira quando valor inferior a 3 METs, atividade moderada quando entre 3 a 6 METs e atividade vigorosa em valores superiores a 6 METs [34], a literatura refere uma evidente diminuição do risco de eventos cardíacos futuros a cada aumento de 1 MET da aptidão cardiorrespiratória [35].

Sendo a intolerância ao esforço o principal sintoma associado à IC, e permitindo a PECP determinar o risco clínico e avaliar a capacidade funcional dos sistemas orgânicos destes doentes – cuja capacidade de exercício se encontra visivelmente reduzida –, esta evidencia-se uma ferramenta de avaliação essencial dada a relevância de cada uma das variáveis avaliadas, que contribuem para a definição da origem e fisiopatologia da limitação ao esforço, assim como para uma posterior monitorização e resposta da doença ao tratamento, através de uma prescrição de exercício individualizada e, assim, mais eficaz [32], [33].

Apesar de testes mais simples – como a PM6M –, permanecerem constantemente associados a uma equivalente avaliação objetiva da capacidade física funcional dos doentes, assumindo uma igual contribuição para a avaliação clínica e prognóstica [36], estes não fornecem informações específicas fundamentais ao prognóstico e prescrição de exercício do doente, sobre a sua resposta fisiológica e fisiopatológica ao exercício como a PECP, pelo que não podem ser considerados seus substitutos.

1.6. Reabilitação Cardíaca em Portugal

Projetada como principal contribuinte da mortalidade até 2030, e atualmente considerada a principal causa de morte a nível mundial [17], [37], a DCV é igualmente classificada como a principal causa de mortalidade em Portugal de acordo com os últimos dados recolhidos, sendo responsável por cerca de 29,4% dos óbitos totais contabilizados, segundo estatísticas de 2017 [38].

Afetando aproximadamente 64 milhões de pessoas a nível mundial, sendo associada a elevadas taxas de mortalidade e morbilidade [39], a IC é um tipo de DCV cujo diagnóstico tem vindo a ser cada vez mais recorrente. Apesar de não existirem dados recentes relativos à sua real prevalência em Portugal, entre o ano de 1998 e 2000 foi realizado o único estudo epidemiológico de incidência desta síndrome na população Portuguesa – o estudo EPICA (EPidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem) [40] – em que, à data, a prevalência da IC em Portugal era de 4,36%, cerca de 264 mil doentes. Este estudo permitiu o cálculo de projeções desta síndrome em anos posteriores, projetando um aumento da prevalência em cerca de 7% em 2018, correspondente a aproximadamente 400 mil doentes.

A elevada prevalência de DCV, com crescente relevância da IC, importa custos exuberantes para o Sistema Nacional de Saúde Português. Considerando custos diretos, desde do próprio internamento, ambulatório hospitalar, serviço de urgência, cuidados de saúde, medicação, transporte do doente e outros, em 2014 – através de dados oficiais nacionais – foram calculados cerca de 405 milhões de euros de custos totais associados apenas à IC, correspondentes a 2,6% das despesas totais em saúde [41].

O agravamento dos sinais e sintomas caraterísticos desta síndrome levam ao frequente internamento destes doentes por descompensação da IC. Sendo o internamento hospitalar responsável pela maioria dos calculados custos da IC [41], torna-se fundamental uma rápida e eficaz intervenção nestes doentes, permitindo o tratamento da DCV em geral e da IC em particular, integrando desde a abordagem dos fatores de risco às próprias complicações decorrentes.

Tratando-se o PRC de um conjunto estruturado de intervenções com intuito de melhorar a condição física, mental e social do doente cardíaco [19], compreendendo exercício físico, aconselhamento e intervenção nutricional, cessação tabágica, manutenção do peso, controlo da DM, PA e dislipidemia, aconselhamento psicológico e de atividade física [5], componentes essenciais no processo de recuperação da DCV, estes evidenciam-se uma ferramenta fundamental de recuperação destes doentes.

Segundo um último levantamento realizado em 2019 [42], 25 centros com PRC devidamente estruturados em Portugal foram contabilizados (Tabela 2) – mais 6 centros desde o levantamento anterior, realizado em 2013/2014 [43]. Envolvendo um PRC estruturado com sessões de treino de exercício formais e individualmente estruturadas, desses 25 foram contabilizados 16 centros públicos e os restantes 9 privados. Como evidenciado na Tabela 3, verificou-se a sua particular incidência na região de Lisboa e Vale do Tejo, onde foram reportados 7 centros de reabilitação cardíaca públicos e 5 privados, com distribuição semelhante na região do Norte, onde se verificaram igualmente 7 centros públicos e 4 privados. Já a região do Centro, assim como a do Sul, verificou apenas 1 centro público ativo. Apesar da constante assimetria entre regiões ao longo dos anos, é de salientar a essencial formação do primeiro centro de reabilitação cardíaca da região Centro, no Centro Hospitalar de Leiria – único à data do último levantamento, tendo sido inaugurada em 2022 a Unidade de Reabilitação Cardiorrespiratória do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) –, inexistente à data do levantamento anterior realizado em 2014.

Tabela 2 – Número total de Programas de Reabilitação Cardíaca e suas fases em Portugal entre 2013-2014 e 2019.

	Nº de PRC			
	Total	Fase I	Fase II	Fase III
Levantamento 2013 – 2014	23	9	21	13
Levantamento 2019	25	12	22	13

Nº = Número; PRC = Programas de Reabilitação Cardíaca

Tabela 3 – Centros de Reabilitação Cardíaca em Portugal em 2019.

		Centro	**Localização**	**Ano de início**
Região Norte	C. Públicos	Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho (Hospital de Gaia)	Vila Nova de Gaia	1993
		Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho (Centro de Reabilitação do Norte)		2016
		Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga (Hospital de São Sebastião)	Santa Maria da Feira	2001
		Unidade Local de Saúde de Matosinhos (Hospital de Pedro Hispano)	Matosinhos	2001
		Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (Hospital de Vila Real)	Vila Real	2018
		Centro Hospitalar Universitário do Porto (Hospital de Santo António)	Porto	2000
		Centro Hospitalar Universitário de São João		2008
	C. Privados	Diprofisio		1993
		Instituto CUF		2019
		Fisimaia	Maia	1992
		Clínica Fisiatria MCCB Drª. Maria do Carmo Aguiar Branco	Vila Nova de Gaia	2007
Região Centro	C. Públicos	Centro Hospitalar de Leiria	Leiria	2017

Região de Lisboa e Vale do Tejo	C. Públicos	Região de Lisboa e Vale do Tejo	Loures	2013
		Hospital Beatriz Ângelo	Almada	2014
		Hospital das Forças Armadas, Pólo de Lisboa	Lisboa	1988
		Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (Hospital de Santa Marta)		2004
		Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte/Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa		2014
		Centro de Reabilitação Cardiovascular da Universidade de Lisboa (CRECUL)		2016
		Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (Hospital de Santa Cruz)		2016
	C. Privados	Instituto do Coração		1988
		Faculdade de Motricidade Humana (CORLIS)		1991
		SAMS		2004
		Clínica Das Conchas		2007
		Hospital da Luz		2010
Região do Algarve	C. Públicos	Centro Hospitalar Universitário do Algarve (Hospital de Faro)	Faro	2012

C. Públicos = Centros Públicos; C. Privados = Centros Privados
Fonte: Adaptado da referência [42]

Apesar de providenciarem fase I, II e III, a maioria destes programas foram direcionados para fase II, cujo acompanhando total de 2182 doentes se traduziu num aumento de cerca de 13% de doentes incluídos nesta fase comparativamente ao levantamento anterior [42], [43]. A indicação mais comum proveniente de encaminhamento do doente, em ambas fases II e III, foi a Doença Cardíaca Isquémica (DCI), no entanto, o principal motivo e posterior indicação mais comum foi a IC, verificando um aumento de 1,8% [42] perante dados anteriores.

Analisando a taxa de participação nos PRC de doentes que sofreram EAM, em Portugal apenas 8% estão inseridos nestes programas [43], enquanto a Europa quantifica uma

percentagem média de aderência de 30% destes doentes [44]. Documentada como uma notável baixa participação em PRC de doentes com IC em Portugal [45], também a Europa segue esta linha com uma percentagem de inserção destes doentes nestes programas inferior a 20% [44]. Sendo a DCV considerada atualmente como uma das principais causas de mortalidade a nível mundial [2], e necessitando por isso de uma rápida e eficaz intervenção, esta reduzida percentagem de doentes cardiovasculares inseridos em PRC a nível nacional torna-se alarmante, fator que se deve muitas vezes a questões culturais, científicas e, particularmente, financeiras.

Apesar dos benefícios comprovados e das inequívocas recomendações destes programas neste tipo de doentes, estando ainda estabelecida uma diminuição do risco anual de hospitalização por IC em cerca de 30% após intervenção de um PRC [46], a subutilização e o subestimado valor destes em Portugal é evidente, nomeadamente em doentes com IC. Reforçando o seu impacto como intervenções individuais e coesas neste tipo de doentes, podemos concluir que apesar de se verificarem significativos aumentos quer no número de PRC em Portugal, quer das fases providenciadas, esforços adicionais serão necessários de forma a combater o crescente aumento da DCV, especialmente a IC de prevalência em crescente expansão.

2. Insuficiência Cardíaca

Definida como uma síndrome clínica cujos sinais e sintomas decorrem da anormalidade cardíaca existente, a nível estrutural e/ou funcional – verificada através de uma Fração de Ejeção (FE) inferior a 50%, razão entre a velocidade diastólica do fluxo mitral e a velocidade diastólica do anel mitral (E/e') superior a 15, um aumento anormal das câmaras cardíacas, Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) moderada ou severa, ou lesão valvular obstrutiva/regurgitante igualmente moderada ou severa –, comprometendo o enchimento ventricular ou posterior ejeção de sangue, com consequente acumulação de fluidos nos pulmões ou restantes partes do corpo, a IC é atualmente comprovada perante evidência de disfunção celular, manifestada por elevados níveis de BNP, e/ou congestão sistémica ou pulmonar [47], [48].

Este comprometimento provoca consequências hemodinâmicas, sendo a incapacidade cardíaca em suportar as demandas metabólicas necessárias para perfusão eficaz de órgãos e tecidos, a primordial [49]. Dadas as exigências metabólicas inerentes ao funcionamento do corpo e a dificuldade cardíaca nesta síndrome em acompanhar o fornecimento dessas necessidades, surgem diversos sinais e sintomas – pressão venosa jugular elevada, crepitações pulmonares a falta de ar, Dispneia Paroxística Noturna (DPN), desde edema maleolar/abdominal, ou fadiga recorrente e incapacitante [7] – que, além de se traduzirem numa impactante diminuição da tolerância ao exercício e consequente qualidade de vida, pode afetar diversos órgãos, como o fígado ou rins [50]–[52], com possibilidade inerente de falha cardíaca.

Esta limitante síndrome está associada a diversos fatores de risco capazes de desencadear eventos, desde a idade a quadros clínicos de FA, HVE, hipercolesterolemia, e mais frequentemente a DAC e hipertensão arterial (HTA), seguidos de tabagismo, DM e obesidade [53]–[55], denotando elevada associação com a presença de IC e seus consequentes eventos decorrentes. Servindo como critério de excelência no cálculo de risco até em doentes assintomáticos, as comorbilidades existentes determinam o prognóstico e qualidade de vida do doente [54].

A IC é normalmente categorizada como Insuficiência Cardíaca Crónica (ICC) e Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA) que, apesar de partilharem a mesma sintomatologia – desde dispneia, fadiga ou sinais como edema –, o ritmo do desenvolvimento de cada uma destas difere. A ICC, caraterizada pelo diagnóstico estabelecido de IC, apresenta uma condição cujo desenvolvimento decorre de forma gradual [7]. Contrariamente, a ICA define-se pelo aparecimento súbito dos sinais e sintomas caraterísticos desta síndrome clínica em pacientes sem qualquer diagnóstico

de IC prévio, ou ainda pelo agravamento dos mesmos em doentes já com diagnóstico de IC anterior – designando-se assim ICAD [56] – podendo facilmente conduzir a internamento hospitalar [7].

Determinadas condições são facilmente associadas a um mau prognóstico e consequente aumento da taxa de mortalidade em doentes hospitalizados. Designados como fatores preditivos da ICA, e requerendo sempre particular atenção em cada caso, estes incluem PAS <115mmHg., creatinina sérica >2,7mg/dL, ureia sérica >15, NT-proBNP >986 pg/mL e FEVE <45% [57]. Já na ICC, os fatores prognósticos desfavoráveis incluem principalmente a DM, FEVE diminuída, elevada classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) – classe detalhada posteriormente –, e reduzido índice cardíaco [58]. Com base na região cardíaca afetada, esta síndrome subdivide-se em dois tipos distintos [59]:

- IC esquerda, de particular importância por afetar o Ventrículo Esquerdo (VE) – câmara responsável por bombear o sangue arterial para o restante organismo –, é caraterizada pela dificuldade das cavidades cardíacas esquerdas em manter a capacidade de bombear o sangue indispensável às necessidades metabólicas, decorrendo uma sobrecarga destas estruturas ao tentar colmatar estas necessidades. Dentro deste tipo, existe ainda a IC sistólica – ou ICFEr – onde o VE perde a sua capacidade normal de contração, impedindo a ejeção de sangue necessária para a circulação; e a IC diastólica – ou ICFEp – em que, por rigidez do músculo cardíaco, o VE é incapaz de relaxar no período de diástole, impedindo que este atinja a sua capacidade máxima de volume sanguíneo.
- IC do lado direito (muito frequentemente um resultado da IC esquerda), onde as cavidades cardíacas direitas – nomeadamente o Ventrículo Direito (VD) – que participam no processo responsável por bombear o sangue para os pulmões, permitindo o seu reabastecimento com Oxigénio, se encontram comprometidas, seja por lesão valvular, muscular ou por elevada pressão pulmonar, resultando no seu enfraquecimento e consequente retorno sanguíneo venoso, o que provoca os típicos sintomas de edema periférico ou abdominal, e outros.

Além desta subdivisão baseada na região das câmaras cardíacas afetadas, diversas classificações desta complexa síndrome foram sugeridas ao longo do tempo, como abordado mais adiante.

2.1. Classificação

A IC pode apresentar diversas classificações baseadas em especificações distintas, no entanto, as principais incidem-se na severidade dos sintomas e nível de disfunção cardíaca, permitindo assim uma estratificação cuidada desta síndrome.

Dependendo de determinadas caraterísticas, entre estas a sintomatologia distinta e evidência clínica específica, consideradas em contexto de avaliação diagnóstica desta complexa síndrome, a IC pode ser classificada por estadios de acordo com a *American College of Cardiology* (ACC) e a *American Heart Association* (AHA), classes de I a IV segundo a classificação da NYHA ou ainda através da FEVE.

2.1.1. Estágios da IC

Considerando desde pacientes sem diagnóstico estabelecido de IC, apesar do alto risco para o seu futuro desenvolvimento, a pacientes com sinais e sintomas graves cujo estágio avançado está associado a uma redução da sobrevida, esta classificação de IC definida pela ACC e AHA incide fundamentalmente no desenvolvimento e progressão da doença [47], correlacionando os planos de tratamento que permitem retardar a sua progressão.

Assim, a IC é classificada em estágios de 'A' a 'D', onde [47], [48]:

- Estágio A – Em risco para IC: Pacientes assintomáticos, sem alterações cardíacas estruturais ou elevados biomarcadores de doença cardíaca, verificando, no entanto, fatores de risco para IC, entre estes a doença cardiovascular aterosclerótica, HTA, obesidade, DM, história familiar de cardiomiopatia ou exposição a cardiotoxinas.
- Estágio B – Pré IC: Pacientes assintomáticos que evidenciam doença cardíaca estrutural (HVE, câmaras cardíacas de dimensões aumentadas, anormal movimento da parede ventricular, doença valvular, e outras), anormal função cardíaca (função ventricular reduzida, pressões de enchimento aumentadas, anormal função diastólica) e/ou elevados níveis de BNP ou troponina cardíaca;
- Estágio C – IC sintomática: Pacientes com sinais e/ou sintomas de IC decorrentes de anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional;
- Estágio D – IC avançada: Pacientes com sinais e/ou sintomas de IC em repouso, com quadro consequente de um quotidiano limitativo e constantes internamentos, exigindo recorrentes terapias ou cuidados avançados.

Esta categorização torna-se fundamental para intervenções terapêuticas direcionadas e adequadas a uma diminuição dos fatores de risco – estágio A –, prevenção na presença de

doenças cardíacas estruturais ou outras que antecedam esta síndrome – estágio B –, e redução de sintomas, morbilidade e mortalidade – estágios C e D [47].

2.1.2. Classificação de NYHA

Uma ferramenta fundamental para a estratificação de risco da IC e a categorização adequada da sua extensão, é a classificação funcional da NYHA. Baseada na severidade clínica e prognóstico da IC, esta classificação foi publicada em 1928 pela NYHA [60], com objetivo de estabelecer uma linguagem comum dentro da IC entre os profissionais de saúde.

A classificação de NYHA é uma avaliação subjetiva realizada pelo clínico, podendo alterar ao longo do tempo, utilizada para caraterizar a capacidade funcional e sintomatologia dos doentes com IC sintomática – com uma designada IC avançada, pertencentes ao estágio C ou estágio D – permitindo determinar a elegibilidade de pacientes para estratégias de tratamento [47], [48]. Assim, a classificação da NYHA categoriza a IC em uma escala de I a IV, onde [48], [60]:

- Classe I: sem limitação a qualquer atividade física;
- Classe II: leve limitação da atividade física, permanecendo conforto em repouso;
- Classe III: acentuada limitação da atividade física por sintomatologia, havendo conforto apenas em repouso;
- Classe IV: desconforto com qualquer atividade física e presença de sintomatologia em repouso.

Apesar dos diversos métodos de classificações estabelecidos ao longo dos anos, perante constantes novos conhecimentos, conceitos instituídos sobre esta síndrome, e os muitos avanços recentes na imagiologia, esta classificação é reconhecida pela avaliação subjetiva da capacidade funcional destes doentes. A classe NYHA estima assim a capacidade cardíaca de acompanhar as atividades diárias, uma ferramenta fundamental para diagnóstico, tratamento e avaliação prognóstica clínica [61], através da caraterização da sintomatologia, denotando o estágio de NYHA a que o doente pertence.

No entanto, e apesar de permanecer bastante referenciada nas diretrizes, ainda utilizada na prática clínica e sendo esta classificação funcional um preditor independente de mortalidade [62], esta classificação verifica alguma dificuldade na estratificação adequada do risco – estando a “atividade física” ou “limitações leves” e “acentuadas” dependentes da interpretação do clínico –, verificando ainda uma fraca diferenciação entre pacientes perante os diferentes tipos de comprometimento funcional, sendo assim considerada subjetiva e com baixa reprodutibilidade [63], [64].

2.1.3. *Classificação de acordo com a FEVE*

Representando a quantidade de sangue que o VE consegue bombear a cada contração, a FEVE é uma medida expressa em percentagem que sugere a eficiência cardíaca enquanto providencia simultaneamente informações prognósticas, sendo frequentemente utilizada como fator indicativo de IC na presença de valores anormais [65].

Revelando-se essencial na identificação de pacientes com esta síndrome devido ao prognóstico e resposta diferenciados aos tratamentos, a FEVE permite classificá-los em três principais tipos (Tabela 4): ICFEr, caso estejam presentes sinais e/ou sintomas de IC e perante uma FEVE ≤40%, revelando assim uma função sistólica do VE significativamente reduzida; IC com FEVE ligeiramente reduzida (ICFEmr), igualmente na presença sinais e/ou sintomas de IC, no entanto verificando uma FEVE de 41 a 49% do sangue bombeado e, mesmo não sendo considerado mandatório para diagnóstico, a presença de BNP ≥35 pg/mL/NT-proBNP ≥125 pg/mL e outra evidência de doença cardíaca estrutural – como a aurícula esquerda dilatada, HVE ou elevadas pressões de enchimento VE – tornam este diagnóstico mais provável; e ICFEp, igualmente quando existem sinais e/ou sintomas da síndrome, mas o doente verifica uma FEVE ≥50% associada a qualquer evidência objetiva de alterações cardíacas funcionais e/ou estruturais, como mencionado anteriormente, compatíveis com a presença de disfunção diastólica VE/pressões elevadas de enchimento VE, incluindo ainda BNP elevados [7], [47], [48].

Tabela 4 – Definição de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida, fração de ejeção ligeiramente reduzida e fração de ejeção preservada.

Tipo de IC	**ICFEr**	**ICFEmr**	**ICFEp**
Critérios	Sinais/Sintomas	Sinais/Sintomas	Sinais/Sintomas
	FEVE ≤ 40%	FEVE 41 – 49%	FEVE ≥ 50%
			Evidência objetiva de alterações cardíacas estruturais e/ou funcionais compatíveis com a presença de disfunção diastólica VE/pressões elevadas de enchimento VE, incluindo BNP elevados

FEVE = Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; IC = Insuficiência Cardíaca; ICFEmr = Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida; ICFEp = Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr = Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida; VE = Ventrículo Esquerdo

2.2. Epidemiologia

Dados obtidos em 2017 pela *European Society of Cardiology* (ESC) [39], revelaram um ameaçador crescimento mundial da população afetada pela IC, passando de cerca 33.5 milhões de casos estimados em 1990 a aproximadamente 64.3 milhões de pessoas afetadas em 2017, sensivelmente o dobro verificado num período de tempo reduzido. Segundo este estudo, esta síndrome verifica uma distribuição de aproximadamente 29.5 milhões no sexo masculino e 34.8 milhões de casos no sexo feminino, pertencendo a maioria destes últimos a faixas etárias superiores ou iguais aos 70 anos [39], facto que se deve a uma maior expectativa de vida neste género [66].

Atualmente, o risco de desenvolver IC é considerado eminente, havendo um risco de 20% a 45% em indivíduos com mais de 45 anos, dependendo do grupo racial e étnico a que o indivíduo pertence [55]. Torna-se cada vez mais fundamental destacar a dimensão desta epidemia emergente, cuja prevalência em Portugal está calculada num valor arrebatador de 4.4%, significativamente aumentada comparativamente à Europa, prevalência estimada em cerca de 1.7% [67]. Aumentando com a idade, a prevalência desta síndrome vai crescendo com a evolução terapêutica, que resulta num aumento da esperança média de vida e consequente envelhecimento da população, culminando com recorrentes hospitalizações, um evidente e colossal encargo económico [68].

A IC está associada a um impacto económico de cerca de 2,6% do total da despesa pública no setor da saúde, com previsão de sucessivo crescimento. Estimados os custos anuais desta síndrome em Portugal Continental, em 2014, foram associados cerca de 405 milhões de euros, entre custos diretos – desde hospitalizações, cuidados e consultas ou outros serviços ambulatórios ou de emergência, transportes a medicamentos – e custos indiretos – como perdas de produtividade –, onde impactantes 29% desta estimativa total correspondem apenas a hospitalizações [69]. Atualmente cada um destes doentes estará associado a um gasto médio de 1 623 euros anuais em Portugal, revelando a urgente carência de gestão de recursos que permita mitigar o impacto desta doença [69].

Apesar da ICFEr ser normalmente associada a uma maior prevalência, fatores como a evolução terapêutica das DCV justificam uma possível diminuição deste tipo, enquanto a ICFEp parece aumentar constantemente, representando já 50% da população diagnosticada com esta síndrome, e sendo apontada como possível tipo de IC futura globalmente mais prevalente [55], [67]. Embora atualmente ambos os subtipos apresentem taxas de morbilidade e mortalidade

semelhantes, o aumento consecutivo da ICFEp parece associar ao aumento das taxas de hospitalizações por IC [55] e consequentes complicações do quadro clínico.

Estudos referem que, de acordo com a sua classificação, a mortalidade por todas as causas após diagnóstico de IC verifica, em cada 10 000 pessoas/ano, cerca de 459 eventos dentro da ICFEr, 497 eventos em grupos de doentes com ICFEmr e por volta de 394 eventos em ICFEp [70]. No entanto, apesar do grupo de doentes com ICFEp parecer apresentar o menor número de eventos, atualmente tem sido reconhecida a diminuição da incidência da ICFEr e, contrariamente, um aumento da ICFEp, o que pode indicar uma eventual alteração da taxa de mortalidade em cada tipo de IC em estudos futuros. O crescimento deste tipo de IC é suportado pelo aumento da sua prevalência nas últimas décadas, onde um crescimento de cerca de 15% foi reportado, contrariamente à prevalência de ICFEr e ICFEmr, verificando ambas uma diminuição [71].

Remetendo o prognóstico da IC para a evolução desta síndrome em cada doente, cuja caraterização decorre durante o seu processo de acompanhamento, esta avaliação é ainda muito baseada na FE basal. Em quadros clínicos de ICFEmr, este doente permanece estável enquanto a sua FEVE se mantiver entre os 41% e os 49%, revelando um prognóstico favorável perante evolução para ICFEp (FEVE ≥50%), contrariamente a uma deterioração da condição clínica perante um avanço para ICFEr (FEVE ≤40%) [72].

Apesar dos diversos avanços e consequente conhecimento adquirido relativamente a esta síndrome e terapêutica aplicada, o seu permanente e significativo crescimento traduz um grande impacto nos níveis de morbilidade e mortalidade [67]. Atualmente, a IC é a causa responsável por 2,4% de anos de vida perdidos por morte prematura e 4,7% de todas as mortes em Portugal Continental [73], evidenciando a necessidade de uma intervenção urgente.

Atualmente, a IC é ainda pouco investigada e carece de muitos estudos epidemiológicos, para uma maior e mais fácil caraterização desta população, contribuindo posteriormente para melhor desempenho dos diversos estudos práticos que possibilitem o desenvolvimento de terapias adequadas e eficazes que favorecem objetivamente o doente, assim como a redução de custos inerentes [74].

2.3. Fisiopatologia

Presentes sinais e sintomas caraterísticos da IC, perante avaliação funcional que comprove valores da FEVE fora da normalidade, classificando-a como reduzida ou levemente

reduzida, e considerando a história clínica de cada doente, o diagnóstico clínico desta síndrome torna-se claro. Contrariamente, em situações cujos sinais e sintomas são pouco específicos e perante FEVE que se encontra dentro dos valores de normalidade, designada assim como preservada, o cenário torna-se mais complexo.

A fisiopatologia da IC decorre da diminuição da eficiência muscular cardíaca, resultante da sua sobrecarga ou eventuais danos []. Apesar da sua definida classificação como IC com FE reduzida (≤ 40%) e IC com FE dentro da normalidade/preservada (≥ 50%), em termos fisiopatológicos esta síndrome é recorrentemente associada a danos cardíacos que provocam uma disfunção sistólica de onde decorre uma diminuição do débito cardíaco, provocando a designada IC Sistólica – ICFEr. No entanto, existem igualmente diversos casos onde uma função sistólica preservada é verificada, porém com diástole ventricular esquerda condicionada decorrente de uma rigidez desta câmara cardíaca (considerado um importante contribuinte para a fisiopatologia) causada por fibrose ou hipertrofia miocárdica, condição atualmente determinada como IC Diastólica – ICFEp [75].

A disfunção diastólica provocada por remodelação hipertensiva do VE verificou-se recorrente em doentes com ICFEp cuja cardiopatia era predominantemente hipertensiva, verificando um VE rígido e de pequenas dimensões. No entanto, os últimos dados evidenciam predominância de ICFEp especificamente em doentes com comorbilidades como a obesidade, diabetes e síndrome metabólico, realçando uma possível disfunção por disfunção endotelial, inflamação sistema ou anomalias no músculo esquelético [76].

Embora sejam atualmente verificadas taxas semelhantes de morbilidade e mortalidade entre cada um destes tipos de IC [55] – ICFEr e ICFEp –, ambos são muito distintos quando considerada a sua fisiopatologia. Contrariamente à ICFEr, ou IC Sistólica, onde decorre uma incorreta contração do VE provocando a sua inadequada ejeção, decorrendo assim um aumento de volume e pressão diastólicos e uma diminuição da FE, a ICFEp, ou IC Diastólica, verifica um comprometimento na diástole do VE, por se encontrar anormalmente “rígido”, provocando assim um aumento de pressão diastólica final apesar do normal volume diastólico final [75].

Além da avaliação da FE – fator prognóstico muito importante, dado que quanto menor este valor igualmente menor é a sobrevivência –, uma vez determinado o diagnóstico de IC, é fundamental reconhecer a etiologia subjacente dada a necessidade de uma adequada abordagem diagnóstica, preventiva, terapêutica e prognóstica [77].

Caraterizada por alterações estruturais e/ou funcionais que predispõem o doente para esta disfunção cardíaca, provocando desde reduções do débito cardíaco a aumento das pressões

intracardíacas, esta síndrome encontra diversas causas etiológicas subjacentes, e muitas vezes sobreponentes, onde são incluídas alterações estruturais, congénitas ou adquiridas que afetam o ventrículo no decorrer desta síndrome. Estando a prevalência de cada uma dependente de diversos fatores caraterísticos, neste grupo encontram-se inseridas diversas condições etiológicas, como [47], [77], [78]: a DAC, onde dentro desta o EAM anterior é a principal causa; HTA; doença cardíaca valvular; cardiomiopatia dilatada, restritiva ou hipertrófica; cardiopatia congénita, doença pulmonar severa, como o enfisema; DM; arritmias; hipertiroidismo; anemia severa; e causa idiopática.

O EAM ou a miocardiopatia dilatada são causas frequentemente associadas à IC Sistólica decorrente da dilatação das câmaras cardíacas, provocando uma disfunção sistólica das mesmas, predominantemente do VE [79], [80]. Já na IC Diastólica, verifica um relaxamento comprometido pela rigidez do VE, sendo esta provocada predominantemente por HTA, HVE, isquemia miocárdica, doença valvular, casos de pericardite constritiva, assim como por envelhecimento [81], [82].

Apesar de recorrentemente ambos os tipos de disfunção decorrerem de forma inicial no VE, a insuficiência do VD é frequentemente associada como sua consequência. Responsável por levar o sangue do coração aos pulmões para este ser reabastecido com oxigénio, o VD verifica um aumento da pressão venosa pulmonar após falha do VE, provocando, a longo prazo, dano significativo desta câmara cardíaca por HTP, responsável por sobrecarregar o VD [59].

Contudo, o desenvolvimento da insuficiência do VD pode suceder de forma individual, maioritariamente em situações doença valvular ou pericárdio, verificando um igual e significativo impacto prognóstico e clínico, dado o retorno sanguíneo venoso que provoca os típicos sinais de edema abdominal e/ou maleolar [59], [83].

2.3.1. Sinais e Sintomas

Apesar de se verificarem frequentemente inespecíficos e de recorrente sobreposição com outras condições clínicas [47], o diagnóstico de IC ainda se baseia nos caraterísticos sinais e sintomas apresentados pelo doente. Além da sua proeminente importância no processo de diagnóstico desta síndrome, estes sinais e sintomas revelam-se uma componente fundamental perante avaliação terapêutica e progressão da IC como indicador prognóstico.

Como clássicos sintomas da IC verifica-se a dispneia, ortopneia, DPN, fadiga que suscita uma redução da tolerância ao esforço, e o caraterístico edema maleolar. Outros sintomas menos típicos normalmente associados são a perda de apetite, tosse noturna, sibilos respiratórios, perda de apetite, palpitações, confusão, depressão, tonturas ou até síncope [7], [84].

Embora se encontre associada apenas ao exercício nos primeiros estádios, contrariamente em fases mais avançadas da síndrome onde é referida como considerável, a dispneia é identificada como sintoma proeminente. Como consequência da disfunção ventricular esquerda caraterística da IC, decorre um aumento da pressão venosa pulmonar, responsável pela saída de fluido dos capilares pulmonares para o interstício ou alvéolos, originando edema pulmonar. Provocando uma redução da complacência pulmonar e interferindo na eficácia das trocas gasosas, esta condição dificulta a normal respiração do doente, dando origem às típicas queixas de dispneia, cuja prevalência se correlaciona proporcionalmente com a gravidade da IC [85], [86].

Caraterizada como dispneia em decúbito, orientação que em condição normal verifica uma redistribuição do volume sanguíneo regular, a ortopneia decorre igualmente de edema pulmonar. Graças à disfunção ventricular, esta câmara torna-se incapaz de bombear o volume sanguíneo adicional proveniente dos pulmões, o que causa uma significativa redução da complacência pulmonar e capacidade vital, proporcionando, consequentemente, a reabsorção de maior fluido comparativamente à posição ortostática [86], provocando a dificuldade respiratória.

Outro comum sintoma é a DPN, definida pela sensação de falta de ar caraterística em período noturno, por incapacidade do VE em manter o débito cardíaco, provocando edema pulmonar – mecanismo semelhante ao da dispneia – dando origem ao frequente despertar noturno do doente [86].

Associada a uma redução significativa da qualidade de vida e aumento da mortalidade, a fadiga recorrente perante pequenos esforços encontra-se associada a fatores como a redução do débito cardíaco e consequente inadequada perfusão dos tecidos, provocando alterações metabólicas musculares e do SNA [87]. Esta redução da tolerância ao esforço é recorrentemente associada como sintoma primário da disfunção diastólica – apesar de se verificar também na disfunção sistólica – dada a incapacidade de aumento de volume do VE adequado às necessidades metabólicas, que conduz a um rápido aumento da FC em resposta a qualquer esforço.

Dentro dos sinais mais específicos caraterísticos desta síndrome verifica-se recorrentemente a pressão venosa jugular aumentada, refluxo hepatojugular, terceiro som cardíaco e ainda o impulso apical deslocado lateralmente. Dentro dos menos específicos, encontra-se a perda de peso – frequentemente associada à IC em fase avançada – ou, contrariamente, aumento de peso de forma rápida e significativa, caquexia, sopro cardíaco,

edema periférico, crepitações pulmonares, taquicardia, taquipneia, respiração de Cheyne-Stokes, extremidades frias, oligúria e outras [7], [84].

Apesar de caraterísticos desta síndrome, estes sinais e sintomas não verificam uma constante correlação com o nível real de incapacidade do doente, graças à sua avaliação subjetiva, tornando fundamental uma avaliação estruturada e cuidada pelo profissional de saúde.

2.4. Diagnóstico

Apesar de um diagnóstico mais prevalente em doentes com história clínica de EAM, HTA, DAC, DM, Doença Renal Crónica (DRC), história familiar de morte súbita, assim como quimioterapia cardiotóxica ou abuso de substâncias nocivas [7], os sinais e sintomas, e qualidade de vida limitante caraterística, são considerados os principais responsáveis da procura médica pelo doente, tornando-se o importante ponto de partida no processo de avaliação diagnóstica.

Considerados os diversos sinais e sintomas caraterísticos – desde o cansaço, dispneia fácil ao edema maleolar e outros –, sendo alguns destes verificados no quotidiano do doente, esta síndrome torna-se imediatamente sugestiva. No entanto, não sendo estes suficientemente específicos e objetivos, o diagnóstico é apenas comprovado quando associados exames com evidência objetiva de disfunção cardíaca [7].

Verificados os fatores de risco assim como sinais e sintomas do doente, e estabelecida a suspeita de IC, são recomendados exames de avaliação cuja finalidade não se direciona apenas ao diagnóstico da síndrome, mas também como guia num posterior processo terapêutico. Entre estes, são recomendados [7]:

- Eletrocardiograma (ECG): Perante alterações como FA, presença de ondas Q (sugestivas de enfarte prévio), HVE e complexo QRS alargado, a probabilidade de diagnóstico de IC aumenta. Em caso de ausência de alterações no traçado, o diagnóstico de IC torna-se improvável;
- Medição dos Peptídeos Natriuréticos (PN): Valores de BNP < 35 pg/mL, assim como NT-proBNP < 125 pg/mL, tornam improvável o diagnóstico desta síndrome;
- Ecocardiograma: Considerado um elemento essencial à avaliação da função cardíaca, este exame permite determinar a FEVE, o tamanho das câmaras cardíacas, tipo de HVE (excêntrica ou concêntrica), normal ou anormal movimento das

paredes, função valvular e do VD, assim como possíveis marcadores da função diastólica ou HTP, permitindo esclarecer a patologia responsável por esta síndrome;

- Radiografia de tórax: Permite despistar quaisquer causas não cardíacas, assim como verificar presença de possíveis evidências de IC, como edema pulmonar ou cardiomegalia;
- Exames complementares à ureia, eletrólitos séricos, creatinina, hemograma, testes de função hepática e tiroideia são aconselhados para um diagnóstico diferencial;

Apesar de verificar uma FEVE dentro dos valores de normalidade, também o diagnóstico de ICFEp se apoia na presença dos caraterísticos sintomas desta síndrome quando associados a evidência objetiva de congestão [7], [47], [48]. Igualmente sugestivo deste diagnóstico são os NP elevados indicando a congestão inerente. No entanto, frequentemente associados à obesidade, diversos doentes têm sido identificados com baixos valores clínicos de NP apesar das elevadas pressões de enchimento do VE [76]. Tendo sido identificadas outras possíveis causas para a ausência de níveis elevados de NP, como perante menor tensão da parede diastólica do VE com um aumento da pressão diastólica, ou mesmo origens do doente – como a ascendência africana [88], [89] –, atualmente níveis normais de NP não confirmam ausência de diagnóstico de ICFEp [76].

Em casos de incerteza diagnóstica, testes adicionais como a PECP, testes imagiológicos capazes de identificar marcadores de congestão – como o aumento da E/e', AE ou das pressões da artéria pulmonar, diminuição do reservatório da AE ou distensão da veia cava inferior [76] – como o ecocardiograma, ou ainda testes hemodinâmicos invasivos, como o cateterismo cardíaco [7], são solicitados.

Quando em repouso, muitos destes doentes verificam normais pressões de enchimento do VE, o que não exclui diretamente o diagnóstico de ICFEp pela possível alteração desta condição em exercício. Caraterizado como *gold standard* no diagnóstico de ICFEp, a avaliação hemodinâmica em repouso e em exercício durante cateterismo cardíaco direito permite diagnosticar ou excluir a presença deste tipo de IC, de forma a garantir a avaliação de possível evidência de congestão [48], [76].

2.5. Tratamento

Dada a complexidade da síndrome, esta requer uma terapêutica conjugada e a longo-prazo, envolvendo terapêutica medicamentosa integrada com a prática de exercício físico e uma mudança de hábitos e consequente estilo de vida. Iniciando este processo com alterações

posteriormente impactantes na nutrição do doente, é recomendado um cuidado alimentar com restrição de sal, prática regular de exercício físico e manutenção do seu peso, sempre conjugado com a terapêutica implementada [90] aplicada à sua capacidade funcional.

Diretrizes recentes recomendam um tratamento medicamentoso concomitante de inibidor da enzima conversora de angiotensina (ACE-I) ou do recetor da angiotensina II – inibidor da neprilisina (ARNI), com betabloqueadores, antagonistas dos recetores de mineralocorticóides e inibidores de SGLT2 [47], [90], terapêutica particularmente associada à ICFEr, no entanto a terapêutica medicamentosa administrada a cada doente deve ser cuidadosamente adequada e direcionada aos seus diferentes fatores de risco, permitindo uma diminuição dos extenuantes sinais e sintomas evidenciados pelo doente.

Também a condição clínica específica de ICFEp beneficia dos estruturados PRC, permitindo a prática de exercício físico associada ao controlo dos diversos fatores de risco, sendo a sua terapêutica direcionada fundamentalmente para a redução de sintomas, melhoria do estado funcional e redução do risco de internamento [91].

Envolvendo a implementação conjunta da terapêutica medicamentosa e treino de exercício fundamental a estes doentes, os PRC têm-se verificado uma componente elementar essencial na melhoria da sua qualidade de vida, manutenção da condição física, assim como consequente aumento da sobrevida destes doentes [92] não só na ICFEp, mas também na ICFEr e ICFEmr. A importância destes programas e o seu impacto custo-benefício devem ser destacados para que estes programas possam ser compreendidos como componente essencial à terapêutica, levando à sua integração na mesma.

2.6. Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular

Constituído não apenas por intervenções de exercício físico, mas também de aconselhamento psicológico e componente educacional de controlo nutricional, DM, PA e dislipidemia para mudanças eficazes no estilo de vida [5], o PRC em doentes com IC é composto por uma avaliação médica inicial, juntamente com um acompanhamento próximo e motivacional do doente, essencial à melhoria da sua capacidade funcional, consequente qualidade de vida e retardo da progressão desta síndrome, permitindo ainda uma diminuição da mortalidade – comprovado mesmo em pacientes com ICFEp, segundo estudos recentes [47], [93], [94] –, complementando o impacto da terapêutica medicamentosa.

Sendo a IC uma complexa síndrome cujo comprometimento hemodinâmico se traduz num ineficiente suporte das demandas metabólicas necessárias ao funcionamento corporal, impedindo uma adequada perfusão de órgãos e tecidos [47], [48], incertezas sobre a segurança e risco-benefício do exercício físico podem ser levantadas. Apesar destas serem colmatadas por diversos estudos que evidenciam impactantes benefícios do PRC nestes doentes, desde melhoria da sua capacidade funcional à redução de hospitalizações e posterior mortalidade [20], [22], [23], [95], apenas 20% dos doentes com IC da Europa e Estados Unidos da América (EUA) estão inseridos nestes programas de intervenção [96], denotando a falta de destaque do seu fundamental contributo na terapêutica desta síndrome.

Sendo fundamental assegurar a inexistência de sinais ou sintomas de ICA descompensada e/ou arritmia fatal para iniciar PRC, atentando ainda possível função ou massa muscular cardíaca severamente reduzida, doença pulmonar subjacente ou outras comorbidades significativas, onde o risco-benefício deve ser considerado cuidadosamente [93], o exercício físico – componente central do PRC – é fortemente recomendado na IC [23].

Apesar de anteriormente ter sido considerado como uma ferramenta de prevenção primária nestes doentes, atualmente o exercício físico é visto como prevenção secundária, onde a melhoria da sua condição física beneficia as diversas DCV, incluindo a IC. Diversos autores apontam a inexistência de um limite mínimo de exercício necessário para benefícios cardiovasculares futuros [97], desmistificando a ideia de obrigatoriedade de uma certa quantidade e níveis de intensidade de exercício físico imprescindíveis, e determinando assim que o mínimo de exercício físico realizado se torna benéfico ao sistema cardiovascular.

Apesar dos benefícios relatados do PRC na IC, barreiras ao envolvimento do doente nestes programas permanecem, devendo-se maioritariamente a fatores pessoais do doente, como falta de motivação ou de apoio familiar, dificuldades de transporte, indisponibilidade ou resistência à mudança de estilo de vida; ou a fatores clínicos, como a sobrecarga dos profissionais de saúde, baixa taxa de referência destes doentes, além da recorrente falta de conhecimento e sensibilização destes benefícios pelo profissional de saúde. A baixa cobertura dos custos destes programas são outra variável responsável pela baixa taxa de adesão, assim como falta de profissionais especializados e de instalações adequadas [98], [99], uma realidade cuja mudança carece de um maior envolvimento destes doentes, de forma a providenciar uma terapêutica eficaz e completa.

Seguindo igualmente o princípio de FITT – frequência, intensidade, tempo e tipo – como aplicado habitualmente na prescrição de exercício destes programas, este treino deve ser

estruturado de acordo com o doente e suas caraterísticas específicas. Recomendada uma prescrição de treino de exercício baseada em teste de exercício limitado por sintomas – como a PECP –, por fornecer dados e informações hemodinâmicas precisas [100], os valores precisos de FC e restantes variáveis, permitem determinar a intensidade de exercício adequada ao doente com IC de uma forma específica e individualizada, recorrendo à percentagem de determinados valores de pico de cada doente ou à verificação de evidência e/ou sintomatologia perante determinadas cargas de exercício.

Na prática clínica é frequente os doentes iniciarem o PRC sem este tipo de avaliação prévia, muitas vezes por carência de recursos médicos, falta de conhecimento específico ou inexperiência dos profissionais de saúde, induzindo a possíveis preocupações com a segurança do doente [30], [31]. Na ausência de valores provenientes deste tipo de testes limitados por sintomas, a segurança do doente de participação no PRC torna-se questionável, assim como a existência de uma adequada prescrição capaz de maximizar a capacidade funcional do doente [27].

Estabelecida em literatura a desregulação do SNA em doentes com IC, cujos efeitos excitatórios do Sistema Nervoso Simpático (SNS) desencadeiam uma rápida deterioração desta síndrome através de um conjunto de alterações cardíacas, quando sustentados de forma crónica [14], o score de ativação Simpática proposto a desenvolver neste projeto torna-se uma ferramenta fundamental à inadequada prescrição de exercício físico deste doente – perante ausência de avaliação limitada por sintomas –, assim como na prescrição de exercício após avaliação basal.

2.7. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção preservada

Definida como o diagnóstico clínico de IC, cuja causa decorre de anomalias cardíacas estruturais e/ou funcionais com uma FEVE ≥50%, associado a elevados níveis de PN ou outras evidências de congestão pulmonar ou sistémica [7], [47], [48], a ICFEp permanece ainda de difícil diagnóstico claro. Decorrente desta dificuldade, diversos estudos permitiram alcançar um maior conhecimento sobre os efeitos fisiopatológicos consequentes deste tipo de IC, que se traduziram em novas abordagens diagnósticas [76], onde se verificou uma evidente evolução.

De incidência e prevalência global crescente, sendo já responsável por aproximadamente 40% a 50% da IC incidente no mundo [55], [67], [101] e sendo o tipo de IC mais comum em doentes do género feminino e com idades superiores a 65 anos [102], a ICFEp é já responsável por cerca de 50% da totalidade de internamentos hospitalares por esta

síndrome [103]. Estes números avassaladores deste tipo de IC, além do peso conferido ao próprio doente, justificam o aumento dos seus custos associados, assim como a necessidade de uma maior disponibilização de recursos, tanto profissionais como institucionais [104].

Sendo a ICFEp uma condição agravada pela presença de uma maior comorbilidade cuja carga socioeconómica permanece em constante crescimento, a ausência de um tratamento eficaz e de escassa terapêutica associada a modificações prognósticas quando comparada à ICFEr, torna este tipo de IC um problema de dimensão crítica [104]. Atualmente, o seu tratamento baseia-se fundamentalmente em intervenções no estilo de vida do doente e controlo das suas diferentes comorbilidades, como a obesidade, HTA, DM ou FA [105].

Associada a este controlo, terapêutica medicamentosa deve ser igualmente administrada com o intuito de combater esta dificuldade inerente à ICFEp. Tendo estudos recentes evidenciado benefícios cardiovasculares em doentes com ICFEr [106] através da sua utilização, SGLT2 foram alvo de estudo neste tipo de IC [107] onde revelaram resultados cardiovasculares benéficos, assim como uma significativa redução de hospitalizações por IC e morte cardiovascular [108], resultados que permitiram a atual recomendação da sua inclusão no tratamento deste tipo de IC.

Apesar de se verificarem grandes avanços na sua terapêutica, a ICFEp carece ainda de avaliações diagnósticas objetivas. Dado o atual verificado fraco desempenho dos níveis de NP como avaliação diagnóstica de ICFEp, onde o seu valor normal não confirma a ausência do seu diagnóstico [76], assim como a ausência de testes diagnósticos não invasivos *gold standard* [88], ferramentas auxiliares de diagnóstico para esta tipologia da IC – como o score H2FPEF –, foram desenvolvidas com intuito de colmatar esta dificuldade.

2.7.1. Score H2FPEF

Baseando-se em sintomas de dispneia e fadiga, com evidência de congestão e uma FE ≥50%, [7], [47], [48], o diagnóstico de ICFEp dificulta-se pela recorrente ausência de elevados PN – caraterísticos do diagnóstico desta síndrome –, apesar das elevadas pressões de enchimento do VE em repouso ou exercício, e pela ausência de testes diagnósticos não invasivos *gold standard* [88]. Apesar de se verificar um alarmante aumento deste tipo de IC [76], a ausência de uma estratégia de referência para o seu diagnóstico subestima a sua real prevalência, o que salienta a importância de ferramentas auxiliares a este diagnóstico. Proposto por Reddy et al. em 2018 [109], o score H2FPEF deriva de variáveis dicotomizadas e propõe o diagnóstico de ICFEp em doentes cujos sinais e sintomas sugerem a presença deste tipo de IC, facilitando a sinalização destes doentes.

Baseado em seis caraterísticas clínicas e ecocardiográficas simples – Índice de Massa Corporal (IMC) >30 kg/m^2, duas ou mais medicações anti-hipertensivas, FA paroxística ou persistente, HTP evidente por pressão arterial sistólica pulmonar >35 mmHg verificada por ecocardiografia, idade >60 anos, e pressão de enchimento elevada evidente por E/e' >9 estabelecida por ecocardiografia com Doppler [110] – obtidas na avaliação de pacientes com dispneia de esforço inexplicável, este score oferece algoritmos de diagnóstico validados aplicáveis na prática clínica [111].

Variando de 0 a 9 e atribuindo uma pontuação proporcional à força das respetivas associações, a soma de pontuação conferida a cada uma destas caraterísticas – atribuindo 3 pontos à presença de FA paroxística ou persistente, 2 pontos a um IMC >30 kg/m^2, e 1 ponto às restantes, conforme a Tabela 5 –, permite a definição do score H2FPEF para cada doente. Uma pontuação final alta, entre 6 e 9, traduz uma elevada probabilidade de diagnóstico de ICFEp, enquanto uma pontuação baixa, entre 0 e 1, exclui automaticamente este diagnóstico. Doentes cuja pontuação se verifique entre 2 e 5, são identificados com intermédia probabilidade de diagnóstico deste tipo de IC, requerendo, assim, testes de avaliação adicionais [109]–[111].

Dada a dificuldade de diagnóstico destes doentes, será utilizada esta ferramenta de estratificação do risco para o diagnóstico de ICFEp – o score H2FPEF –, de forma a facilitar a seleção dos doentes a participar neste estudo. Para isso, apenas doentes cuja classificação seja de elevada probabilidade de diagnóstico de ICFEp – com um score H2FPEF>6 – serão selecionados.

Tabela 5 – Ferramenta de rastreio da Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada em doentes com dispneia.

	Variáveis clínicas	***Definição***	***Pontos***
H2	***H**eavy*	IMC >30 kg/m^2	2
	***H**ypertensive*	≥2 medicações anti-hipertensivas	1
F	*Atrial **F**ibrillation*	FA paroxística ou persistente	3
P	***P**ulmonary hypertension*	Pressão sistólica da artéria pulmonar estimada por ecocardiografia >35 mmHg	1
E	***E**lderly*	Idade >60 anos	1
F	***F**illing pressure*	E/e' >9 em ecocardiografia	1

E/e' = Pressão de enchimento; FA = Fibrilhação Auricular; IMC = Índice de Massa Corporal
Fonte: Adaptado da referência [109]

3. Sistema Nervoso Autónomo na Insuficiência Cardíaca

Composto por uma rede nervosa, constituída por feixes de axónios que ligam o corpo ao cérebro e à espinhal medula, o Sistema Nervoso Periférico (SNP) contém recetores sensoriais aptos na deteção de alterações do ambiente interno e externo. Integrado no SNP, o SNA é também conhecido como o sistema nervoso visceral ou involuntário – uma vez que este atua sem um controlo consciente –, afetando a FC, Frequência Respiratória (FR), digestão, transpiração, salivação, entre outras [112].

O SNA encontra-se classicamente subdividido em dois subsistemas cujas funções no controlo de determinados processos corporais se distinguem: SNS, responsável pela preparação do organismo para situações de stresse – aumentando a FC, PA e consequente força das contrações cardíacas –, e Sistema Nervoso Parassimpático (SNPS), atuando no sentido de restabelecer os valores basais [113]. Através de nervos aferentes e eferentes interligados ao coração, o SNA é responsável por controlar maioritariamente o sistema cardiovascular sob terminações Simpáticas envolvendo o miocárdio, e terminações Parassimpáticas no nódulo sinusal e auriculoventricular, assim como no miocárdio auricular [114].

Uma das manifestações de IC, recorrentemente associada às alterações hemodinâmicas que resultam numa ativação neuro-hormonal decorrentes da disfunção cardíaca caraterística desta complexa síndrome, decorre da sobreativação do SNS e consequente inibição do SNPS. Evidências em estudos anteriores permitiram o atual reconhecimento do benefício da inibição do impulso Simpático – especialmente através do bloqueio dos recetores beta-adrenérgicos – para o coração, afetando favoravelmente a progressão desta síndrome [115].

Contribuindo diretamente para a progressão da IC, este desequilíbrio autonómico tem sido alvo de estudos para o desenvolvimento de novos fármacos e dispositivos capazes de interferir nesta ativação Simpática [115].

Sendo o sistema cardiovascular maioritariamente controlado por regulação autonómica, e estando a análise da VFC diretamente correlacionada com a compreensão deste mecanismo de controlo [114], torna-se fundamental um estudo aprofundado deste método indireto de avaliação do SNA.

3.1. Metodologias indiretas de avaliação do SNA: VFC

De forma a compreender o seu papel fundamental na regulação dos processos fisiológicos, tanto em condições normais como patológicas, o SNA e a sua avaliação têm sido

alvo de recorrentes estudos atuais. Apesar de associadas diversas metodologias de avaliação, envolvendo a típica manobra de Valsalva, respiração profunda, teste de força de preensão manual e muitos outros, a análise da VFC tem sido apontada como um dos métodos de caraterização autonómica mais populares pela interação entre o SNS e SNPS e seu fácil acesso [116].

Através de uma quantificação da variabilidade do ritmo sinusal, a série temporal deste ritmo cardíaco deriva da sequência de intervalos R-R considerados como batimentos sinusais normais [117]. Verificando uma desregulação do SNA em doentes com IC [14], e sendo este recorrentemente avaliado através de biossinais cardiovasculares de registo simples – como FC e PA [118] –, a VFC torna-se um dos principais métodos de caraterização autonómica de acesso fácil e não invasivo.

Definida como medida de variações nos intervalos de tempo entre os batimentos cardíacos consecutivos, designados como intervalos R-R, a VFC é frequentemente utilizada como forma de avaliação do SNA e sua modulação em diversas condições fisiológicas [119]. Dado fundamentalmente o seu caráter não invasivo, as mudanças nos padrões da VFC permitem avaliar o funcionamento do SNA, detetar quaisquer possíveis comprometimentos de saúde, assim como prever eventos adversos, como arritmias ou morte súbita cardíaca [119], [120], de forma rápida e simples. Enquanto alta VFC sugere boa adaptação cronotrópica do indivíduo cujos mecanismos autonómicos se caraterizam como eficientes, baixa VFC demonstra um incorreto funcionamento fisiológico do indivíduo, ocorrendo uma anormal adaptação a nível do SNA [119], caraterização cuja importância tem sido amplamente discutida na clínica.

De forma a compreender a regulação autonómica do sistema cardiovascular, a VFC é normalmente estudada recorrendo aos intervalos R-R, em designadas 'séries temporais', podendo estas ser analisadas no domínio do tempo e da frequência [114].

3.1.1. Análise no domínio do tempo

Possibilitando a identificação de marcadores de ativação autonómica e de variáveis clínicas possíveis de utilizar como fator de normalização do score, metodologias indiretas de análise no domínio do tempo, ou frequência [116], servem de base para a avaliação da VFC.

No domínio do tempo, os índices da análise têm origem em medições diretas dos intervalos R-R ou das diferenças entre estes intervalos, tornando-se a metodologia mais simples de realizar. Calculando a diferença entre os considerados normais intervalos R-R sucessivos, permitindo obter a FC média, outras variáveis quantificam a variabilidade dentro da série R-R [116], [121], isto é, entre batimentos.

Assim, a análise neste domínio compreende os seguintes parâmetros [116], [121]:

- SDRR (*Standard Deviation of RR intervals*): através do desvio padrão de R-R normais, descreve a VFC geral incluindo a variabilidade de ambos longo e curto prazo, em milissegundos;
- SDARR (*Standard Deviation of Average 5-minute intrinsic RR intervals*): através do desvio padrão dos intervalos R-R normais médios, avalia os componentes de mudança lenta da VFC calculados em períodos sucessivos de 5 minutos de um registo de 24 horas, em milissegundos;
- CVRR (*Coefficient of Variation of RR intervals*): coeficiente de variação dos intervalos R-R normais;
- SD Rate (*Standard Deviation of Heart Rate*): a taxa de desvio padrão da FC;
- SDSD (*Standard Deviation of Successive Differences*): o desvio padrão das diferenças sucessivas entre R-R normais adjacentes, podendo ser utilizado como uma medida de variabilidade a curto prazo, em milissegundos;
- RMSSD (*Root Mean Square of Successive Differences*): representa a raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre intervalos R-R normais, para um determinado conjunto de batimentos cardíacos, descrevendo a variação de curto prazo e refletindo assim a atividade parassimpática, em milissegundos;
- pRR50 (*Percentage of RR intervals varying greater than 50 ms*): avalia a proporção de diferenças em intervalos R-R normais consecutivos, com mais de 50 ms, expresso em percentagem.

3.1.2. Análise no domínio da frequência

Assim como no domínio do tempo, também as metodologias indiretas de análise da VFC no domínio da frequência permitem identificar marcadores de ativação autonómica [116] fundamentais à construção do score de ativação Simpática.

Centralizada na oscilação ciclíca dos variáveis intervalos R-R a nível de frequência e magnitude, esta análise no domínio da frequência permite calcular a densidade de potência para intervalos de frequência separados. Esta análise é frequentemente realizada em períodos de curta duração, como os recomendados 5 minutos [122], onde são avaliados [116], [123]:

- VLF (*Very Low Frequencies*): componente da gama de muito baixas frequências (0.0033–0,04 Hz), indica o equilíbrio simpático-vagal através da atividade global de vários mecanismos lentos da função Simpática;

- LF (*Low Frequencies*): componente da gama de baixas frequências (0,04–0,15 Hz), modulada pelo SNS e SNPS, reflete principalmente a atividade dos barorrecetores em condições de repouso;
- HF (*High Frequencies*): componente da gama de altas frequências (0,15–0,4 Hz), modulada pelo SNPS, indicando a atividade vagal, é associada a alterações da FC relacionadas com a FR e a PA;
- Relação LF/HF (*Low Frequencies/High Frequencies*): dada a contribuição de ambos os SNS e SNPS para a banda LF, e a do SNPS para a banda HF, esta relação que traduz as interações dos dois tipos de modulação autonómica, destacando a atividade autonómica predominante. Assim, um valor baixo do rácio LF/HF reflete a predominância do SNPS – como quando o nosso corpo conserva energia –, contrariamente a valores elevados deste rácio, demonstrando a dominância do SNS – perante comportamentos de luta ou fuga ou de retração Parassimpática.

3.1.3. Análise por medidas não lineares

Diferindo da análise convencional da VFC, os métodos de análise por medidas não lineares quantificam a estrutura e complexidade das séries temporais de intervalos R-R considerados como batimentos sinusais normais, indicando a imprevisibilidade de uma série temporal decorrente da complexidade dos mecanismos de regulação da VFC [117], [123].

Composto por uma representação gráfica dos intervalos R-R, o gráfico de Poincaré é um método geométrico que permite uma análise dinâmica da VFC, representando uma série temporal num plano cartesiano onde cada intervalo R-R se correlaciona com o intervalo anterior, definindo assim um ponto no gráfico [119]. Com baixa sensibilidade a irregularidades decorrentes nos intervalos R-R, esta representação permite um reconhecimento visual dos padrões ocultos num sinal de série temporal, tornando-se uma análise mais simples quando comparada ao método espectral [123]–[125].

Apresentado como mapas de retorno ou gráficos de dispersão, e um método não linear de análise da VFC, este gráfico permite a análise dos diversos intervalos R-R, verificando dois descritores padrão: SD1 como a variabilidade a curto prazo, e SD2 como a variabilidade a longo prazo. Assim [123]–[125]:

- SD1 (desvio-padrão do gráfico de Poincaré perpendicular à reta de identidade): evidencia a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade e representa um índice de registo instantâneo (a curto prazo) da VFC, correlacionando-se com a sensibilidade barorreflexa, em milissegundos;

- SD2 (desvio-padrão do gráfico de Poincaré ao longo da linha de identidade): evidencia a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade e representa a VFC em registos de longa duração, em milissegundos;

Métodos

1. Desenho do estudo e caraterização da amostra

Este estudo piloto é do tipo observacional analítico, composto por uma amostra não probabilística por conveniência de voluntários com IC e elevada probabilidade de FEVE preservada[1], de ambos os sexos com idades superiores ou iguais a 18 anos. Tem como população alvo os doentes admitidos na consulta de Cardiologia do CHL – Hospital de Santo André, num período compreendido entre Setembro de 2022 e Maio de 2023, tendo sido identificados 30 potenciais voluntários, dos quais se mostraram disponíveis para as recolhas 9 com um score H2FPEF superior a 6, indicando elevada probabilidade de diagnóstico de ICFEp. Os voluntários participantes no estudo foram sujeitos a um ECG de longa duração – mais de 30 minutos – do qual foram obtidos registos relativos à VFC num período estável de 30 minutos.

Destes 9 voluntários selecionados, cujo score H2FPEF foi superior a 6 – caraterizando-os com elevada probabilidade de desenvolver ICFEp –, foi possível caraterizar com sucesso 6 participantes para este trabalho, todos do género masculino. Os restantes 3 pacientes foram excluídos por apresentarem pacemaker e Cardioversor-Desfibrilhador Implantável (CDI), que interferem ou substituem a estimulação elétrica cardíaca, não permitindo obter as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos considerados normais.

Conduzido pela autora desta dissertação e acompanhado por investigadores do ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde, do CHL com qualificações profissionais adequadas para realizar o protocolo de investigação, e por investigadores da FMUL – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, as recolhas foram realizadas num ambiente clínico e humano apropriado de acordo com a Lei nº21/2014 de 16 de abril (alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho) e com o Decreto-lei n.º 145/2009 de 17 de junho.

A cada participante foi atribuído um código numérico de identificação, constituído por onze algarismos – oito primeiros algarismos do número de identificação correspondentes ao ano, mês e dia do registo, nesta ordem, e os restantes três algarismos correspondentes a uma numeração sequencial que identifica o participante, iniciada em 001 –, sendo posteriormente associado a um código final de PAC1, PAC2, PAC3, PAC4, PAC5 e PAC6, respeitando a ordem da recolha realizada (Tabela 6) –, de forma a facilitar o tratamento dos dados.

[1] Definida através do critério H2FPEF >6

Tabela 6 – Códigos numéricos de identificação e códigos dos participantes finais atribuídos para tratamento dos dados.

Data da recolha	*Código numérico de identificação*	*Código do participante*
28/04/2023	20230428001	PAC1
	20230428002	PAC2
02/05/2023	20230502001	PAC3
	20230502002	PAC4
03/05/2023	20230503001	PAC5
09/05/2023	20230509002	PAC6

Com idades compreendidas entre os 61 e os 68 anos, a média de idades dos 6 participantes inseridos no estudo é de 65,3 anos, com um desvio padrão de 2,43 anos, enquanto a média do IMC é de 36,18 kg/m^2 com um desvio padrão de 5,57 kg/m^2. Estes dados encontram-se resumidos na Figura 1.

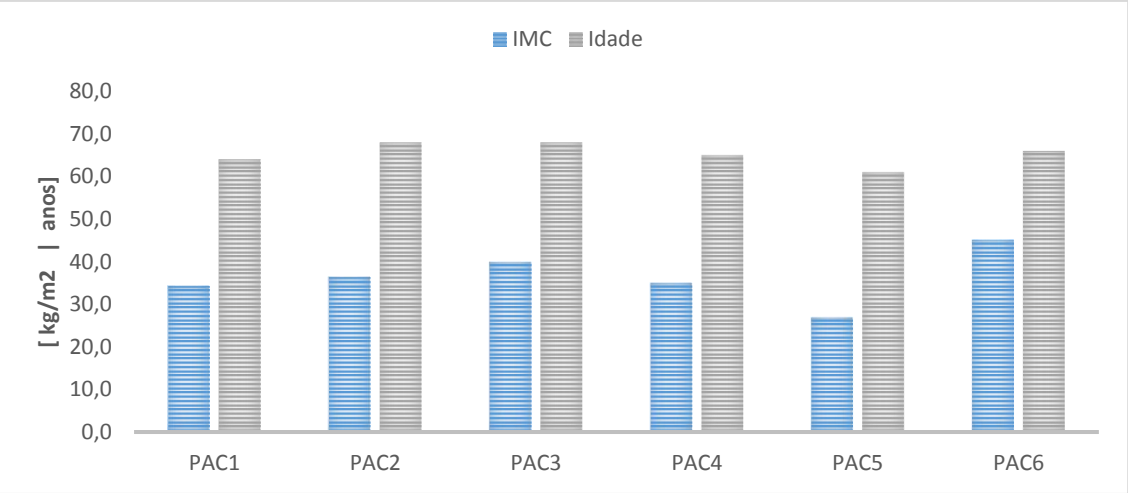


***Figura 1** – Caraterização da amostra: Índice de Massa Corporal e Idade dos participantes.*

2. *Protocolo do estudo*

Após a aprovação do protocolo pela comissão de ética do CHL[2], e de identificados e contactados os participantes, foi agendada a recolha de dados, que decorreu no laboratório de Biossinais do ciTechCare.

[2] Parecer positivo da CE do CHLeiria a 15/09/2022 (Anexo A)

Na visita do voluntário ao laboratório, após explicação do estudo e assinatura do consentimento informado – anexo D – perante a confirmação de participação voluntária, foi novamente atestada a sua elegibilidade de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão, pré-definidos no protocolo do estudo. Destinado a esse efeito, os dados do caderno de recolha de dados (CRF) – anexo E – relativos à história clínica de IC e FEVE, patologias diagnosticadas assim como terapêutica farmacológica realizada por cada voluntário foram previamente preenchidos, permitindo assim uma verificação dos critérios de inclusão e exclusão. Em casos de não elegibilidade para o estudo clínico, a participação do voluntário terminou nesta fase. Nos casos em que o voluntário preencheu todos os critérios de inclusão, e nenhum critério de exclusão, este foi selecionado para a recolha, e os restantes dados – como idade, peso, altura, PA, FC, hábitos e consumo de estimulantes (considerado como habitual perante consumo regular durante a semana) – foram recolhidos e registados no CRF.

Após esta avaliação inicial – período de repouso prévio à recolha –, o participante é conduzido até à marquesa disposta no laboratório – Figura 3 –, onde lhe é solicitada a retirada da roupa da cintura para cima e que, posteriormente, se deite em decúbito dorsal. O código numérico de identificação do participante, constituído por onze algarismos – oito primeiros algarismos do número de identificação correspondentes ao ano, mês e dia do registo, nesta ordem, e os restantes três algarismos correspondentes a uma numeração sequencial que identifica o participante, iniciada em 001 –, foi inserido no software *LabChart*. Colocados os devidos elétrodos, foi iniciado o registo do ECG de duração prolongada, durante aproximadamente 30 minutos.

A recolha decorreu em ambiente calmo e estável, sem ruídos externos e em condições adequadas que proporcionaram uma ausência de artefactos no registo. Solicitando ao doente a adoção de uma postura em decúbito dorsal, de forma recostada e confortável, este foi igualmente instruído a manter uma respiração normal e evitar falar.

Terminado o tempo de registo, foram retirados e descartados os elétrodos, dando-se por terminado o estudo para o participante. Posteriormente a cada recolha, foi realizada uma análise do traçado e selecionado o período de 30 minutos para a análise da VFC nos domínios do tempo, da frequência e também por medidas não lineares.

O equipamento utilizado para a recolha do ECG é da marca *ADInstruments* composto por um sistema de aquisição *PowerLab 4/26* de 4 canais com 16 bit de resolução, e por um amplificador de sinal *BioAmp* também da mesma marca – Figura 4.

Figura 2 – *Laboratório de Biossinais do ciTechCare – sala de receção do voluntário.*

Figura 3 – *Laboratório de Biossinais do ciTechCare – sala de recolha do Eletrocardiograma.*

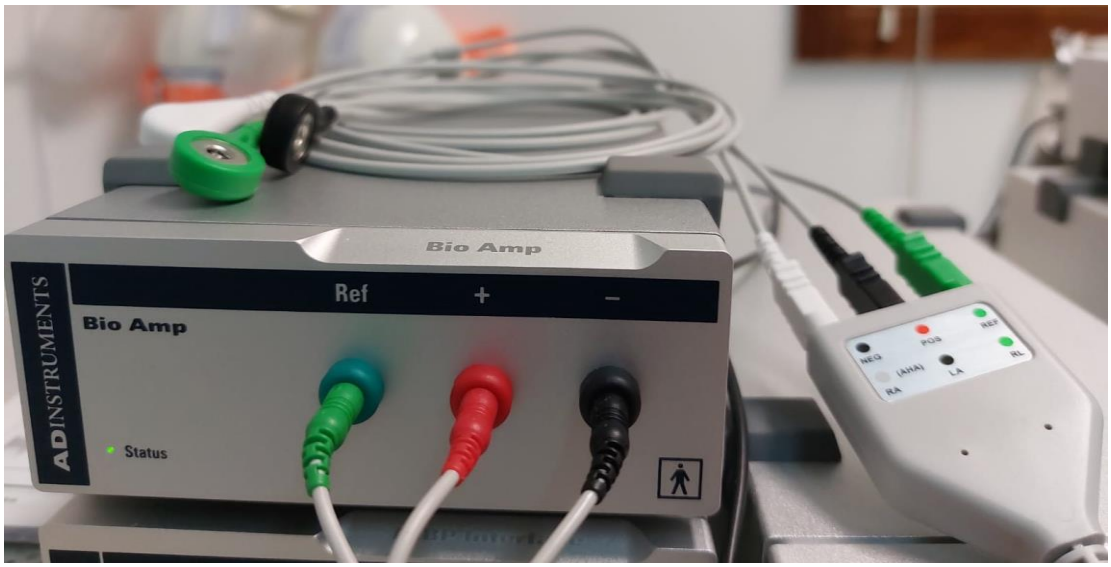


Figura 4 – *Equipamento utilizado na recolha do Eletrocardiograma.*

3. Variáveis em estudo

Tendo o estudo como principal objetivo a conceção e proposta de um score normalizado de ativação Simpática para posterior utilização em contexto de PRC como ferramenta de otimização da prescrição de atividade física de base autonómica, foram recolhidas diferentes variáveis para análise por via de métodos indiretos e que derivam da VFC, extraída através da identificação dos picos R do ECG.

Para a definição do referido score, foi necessário proceder a uma caraterização autonómica prévia dos participantes através das variáveis que em seguida se apresentam na Tabela 7, com a respetiva categoria e descrição em seguida.

Tabela 7 – Variáveis/Unidades recolhidas da análise da VFC nos domínios do tempo, frequência e por medidas não-lineares.

Domínio	Variáveis/Unidades
Tempo	R-R médio (ms)
	R-R mediana (ms)
	SDRR (ms)
	SDARR (ms)
	CVRR
	FC média (bpm)
	SD Rate (bpm)
	SDSD (ms)
	RMSSD (ms)
	pRR50 (%)
Frequência	Banda VLF (% e ms^2)
	Banda LF (% e ms^2)
	Banda HF (% e ms^2)
	LF/HF
Não-lineares	SD1
	SD2

BPM = Batimentos Por Minuto; CVRR = Coeficiente de Variação dos intervalos R-R normais; FC = Frequência Cardíaca; HF = Altas frequências; LF = Baixas frequências; LF/HF = Rácio de baixa frequência para alta frequência; Ms = Milissegundos; pRR50 = Percentagem de intervalos R-R normais com variação superior a 50 ms; RMSSD = Raiz quadrada média das diferenças sucessivas dos intervalos R-R normais; SD Rate = Taxa de desvio padrão; SDARR = Desvio-padrão da média dos intervalos R-R intrínsecos normais de 5 minutos; SDRR = Desvio-padrão dos intervalos R-R normais; SDSD = Desvio-padrão das diferenças sucessivas dos intervalos R-R normais; VLF = Frequências muito baixas

Relativamente às variáveis no domínio do tempo, como referido anteriormente, o R-R médio é uma medida em milissegundos do tempo médio de todos os batimentos cardíacos considerados ao longo dos 30 minutos de registo. O valor da mediana e do desvio padrão, para a mesma variável, encontram-se registados em R-R mediana e SDRR respetivamente. Quanto ao

valor do desvio padrão dos intervalos R-R normais médios em períodos sucessivos de 5 minutos, este evidencia-se através da variável SDARR. Enquanto o coeficiente de variação destes intervalos R-R normais é dado pelo CVRR, o valor do desvio padrão das diferenças sucessivas entre estes intervalos adjacentes regista-se na variável SDSD. O valor da raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os intervalos num determinado conjunto de batimentos cardíacos é dado por RMSSD. Em bpm, é medida a FC média e ainda o SD Rate, traduzindo o valor da taxa de desvio padrão. Finalmente, representando a proporção de diferenças nos intervalos consecutivos com mais de 50 ms, existe ainda a variável pRR50 apresentada em percentagem.

Como variáveis no domínio da frequência existem três bandas distintas, VLF, LF e HF, representando a gama de muito baixas, baixas e altas frequências, respetivamente. O valor do rácio LF/HF, baixas sobre altas frequências, permite-nos ainda destacar a atividade autonómica predominante.

Diferindo da análise convencional, as medidas não lineares são métodos de análise da VFC que verificam dois descritores padrão: desvio-padrão do gráfico de Poincaré perpendicular à reta de identidade, representado pela variável SD1, como a variabilidade a curto prazo; e desvio-padrão do gráfico de Poincaré ao longo da linha de identidade, representado por SD2, como a variabilidade a longo prazo.

4. Definição do score de ativação Simpática

A proposta de uma medida (o mais objetiva possível) da ativação Simpática para doentes que partilham um mesmo grupo de risco cardiovascular tem um potencial de muito interesse no âmbito da prescrição de exercício no contexto de PRC. Idealmente, esta medida deve ser objetiva e relativamente rápida de obter, uma vez que a sua utilização poderá fornecer informações sobre o input Simpático, e ser aplicada como marcador para a intensidade e tipologia do exercício físico a prescrever a estes doentes.

Na verdade, através da análise da VFC, e em particular através de métodos no domínio da frequência, é possível identificar uma banda de frequências associada à ativação vagal – a banda HF com frequências de variabilidade no intervalo de 0,15 Hz a 0,4 Hz, e onde está incluída a frequência respiratória. Para frequências mais baixas, entre os 0,04 Hz e os 0,15 Hz – definida como banda LF – existem diversos estudos na literatura que indicam a ausência de um consenso sobre a exclusividade do SNS na sua ativação, sendo a versão mais aceite a que defende um contributo mútuo dos sistemas Simpático e Parassimpático.

Desta análise no domínio da frequência tem-se obtido um índice referente ao balanço vago-Simpático, através do cálculo do quociente LF/HF, e esta medida tem sido usada como forma de verificação da predominância do SNS relativamente ao sistema vagal quando o referido índice é superior à unidade. Ainda assim, conduzindo este índice a uma forma efetiva de quantificar este balanço entre os subsistemas autonómicos, existem essencialmente duas grandes limitações relativamente à sua aplicação. A primeira diz respeito à duração dos registos, e a segunda, diz respeito à avaliação deste quociente enquanto valor absoluto.

Na banda LF, fenómenos de oscilação cujo período seja superior a 25 segundos não são captados, e mesmo com o estabelecimento de um valor mínimo de registo (5 minutos, tal como definido nas guidelines [122]) há fenómenos para os quais são necessários maiores períodos de aquisição de sinal. Nos casos em que o registo temporal supera os 5 minutos (tal como no trabalho aqui apresentado) é possível obter mais informação no domínio da frequência, através do cálculo da potência associada às muito baixas frequências (VLF) do sistema, banda cujo intervalo de frequências se verifica entre os 0,004 e os 0,04 Hz, sendo assim associada a inputs de ativação Simpática.

O contributo misto dos sistemas na banda LF, a perda de informação relativa ao cálculo do LF/HF, bem como o conhecimento de ritmos mais lentos de contributo para a VFC (como é o caso do input relativo ao sistema hormonal, a regulação da temperatura corporal,…), introduz a necessidade de serem consideradas mais variáveis autonómicas para o estudo, dado que existem vários indicadores autonómicos de VFC na literatura que permitem obter novos indicadores.

Com a possibilidade de se aumentarem de forma substancial as variáveis que refletem input autonómico, a caraterização de cada indivíduo tem potencial para se tornar mais específica, no entanto será necessário recorrer a metodologias de redução de dimensionalidade dos dados para se obter uma informação quantitativa da ativação autonómica (em particular da Simpática) e que possa guiar a prescrição de exercício físico nos PRC.

Com este propósito de redução de dimensionalidade, foi criada a técnica de análise de componentes principais (*Principal Component Analysis* – PCA [126]), uma técnica estatística cujo objetivo passa pela redução da complexidade de conjuntos de dados multivariados, como é o caso que aqui se apresenta neste trabalho. De forma geral, para cada dimensão dos dados é procurada a principal fonte de variação através do cálculo da variância, sendo posteriormente criadas, a partir das variáveis originais, novas variáveis não correlacionadas que se chamam componentes principais.

Um aspeto importante nesta metodologia é o passo de normalização dos dados, que permite colocar previamente as variáveis, numa etapa de pré-processamento, ao "mesmo nível" antes da definição das componentes não correlacionadas e da sua posterior utilização como fonte de informação. Neste trabalho são utilizadas as duas componentes principais – PC1 (*Principal Component 1*) e PC2 (*Principal Component 2*) –, sendo o score de ativação autonómica obtido através da distância d_i (euclidiana) ao centroide da distribuição. A figura seguinte ilustra esquematicamente a metodologia aqui apresentada.

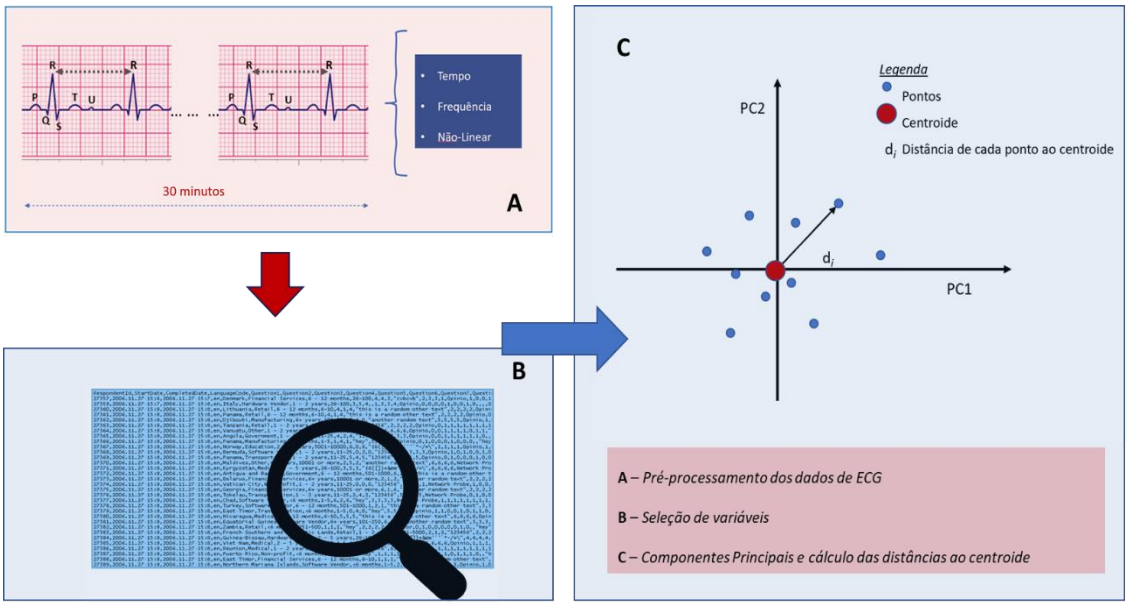


Figura 5 – Metodologia de obtenção do score de ativação autonómica.

Através da metodologia aqui proposta, é possível fazer uma caraterização autonómica mais seletiva desencadeada pela escolha das variáveis adequadas, construindo desta forma um índice que reflete o input do SNS. Com o score obtido, conseguimos obter um valor que traduz o contributo das variáveis escolhidas para o posicionamento relativo de cada elemento do grupo face ao centroide da distribuição. Assim, valores grandes deste score correspondem a um afastamento do centro da distribuição e, portanto, refletem alterações correlacionadas com variações das variáveis base selecionadas.

Resultados

No sentido de se aplicar em contexto prático a metodologia anteriormente proposta, foram recolhidos dados de ECG de acordo com o protocolo anteriormente apresentado. Do ponto de vista clínico, todos são doentes com HTA diagnosticada e a fazer medicação antihipertensora (simples ou em associação), assim como doentes com diferentes graus de dislipidemia sob medicação e com registo de EAM prévio num dos casos (PAC6). Há também um caso com DM diagnosticada e a fazer medicação oral (PAC3). Um resumo das caraterísticas clínicas e medicação habitual de cada participante encontra-se em anexo na Tabela 8.

Tabela 8 – Caraterísticas clínicas e medicação diária atual de cada um dos participantes.

Particip.	Patologias	Medicação diária	Estimulantes de consumo habitual	Hábitos tabágicos	PRC anterior
PAC1	HTA	Anti-hipertensor (IECA+diurético), Anti-hipertensor (BCC), Anti-secretor (IBP)	Chocolate, chá	Não	Não
PAC2	HTA	Anti-hipertensor (ARAII+diurético), Anti-arrítmico (BCP), Hipolipemiante, Benzodiazepina, Antiasmático, Anti-inflamatório	Chá, café e vinho	Não	Não
PAC3	HTA, DM	Anti-hipertensor (diurético) x2, Anti-hipertensor (BCC), Anti-arrítmico (BCP), β-bloqueante, Anticoagulante (inibidor fator Xa), Antiagregante plaquetário, Hipolipemiante, Antidiabético x3, Anti-inflamatório, Antidepressivo, Antiácido, Inalador, Broncodilatador, Antiasmático	Chocolate, chá, café, vinho, cerveja	Não	Não
PAC4	HTA	Anti-hipertensor (IECA), AINE, β-bloqueante, Antiácido	Café, vinho e cerveja	Não	Sim
PAC5	HTA	Anti-hipertensor (ARAII), Anti-arrítmico (BCNC), β-bloqueante, Anticoagulante (inibidor fator Xa)	Chocolate, café e cerveja	Não	Não

PAC6	HTA	Anti-hipertensor (BCC), Anti-hipertensor (ARA), AINE, Hipolipemiante, Antidiabético	Chocolate, chá, café, vinho e cerveja	Não	Sim

AINE = Anti-Inflamatório Não Esteróide; ARA = Antagonista do Recetor de Angiotensina; ARAII = Antagonista do Recetor de Angiotensina II; BCC = Bloqueador dos Canais de Cálcio; BCNC = Bloqueador dos Canais Nucleotídeos Cíclicos; BCP = Bloqueador dos Canais de Potássio; DM = Diabetes Mellitus; HTA = Hipertensão Arterial; IBP = Inibidor da Bomba de Protões; IECA = Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina; Particip. = Participante; PRC = Programa de Reabilitação Cardiovascular

Relativamente a outros dados registados, em particular relativos à avaliação da PAS, Pressão Arterial Diastólica (PAD) e FC, os valores basais obtidos encontram-se na Figura 6 e podemos constatar que se encontram dentro dos limites de referência para todos os participantes no estudo.

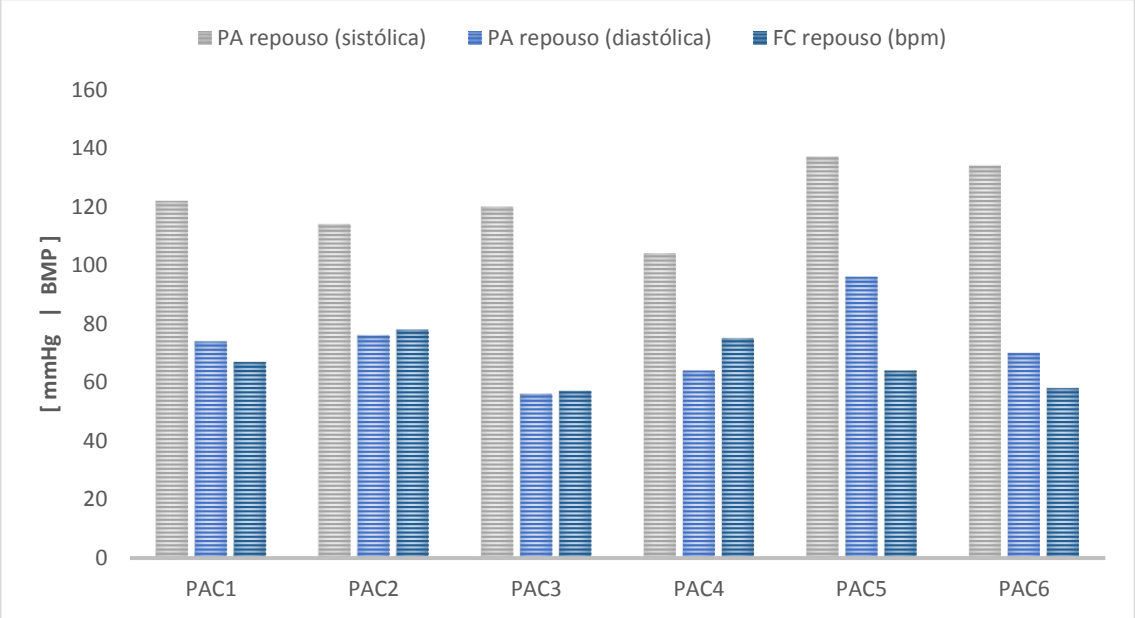


Figura 6 – Pressão Arterial e Frequência Cardíaca dos participantes em repouso.

Após o pré-processamento dos dados de cada um dos ECG, foram obtidos os valores de todas as variáveis nos domínios do tempo, da frequência e não lineares, sendo estes organizados em base de dados de possível consulta online através do seguinte link: https://myipleiria-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/sonia_c_santos_ipleiria_pt/Efv3dP6KV8hJmxE0X1lv8KYBd54nJAbO3BeuwfDzCsUTPg?e=1C1RvC

Apresentam-se de forma mais detalhada algumas destas variáveis, atendendo à sua importância na metodologia anteriormente apresentada. Assim, no que se refere à média de duração dos intervalos R-R bem como à sua variabilidade (desvio-padrão), a mesma encontra-se ilustrada na Figura 7.

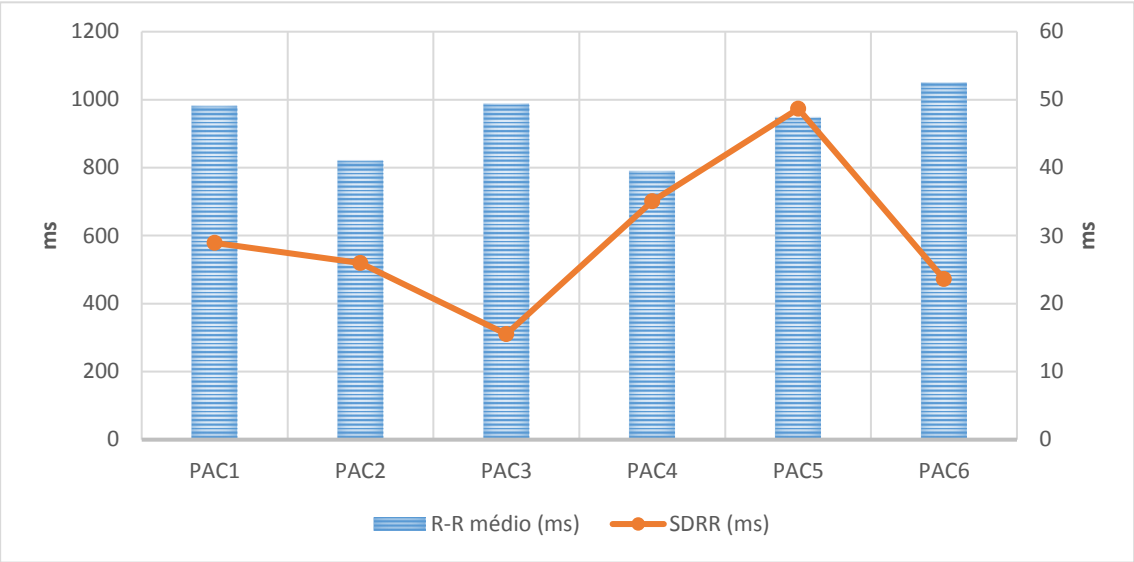


Figura 7 – Valores médios e desvio padrão da duração dos intervalos R-R para cada um dos participantes.

No que se refere a variáveis no domínio da frequência, apresenta-se na Figura 8 um gráfico com a potência associada a cada banda de frequências (LF e HF), bem como o correspondente balanço vago-Simpático (LF/HF).

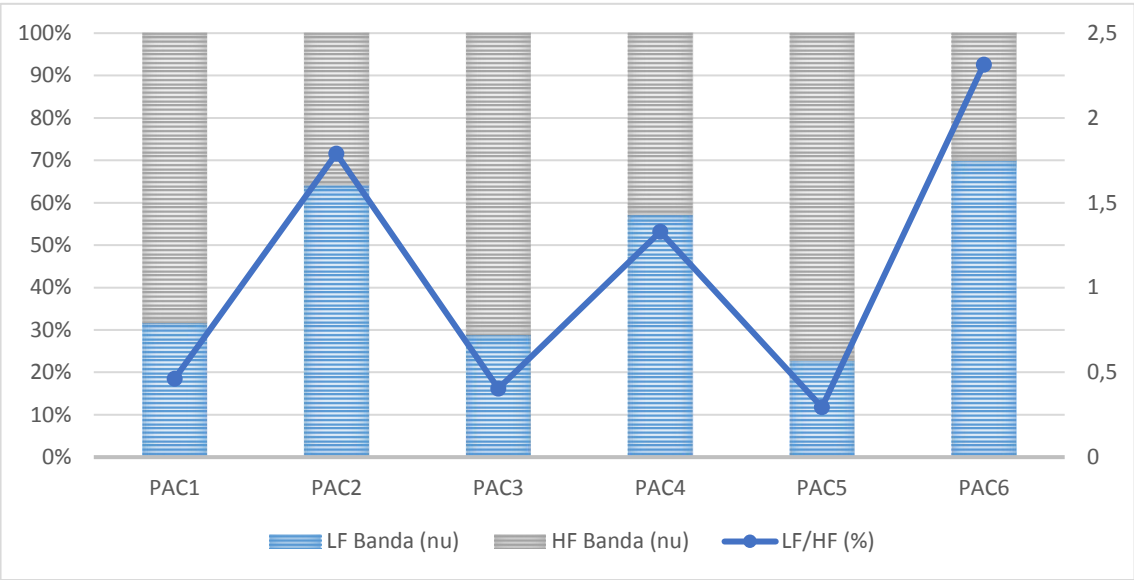


Figura 8 – Variação da potência das componentes no domínio da frequência e respetivo balanço vago-Simpático.

A informação referente à análise não linear através dos coeficientes SD1 e SD2, aportam informação acerca da variabilidade de curto e de longo prazo, respetivamente, e encontram-se representadas na Figura 9.

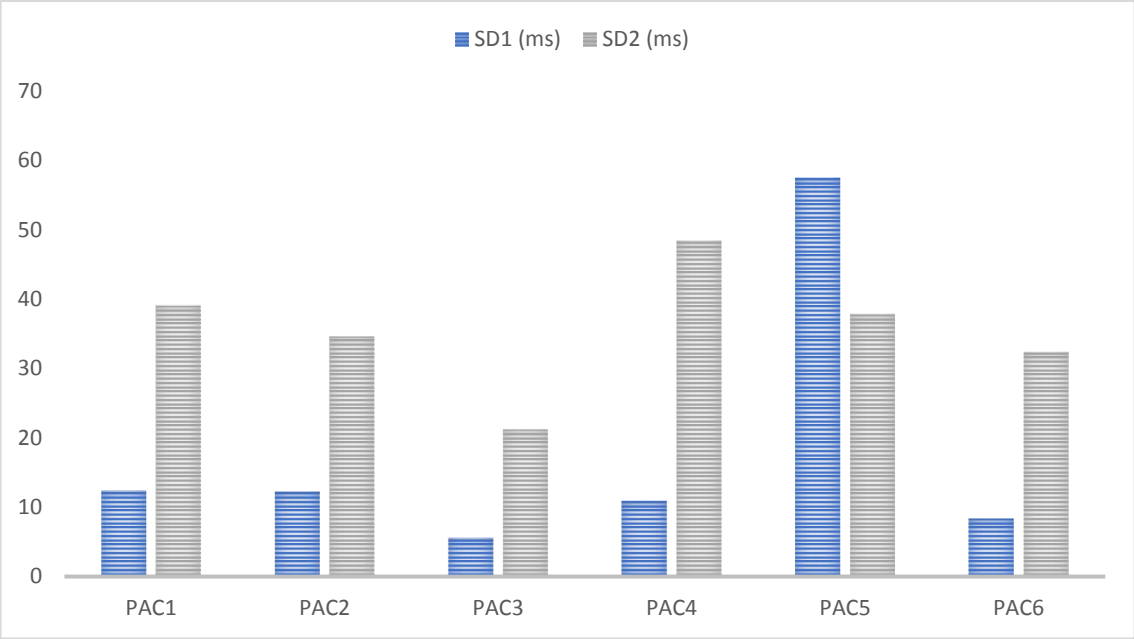


Figura 9 – Componentes não-lineares e respetiva variabilidade por participante.

No sentido de se aferir o poder discriminativo do score proposto, foram criados 3 cenários através da metodologia de PCA anteriormente apresentada e ilustrada na Figura 5. Um primeiro cenário com todas as variáveis obtidas diretamente da base de dados, num total de 29 atributos para cada participante – modelo designado por "Todos" –, e outros dois, com 6 e 7 variáveis – designados por "Simp1" e "Simp2", respetivamente – este último relacionado diretamente com a ativação Simpática, com a inclusão da banda de VLF, apenas possível com registos de longa duração. No caso da configuração de Simp2, as variáveis que foram utilizadas para o modelo de PCA foram o R-R médio, SDRR, VLF Banda, LF Banda, LF/HF, SD1 e SD2. Para a configuração Simp1, foi excluída a variável que corresponde às muito baixas frequências (VLF).

Os valores de score obtidos para cada participante nos três cenários citados estão representados no plano na Figura 10, 11 e 12, repetivamente, e os scores com as respetivas distâncias na Figura 13.

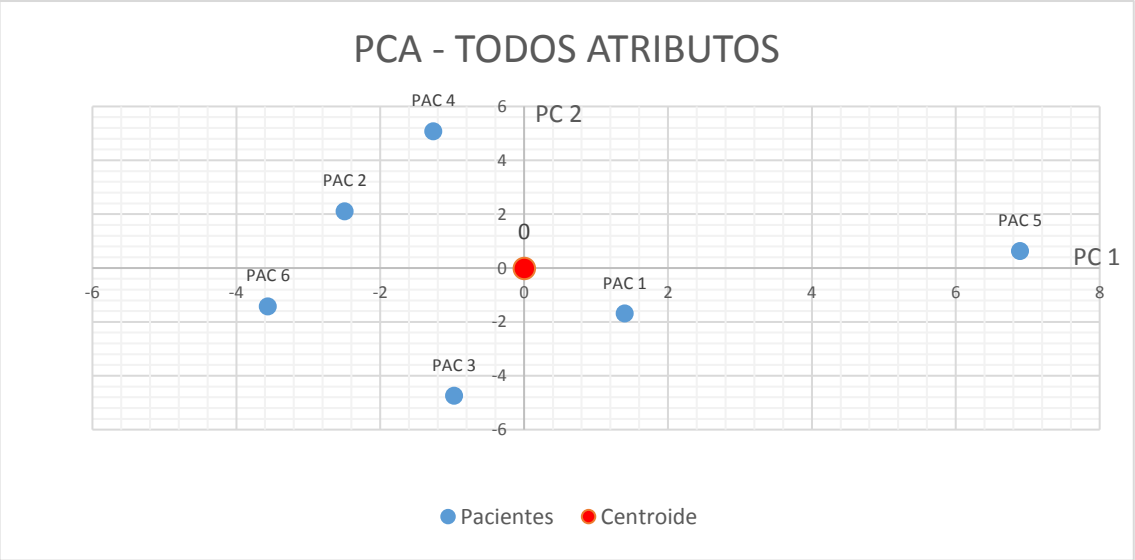


Figura 10 – Representação no plano dos pontos com todas as variáveis.

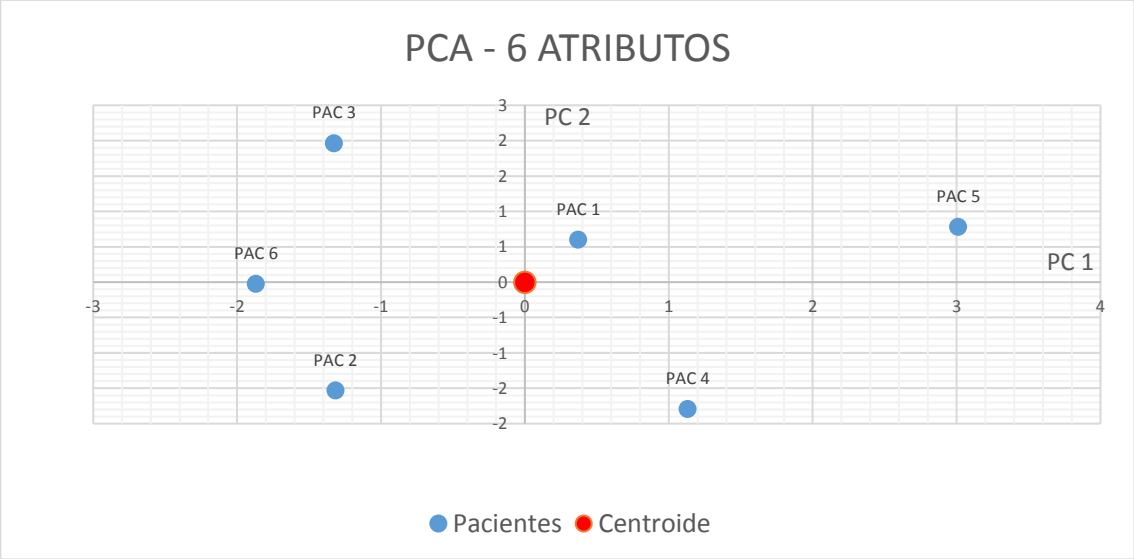


Figura 11 – Representação no plano dos pontos com a configuração Simp1.

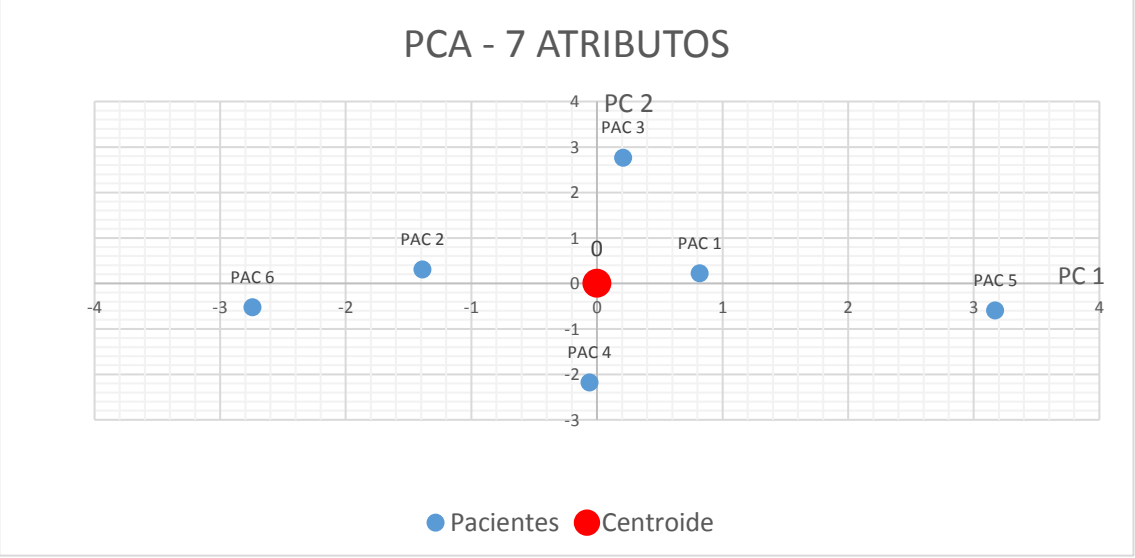


Figura 12 – Representação no plano dos pontos com a configuração Simp2.

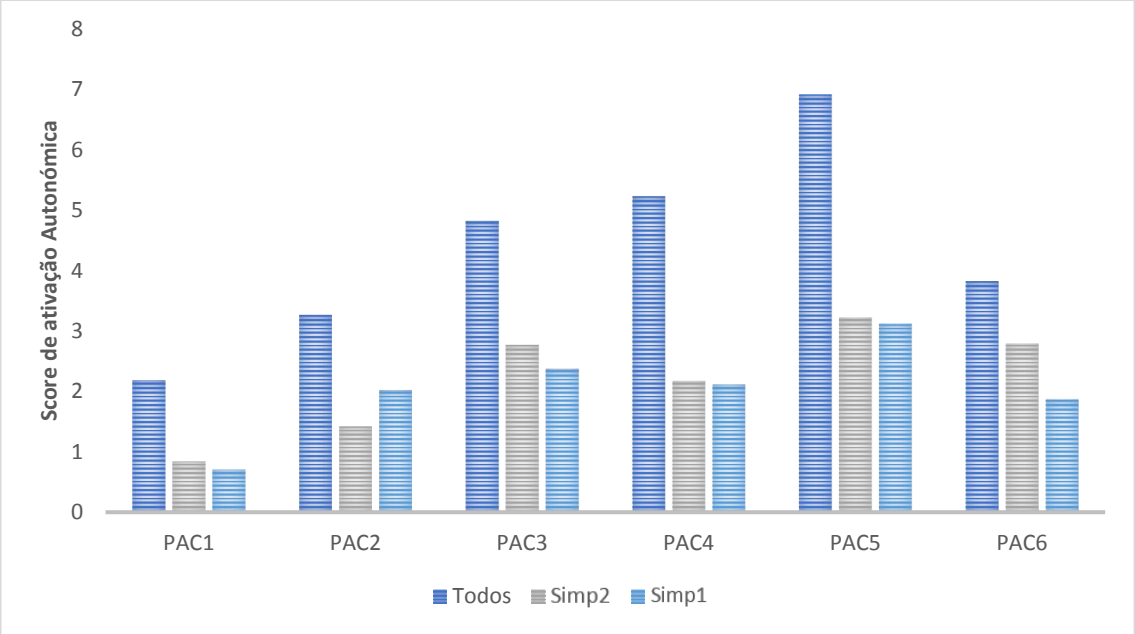


Figura 13 – Valores de score de avaliação autonómica obtidos por PCA.

Uma vez que a configuração de variáveis Simp2 inclui a variável que representa a potência do espectro das VLF, e atendendo à metodologia utilizada, a representação ordenada dos participantes de acordo com o score encontra-se representado na Figura 14.

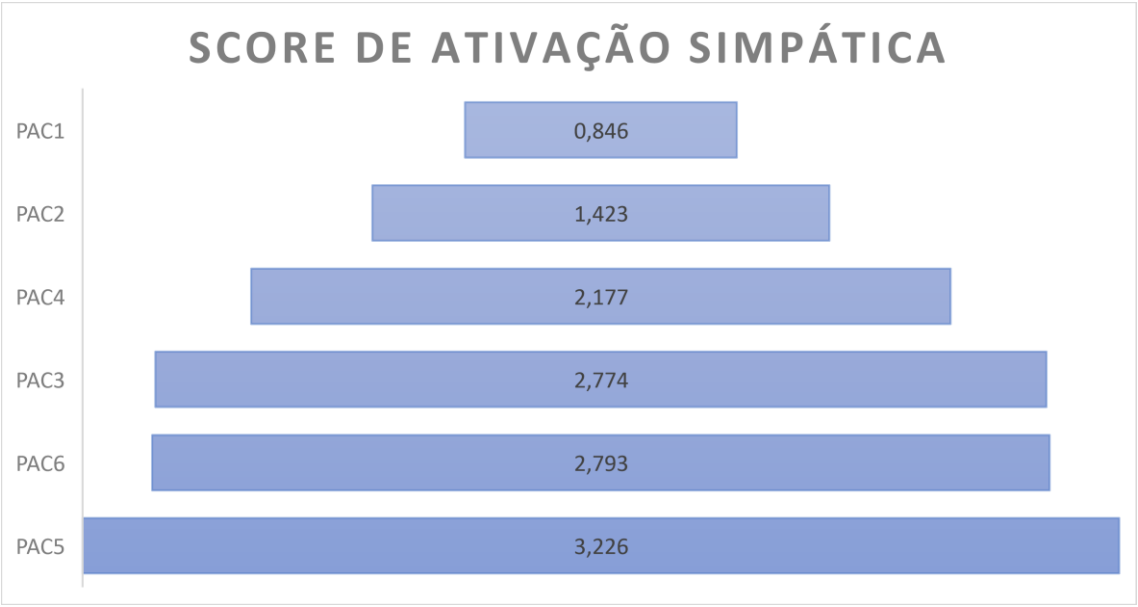


Figura 14 – Ordenação dos participantes de acordo com Score de Ativação Simpática – Simp2.

Discussão

A definição de uma ferramenta de aplicação rápida que traduza, de forma objetiva, o grau de ativação Simpática, verifica um grande interesse nos mais diversos contextos onde este subsistema autonómico se encontra em desequilíbrio. Este é o caso dos doentes com IC, em que a sobreativação do SNS é interpretada como um mecanismo compensatório para suprir a incapacidade contrátil efetiva, mas que, por outro lado, se torna responsável pela instalação de um círculo vicioso de eventos que contribuem para acentuar a disfunção ventricular associada ao mecanismo de remodeling cardíaco.

A metodologia proposta para definição do score tem como pressuposto um ponto de partida de classe. Apesar da etapa de pré-processamento, onde se realiza uma normalização dos dados, esta metodologia mede o nível de afastamento de cada um dos indivíduos do grupo relativamente ao ponto central, ou ponto de equilíbrio deste mesmo grupo. No caso dos doentes que se encontram num PRC, este agrupamento pode ser feito através da estratificação de risco cardiovascular, por exemplo, que é uma das avaliações obrigatórias para a definição da prescrição de exercício inicialmente realizada a cada participante.

Tal como já anteriormente apresentado, foram construídos 3 modelos em função do número e do tipo de variáveis envolvidas na implementação do método das componentes principais. Uma primeira observação a reter, é o facto do valor absoluto do score se relacionar com o número de atributos (variáveis) consideradas inicialmente no modelo. Assim, o cenário com valores de score inferior corresponde ao Simp1 – que tem apenas 6 atributos – e o que apresenta valores de score superior é o que corresponde à utilização da totalidade dos 29 atributos que estão registados para cada participante. No sentido de se verificar esta relação, analisando também a posição de cada um dos seis participantes face aos 3 cenários apresentados, foi feita uma representação gráfica que se encontra na Figura 15.

Quando comparamos a ordenação dos participantes através dos 3 modelos, verificamos que o valor mais baixo é atribuído ao PAC1 e o valor mais alto ao PAC5, independentemente do modelo considerado. Analisando o modelo “Todos” com o “Simp2”, estamos a comparar valores de score obtidos com todas as variáveis autonómicas consideradas, com um modelo mais específico com mais peso relativamente à contribuição Simpática – e daí a sua designação “Simp2”. As variáveis utilizadas consideram a duração média dos intervalos R-R e a sua medida de dispersão SDRR, o balanço vago-Simpático através do quociente LF/HF, a potência espectral da banda LF e também da banda VLF (associada ao contributo Simpático), e SD1 e SD2 como

medidas de variabilidade de curto e longo prazo. Considerando esta diminuição significativa no número de variáveis e mantendo a especificidade relativamente ao SNS, verificamos que existe apenas uma troca de posições na ordenação do score entre o PAC4 com o PAC6 entre as posições 3 e 5.

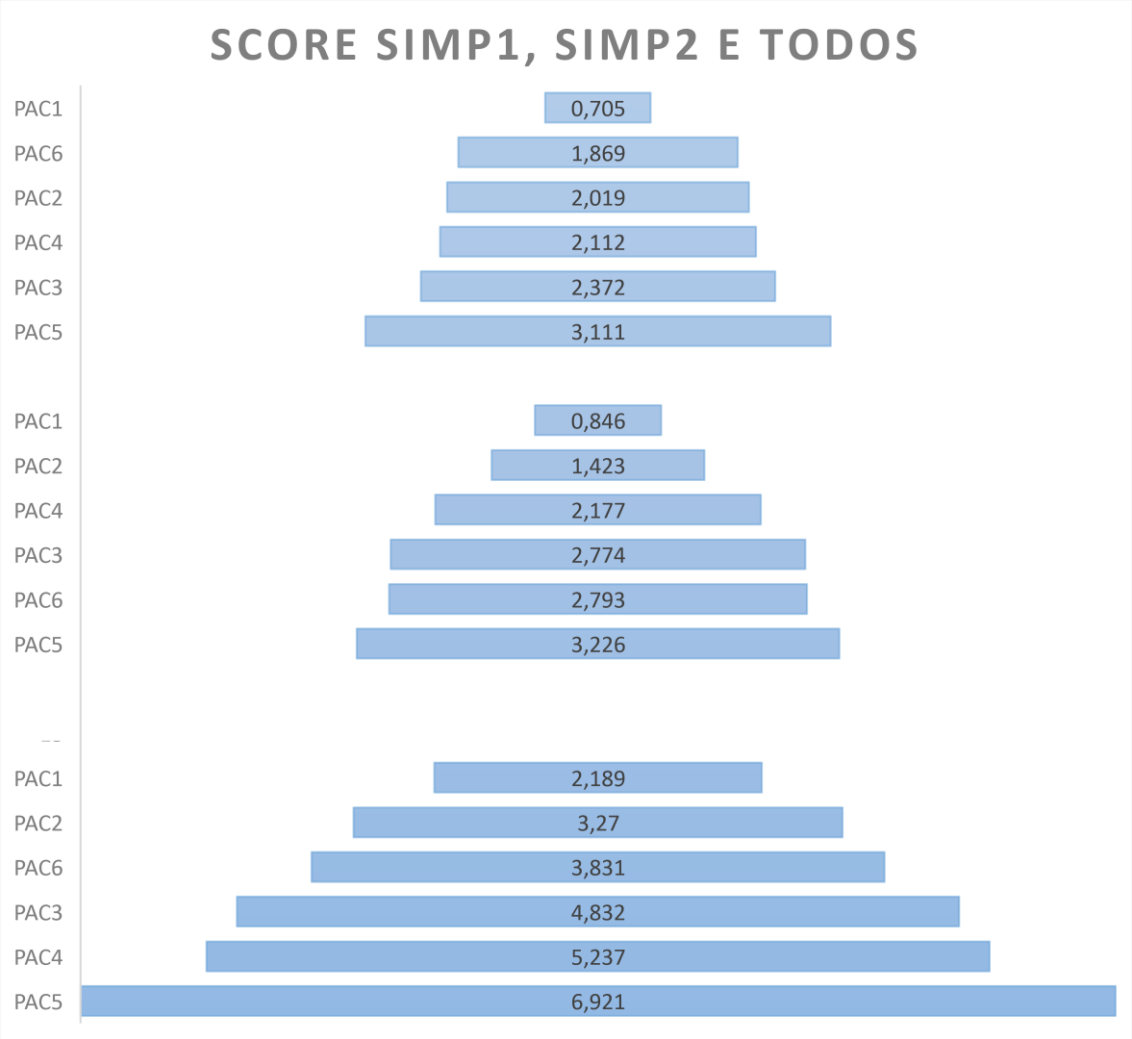


Figura 15 – Ordenação dos participantes de acordo com o score obtido para cada um dos 3 cenários definidos: Em cima – "Simp1", a meio – "Simp2" e ao fundo – "Todos".

Dada a longa duração do ECG, informação referente à banda VLF foi obtida, banda de frequências cuja informação está associada ao contributo de ativação Simpática. Desta forma, torna-se interessante comparar as posições e número de trocas que resultam da aplicação do modelo com ou sem esta informação – "Simp2" e "Simp1", respetivamente. Neste caso, mantendo-se como já referido o primeiro e último lugar na mesma posição – respetivamente atribuídas ao PAC1 e PAC5 – verifica-se uma subida significativa no PAC6, passando da 5ª para a 2ª posição, fazendo os restantes descer uma posição cada um, e mantendo a ordem entre eles.

A aplicação do score com a seleção de variáveis escolhidas, especificamente para o tipo de dados adquiridos e considerando o intuito final da sua utilização em contexto da prescrição de exercício em PRC, indica o modelo "Simp2" como proposta a considerar no âmbito deste trabalho. De notar que se mantém o pressuposto de grupo inicialmente apresentado como ideia de suporte a esta metodologia, uma vez que estes doentes foram selecionados por possuírem elevada probabilidade de verificarem ICFEp (H2FPEF>6).

Apenas com base nas conhecidas caraterísticas clínicas destes participantes, tentar perceber se a ordenação apresenta algum tipo de racional que se correlacione com sinais e sintomas, ou mesmo com o historial clínico destes participantes, torna-se um desafio complexo ou até mesmo impossível, sem se recorrer à única forma de o fazer de forma direta pelo acesso à atividade eferente Simpática através de microneurografia. Apesar de não ser esse o método de estudo utilizado no presente trabalho, ficam alguma notas que devem ser consideradas na possível interpretação clínica do score.

O PAC1, que apresenta o score mais baixo, é hipertenso medicado – Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) e Bloqueador dos canais de cálcio –, não tendo quaisquer hábitos tabágicos aquando da recolha. Já o PAC5, que apresenta o score mais elevado, além da HTA de base medicada, faz também Inibidor do fator Xa, Ivabradina e Bloqueador beta, o que, pela sua condição de base, o coloca num nível de ativação Simpática supostamente superior. Se analisarmos os dados relativamente à duração média dos intervalos R-R e à sua variação (ver Figura 7), verificamos que o PAC5 apresenta elevada variabilidade na duração dos intervalos – de recordar que se trata de um registo em repouso e em ambiente controlado –, mas que a análise da VFC através do balanço vago-Simpático, vista de forma isolada (tal como apresentada na Figura 8), apresenta um maior contributo Parassimpático para este período. Já no que diz respeito às componentes não lineares, este mesmo voluntário apresenta grandes variações nestes índices (ver Figura 9), sendo o único onde a predominância da variabilidade de curto prazo é superior à de longo prazo.

Relativamente ao PAC6, que no modelo "Simp2" baixou a sua posição 3 postos, ficando com valor de score superior, no entanto próximo ao do caso analisado no parágrafo acima, importa referir que este posicionamento parece refletir a situação clínica. Estamos perante um caso de um doente hipertenso – medicado com Bloqueador dos canais de cálcio e Inibidor da neprisilina e angiotensina –, diabético a fazer medicação oral – Dapaglifozina –, além de estar antiagregado e a fazer medicação antidislipidémica. Este posicionamento do score resulta coerentemente com a análise individual das variáveis nas Figuras 7, 8 e 9, e parece-nos realista

face ao seu histórico clínico e antecedentes (uma vez que há registo de EAM prévios). De notar em particular o balanço vago-Simpático, em que cerca de 70% do input é Simpático e com uma elevada variabilidade de longo prazo, tal como reportado através da Figura 9.

No sentido de se conseguir uma aferição da metodologia proposta de forma eficaz, são necessárias duas medidas. Uma primeira respeitante ao número de voluntários envolvidos no registo do ECG de longa duração – pelo menos 30, tal como inicialmente idealizado – e depois, aceder por metodologia direta à real ativação do subsistema Simpático através de microneurografia. A primeira medida (que continua no terreno) permitirá reunir evidências para a publicação de um artigo, e a segunda, está relacionada com um projeto pessoal a médio prazo que é a possibilidade de continuar a estudar esta metodologia durante o trabalho de doutoramento (a cuja bolsa já foi apresentada candidatura).

A proposta apresentada constitui um contributo que vai no sentido de se integrar as várias informações disponíveis sobre um doente/grupo de doentes (que hoje em dia se verificam em grande quantidade, sem termos capacidade de integrar tanta informação) e de colocar à nossa disposição a capacidade computacional de procurar padrões nos dados para que depois seja tomada uma decisão com fundamento mais sólido – neste caso a decisão de prescrição de exercício em intensidade e quantidade com base na ativação Simpática, por forma a se conseguirem melhores resultados nos PRC. Os métodos de *Machine Learning* ou *data mining* onde a base da metodologia proposta se enquadra, são de facto uma ferramenta cada vez mais presente nas ciências da saúde, e com muito potencial para crescerem, desde que seja possível demostrar a sua efetividade e segurança. Este pretende ser também um contributo deste trabalho.

Limitações

O estudo realizado apresentou limitações relativamente à população e amostra a salientar.

Considerada uma população de grandes dimensões com tamanho de difícil estimativa, foi inicialmente estimado um tamanho da amostra, na fase 1 do estudo, de um mínimo de 30 doentes com IC com FEVE preservada acompanhados em consulta de Cardiologia no CHL, de acordo com a fórmula: $n = \frac{z^2 p\,(1-p)}{e^2}$, onde $z = 1{,}96$, $e = 0{,}09$ e $p = 0{,}9$. No entanto, decorrente do reduzido número deste tipo de doentes atualmente seguidos em consulta de Cardiologia do CHL, e apesar da alteração dos critérios de inclusão – englobando doentes com elevada probabilidade de desenvolver ICFEp (score H2FPEF> 6) –, grandes dificuldades foram enfrentadas no recrutamento destes reduzidos doentes com ICFEp seguidos em consulta. Assim, o tamanho da amostra deste estudo piloto foi constituída por apenas 6 participantes, limitando os resultados obtidos e conclusões dos mesmos.

O objetivo final deste estudo piloto será ampliar o tamanho da amostra, dando continuidade ao estudo com intuito futuro de publicação de resultados, de forma a colmatar as limitações verificadas, permitindo obter resultados mais precisos e confiáveis.

Outra limitação deste estudo foi a constituição da amostra apenas por participantes do sexo masculino, não permitindo correlacionar resultados de ambos os sexos e perceber a relação entre géneros.

O curto período de tempo desde o parecer positivo da Comissão de Ética do CHL até ao fim do prazo de entrega deste trabalho tornou-se igualmente uma limitação, sendo fundamental um maior período de estudo, permitindo não só aumentar o tamanho da amostra nesta fase 1, como realizar o estudo analítico em dados obtidos de um grupo experimental integrante do PRC do CHL com ICFEp – a designada fase 2 –, cujas variações nos parâmetros autonómicos indiretos seriam utilizadas para validação deste score.

Como recomendações para estudos futuros nesta mesma temática, saliento a importância de ampliar a amostra para outros tipos de doentes com IC, como ICFEr e ICFEmr, cujo evidente diagnóstico induz a um acompanhamento médico mais recorrente.

Um outro estudo bastante pertinente a realizar futuramente, como já anteriormente abordado, será a validação deste score através de metodologia direta à real atividade eferente Simpática através de microneurografia.

Conclusão

Considerando o intuito final da utilização deste score em contexto de prescrição de exercício em PRC em doentes com elevada probabilidade de verificarem ICFEp (H2FPEF>6), o modelo "Simp2" – envolvendo a banda VLF, associada ao contributo de ativação Simpática – é a proposta a considerar no âmbito deste estudo piloto.

Apesar da existência de um score neste tipo de doentes, a compreensão da sua ordem e possível correlação com caraterísticas ou história clínica torna-se inacessível sem uma amostra considerável e recorrendo apenas a metodologia indireta. Desta forma, apesar deste se tratar de um estudo piloto, o envolvimento de 30 ou mais voluntários no estudo inicialmente definido permanece um objetivo a cumprir, permitindo assim reunir evidências que contribuam para a verificação e consequente suporte destes resultados para posterior publicação. Estudos adicionais recorrendo a medições diretas à real ativação Simpática através de microneurografia seriam fundamentais para uma validação desta metodologia, um possível estudo de doutoramento a médio prazo.

Conflito de Interesses

A autora desta dissertação não tem qualquer conflito de interesses a declarar. Todos os investigadores do ciTechCare, do CHL e da FMUL que acompanharam a recolha de dados e escrita deste trabalho, viram e concordaram com o conteúdo do manuscrito, não havendo a reportar qualquer interesse financeiro ou relações pessoais capazes de influenciar o trabalho.

Bibliografia

[1] World Health Organization, “Cardiovascular diseases (CVDs),” Jun. 11, 2021. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds) (accessed Jun. 20, 2022).

[2] D. K. Arnett *et al.*, “2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines,” *Circulation*, vol. 140, no. 11. NLM (Medline), pp. e596–e646, Sep. 10, 2019. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.

[3] E. O. Lopez, B. D. Ballard, and A. Jan, “Cardiovascular Disease,” *StatPearls - NCBI Bookshelf*, Aug. 11, 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/ (accessed Jun. 20, 2022).

[4] G. A. Roth *et al.*, “Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 76, no. 25. Elsevier Inc., pp. 2982–3021, Dec. 22, 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.

[5] G. J. Balady *et al.*, “Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2007 Update - A Scientific Statement From the AHA Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the AACVPR,” *Circulation*, vol. 115, no. 20, pp. 2675–2682, May 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945/FORMAT/EPUB.

[6] J. Tessler and B. Bordoni, “Cardiac Rehabilitation,” *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation: Musculoskeletal Disorders, Pain, and Rehabilitation*, pp. 678–683, May 2022, doi: 10.1016/B978-0-323-54947-9.00123-1.

[7] T. A. McDonagh *et al.*, “2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure,” *European Heart Journal*, vol. 42, no. 36. Oxford University Press, pp. 3599–3726, Sep. 21, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

[8] M. Drozd *et al.*, “Association of heart failure and its comorbidities with loss of life expectancy,” *Heart*, vol. 107, no. 17, pp. 1417–1421, Sep. 2021, doi: 10.1136/heartjnl-2020-317833.

[9] Mayo Clinic, “Heart failure - Symptoms and causes,” Dec. 10, 2021. https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-failure/symptoms-causes/syc-20373142 (accessed Jun. 25, 2022).

[10] M. E. Nassif *et al.*, “The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial,” *Nat Med*, vol. 27, pp. 1954–1960, 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01536-x.

[11] A. Passantino *et al.*, “The Future of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure,” *Front Cardiovasc Med*, vol. 8, Aug. 2021, doi: 10.3389/fcvm.2021.709898.

[12] T. Hoekstra, I. Lesman-Leegte, D. J. van Veldhuisen, R. Sanderman, and T. Jaarsma, “Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction,” *Eur J Heart Fail*, vol. 13, no. 9, pp. 1013–1018, Sep. 2011, doi: 10.1093/eurjhf/hfr072.

[13] J. E. Basaraba and A. R. Barry, “Pharmacotherapy of heart failure with preserved ejection fraction” *Pharmacotherapy*, vol. 35, no. 4, pp. 351–360, Apr. 2015, doi: 10.1002/phar.1556.

[14] J. A. Borovac, D. D’Amario, J. Bozic, and D. Glavas, “Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers,” *World J Cardiol*, vol. 12, no. 8, pp. 373–408, Aug. 2020, doi: 10.4330/wjc.v12.i8.373.

[15] R. S. Taylor *et al.*, “Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials,” *American Journal of Medicine*, vol. 116, no. 10, pp. 682–692, May 2004, doi: 10.1016/j.amjmed.2004.01.009.

[16] American Heart Association, “2022 Heart Disease & Stroke Statistical Update Fact Sheet Global Burden of Disease,” 2022, doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.

[17] A. Timmis *et al.*, “European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2021,” *Eur Heart J*, vol. 43, no. 8, pp. 716–799, Feb. 2022, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAB892.

[18] A. Abreu *et al.*, “Mandatory criteria for cardiac rehabilitation programs: 2018 guidelines from the Portuguese Society of Cardiology,” *Revista Portuguesa de Cardiologia*, vol. 37, no. 5, pp. 363–373, May 2018, doi: 10.1016/j.repc.2018.02.006.

[19] W. M. Mampuya, “Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview.,” *Cardiovasc Diagn Ther*, vol. 2, no. 1, pp. 38–49, Mar. 2012, doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2012.01.02.

[20] M. Ambrosetti *et al.*, “Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology,” *Eur J Prev Cardiol*, vol. 28, no. 5, pp. 460–495, May 2020, doi: 10.1177/2047487320913379.

[21] D. Hansen *et al.*, “Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology,” *Eur J Prev Cardiol*, vol. 29, no. 1, pp. 230–245, Feb. 2022, doi: 10.1093/EURJPC/ZWAB007.

[22] M. F. Piepoli *et al.*, “2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practiceThe Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special

contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)," *Eur Heart J*, vol. 37, no. 29, pp. 2315–2381, Aug. 2016, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHW106.

[23] P. Ponikowski *et al.*, "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC," *Eur Heart J*, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200m, Jul. 2016, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHW128.

[24] R. S. Taylor, H. M. Dalal, and A.-D. Zwisler, "Cardiac rehabilitation for heart failure: 'Cinderella' or evidence-based pillar of care?," *Eur Heart J*, vol. 00, pp. 1–8, Mar. 2023, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAD118.

[25] L. Anderson *et al.*, "Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis," *J Am Coll Cardiol*, vol. 67, no. 1, pp. 1–12, Jan. 2016, doi: 10.1016/J.JACC.2015.10.044.

[26] G. J. Balady *et al.*, "Referral, Enrollment, and Delivery of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs at Clinical Centers and Beyond," *Circulation*, vol. 124, no. 25, pp. 2951–2960, Dec. 2011, doi: 10.1161/CIR.0B013E31823B21E2.

[27] M. Mytinger, R. K. Nelson, and M. Zuhl, "Exercise Prescription Guidelines for Cardiovascular Disease Patients in the Absence of a Baseline Stress Test," *J Cardiovasc Dev Dis*, vol. 7, no. 2, Jun. 2020, doi: 10.3390/JCDD7020015.

[28] Y. Razvi and D. E. Ladie, "Cardiopulmonary Exercise Testing," *StatPearls*, Jun. 2022, Accessed: Sep. 14, 2022. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557886/

[29] R. Malhotra, K. Bakken, E. D'Elia, and G. D. Lewis, "Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure," *JACC Heart Fail*, vol. 4, no. 8, pp. 607–616, Aug. 2016, doi: 10.1016/J.JCHF.2016.03.022.

[30] R. Arena *et al.*, "Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing," *Circulation*, vol. 116, no. 3, pp. 329–343, Jul. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.184461.

[31] S. Marzolini *et al.*, "Prescribing Aerobic Exercise Intensity without a Cardiopulmonary Exercise Test Post Stroke: Utility of the Six-Minute Walk Test," *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 25, no. 9, pp. 2222–2231, Sep. 2016, doi: 10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2016.04.016.

[32] T. Glaab and C. Taube, "Practical guide to cardiopulmonary exercise testing in adults," *Respiratory Research*, vol. 23, no. 1. BioMed Central Ltd, Dec. 01, 2022. doi: 10.1186/s12931-021-01895-6.

[33] U. Corrà *et al.*, “Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology,” *Eur J Heart Fail*, vol. 20, no. 1, pp. 3–15, Jan. 2018, doi: 10.1002/ejhf.979.

[34] W. L. Haskell *et al.*, “Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association,” *Med Sci Sports Exerc*, vol. 39, no. 8, pp. 1423–1434, Aug. 2007, doi: 10.1249/MSS.0B013E3180616B27.

[35] Y. Ezzatvar, M. Izquierdo, J. Núñez, J. Calatayud, R. Ramírez-Vélez, and A. García-Hermoso, “Cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing and mortality in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis,” *J Sport Health Sci*, vol. 10, no. 6, pp. 609–619, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.JSHS.2021.06.004.

[36] D. E. Forman *et al.*, “6 Minute Walk Test Provides Prognostic Utility Comparable to Cardiopulmonary Exercise Testing in Ambulatory Outpatients with Systolic Heart Failure,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 60, no. 25, p. 2653, Dec. 2012, doi: 10.1016/J.JACC.2012.08.1010.

[37] Shanthi. Mendis, P. Puska, Bo. Norrving, World Health Organization., World Heart Federation., and World Stroke Organization., “Global atlas on cardiovascular disease prevention and control,” p. 155, 2011.

[38] “Statistics Portugal [Instituto Nacional de Estatística]. Causes of Death 2017. [Causas de morte 2017].” https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=358633033&PUBLICACOESmodo=2 (accessed Apr. 11, 2023).

[39] N. L. Bragazzi *et al.*, “Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017,” *Eur J Prev Cardiol*, vol. 28, no. 15, pp. 1682–1690, Dec. 2021, doi: 10.1093/eurjpc/zwaa147.

[40] F. Ceia *et al.*, “Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: The EPICA study,” *Eur J Heart Fail*, vol. 4, no. 4, pp. 531–539, Aug. 2002, doi: 10.1016/S1388-9842(02)00034-X.

[41] M. R. de A. Gouveia *et al.*, “Os custos da insuficiência cardíaca em Portugal e a sua evolução previsível com o envelhecimento da população,” *Revista Portuguesa de Cardiologia*, vol. 39, no. 1, pp. 3–11, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.REPC.2019.09.006.

[42] J. P. Fontes, E. M. Vilela, A. Durazzo, and M. Teixeira, “Current state of cardiac rehabilitation in Portugal: Results of the 2019 national survey,” *Revista Portuguesa de Cardiologia*, vol. 40, no. 11, pp. 877–887, Nov. 2021, doi: 10.1016/J.REPC.2021.01.013.

[43] C. Silveira and A. Abreu, “Cardiac rehabilitation in Portugal: Results from the 2013-14 national survey,” *Revista Portuguesa de Cardiologia (English edition)*, vol. 35, no. 12, pp. 659–668, Dec. 2016, doi: 10.1016/J.REPCE.2016.06.008.

[44] B. Bjarnason-Wehrens *et al.*, “Cardiac rehabilitation in Europe: Results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey,” *Eur J Prev Cardiol*, vol. 17, no. 4, pp. 410–418, 2010, doi: 10.1097/HJR.0B013E328334F42D.

[45] C. Fonseca *et al.*, “For the improvement of Heart Failure treatment in Portugal - Consensus statement,” *Revista Portuguesa de Cardiologia*, vol. 36, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2017, doi: 10.1016/J.REPC.2016.10.006.

[46] R. S. Taylor *et al.*, “Exercise-Based Rehabilitation for Heart Failure: Cochrane Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis,” *JACC Heart Fail*, vol. 7, no. 8, pp. 691–705, Aug. 2019, doi: 10.1016/J.JCHF.2019.04.023.

[47] P. A. Heidenreich *et al.*, “2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines,” *Circulation*, vol. 145, no. 18, May 2022, doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.

[48] B. Bozkurt *et al.*, “Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association,” *Eur J Heart Fail*, vol. 23, no. 3, pp. 352–380, Mar. 2021, doi: 10.1002/ejhf.2115.

[49] E. Braunwald, “Heart failure,” *JACC: Heart Failure*, vol. 1, no. 1. Elsevier Inc., pp. 1–20, 2013. doi: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.

[50] NHLBI, “Heart Failure - What Is Heart Failure?” 2022. https://www.nhlbi.nih.gov/health/heart-failure (accessed May 30, 2022).

[51] A. Xanthopoulos, R. C. Starling, T. Kitai, and F. Triposkiadis, “Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions,” *JACC: Heart Failure*, vol. 7, no. 2. Elsevier Inc., pp. 87–97, Feb. 01, 2019. doi: 10.1016/j.jchf.2018.10.007.

[52] W. Mullens *et al.*, “Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology,” *Eur J Heart Fail*, vol. 22, no. 4, pp. 584–603, Apr. 2020, doi: 10.1002/ejhf.1697.

[53] H. Yang, K. Negishi, P. Otahal, and T. H. Marwick, “Clinical prediction of incident heart failure risk: a systematic review and meta-analysis,” *Open Heart*, vol. 2, p. 222, 2015, doi: 10.1136/openhrt-2014.

[54] F. Orso, G. Fabbri, and A. pietro Maggioni, “Epidemiology of heart failure,” *Handb Exp Pharmacol*, vol. 243, pp. 1–19, 2017, doi: 10.1007/164_2016_74/COVER/.

[55] C. W. Tsao *et al.*, “Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association,” *Circulation*, Feb. 2023, doi: 10.1161/CIR.0000000000001123/FORMAT/EPUB.

[56] M. Arrigo *et al.*, “Acute heart failure,” *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 6, no. 1. Nature Research, Dec. 01, 2020. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7.

[57] W. Ouwerkerk, A. A. Voors, and A. H. Zwinderman, “Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization inpatients with heart failure,” *JACC Heart Fail*, vol. 2, no. 5, pp. 429–436, Oct. 2014, doi: 10.1016/J.JCHF.2014.04.006.

[58] S. J. Pocock *et al.*, “Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure,” *Eur Heart J*, vol. 27, no. 1, pp. 65–75, Jan. 2006, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHI555.

[59] American Heart Association, “Types of Heart Failure,” May 31, 2017. https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/types-of-heart-failure (accessed Jun. 27, 2022).

[60] M. Dolgin and Criteria Committee of the New York Heart Association, *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*, 9th ed. Boston: Little, Brown & Co, 1994.

[61] R. Arena *et al.*, “Assessment of functional capacity in clinical and research settings: A scientific statement from the American Heart Association committee on exercise, rehabilitation, and prevention of the council on clinical cardiology and the council on cardiovascular nursing,” *Circulation*, vol. 116, no. 3. pp. 329–343, Jul. 2007. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.184461.

[62] A. Ahmed, W. S. Aronow, and J. L. Fleg, “Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function,” *Am Heart J*, vol. 151, no. 2, pp. 444–450, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.066.

[63] C. Raphael *et al.*, “Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure,” *Heart*, vol. 93, no. 4, pp. 476–482, Apr. 2007, doi: 10.1136/hrt.2006.089656.

[64] C. Caraballo *et al.*, “Clinical Implications of the New York Heart Association Classification,” *J Am Heart Assoc*, vol. 8, no. 23, Dec. 2019, doi: 10.1161/JAHA.119.014240.

[65] American Heart Association, “Ejection Fraction Heart Failure Measurement,” May 31, 2017. https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/diagnosing-heart-failure/ejection-fraction-heart-failure-measurement (accessed Jul. 04, 2022).

[66] C. Abbafati *et al.*, “Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019,” *The Lancet*, vol. 396, no. 10258, pp. 1160–1203, Oct. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30977-6.

[67] G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund, P. Seferovic, G. M. C. Rosano, and A. J. S. Coats, “Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology,” *Cardiovasc Res*, Feb. 2022, doi: 10.1093/cvr/cvac013.

[68] G. Savarese and L. H. Lund, “Global Public Health Burden of Heart Failure,” vol. 3, no. 1, pp. 7–11, 2017, doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.

[69] M. R. de A. Gouveia *et al.*, “Current costs of heart failure in Portugal and expected increases due to population aging,” *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, vol. 39, no. 1, pp. 3–11, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.REPCE.2019.09.009.

[70] V. Bhambhani *et al.*, “Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction,” *Eur J Heart Fail*, vol. 20, no. 4, pp. 651–659, Apr. 2018, doi: 10.1002/EJHF.1091.

[71] C. W. Yancy *et al.*, “2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines,” *Circulation*, vol. 128, no. 16, pp. 1810–1852, Oct. 2013, [Online]. Available: http://www.cardiosource.org/en/ACC/About-ACC/Who-We-

[72] S. Hajouli and D. Ludhwani, “Heart Failure And Ejection Fraction,” *StatPearls*, Apr. 2022, Accessed: Jul. 18, 2022. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553115/

[73] M. Gouveia *et al.*, “The current and future burden of heart failure in Portugal,” *ESC Heart Fail*, vol. 6, no. 2, pp. 254–261, Apr. 2019, doi: 10.1002/EHF2.12399.

[74] W. T. Abraham *et al.*, “Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized for Heart Failure. Insights From the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF),” *J Am Coll Cardiol*, vol. 52, no. 5, pp. 347–356, Jul. 2008, doi: 10.1016/J.JACC.2008.04.028.

[75] K. Komamura, “Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure,” *Cardiol Res Pract*, vol. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/824135.

[76] B. A. Borlaug, K. Sharma, S. J. Shah, and J. E. Ho, “Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 81, no. 18, pp. 1810–1834, May 2023, doi: 10.1016/j.jacc.2023.01.049.

[77] R. H. G. Schwinger, “Pathophysiology of heart failure,” *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, vol. 11, no. 1. AME Publishing Company, Feb. 01, 2021. doi: 10.21037/CDT-20-302.

[78] J. Segovia Cubero, L. Alonso-Pulpón Rivera, R. Peraira Moral, and L. Silva Melchor, “Heart Failure: Etiology and Approach to Diagnosis,” *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, vol. 57, no. 3, pp. 250–259, Mar. 2004, doi: 10.1016/S1885-5857(06)60143-6.

[79] H. P. Schultheiss *et al.*, “Dilated cardiomyopathy,” *Nature Reviews Disease Primers 2019 5:1*, vol. 5, no. 1, pp. 1–19, May 2019, doi: 10.1038/s41572-019-0084-1.

[80] D. Jenča *et al.*, “Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors,” *ESC Heart Fail*, vol. 8, no. 1, pp. 222–237, Feb. 2021, doi: 10.1002/EHF2.13144.

[81] E.-M. Jeong and S. C. Dudley, “Diastolic Dysfunction: Potential New Diagnostics and Therapies,” *Circulation Journal*, vol. 79, pp. 470–477, Mar. 2015, doi: 10.1253/circj.CJ-15-0064.

[82] P. Brijmohan Bhattad, V. Jain, and J. H. Quillen, “Constrictive Pericarditis: A Commonly Missed Cause of Treatable Diastolic Heart Failure,” 2020, doi: 10.7759/cureus.8024.

[83] F. Monitillo *et al.*, “Right Ventricular Function in Chronic Heart Failure: From the Diagnosis to the Therapeutic Approach,” *J Cardiovasc Dev Dis*, vol. 7, no. 2, Jun. 2020, doi: 10.3390/JCDD7020012.

[84] B. Bozkurt *et al.*, “2021 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Heart Failure),” *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 476–569, Apr. 01, 2021. doi: 10.1161/HCQ.0000000000000102.

[85] N. Kupper, C. Bonhof, B. Westerhuis, J. Widdershoven, and J. Denollet, “Determinants of Dyspnea in Chronic Heart Failure,” *J Card Fail*, vol. 22, no. 3, pp. 201–209, Mar. 2016, doi: 10.1016/J.CARDFAIL.2015.09.016.

[86] V. Mukerji, “Dyspnea, Orthopnea, and Paroxysmal Nocturnal Dyspnea,” in *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*, H. Walker, W. Hall, and J. Hurst, Eds., 3rd ed. Boston: Butterworths, 1990. Accessed: Aug. 03, 2022. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK213/

[87] L. S. Evangelista, D. K. Moser, C. Westlake, N. Pike, A. Ter-Galstanyan, and K. Dracup, “Correlates of Fatigue in Patients With Heart Failure,” *Prog Cardiovasc Nurs*, vol. 23, no. 1, pp. 12–17, 2008, doi: 10.1111/j.1751-7117.2008.07275.x.

[88] F. H. Verbrugge, K. Omote, Y. N. V. Reddy, H. Sorimachi, M. Obokata, and B. A. Borlaug, “Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality,” *Eur Heart J*, vol. 43, no. 20, pp. 1941–1951, May 2022, doi: 10.1093/eurheartj/ehab911.

[89] M. Obokata, Y. N. V. Reddy, V. Melenovsky, H. Sorimachi, P. Jarolim, and B. A. Borlaug, “Uncoupling between intravascular and distending pressures leads to underestimation of circulatory congestion in obesity,” *Eur J Heart Fail*, vol. 24, no. 2, pp. 353–361, Feb. 2022, doi: 10.1002/ejhf.2377.

[90] T. A. McDonagh *et al.*, “2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure,” *European Heart Journal*, vol. 42, no. 36. Oxford University Press, pp. 3599–3726, Sep. 21, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

[91] A. Jasinska-Piadlo and P. Campbell, “Management of patients with heart failure and preserved ejection fraction Education in Heart,” *Heart*, vol. 0, pp. 1–10, 2023, doi: 10.1136/heartjnl-2022-321097.

[92] I. H. Kraai, K. M. Vermeulen, M. L. A. Luttik, T. Hoekstra, T. Jaarsma, and H. L. Hillege, “Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: Quality of life or longevity?” *Eur J Heart Fail*, vol. 15, no. 10, pp. 1113–1121, Oct. 2013, doi: 10.1093/EURJHF/HFT071.

[93] K. Chun and S.-M. Kang, “Cardiac Rehabilitation in Heart Failure,” *International Journal of Heart Failure*, vol. 3, no. 1, p. 1, 2021, doi: 10.36628/ijhf.2020.0021.

[94] A. Pandey *et al.*, “Exercise Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Meta-analysis of Randomized Control Trials,” *Circ Heart Fail*, vol. 8, no. 1, p. 33, 2015, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615.

[95] M. F. Correction Piepoli *et al.*, “Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH),” *Br Med J*, vol. 328, no. 7433, pp. 189–192, Jan. 2004, doi: 10.1136/BMJ.37938.645220.EE.

[96] H. Golwala *et al.*, “Temporal Trends and Factors Associated With Cardiac Rehabilitation Referral Among Patients Hospitalized With Heart Failure: Findings From Get With The Guidelines–Heart Failure Registry,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 66, no. 8, pp. 917–926, Aug. 2015, doi: 10.1016/J.JACC.2015.06.1089.

[97] G. Cattadori, C. Segurini, A. Picozzi, L. Padeletti, and C. Anzà, “Exercise and heart failure: an update,” *ESC Heart Fail*, vol. 5, no. 2, pp. 222–232, Apr. 2018, doi: 10.1002/EHF2.12225.

[98] B. Bozkurt *et al.*, “Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure: JACC Expert Panel,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 77, no. 11, pp. 1454–1469, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.JACC.2021.01.030.

[99] K. M. Daniels, R. Arena, C. J. Lavie, and D. E. Forman, “Cardiac rehabilitation for women across the lifespan,” *Am J Med*, vol. 125, no. 9, Sep. 2012, doi: 10.1016/J.AMJMED.2011.10.028.

[100] R. J. Gibbons *et al.*, “ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article,” *Circulation*, vol. 106, no. 14, pp. 1883–1892, Oct. 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000034670.06526.15.

[101] M. A. Pfeffer, A. M. Shah, and B. A. Borlaug, “Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: In Perspective,” *Circ Res*, vol. 124, no. 11, p. 1598, May 2019, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.

[102] D. W. Kitzman *et al.*, “Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥65 years of age,” *American Journal of Cardiology*, vol. 87, no. 4, pp. 413–419, Feb. 2001, doi: 10.1016/S0002-9149(00)01393-X.

[103] K. S. Shah *et al.*, “Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 70, no. 20, pp. 2476–2486, Nov. 2017, doi: 10.1016/J.JACC.2017.08.074.

[104] P. P. Toth and D. Gauthier, “Heart failure with preserved ejection fraction: disease burden for patients, caregivers, and the health-care system,” *Postgrad Med*, vol. 133, no. 2, pp. 140–145, 2021, doi: 10.1080/00325481.2020.1842621.

[105] A. B. Gevaert *et al.*, “Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management.,” *Heart*, vol. 108, no. 17, pp. 1342–1350, Aug. 2022, doi: 10.1136/HEARTJNL-2021-319605.

[106] U. S. Das, A. Paul, and S. Banerjee, “SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction,” *The Egyptian Heart Journal*, vol. 73, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/S43044-021-00218-W.

[107] I. Aguiar-Neves, D. Santos-Ferreira, and R. Fontes-Carvalho, “SGLT2 Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction — The New Frontier,” *Rev Cardiovasc Med*, vol. 24, no. 1, p. 1, Jan. 2023, doi: 10.31083/J.RCM2401001/PDF.

[108] S. D. Anker *et al.*, “Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction,” *New England Journal of Medicine*, vol. 385, no. 16, pp. 1451–1461, Oct. 2021, doi: 10.1056/NEJMOA2107038/SUPPL_FILE/NEJMOA2107038_DATA-SHARING.PDF.

[109] Y. N. V. Reddy, R. E. Carter, M. Obokata, M. M. Redfield, and B. A. Borlaug, “A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction,” *Circulation*, vol. 138, no. 9, pp. 861–870, Aug. 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.

[110] Y. Sun *et al.*, “Predictive value of H2FPEF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction,” *ESC Heart Fail*, vol. 8, no. 2, pp. 1244–1252, Apr. 2021, doi: 10.1002/ehf2.13187.

[111] W. J. Paulus, “H2FPEF Score: At last, a properly validated diagnostic algorithm for heart failure with preserved ejection fraction,” *Circulation*, vol. 138, no. 9, pp. 871–873, 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035711/FORMAT/EPUB.

[112] L. K. McCorry, “Physiology of the Autonomic Nervous System,” *Am J Pharm Educ*, vol. 71, no. 4, Aug. 2007, doi: 10.5688/AJ710478.

[113] J. A. Waxenbaum, V. Reddy, and M. Varacallo, “Anatomy, Autonomic Nervous System,” *StatPearls*, Jul. 2022, Accessed: Nov. 29, 2022. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539845/

[114] A. E. Aubert, B. Seps, and F. Beckers, “Heart Rate Variability in Athletes,” *Sports Medicine*, vol. 33, no. 12, pp. 889–919, Sep. 2003, doi: 10.2165/00007256-200333120-00003/FIGURES/TAB6.

[115] V. G. Florea and J. N. Cohn, “The autonomic nervous system and heart failure,” *Circ Res*, vol. 114, no. 11, pp. 1815–1826, May 2014, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302589.

[116] A. Zygmunt and J. Stanczyk, “Methods of evaluation of autonomic nervous system function,” *Archives of Medical Science*, vol. 6, no. 1. pp. 11–18, 2010. doi: 10.5114/aoms.2010.13500.

[117] Z. Germán-Salló and M. Germán-Salló, “Non-linear Methods in HRV Analysis,” *Procedia Technology*, vol. 22, pp. 645–651, Jan. 2016, doi: 10.1016/J.PROTCY.2016.01.134.

[118] T. Ziemssen and T. Siepmann, “The Investigation of the Cardiovascular and Sudomotor Autonomic Nervous System—A Review,” *Front Neurol*, vol. 10, no. FEB, p. 53, Feb. 2019, doi: 10.3389/FNEUR.2019.00053.

[119] L. C. M. Vanderlei, C. M. Pastre, R. A. Hoshi, T. D. de Carvalho, and M. F. de Godoy, “Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability,” *Braz J Cardiovasc Surg*, vol. 24, no. 2, pp. 205–217, 2009, doi: 10.1590/S0102-76382009000200018.

[120] U. R. Acharya, K. P. Joseph, N. Kannathal, C. M. Lim, and J. S. Suri, “Heart rate variability: A review,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 44, no. 12. pp. 1031–1051, Dec. 2006. doi: 10.1007/s11517-006-0119-0.

[121] M. P. Tarvainen, J. Lipponen, J.-P. Niskanen, and P. O. Ranta-aho, “Kubios HRV USER’S GUIDE,” *Kubios Oy*. pp. 1–64, Feb. 27, 2018.

[122] M. Malik *et al.*, “Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use,” *Eur Heart J*, vol. 17, no. 3, pp. 354–381, Mar. 1996, doi: 10.1093/OXFORDJOURNALS.EURHEARTJ.A014868/2/17-3-354.PDF.GIF.

[123] F. Shaffer and J. P. Ginsberg, “An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms,” *Front Public Health*, vol. 5, p. 258, Sep. 2017, doi: 10.3389/FPUBH.2017.00258.

[124] P. Guzik *et al.*, “Correlations between the Poincaré plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing,” *Journal of Physiological Sciences*, vol. 57, no. 1, pp. 63–71, Feb. 2007, doi: 10.2170/PHYSIOLSCI.RP005506.

[125] S. Behbahani, N. J. Dabanloo, and A. M. Nasrabadi, “Ictal Heart Rate Variability Assessment with Focus on Secondary Generalized and Complex Partial Epileptic Seizures,” *Adv Biores*, vol. 4, pp. 50–58, 2013, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: http://www.soeagra.com/abr/abr.htm

[126] I. T. Jollife and J. Cadima, “Principal component analysis: a review and recent developments,” *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, vol. 374, no. 2065, Apr. 2016, doi: 10.1098/RSTA.2015.0202.

ANEXOS

ANEXO A –

Parecer da Comissão de Ética do CHL

DELIBERAÇÃO DO
Conselho de Administração
Acta nº 38 2022.09.14

22.09.14

CENTRO
HOSPITALAR
LEIRIA

CI - Centro de Investigação
Ref.ª 54 /2022

Alexandra Borges
Vogal Executiva
2022/09/07

Exmo. Senhor
Presidente do Conselho de Administração
Centro Hospitalar de Leiria, E.P.E.

O Conselho de Administração
Presidente
Alexandra Borges
Vogal Executiva
Salvato Feijó
Diretor Clínico
Emília Faei
Enfª Diretora
Inês Carlos
Vogal Executiva

Leiria, 05 de Setembro de 2022

Assunto: Estudo no âmbito de projeto de Mestrado, da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa em conjunto com o ciTechCare, intitulado "SCORE de activação Simpática em doentes com insuficiência cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular" submetido pelo Professor Doutor Rui Pinto, sendo para efeitos de grau académico de Sónia Santos. O projeto será para a desenvolver no ciTechCare e no serviço de cardiologia do CHL.

De acordo com o Procedimento Interno "Aprovação de estudos e projetos de Investigação", em vigor desde 2016.03.07, informa-se que o estudo mencionado em epígrafe está devidamente instruído de acordo com os elementos assinalados na Listagem de Documentos e Validação, em anexo.

O estudo consiste na realização de electrocardiogramas e posteriormente provas de esforço em doentes seguidos no CHL. Na visita de Screening será ainda aplicado um questionário ao doente. Todos os procedimentos serão feitos de acordo com as Boas práticas clínicas. O estudo não colide com as medidas do Plano de Contingência, para a COVID-19, atualmente em vigor no CHL.

Mais se informa que o presente estudo obteve o parecer favorável pela Comissão de Ética, de acordo com a Ata n.º 06 de 2022.08.08. Neste sentido, submete-se o pedido anexo para decisão final do Conselho de Administração.

Com os melhores cumprimentos,

O COORDENADOR DO CENTRO DE INVESTIGAÇÃO,

(JOÃO MORAIS)

Recebi 2022.09.08

Rua das Olhalvas
Pousos, 2410 – 197 Leiria
Telefone: 244817000; Ext. 40024003; Fax: 244817087
Email: CIATC@chleiria.min-saude.pt
www.chleiria.pt

Original C.INVESTIGAÇÃO
2022.09.15

Centro Hospitalar de Leiria Accredited by
Joint Commission International

ANEXO B –

Folha de Rosto do Estudo

FOLHA DE ROSTO[1]
Estudo, Ensaio ou Projeto de Investigação

Título do estudo, ensaio ou projecto: Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular	
Promotor: Estudo de iniciativa de investigador - ciTechCare Interno (o próprio): ☐ Externo: ☒ Entidades: ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde	**Data de Entrada:** 08/07/2022
Tipo de estudo, ensaio ou projeto: ☐ Ensaio clínico ☐ Estudo com intervenção de dispositivo médico ☐ Estudo ou projeto com outro tipo de intervenção clínica ☐ Estudos observacionais ☐ Estudo ou projeto não clínico ☐ Trabalhos académicos de investigação (não conferidor de grau ☐ conferidor de grau: Licenciatura ☐ Mestrado ☒ Doutoramento ☐	
A preencher pelo GATCI	
Codificação CI: SEP ☐ SEC ☐	Estudo/Projeto N.º:

Identificação do Investigador Principal, Investigador Responsável ou Aluno

Nome: Professor Doutor Rui Manuel Da Fonseca Pinto
Morada: Campus 2 - Morro do Lena, Alto do Vieiro - Apartado 4137, 2411-901 Leiria
Email: rui.pinto@ipleiria.pt
Entidade de origem dos investigadores: Escola Superior de Saúde de Leiria (ESSLei-IPL)

Especificações do Estudo ou Projeto de Investigação

Promotor e CRO (se aplicável) do estudo/projecto: ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde, Leiria (Estudo de iniciativa de investigador)
Investigadores Coordenadores: Professora Doutora Maria Pedro Sucena Guarino
Co-Investigador(s): Doutor Alexandre Antunes (CHLeiria)
Aluna de Mestrado/Bolseira: Sónia Cordeiro dos Santos (Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa/ciTechCare)
Data de início: Maio 2022 **Data do fim (prevista):** Maio 2023
Área de investigação: Reabilitação Cardíaca
Serviço(s) envolvido(s) do CHL: Cardiologia

PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

Objetivos gerais:
O projeto de investigação "Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular" surge com o intuito de caraterizar a função autonómica de doentes com Insuficiência Cardíaca (IC) e Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) preservada, através de metodologias indiretas da análise da variabilidade da frequência cardíaca, permitindo-nos igualmente identificar variáveis clínicas com potencial para atuar como fator de normalização para o score, identificar as principais correlações entre variáveis clínicas e marcadores de ativação autonómica identificados pela análise da variabilidade cardíaca, e, finalmente, validar este score através de dados obtidos de um grupo experimental (que se encontra integrado no PRC do CHL).

Objetivo(s) específico de aplicação:
O objetivo deste projeto é desenvolver um score normalizado de ativação Simpática para doentes com IC e FEVE preservada para posterior utilização em contexto de programas de reabilitação cardiovascular.

Metodologia:
Este estudo propõe uma abordagem observacional descritiva e analítica, sendo constituído por duas fases:

Fase 1 (piloto)
Nesta primeira fase, os doentes com IC com FEVE preservada acompanhados em consulta de Cardiologia no Centro Hospitalar de Leiria (CHL) serão submetidos a Eletrocardiogramas de longa duração (aproximadamente 30 minutos) no ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde – Leiria, com o intuito de recolher variáveis autonómicas para posterior análise de dados de variabilidade cardíaca no domínio do tempo, frequência, tempo-frequência, e teoria do caos, para a definição de um score de ativação Simpática.

Fase 2 (validação)
Numa segunda fase serão utilzados dados de participantes do PRC do CHL para validação da proposta de score obtida na Fase 1.

População/n.º de doentes envolvidos:
A fase 1 será constituída por uma amostra mínima de cerca de 30 doentes com IC com FEVE preservada, acompanhados em consulta de Cardiologia no CHL. A fase 2 terá uma amostra de dados de cerca de 6 doentes – tamanho de amostra de acordo com a capacidade de doentes no programa de reabilitação cardíaca do CHL – com IC e FEVE preservada que integram o PRC do CHL.

Critérios de inclusão da população em estudo:
- Idade superior ou igual a 18 anos;
- Diagnóstico de IC;
- FEVE preservada;
- Acompanhamento em consulta de Cardiologia no Centro Hospitalar de Leiria;

Critérios de exclusão da população em estudo:
- Incapacidade de consentir estudo de forma autónoma;

Identificação dos Profissionais do CHL envolvidos

Recursos necessários (Incluir todos os profissionais do CHL envolvidos e detalhando, para cada um, o nome, o n.º mecanográfico e o serviço):
Dr. Alexandre Antunes, Médico Cardiologista do CHL
Dra. Catarina Ruivo, Médica Cardiologista do CHL

Orçamento e Financiamento

Contrato financeiro em anexo: Não ☒ Sim ☐ (sujeito a aprovação do financiamento)

Nota: Este Projeto de Investigação decorre no âmbito do Projeto FCT 2ARTs (PDTC/EMD-EMD/6588/2020), suportando os custos de materiais e recursos humanos.

Indicadores de Execução

Exemplar de Relatório/Trabalho Final ☒ Outros ☐ Quais?_____

Parecer do CI

Data:_____/_____/_____ _____

(O coordenador do CI, João Morais)

[1] É da responsabilidade dos proponentes: a) reunir os documentos necessários e entregá-los (ou remete-los por correio postal) à Secretaria-geral do CHL; b) entregar o respectivo relatório final de execução.

ANEXO C –

Protocolo Clínico de Estudo

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina

PROTOCOLO CLÍNICO DE ESTUDO

Recolha de Dados

Destinado à elaboração de uma Dissertação

no âmbito do

Curso de Mestrado em Reabilitação Cardiovascular

Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular

Local de recolha de dados:

ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde

2023

Aluna	Aluna do Mestrado em Reabilitação Cardiovascular Sónia Cordeiro dos Santos
Instituição da Aluna	Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL)
Orientador	Professor Doutor Rui Manuel Da Fonseca Pinto
Instituição do Orientador	Politécnico de Leiria (IPL) / Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde (ciTechCare)
Coorientador	Professora Doutora Maria Rita da Silva Alexandre Pinto
Instituição do Coorientador	Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL)
Instituição de recolha de Participantes	Centro Hospitalar de Leiria, E.P.E. (CHL, EPE) – Reabilitação Cardíaca
Centro do Estudo	Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde (ciTechCare) – Politécnico de Leiria
Data de Início	2022
Data de Fim	2023

Índice

Lista de Tabelas..... 98

Lista de Figuras..... 99

Lista de Abreviaturas.....100

Nota Introdutória.....101

Resumo do Protocolo.....102

1. Introdução.....105

1.1. Contextualização do Estudo.....105

2. Objetivos e Parâmetros avaliados.....106

3. Plano de Investigação.....108

3.1. Desenho do Estudo 108

3.2. Descrição dos Locais de Estudo 108

3.3. Recolha de dados 109

3.4. Eletrocardiograma de duração prolongada 110

3.5. Variável Autonómica Primária 111

3.6. Variáveis Autonómicas Secundárias 111

3.7. População do Estudo 111

3.7.1. Critérios de Inclusão.....112

3.7.2. Critérios de Exclusão 112

3.8. Modalidade de recrutamento.....112

3.9. Consentimento Informado.....113

3.10. Identificação dos Participantes 113

4. Protocolo Estudo Clínico.....114

4.1. Descrição dos Procedimentos.....114

4.1.1. Local do Estudo – ciTechCare, Politécnico de Leiria 114

4.1.2. Local do Estudo – Programa de Reabilitação de Cardíaca, Serviço de Cardiologia do CHL.....115

4.2. Descrição do Programa de Reabilitação Cardíaca 115

4.3. Segurança, avaliação dos riscos e monitorização 116
4.4. Avaliação dos benefícios 117
5. Conclusão do Estudo 117
5.1. Rescisão do estudo clínico 117
5.2. Perda de seguimento do participante 118
6. Revisão de dados e gerenciamento do banco de dados 118
6.1. Monitorização 118
6.2. Recolha dos dados 118
6.3. Gestão do banco de dados e controlo de qualidade 118
7. Análise dos Resultados 119
7.1. Análise estatística 119
8. Considerações Éticas 119
8.1. Conformidade regulatória e ética 119
8.2. Publicação dos resultados 120
9. Alterações ao Protocolo 120
10. Referências 120
APÊNDICE I 123
APÊNDICE II 124
Página de Assinaturas do Protocolo 125

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo do Protocolo do Projeto de Investigação

Tabela 2 – Objetivos do projeto de investigação e parâmetros avaliados

Tabela 3 – Possíveis riscos da recolha de variáveis autonómicas de cada participante

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desenho do estudo clínico para o grupo observacional

Figura 2 – Desenho do estudo clínico para o grupo experimental

LISTA DE ABREVIATURAS

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CHL – Centro Hospitalar de Leiria, E.P.E.

CiTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde

CRF – Caderno de Recolha de Dados

EA – Evento Adverso

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

ECG – Eletrocardiograma

FA – Fibrilhação Auricular

FC – Frequência Cardíaca

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

FMUL – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

IC – Insuficiência Cardíaca

IPL – Politécnico de Leiria

PA – Pressão Arterial

PECP – Prova de Esforço Cardiorrespiratória

PRC – Programa de Reabilitação Cardiovascular

SGLT2 – Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glucose 2

SNA – Sistema Nervoso Autónomo

V0 – Visita 0

VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca

NOTA INTRODUTÓRIA

Este protocolo clínico descreve um estudo de projeto de investigação destinado à elaboração de uma dissertação no âmbito do curso de Mestrado em Reabilitação Cardiovascular, cujo objetivo principal é desenvolver um score normalizado de ativação Simpática para doentes com Insuficiência Cardíaca (IC) e Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) preservada, para posterior utilização em contexto de programas de reabilitação cardiovascular (PRC).

Além deste, este estudo prevê ainda uma caraterização da função autonómica destes doentes, identificar as variáveis clínicas com potencial para atuar como fator de normalização para o score, assim como principais correlações entre estas variáveis e marcadores de ativação autonómica, identificados através de metodologias indiretas de análise da variabilidade cardíaca. O objetivo final será testar a exequibilidade do score desenvolvido em dados obtidos de um grupo experimental que integra um PRC, analisando a possibilidade de utilização desta ferramenta no âmbito destes programas, servindo de marcador de ativação Simpática para a prescrição de atividade física nestes pacientes.

RESUMO DO PROTOCOLO

Título	Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular
Promotor	ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde (Estudo de iniciativa de investigador)
Tipo de investigação	Projeto com duas fases (1 fase piloto e 1 fase de validação) Estudo observacional exploratório, do tipo descritivo, e de natureza analítica.
Objetivo e racional	O objetivo deste estudo é desenvolver um score normalizado de ativação Simpática para doentes com IC e FEVE preservada para posterior utilização em contexto de PRC. Este score pretende fazer a caraterização autonómica para este tipo de patologia com o intuito de contribuir como marcador de ativação Simpática para a prescrição de atividade física nestes pacientes. Provocada por alteração estrutural e/ou funcional cardíaca dando origem a distúrbios na pressão intracardíaca, ou até no débito cardíaco, a IC é designada como uma síndrome clínica que se evidencia através de sintomas como dispneia de esforço, fadiga recorrente, edema maleolar, podendo estes ser ainda acompanhados por sinais de pressão venosa jugular elevada e crepitações pulmonares. Na IC o Sistema Nervoso Autónomo (SNA) está desregulado, estando esta função refletida nas disfunções dos reflexos barorrecetores e quimiorrecetores, no aumento de catecolaminas circulantes, na redução da resposta Parassimpática e no aumento do fluxo Simpático para o coração, rins e músculo esquelético. Nos últimos anos temos assistido ao aumento do fenótipo de IC com FEVE preservada, com menor prevalência de doença coronária, mas com maior prevalência de Fibrilhação Auricular (FA). Com intuito de definir um score de ativação Simpática basal nestes doentes, pretende-se fazer a caraterização autonómica para este tipo de patologia recorrendo a um conjunto de doentes da consulta de Cardiologia do Centro Hospitalar de Leiria (CHL), que possa servir de marcador de ativação Simpática para a prescrição de atividade física no âmbito do PRC.
Objetivo primário	• O objetivo geral deste estudo é desenvolver este score normalizado de ativação Simpática para doentes com IC e FEVE preservada para posterior utilização em contexto de programas de reabilitação cardiovascular, uma ferramenta que sirva de marcador de ativação Simpática para a otimização da prescrição de atividade física nestes pacientes.
Objetivos secundários	• Caraterizar a função autonómica de doentes com IC e FEVE preservada através de metodologias indiretas da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). • Identificar variáveis clínicas com potencial para atuar como fator de normalização para o score. • Identificar as principais correlações entre variáveis clínicas e marcadores de ativação autonómica identificados pela análise da variabilidade cardíaca. • Testar o score em dados obtidos de um grupo experimental que integra um programa de reabilitação cardiovascular.

Desenho do estudo	Estudo observacional descritivo e analítico.
População	O estudo a desenvolver será composto por duas fases: 1. Fase piloto – Estudo observacional descritivo constituído por uma amostra de um mínimo de 30 doentes com IC com FEVE preservada, acompanhados em consulta de Cardiologia no CHL; 2. Fase de validação – Estudo analítico em dados obtidos de um grupo experimental que integra um PRC do CHL com IC e FEVE preservada – tamanho de amostra de acordo com a disponibilidade do PRC do CHL, estimando-se 6 doentes – cujas variações nos parâmetros autonómicos indiretos vão ser utilizadas para validação do score obtido na fase anterior.
Principais critérios de inclusão	Todos os voluntários têm que assinar o consentimento informado escrito antes da realização de qualquer avaliação. Serão disponibilizados dois consentimentos informados (um para cada fase do estudo uma vez que a população não será a mesma) **Critérios de inclusão da população em estudo:** • Idade superior ou igual a 18 anos; • Diagnóstico de ICFEp ou elevada probabilidade de diagnóstico comprovada pelo score H2FPEF; • Acompanhamento em consulta de Cardiologia no Centro Hospitalar de Leiria;
Principais critérios de exclusão	**Critérios de exclusão da população em estudo:** • Incapacidade de consentir estudo de forma autónoma; • Incapacidade de cumprir os requisitos do estudo;
Avaliações da eficácia	Análise dos dados recolhidos com a intervenção num PRC, utilizando a EAPC EXPERT tool, permitindo assim avaliar o score elaborado.
Principais avaliações de segurança	• Todos os eventos adversos (EA) ou suspeitas de EA durante o estudo • EA de interesse especial; EA que levem a interrupção do protocolo • Frequência Cardíaca (FC); Arritmias • Alterações do Segmento ST • Outra anormalidade da condução elétrica cardíaca
Outras avaliações	• Variabilidade da Frequência Cardíaca • Balanço Vago-Simpático • Baroreflexo
Análise de dados	Na primeira fase, os dados obtidos através do ECG serão analisados com recurso ao programa *LabChart*, que permite uma análise das variáveis autonómicas que se extraem do ECG (vários índices de VFC obtidos do ECG de longa duração). Estes dados irão permitir definir um score de ativação Simpática para doentes com IC e FEVE preservada. Na segunda fase do estudo, os dados obtidos durante as sessões do PRC realizadas pelos participantes serão utilizados para validar o score, cuja definição foi elaborada na etapa anterior. Será realizada uma análise de correlação entre as variáveis em

	estudo, assumindo como variável primária a VFC. Para valores de p <0,05 será considerado que existem diferenças estatisticamente significativas.
Palavras-chave	Ativação Simpática, Insuficiência Cardíaca, prescrição de exercício, Programa de Reabilitação Cardiovascular

Tabela 1 – Resumo do Protocolo do Projeto de Investigação

1. INTRODUÇÃO

1.1. Contextualização do estudo

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade e de morbilidade a nível mundial, cujas formas de intervenção recomendadas pela evidência científica no âmbito da sua gestão clínica, e compiladas nas guidelines de associações internacionais, assumem várias naturezas envolvendo o tratamento farmacológico, percutâneo e cirúrgico, mas também a prevenção e alteração de estilos de vida [1].

De forma a promover a redução do risco cardiovascular através de mudanças no estilo de vida e promoção de hábitos saudáveis, os PRC contemplam intervenções a nível da prescrição de exercício físico, aconselhamento e intervenção nutricional, cessação tabágica, manutenção do peso, controlo da diabetes, pressão arterial (PA) e dislipidemia, aconselhamento psicológico e de atividade física [2] através de um acompanhamento próximo, estando estes direcionados para pessoas com doença cardiovascular que tenham tido um Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), Doença Isquémica Cardíaca, IC, entre outras [3].

Provocada por alteração estrutural e/ou funcional cardíaca dando origem a distúrbios na pressão intracardíaca, ou até no débito cardíaco, a IC é designada como uma síndrome clínica que se evidencia através de sintomas como dispneia de esforço, fadiga recorrente, edema maleolar, podendo estes ser ainda acompanhados por sinais de pressão venosa jugular elevada e crepitações pulmonares. O tratamento desta patologia até recentemente dependia essencialmente da opinião de peritos e dirigia-se sobretudo à sua etiologia específica subjacente, podendo decorrer de uma disfunção miocárdica – etiologia mais recorrente –, arritmias, patologia a nível valvular, do pericárdio ou endocárdio [4]. Evidências recentes sugerem mudanças a nível do tratamento desta patologia, tendo-se demonstrando uma melhoria do prognóstico através do uso dos inibidores de inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2) [5].

Baseada na presença dos comuns sinais e sintomas desta patologia e categorizando-a de acordo com a FEVE, a Sociedade Europeia de Cardiologia classifica a IC com base na Função Sistólica como preservada perante doentes com evidências de alteração cardíaca estrutural e/ou funcional, e peptídeos natriuréticos elevados, verificando uma FEVE ≥ 50%, levemente reduzida perante uma FEVE entre 41% e 49% e, finalmente, como reduzida quando o doente apresenta FEVE ≤ 40% [4].

Perante o aumento do impacto incapacitante dos sintomas comuns à IC com o avanço da patologia, decorre uma limitação gradativa da capacidade funcional associada a uma diminuição da qualidade de vida, particularmente em fases mais avançadas da doença [6]. De forma a retardar esta

deterioração da condição clínica, os PRC constituem uma importante intervenção e tornam-se essenciais para um aumento da qualidade de vida destes doentes cardíacos [4], [7].

Na IC o SNA está desregulado, estando esta função refletida nas disfunções dos reflexos barorrecetores e quimiorrecetores, no aumento de catecolaminas circulantes, na redução da resposta Parassimpática e no aumento do fluxo Simpático para o coração, rins e músculo esquelético [8]. Nos últimos anos temos assistido ao aumento do fenótipo de IC com FEVE preservada, com menor prevalência de doença coronária, mas com maior prevalência de FA [9].

Com intuito de definir um score de ativação Simpática basal nos doentes com IC com fenótipo de FEVE preservada, pretende-se fazer a caraterização autonómica para este tipo de patologia, recorrendo a um conjunto de doentes da consulta de Cardiologia do CHL, que possa servir de marcador de ativação Simpática para a prescrição de atividade física no âmbito do PRC. Adicionalmente, este score será testado no âmbito de um PRC onde será seguida a prescrição específica pela EAPC EXPERT tool [10].

2. OBJETIVOS E PARÂMETROS AVALIADOS

O objetivo geral do estudo clínico é desenvolver um score normalizado de ativação Simpática para doentes com IC e FEVE preservada e, posteriormente, colher dados que possam permitir a sua validação em contexto de PRC.

De forma a permitir uma correta definição do score nestes doentes, será realizada uma recolha de variáveis autonómicas neste grupo de doentes específico – IC com FEVE preservada – com recurso ao ECG de duração prolongada (cerca de 30 minutos) realizado no ciTechCare. Uma análise de dados posterior será realizada, tendo como base a variabilidade cardíaca, no domínio do tempo, frequência, tempo-frequência, e teoria do caos. Para comprovar a sua eficácia (como fórmula de normalização da ativação Simpática) e permitir a sua utilização como uma nova ferramenta na prescrição de exercício em PRC uma segunda fase de validação será realizada. Nesta segunda fase pretende-se utilizar os dados que resultam da atividade cardíaca dos doentes que integram o PRC do CHL para validar a proposta de score definida na etapa anterior.

Na tabela seguinte são apresentados os objetivos específicos do projeto, os parâmetros a avaliar para atingir esses mesmos objetivos, assim como o respetivo centro de estudo.

Objetivo	Parâmetros avaliados	Centro de Estudo
Específicos		
• Desenvolver um score normalizado de ativação Simpática para doentes com IC e FEVE preservada para posterior utilização em contexto de PRC.	• Variabilidade da Frequência Cardíaca • Frequência Cardíaca • Balanço Vago-Simpático • Baroreflexo	ciTechCare-IPL
• Caraterizar a função autonómica de doentes com IC e FEVE preservada através de metodologias indiretas da análise da VFC.	• Variabilidade da Frequência Cardíaca • Frequência Cardíaca • Balanço Vago-Simpático • Baroreflexo	ciTechCare-IPL
• Identificar variáveis clínicas com potencial para atuar como fator de normalização para o score.	• Variabilidade da Frequência Cardíaca • Frequência Cardíaca • Balanço Vago-Simpático • Baroreflexo	ciTechCare-IPL
• Identificar as principais correlações entre variáveis clínicas e marcadores de ativação autonómica identificados pela análise da variabilidade cardíaca.	• Variabilidade da Frequência Cardíaca • Frequência Cardíaca • Balanço Vago-Simpático • Baroreflexo	ciTechCare-IPL
• Testar o score através dos dados obtidos no decorrer do PRC em curso no CHL.	• Parâmetros que resultam do score definido	Programa de Reabilitação Cardíaca, Serviço de Cardiologia do CHL

Tabela 2 – Objetivos do projeto de investigação e parâmetros avaliados

3. PLANO DE INVESTIGAÇÃO

3.1. Desenho do Estudo

Este estudo é um estudo observacional descritivo e analítico, constituído por uma amostra de doentes com IC e FEVE preservada, cujo acompanhamento é realizado em consulta de Cardiologia no CHL.

Conduzido e orientado pela aluna e investigadores com qualificações profissionais adequadas para realizar o protocolo de investigação, num ambiente clínico e humano apropriado, este estudo será realizado de acordo com a Lei nº21/2014 de 16 de abril (alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho) e com o Decreto-lei n.º 145/2009 de 17 de junho.

Prevê-se a inclusão de um mínimo de 30 (trinta) voluntários recrutados a partir da consulta de Cardiologia no CHL, para recolha de valores das suas variáveis autonómicas no ciTechCare, e ainda dados de 6 (seis) voluntários a integrar o PRC do CHL, para consequente avaliação do score definido.

Fase I	**Recrutamento**	**Local de estudo**	**Protocolo Experimental**	**Duração do estudo**
≥ 30 voluntários	Consulta de Cardiologia do CHL	ciTechCare-IPL	Desenvolvimento do score: ECG	Aproximadamente 1 hora

Figura 1 – Desenho do estudo clínico para o grupo observacional.

Fase II	**Recrutamento**	**Local de estudo**	**Protocolo Experimental**	**Duração do estudo**
Dados de 6 voluntários	Consulta de Cardiologia do CHL	Serviço de Cardiologia do CHL	Avaliação do score PRC	Aproximadamente 3/4 meses

Figura 2 – Desenho do estudo clínico para o grupo experimental.

3.2. Descrição dos Locais de Estudo

O ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde do Politécnico de Leiria é uma unidade de pesquisa multidisciplinar que tem como principal objetivo o desenvolvimento de soluções e tecnologias para apoiar o diagnóstico e intervenção precoces, melhorando assim os cuidados de saúde. Apresentando colaborações com diversos centros de cuidados de saúde, assim

como parceiros económicos locais, e estando direcionado para a Promoção e Cuidados da Saúde, Nutrição e Inovação Alimentar, e Biomarcadores e Engenharia Clínica, este centro destacado para a investigação verifica uma vasta gama de recursos que permitem o desenvolvimento de tecnologias que contribuam para cuidados de saúde de excelência, através de diagnósticos e terapias precoces e eficazes.

O Centro Hospitalar de Leiria, E.P.E. é um hospital público que integra o Serviço Nacional de Saúde, com uma área de influência que serve cerca de 400 000 habitantes, composto por três unidades distintas: o Hospital Distrital de Pombal, o Hospital Bernardino Lopes de Oliveira e o Hospital de Santo André. A missão do CHL, EPE é prestar cuidados de saúde diferenciados, em articulação com os cuidados de saúde primários e os demais hospitais integrados na rede do SNS. Igualmente, faz parte da sua missão colaborar na prevenção e promoção da saúde da comunidade em geral e assegurar condições de investigação e de formação profissional aos seus colaboradores. O CHL, EPE criou um Centro de Investigação, um órgão que visa reforçar o incentivo ao crescimento de projeto de investigação e inovação, e promover o fomento do conhecimento científico e tecnológico. O CI tem como missão coordenar e dinamizar a realização das atividades de investigação realizadas na instituição, nomeadamente, no que respeita aos ensaios clínicos, criando os instrumentos necessários ao desenvolvimento de projetos locais, bem como ao estabelecimento de parcerias com entidades externas ao CHL, EPE.

3.3. Recolha de dados

Após a chegada do voluntário, este é encaminhado à sala destinada ao estudo, onde são verificados os critérios de inclusão e a inexistência de nenhum dos critérios de exclusão. Certificada a possibilidade de inclusão no estudo e a vontade do voluntário em participar, é-lhe entregue o Consentimento Informado, para que este leia atentamente, enquanto lhe é esclarecido oralmente em que consiste o estudo. Obtido o consentimento de participação no estudo, a aluna irá preencher a secção do caderno de recolha de dados (CRF) (consultar o documento_Caderno de Recolha de Dados) destinada a esse efeito, preenchendo o ID do participante de acordo com a data da sua visita 0 (V0) e um número atribuído a cada participante sequencialmente e, em seguida, os dados do participante:

- Sexo
- Altura
- Peso
- Data de nascimento
- Idade

- Diagnóstico de IC
- Classificação da FEVE
- Outras patologias diagnosticadas
- Terapêutica farmacológica
- Participação em PRC
- Capacidade de compreensão e comunicação de forma autónoma

Reunidos estes dados, são ainda recolhidos alguns dados adicionais do participante relevantes ao estudo, como:

- Pressão Arterial
- Hábitos tabágicos
- Hábitos alcoólicos
- Ingestão de café
- Consumos de estimulantes habituais

Por fim são inseridos, numa tabela, os valores das variáveis autonómicas recolhidas através do Eletrocardiograma que servirão de base à construção do score de ativação Simpática nestes doentes com IC e FEVE preservada:

- Variabilidade da Frequência Cardíaca
- Frequência Cardíaca
- Balanço Vago-Simpático
- Baroreflexo

3.4. Eletrocardiograma de duração prolongada

O Eletrocardiograma (ECG) é um exame complementar de diagnóstico, não invasivo, simples, rápido e indolor que mede a atividade elétrica cardíaca à superfície do corpo, sendo cada impulso elétrico responsável pela contração e bombeamento de sangue ao corpo, viajando este através do coração a cada batimento [12]. Apesar de a duração habitual deste exame ser por volta dos 5 minutos, o ECG proposto para a obtenção das variáveis necessárias à construção da nossa ferramenta apresenta uma duração ligeiramente prolongada – aproximadamente de 30 minutos.

Pedido ao participante que retire a roupa da cintura para cima e se deite na marquesa em decúbito dorsal, em repouso e de forma relaxada, são inseridos os dados do participante no computador para uma devida identificação do exame. Em seguida, os elétrodos descartáveis são colocados nas regiões

anatómicas pré-definidas de forma a obter as derivações clássicas – raiz dos membros – conectando os devidos cabos aos elétrodos.

Para uma obtenção correta das derivações clássicas – DI, DII, DIII, aVR, aVL e aVF –, os elétrodos dos membros superiores são colocados na sua raiz: na parte distal da clavícula direita é colocado o elétrodo de cor vermelha e no lado esquerdo o elétrodo de cor amarela; os elétrodos dos membros inferiores são colocados na zona da anca: na região anterior da crista ilíaca direita é posicionado normalmente o elétrodo de cor negra (neutro) e na mesma região do lado esquerdo é colocado o elétrodo de cor verde, tendo como base o triângulo de Triângulo de Einthoven.

Após solicitar ao paciente que permaneça relaxado e sem falar, é assegurada a ausência de quaisquer artefactos no traçado. Findo este processo, o ECG deve decorrer durante, aproximadamente, 30 minutos para obtenção de valores confiáveis à construção do score.

Finalizado este processo, é solicitado ao participante que se levante e vista, informando que a recolha foi terminada. O papel da marquesa é reposto após a saída do participante.

A realização deste exame tem como principal objetivo a recolha de diversas variáveis autonómicas – entre elas a VFC, FC, Balanço Vago-Simpático e Baroreflexo – que vão servir de base à construção do score de ativação Simpática nestes doentes com IC e FEVE preservada.

3.5. Variável Autonómica Primária

- Variabilidade da Frequência Cardíaca

3.6. Variáveis Autonómicas Secundárias

- Frequência Cardíaca
- Balanço Vago-Simpático
- Baroreflexo

3.7. População do Estudo

O estudo observacional descritivo e analítico será constituído por duas fases. Na primeira fase será utilizada uma amostra de um mínimo de 30 voluntários, com diagnóstico de IC e FEVE preservada, cujo acompanhamento decorra em consulta de Cardiologia no CHL. Na segunda fase, os dados obtidos durante as sessões do PRC do CHL de 6 doentes serão utilizados para validação do score definido na etapa anterior.

3.7.1. Critérios de Inclusão

- Idade superior ou igual a 18 anos;
- Diagnóstico de ICFEp ou elevada probabilidade de diagnóstico comprovada pelo score H2FPEF;
- Acompanhamento em consulta de Cardiologia no Centro Hospitalar de Leiria;

3.7.2. Critérios de Exclusão

- Incapacidade de consentir estudo de forma autónoma;
- Incapacidade de cumprir os requisitos do estudo;

3.8. Modalidade de recrutamento

O recrutamento para o projeto será efetuado pelos Investigadores nele envolvidos, sendo a seleção dos participantes voluntários para o grupo teste realizada por conveniência, de forma não aleatória. Para este grupo teste serão selecionados doentes seguidos nas consultas de Cardiologia do CHL, EPE, incorporando pacientes com IC com FEVE preservada.

Em todos os casos, o utente a referenciar deve dar o seu prévio consentimento esclarecido e livre para a referenciação, procedendo à assinatura do consentimento informado no dia da V0. Apenas após esta assinatura são verificados todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão do voluntário.

O voluntário, previamente notificado pelo Médico Cardiologista do CHL – Doutor Alexandre Antunes –, será contactado por via telefónica para determinar um horário favorável que possibilite o seu comparecimento no Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde (ciTechCare) para a visita de screening (V0). Conveniente aos testes de avaliação do SNA, será ainda referida a necessidade de evitar cafeína e nicotina entre 3 a 4 horas antes da V0, álcool mais de 8 horas antes, a suspensão de medicamentos simpaticomiméticos entre 24 a 48 horas e de medicamentos anticolinérgicos mais de 48 horas antes.

No dia da V0, os participantes que cumprirem os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão serão submetidos a um Eletrocardiograma, com duração aproximada de 30 minutos, para consequente recolha das variáveis clínicas necessárias ao desenvolvimento de um score de ativação Simpática.

3.9. Consentimento Informado

Em concordância com o disposto na Lei da Investigação Clínica (Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho), a aluna/Orientador disponibilizará o documento do consentimento informado ao voluntário, antes de iniciar qualquer outro procedimento. As informações serão fornecidas verbalmente e por escrito, em linguagem acessível e será dado tempo ao voluntário para ler o documento e esclarecer as dúvidas.

Será assegurado que o participante recebe a informação apropriada para consentir com os procedimentos do projeto de investigação, preservando o direito de autonomia e o poder de decisão em relação à sua participação. Toda a informação sobre o projeto, nomeadamente, os seus objetivos, procedimentos, deveres e direitos do participante, os riscos e benefícios, tratamento dos dados, seguro de responsabilidade civil, assim como a informação da pessoa de contacto, estará disponível no consentimento informado.

O consentimento informado será assinado na primeira visita do estudo (V0 - visita de screening) pelo voluntário, caso aceite participar, e pela aluna/Orientador, em duplicado, ficando uma via para o participante e outra para a aluna/Orientador.

O participante pode, a qualquer momento, revogar o seu consentimento informado para participação no projeto, através da comunicação dessa decisão a um membro da equipa de investigação, preferencialmente por escrito, sem necessidade de justificação do motivo, sem incorrer em qualquer forma de responsabilidade e sem sofrer prejuízos a qualquer nível. Se o participante retirar o seu consentimento informado, todos os dados recolhidos sobre esse participante serão excluídos, respeitando o direito ao esquecimento.

3.10. Identificação dos Participantes

O participante não será identificado por nenhum dos seus dados pessoais. Para garantir a anonimização dos dados recolhidos no decorrer do estudo, será atribuído a cada um dos participantes um número de identificação que será um código numérico constituído por onze algarismos: os primeiros oito algarismos do número de identificação – primeiros quatro, dois seguintes e outros dois – correspondem, respetivamente, ao ano, mês e dia da primeira visita do estudo (V0 - visita de screening), enquanto os últimos três algarismos correspondem a uma numeração sequencial que identifica o participante, a iniciar em 001. Em todos os documentos, bases de dados ou outros, a informação do participante apenas será identificada com este código numérico.

Apenas a aluna terá acesso à lista com a correspondência entre o número de identificação do participante e os seus dados pessoais. Essa lista terá formato eletrónico com restrição da permissão de acesso a conteúdos, impedindo que as informações confidenciais sejam acedidas, impressas, reencaminhadas ou copiadas por pessoas não autorizadas.

4. PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO

4.1. Descrição dos Procedimentos

4.1.1. Local do Estudo – ciTechCare, Politécnico de Leiria

1. Na visita 0 (V0), após explicação do estudo e assinatura do consentimento informado, será verificada a elegibilidade do voluntário de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão, definidos no presente protocolo. A aluna irá preencher previamente a secção do caderno de recolha de dados (CRF) relativos à história clínica de IC e FEVE de cada voluntário, permitindo assim a análise dos critérios de inclusão e exclusão. No caso de não elegibilidade para o estudo clínico, a participação do voluntário termina nesta fase. Se o participante preencher todos os critérios de inclusão, e nenhum critério de exclusão, o voluntário é selecionado para a recolha.

2. De forma a preencher a restante informação do CRF, será analisada a história clínica de patologias diagnosticadas assim como terapêutica farmacológica realizada pelo participante, procedendo à avaliação antropométrica, de peso, altura, da PA, FC, hábitos e consumos de estimulantes de cada participante.

3. Solicitando a retirada da roupa da cintura para cima, o participante será posteriormente conduzido à marquesa disposta no laboratório onde se deverá deitar em decúbito dorsal. Após inserção dos seus dados, serão colocados os devidos elétrodos e realizado um ECG de duração prolongada – cerca de 30 minutos – para a recolha de variáveis autonómicas de cada participante, fundamentais à formulação do score.

4. Terminada esta recolha, serão retirados e descartados os elétrodos do ECG, dando-se por terminado o estudo para o participante.

4.1.2. Local do Estudo – Programa de Reabilitação de Cardíaca, Serviço de Cardiologia do CHL

1. Para validar o score de ativação Simpática desenvolvido, este será testado em dados obtidos de um grupo de 6 participantes que integram o PRC do CHL – provenientes de um registo de 3/4 meses, com 3 sessões por semana – com IC e FEVE preservada, referentes ao seu desempenho autonómico.

2. Previamente ao início do PRC, o participante irá realizar uma prova de esforço cardiorrespiratória (PECP), permitindo a avaliação da sua capacidade funcional em fase inicial, pré-PRC.

3. No dia anterior à primeira sessão do PRC, o participante será novamente contactado por via telefónica para relembrar a hora e necessidade de comparecimento à sessão do PRC no CHL, devendo trazer roupa confortável que permita a realização de atividade física.

4. No dia da sessão o participante será encaminhado para o local do PRC onde lhe será apresentado o plano de exercício pretendido, desenhado de forma individualizada.

5. Durante cerca de 3/4 meses, cada participante será submetido ao PRC do CHL (cuja prescrição é definida pelo próprio programa em curso no CHL) devidamente monitorizado, sendo os dados recolhidos utilizados para posterior validação do score de ativação proposto.

4.2. Descrição do Programa de Reabilitação Cardíaca

Um PRC é um programa dedicado a doentes com história clínica de patologia cardíaca, como EAM, IC, submetidos a cirurgias cardíacas – cirurgia valvular cardíaca, de revascularização do miocárdio, intervenção coronária percutânea, entre outras – devidamente supervisionado por profissionais de saúde especializados na área cardíaca e exercício [13], como um Médico Cardiologista, Fisiatra, Enfermeiro, Técnico de Cardiopneumologia, Fisioterapeuta, Fisiologista de Exercício, Psicólogo e/ou outros elementos.

Através da adoção de novas metodologias para um estilo de vida mais saudável, este programa inclui uma prescrição cuidada e individualizada de exercício físico, aconselhamento psicológico e nutricional, controlo do peso, PA, lípidos, possível diabetes e/ou processo de cessação tabágica, incluindo recorrentes avaliações da capacidade funcional do doente, sempre com intuito de contribuir para um estilo de vida mais ativo e saudável.

Esta equipa de profissionais de saúde especializados projeta um programa com base no historial clínico do doente e exames físicos de avaliação, entre estes o ECG, provas de esforço cardiorrespiratórias, exames de imagem cardíaca e outros [13]. Os PRC são desenvolvidos com o intuito de reduzir a necessidade medicamentosa inerente às patologias do doente, diminuir possíveis dores e/ou dificuldades de mobilidade, alcançando um estilo de vida mais saudável para prevenir futuros eventos [13].

Através de uma supervisão atenta e rigorosa da parte destes profissionais de saúde, e pretendendo evitar possíveis lesões nos músculos/ossos, alterações do ritmo cardíaco ou outros eventos, a equipa de reabilitação interrompe imediatamente a atividade física se algum destes eventos se verificar um risco à saúde do doente, administrando o tratamento adequado [13], assegurando-lhe assim constante segurança.

4.3. Segurança, avaliação dos riscos e monitorização

Durante a monitorização eletrocardiográfica necessária à recolha de variáveis autonómicas de cada participante, os riscos previstos para os participantes são baixos, contudo, para os riscos identificados, irão ser implementadas as medidas necessárias e possíveis para redução dos mesmos. Os principais riscos antecipados são identificados e descritos na tabela seguinte.

Risco	Resumo dos dados/Justificação do risco	Mitigação
• Alergia na pele	• A colocação dos elétrodos em contacto com peles mais sensíveis pode levar a uma discreta alergia no local	• Não colocar os sensores em locais onde a pele seja mais sensível • Retirar os sensores se o participante começar a ter sinais de alergia cutânea

Tabela 3 – Possíveis riscos da recolha de variáveis autonómicas de cada participante

Durante a recolha dos dados autonómicos dos doentes em PRC, para posterior validação do score, a avaliação da segurança durante o estudo experimental será feita através do registo de todos os EA, suspeitas de EA, EA de interesse especial, EA que levem à interrupção do protocolo experimental, pressão arterial sistólica ou diastólica, FC e saturação de oxigénio, em repouso ou exercício.

Existirá um acompanhamento rígido de todos os riscos para os participantes ao longo de toda a sua participação no PRC, através de uma monitorização atenta realizada pelos diversos profissionais de saúde envolvidos. Para os riscos identificados, serão implementadas as medidas necessárias e possíveis para redução dos mesmos.

Todos os procedimentos do estudo serão suspensos sempre que existir alguma alteração que assim o justifique e serão implementadas todas as medidas necessárias para garantir, acima de tudo, o bem-estar do participante. Os participantes estarão sempre vigiados e monitorizados por profissionais de saúde constituintes da equipa de investigação durante os procedimentos que são definidos neste protocolo.

No caso de existirem reações adversas graves, estas serão reportadas às entidades reguladoras competentes, dentro dos prazos definidos. No caso de não ser possível garantir a segurança dos participantes, o estudo será dado por terminado.

4.4. Avaliação dos benefícios

O participante não receberá qualquer benefício, a título individual. No entanto, a sua participação neste projeto de investigação poderá ajudar outros doentes a obter melhores cuidados de saúde no futuro.

O participante terá o direito de solicitar, por escrito, à aluna, os resultados das avaliações e testes realizados no âmbito do estudo clínico. Na eventualidade de um dos participantes evidenciar alterações nos parâmetros medidos, será encaminhado para um profissional de saúde da especialidade.

5. CONCLUSÃO DO ESTUDO

5.1. Rescisão do estudo clínico

As circunstâncias que levem à conclusão antecipada do estudo clínico terão de ser documentadas. Quaisquer potenciais implicações para os participantes, por exemplo, se o estudo for encerrado por razões de segurança, e respetivas consequências para os resultados do estudo, deverão ser detalhadas no relatório final.

5.2. Perda de seguimento do participante

No caso de o participante não comparecer no local no dia agendado para início deste estudo, é realizado um contacto com o participante para verificar se este mantém o interesse e se pretende agendar uma nova data. Se o participante não comparecer na segunda data agendada, não serão efetuadas mais tentativas de contacto e o participante será excluído do estudo clínico.

Será agendada nova data nos casos em que o participante falte no dia agendado para a V0, mas entre em contacto com a equipa de investigação para remarcar a visita.

6. REVISÃO DE DADOS E GERENCIAMENTO DO BANCO DE DADOS

6.1. Monitorização

Este projeto respeita o cumprimento das disposições legais e regulamentos aplicáveis, nomeadamente, a Lei da Investigação Clínica n.º 21/2014 de 16 de abril na sua redação atual, a Lei n.º 12/2005 de 26 de janeiro ("Informação genética e pessoal e informação de saúde"), Regulamento Geral de Proteção de Dados, bem como os requisitos internacionais das Boas Práticas Clínicas (*International Conference on Harmonization – Good Clinical Pratice Guidelines*).

6.2. Recolha de dados

Os consentimentos informados assinados serão arquivados num local físico, seguro e com acesso restrito específico para esse efeito. A aluna/Orientador será responsável pela introdução de dados nos CRFs, que serão arquivados em local físico, específico para esse efeito e com acesso restrito. Os dados dos CRFs serão transferidos, pela aluna/Orientador, para uma base de dados eletrónica global, segura e com acesso restrito, devendo esta certificar-se da inserção de dados completos e precisos. Os dados das variáveis recolhidas pelo Eletrocardiograma serão arquivados em formato digital em ficheiros protegidos, com acesso restrito e serão igualmente transferidos para a base de dados eletrónica global.

6.3. Gestão do banco de dados e controlo de qualidade

Os dados pessoais recolhidos no âmbito deste projeto de investigação, e partilhados entre a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, o Politécnico de Leiria – ciTechCare e o Centro Hospitalar de Leiria, E.P.E., serão mantidos em arquivos seguros, com acesso restrito, sejam eles eletrónicos ou

físicos, permanecendo guardados por 15 (quinze) anos após a conclusão deste estudo, de acordo com a legislação em vigor. Os dados pessoais que identificam os participantes (listagem que conecta o nome do participante ao código numérico de identificação) serão mantidos apenas pela aluna/Orientador do projeto em local seguro, e só este poderá aceder à sua identidade.

Os dados pessoais dos participantes e dos Investigadores e as bases de dados eletrónicas são acedidas apenas pelos elementos da equipa de investigação autorizados. Para além destes, os dados do estudo podem ser comunicados às Comissões de Ética competentes e a outras entidades competentes ao abrigo do disposto na legislação respeitante a ensaios clínicos, que podem ter acesso a estes dados. Será salvaguardado que todas as pessoas ou entidades com acesso aos dados pessoais estão sujeitas a sigilo profissional.

Os dados mantidos em formato eletrónico terão restrição da permissão de acesso a conteúdos, impedindo que as informações confidenciais sejam acedidas, impressas, reencaminhadas ou copiadas por pessoas não autorizadas.

7. ANÁLISE DOS RESULTADOS

7.1. Análise estatística

Serão analisados todos os dados obtidos até à data de término do estudo clínico. Os dados obtidos através do Eletrocardiograma serão analisados com recurso ao programa LabChart, que permite uma análise das variáveis autonómicas. Estes dados irão permitir perceber qual é o score de ativação Simpática para doentes com IC, verificando a necessidade de proceder a uma normalização ou não.

Será realizada uma análise de correlação entre as variáveis em estudo, assumindo como variável primária a VFC, de forma a verificar a possibilidade de construção de um score de ativação Simpática nestes doentes com IC e FEVE preservada. Para valores de $p < 0,05$ será considerado que existem diferenças estatisticamente significativas.

8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

8.1. Conformidade regulatória e ética

Este estudo clínico foi desenhado e irá ser implementado, executado e reportado em concordância com as normas orientadoras de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP International Conference on Harmonization – Good Clinical Practice Guidelines), atuais e alterações posteriores, as leis,

regulamentos e códigos de ética aplicáveis nos locais onde o estudo clínico é realizado, incluindo, mas não limitado, à Lei n.º 21/2014, de 16 de abril e todas as decisões e instruções das autoridades relevantes e conselhos de administração e/ou comissões de ética.

A ética na investigação clínica abrangerá todas as etapas deste processo de investigação, através da preocupação com a qualidade dos procedimentos e com o respeito pelos princípios instituídos. Neste estudo clínico são considerados os requisitos de avaliação ética, especificamente a relevância do estudo, a validade científica, a seleção da população em estudo, a relação risco-benefício e a garantia de respeito dos direitos dos participantes em todas as fases do estudo.

Todos os procedimentos definidos para este estudo clínico encontram-se em estrito acordo com as leis e regulamentos aplicáveis no que diz respeito à Ética da Investigação Clínica em Portugal, assim como estão de acordo com a Declaração de Helsínquia e a Convenção de Oviedo.

8.2. Publicações dos resultados

A disseminação dos resultados do estudo faz parte do processo do projeto de investigação, sendo assegurada a confidencialidade e privacidade dos dados pessoais dos participantes, garantindo que não será possível a sua identificação, independentemente da forma de divulgação dos resultados. Este é um estudo académico, de natureza não comercial.

9. ALTERAÇÕES AO PROTOCOLO

Qualquer alteração ao Protocolo só poderá ser feita por escrito e deve ser aprovada pelo Orientador/Coorientador antes da sua implementação. Apenas alterações que se destinem a eliminar um procedimento aparentemente desconfortável para o participante podem ser implementadas de imediato.

10. REFERÊNCIAS

[1] D. K. Arnett et al., “2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines,” Circulation, vol. 140, no. 11. NLM (Medline), pp. e596–e646, Sep. 10, 2019. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.

[2] G. J. Balady et al., "Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2007 Update - A Scientific Statement From the AHA Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the AACVPR," Circulation, vol. 115, no. 20, pp. 2675–2682, May 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945/FORMAT/EPUB.

[3] Tessler J. and Bordoni B., "Cardiac Rehabilitation," StatPearls Publishing LLC., Aug. 07, 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537196/ (accessed Nov. 24, 2021).

[4] T. A. McDonagh et al., "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure," European Heart Journal, vol. 42, no. 36. Oxford University Press, pp. 3599–3726, Sep. 21, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

[5] M. E. Nassif et al., "The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial", doi: 10.1038/s41591-021-01536-x.

[6] A. Passantino et al., "The Future of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure," Frontiers in Cardiovascular Medicine, vol. 8, Aug. 2021, doi: 10.3389/fcvm.2021.709898.

[7] R. S. Taylor et al., "Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," American Journal of Medicine, vol. 116, no. 10, pp. 682–692, May 2004, doi: 10.1016/j.amjmed.2004.01.009.

[8] J. A. Borovac, D. D'Amario, J. Bozic, and D. Glavas, "Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers," World Journal of Cardiology, vol. 12, no. 8, pp. 373–408, Aug. 2020, doi: 10.4330/wjc.v12.i8.373.

[9] J. E. Basaraba and A. R. Barry, "Pharmacotherapy of heart failure with preserved ejection fraction," Pharmacotherapy, vol. 35, no. 4, pp. 351–360, Apr. 2015, doi: 10.1002/phar.1556.

[10] D. Hansen, K. Coninx, and P. Dendale, "The EAPC EXPERT tool," European Heart Journal, vol. 38, no. 30, pp. 2318–2320, Aug. 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx396.

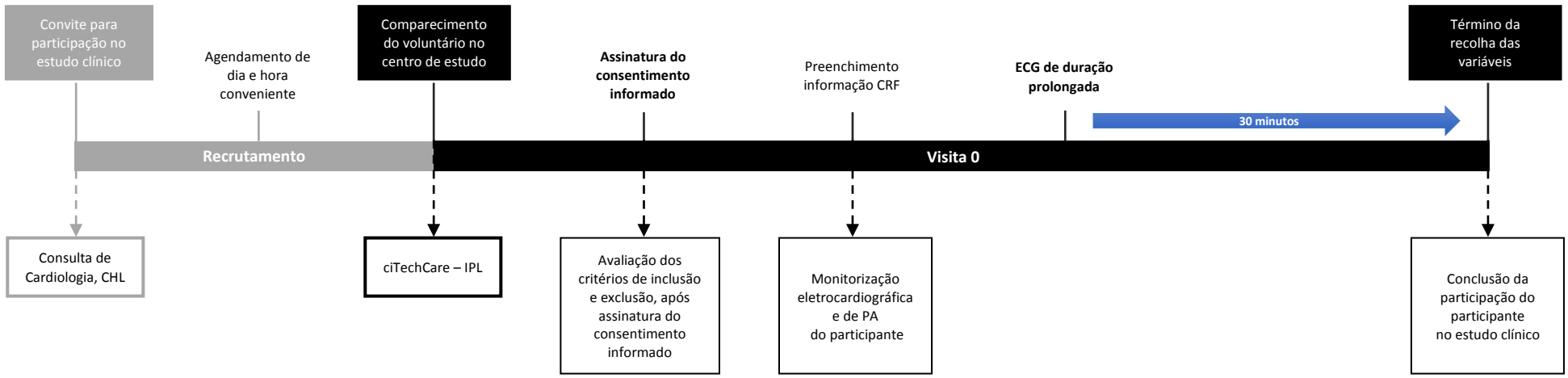
[11] S. Dimopoulos et al., "Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure," European Journal of Preventive Cardiology, vol. 13, no. 1, pp. 67–73, 2006, doi: 10.1097/01.hjr.0000198449.20775.7c.

[12] American Heart Association, “Electrocardiogram (ECG or EKG) | American Heart Association,” Jul. 31, 2015. https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/diagnosing-a-heart-attack/electrocardiogram-ecg-or-ekg (accessed Mar. 02, 2022).

[13] NIH - National Heart Lung and Blood Institute, “Cardiac Rehabilitation.” https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/cardiac-rehabilitation (accessed Mar. 04, 2022).

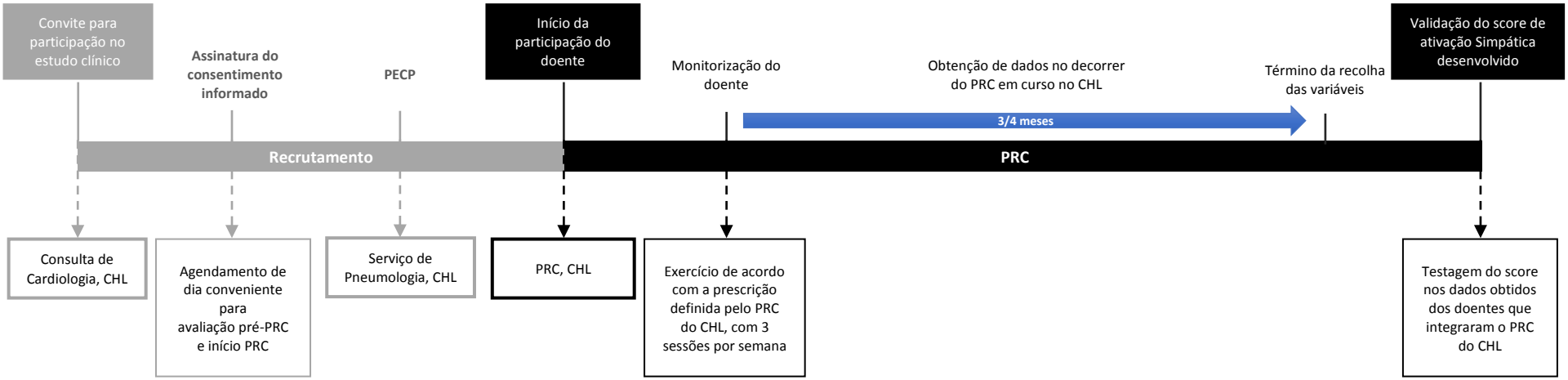
APÊNDICE I

CRONOGRAMA DO ESTUDO CLÍNICO NO CITECHCARE – POLITÉCNICO DE LEIRIA



APÊNDICE II

CRONOGRAMA DO ESTUDO CLÍNICO NO PRC – CHL



PÁGINA DE ASSINATURA DO PROTOCOLO

Assinaturas de consentimento dos Investigadores para:

Protocolo Clínico de Estudo

Assinatura do Investigador

Li o protocolo e aceito a realização deste estudo clínico em concordância com as estipulações deste protocolo, com as leis e regulamentos aplicáveis e em concordância com os princípios éticos delineados na Declaração de Helsínquia.

_____	_____	_____
Investigador Orientador	Assinatura	Data

Nome da Instituição do Orientador e morada

Nome da Instituição: _____

Morada: _____

_____	_____	_____
Investigador Coorientador	Assinatura	Data

Nome da Instituição do Coorientador e morada

Nome da Instituição: _____

Morada: _____

ANEXO D –

Consentimento Informado

CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM INVESTIGAÇÃO

1. Identificação do Projeto/Estudo	"Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular"
2. Justificação do Estudo	As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade e de morbilidade a nível mundial, cujas formas de intervenção recomendadas assumem naturezas como o tratamento farmacológico, percutâneo e cirúrgico, mas também a prevenção e alteração de estilos de vida. Sendo a Insuficiência Cardíaca (IC) uma síndrome clínica provocada por alterações cardíacas que provocam diferentes distúrbios cardíacos, esta evidencia-se através de sintomas como falta de ar, cansaço, inchaço das pernas, aumento da pressão na veia jugular que está situada no pescoço, assim como alterações na respiração. Decorrendo um aumento do impacto incapacitante dos sintomas comuns à IC, verifica-se uma diminuição da qualidade de vida particularmente em fases mais avançadas da doença. De forma a retardar a deterioração desta condição, os Programas de Reabilitação Cardíaca (PRC) constituem uma importante intervenção e tornam-se essenciais para um aumento da qualidade de vida. Através de estudos que demonstraram a presença do Sistema Nervoso Autónomo desregulado em doentes com IC, percebemos que estas variáveis podem auxiliar na construção desta ferramenta que poderá ser útil na prescrição de exercício para estes doentes. Estando o tratamento da IC ainda muito dependente da opinião médica, e apesar de evidências recentes sugerirem melhoria do prognóstico através do uso de inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2), é fundamental desenvolver uma ferramenta que possibilite uma caraterização autonómica da IC com Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) preservada, para que possa servir de marcador de ativação Simpática para a prescrição de atividade física no âmbito do PRC. Assim, a recolha destas variáveis para construção do score vai decorrer no ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde, através da realização de um Eletrocardiograma prolongado, enquanto a testagem deste mesmo score decorrerá no Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar de Leiria (CHL), E.P.E., num PRC.
3. Informação sobre os objetivos	<u>Objetivo principal:</u> • Desenvolver um score normalizado a partir do qual decorre uma ativação do Sistema Nervoso Simpático em doentes com IC e FEVE preservada para posterior utilização em contexto de PRC; <u>Objetivos secundários:</u> • Caraterizar a função autonómica de doentes com IC e FEVE preservada através de metodologias indiretas da análise da variabilidade da frequência cardíaca; • Identificar variáveis clínicas com potencial para atuar como fator de normalização para o score; • Identificar as principais correlações entre variáveis clínicas e marcadores de ativação autonómica identificados pela análise da variabilidade cardíaca; • Testar o score em dados obtidos de um grupo experimental que integra um PRC.
4. Informação sobre os métodos/procedimentos utilizados	Numa primeira fase – fase 1 – os doentes serão submetidos a Eletrocardiogramas (ECG) de longa duração (aproximadamente 30 minutos) no ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde - Leiria, com o intuito de recolher variáveis autonómicas para posterior análise de dados de variabilidade cardíaca no domínio do tempo, frequência, tempo-frequência, e teoria do caos, para a definição de um score de ativação Simpática. Posteriormente – fase 2 – os dados obtidos durante as sessões do PRC realizadas pelos participantes serão utilizados para validar o score, cuja definição foi elaborada na etapa anterior. Será realizada uma análise de correlação entre as variáveis em estudo, assumindo como variável primária a variabilidade da frequência cardíaca. Para valores de $p < 0,05$ será considerado que existem diferenças estatisticamente significativas.
5. Informação sobre a duração previsível do estudo	Duração prevista para participação neste estudo na fase 1, será de cerca de 1 hora, e em fase 2, de cerca de 3/4 meses.
6. Informação sobre riscos/benefícios/desconforto do estudo	<u>Riscos/desconforto:</u> Os adesivos dos elétrodos utilizados na realização do Eletrocardiograma apresentam propriedades antialérgicas, sendo o risco calculado para a sua aplicação baixo. Contudo, para os riscos que estão identificados serão implementadas as medidas necessárias e possíveis para a redução dos mesmos. <u>Benefícios:</u> Não receberá qualquer benefício pela sua participação neste estudo. No entanto, a sua participação pode ajudar outros doentes a obter melhores cuidados médicos no futuro. Na eventualidade de ter alterações nos parâmetros medidos que indiquem possível doença cardíaca será encaminhado(a) para um profissional de saúde da especialidade.
7. Explicitação que a participação é voluntária	A sua decisão de participar neste estudo é voluntária. Isto significa que: • É livre de decidir participar, ou não participar, no estudo; • Pode interromper as atividades relacionadas com o estudo em qualquer altura e sem indicar um motivo; • Caso não deseje participar no estudo, essa decisão não afetará os cuidados médicos que recebe.
8. Explicitação que pode desistir em qualquer altura, sem consequências	A qualquer momento pode decidir parar a sua participação no estudo, sem necessidade de justificação. Se decidir que não quer continuar a fazer parte do estudo, é importante que informe um elemento da equipa do estudo, preferencialmente por escrito, da sua decisão de retirar o seu consentimento. No caso de decidir retirá-lo, todos os dados recolhidos sobre si, no âmbito do estudo, serão excluídos. A decisão de se retirar da participação do estudo, em qualquer momento, não afetará os seus cuidados médicos.
9. Garantia da confidencialidade dos dados ou do anonimato	Este estudo está a ser promovido no estrito cumprimento das disposições legais e regulamentos aplicáveis, nomeadamente pelo Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD) na sua atual redação, bem como pelos requisitos internacionais das Boas Práticas Clínicas.

	A equipa de investigação substituirá o seu nome e outras informações gerais, exceto a idade/data de nascimento e o sexo por, por um código numérico, tornando tais dados anónimos. Esse código será associado à informação do estudo, de modo a que seja improvável alguém conseguir identificá-lo(a). Se os resultados deste estudo forem publicados ou apresentados num encontro científico, a sua identidade nunca será revelada.
10. Base legal para o tratamento dos dados	Os seus dados pessoais recolhidos no âmbito deste estudo e partilhados com o Politécnico de Leiria – ciTechCare serão mantidos em arquivos seguros, com acesso restrito, sejam eles eletrónicos ou físicos no CHL, E.P.E.. Os dados que o(a) identificam diretamente, nomeadamente a lista que liga o seu nome ao código numérico que lhe foi atribuído, é mantida apenas pela Investigadora Responsável do estudo em local seguro e só esta poderá aceder à sua identidade. Esta lista ficará em formato eletrónico e não será feita qualquer cópia da mesma. Todos os ficheiros eletrónicos terão restrição de acesso aos conteúdos, impedindo que as informações confidenciais sejam acedidas, impressas, reencaminhadas ou copiadas por pessoas não autorizadas. A sua identidade não será revelada em quaisquer relatórios/publicações resultantes do estudo.
11. Finalidades do tratamento de dados	Os seus dados pessoais serão utilizados para validar a metodologia deste score de ativação Simpática, através da sua combinação e análise com os dados pessoais de todos os participantes do estudo, para ser obtida o máximo de informação possível sobre a viabilidade do estudo, confirmando o desenvolvimento de um score fidigno.
12. Prazo de conservação dos dados	Os dados pessoais recolhidos serão mantidos em arquivos seguros e guardados por 15 (quinze) anos após a conclusão do estudo, de acordo com a legislação.
13. Designação e contato do "encarregado de protecção de dados" – pessoa responsável pelo cumprimento de todas as obrigações legais de correntes do RGPD	Sónia Cordeiro Dos Santos – Aluna de Mestrado em Reabilitação Cardiovascular Contacto: (+351) 910 724 415 E-mail: soniasantos97@hotmail.com

Parte declarativa do investigador/profissional de saúde:

Confirmo que expliquei à pessoa abaixo indicada, de forma adequada e inteligível, os procedimentos necessários ao ato referido neste documento. Respondi a todas as questões que me foram colocadas e assegurei-me de que houve um período de reflexão suficiente para a tomada da decisão. Também garanti que, em caso de recusa, será assegurado o respeito pelos seus direitos, assim como informei que a qualquer momento pode retirar o consentimento.

Nome Legível do investigador/profissional de saúde:			Serviço/Departamento:
Data:	Hora:	N.º Cédula Profissional:	
Contacto Institucional do investigador/profissional de saúde:		Assinatura:	

Parte declarativa da pessoa que consente:

Por favor leia com atenção todo o conteúdo deste documento. Não hesite em solicitar mais informações se não estiver completamente esclarecido/a. Verifique se todas as informações estão corretas. Se tudo estiver conforme, então assine este documento.

☐*Declaro ter compreendido os objetivos de tudo quanto me foi proposto e explicado pela(s) pessoa(s) que acima assina(m) este documento, ter-me sido dada oportunidade de fazer todas as perguntas sobre o assunto e para todas elas ter obtido resposta esclarecedora, bem como o tempo suficiente para refletir sobre esta proposta.*

☐**AUTORIZO** ☐**NÃO AUTORIZO,** participar neste estudo e que tomo a minha decisão de forma inteiramente livre, e permito a utilização dos dados que de forma voluntaria forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelo investigador.

Data:	Assinatura(s) :_____ _____ Se o menor tiver discernimento, deve também assinar

SE NÃO FOR O PRÓPRIO A ASSINAR POR IDADE OU INCAPACIDADE (se o menor tiver discernimento e 16 ou mais anos, deve também assinar)

☐ **Representante legal;** ☐ ***Pessoa de relação próxima com o* (a) Participante**

☐Pai/Mãe ☐Filho/Filha ☐Cônjuge ☐Tutor ☐ Outro (especificar) _____
Nome_____
☐Cartão Cidadão/BI ☐Passaporte ☐Carta de condução N.º _____ Data Emissão ou validade: _____
Assinatura _____ Data _____/____/____

ANEXO E –

Caderno de Recolha de Dados

ID	2	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0

"Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular"

ID do Participante ____ ____ ____ ____ (Ano Visita 0) ____ ____ (Mês Visita 0) ____ ____ (Dia Visita 0) ____ ____ ____ (Numeração sequencial)

Data da Visita 0 ____ ____ (Dia) ____ ____ (Mês) ____ ____ (Ano)

Dados do Participante

1. Visita 0 – *Screening*

1.1. Sexo Feminino ☐ Masculino ☐

1.2. Altura: _____ cm

1.3. Peso: _____ kg

1.4. Data nascimento ____ ____ (Dia) ____ ____ (Mês) ____ ____ ____ ____ (Ano) **1.5. Idade: _____ anos**

1.6. Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca? Sim ☐ Não ☐

1.7. Classificação da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE):

- ☐ FEVE preservada (≥ 50%)
- ☐ FEVE levemente reduzida (41–49%)
- ☐ FEVE reduzida (≤ 40%)

1.8. Outras patologias diagnosticadas			**Observações**
Hipertensão arterial	Sim ☐	Não ☐	_____
Diabetes Mellitus	Sim ☐	Não ☐	_____
Doença Neurológica	Sim ☐	Não ☐	_____
Doença psiquiátrica	Sim ☐	Não ☐	_____
Outra?			Se sim, qual? _____

ID	2	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0

1.9. Terapêutica farmacológica realizada para <u>Hipertensão Arterial</u>, <u>Insuficiência Cardíaca</u> e/ou <u>outra patologia cardíaca</u> (nos casos aplicáveis):

Fármaco	Data de Início			Observações
_____	__/__	__/__	__/__	_____
_____	__/__	__/__	__/__	_____
_____	__/__	__/__	__/__	_____
_____	__/__	__/__	__/__	_____
_____	__/__	__/__	__/__	_____

1.10. Já frequentou algum Programa de Reabilitação Cardiovascular? Sim ☐ Não ☐

1.11. É capaz de compreender e comunicar de forma autónoma? Sim ☐ Não ☐

2. Dados Clínicos

Pressão arterial (mmHg): _____ **Frequência Cardíaca (bpm):** _____

Hábitos tabágicos

Nº de maços _____ Por: Dia ☐ Semana ☐ Mês ☐ Ano ☐

Há quantos anos? _____ (Caso fume há menos de 1 ano indicar quantos meses)

Hábitos alcoólicos

Nº copos de vinho _____ Por: Dia ☐ Semana ☐ Mês ☐ Ano ☐

Nº de cervejas _____ Por: Dia ☐ Semana ☐ Mês ☐ Ano ☐

Bebidas brancas _____ Por: Dia ☐ Semana ☐ Mês ☐ Ano ☐

Ingestão de café

Nº de cafés _____ Por: Dia ☐ Semana ☐ Mês ☐ Ano ☐

Há quantos anos? _____

Consumidor habitual de:

Coca-cola	Sim ☐	Não ☐	Chá	Sim ☐	Não ☐
Chocolate	Sim ☐	Não ☐	Drogas de abuso	Sim ☐	Não ☐

ANEXO F –

Folheto de Divulgação do Estudo

PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular

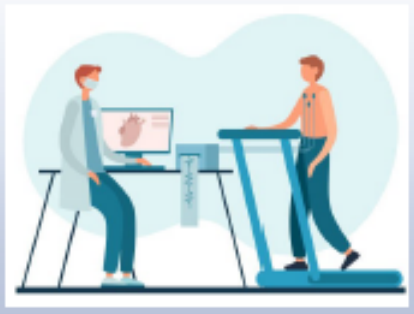
O Estudo

No âmbito de um projeto de investigação, está a ser desenvolvido um estudo cujo objetivo é desenvolver um score de ativação do sistema nervoso simpático para doentes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo preservada, para posterior utilização em contexto de programa de reabilitação cardiovascular. Para participar no estudo, terá que **realizar um Eletrocardiograma com duração aproximada de 30 minutos.**

Se quiser participar ou obter mais informações, pode **contactar-nos através do número de telefone ou e-mail disponibilizados neste panfleto.**

Eletrocardiograma

Recolha das variáveis autonómicas através de um Eletrocardiograma de registo prolongado (aproximadamente 30 minutos)



Objetivo Final

Testagem do score em dados obtidos de um grupo experimental que integra um Programa de Reabilitação Cardiovascular

Centro de Estudo

A realização do Eletrocardiograma prolongado decorre no **ciTechCare - Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde**, do Instituto Politécnico de Leiria.

Horário

⇒ **Segunda-feira a Sexta-feira**

⇒ **9h-12h e 14h-16h Horas**

Caso decida participar no estudo, pode solicitar uma justificação de falta.

Instituições envolvidas no Projeto de Investigação:

PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular

Quem PODE participar

- Indivíduos da consulta de Cardiologia do Centro Hospitalar de Leiria
- Indivíduos com diagnóstico médico de Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo preservada
- Indivíduos com idade superior ou igual a 18 anos

Quem NÃO pode participar

- Indivíduos incapazes de consentir estudo de forma autónoma

Benefícios

Pode não receber qualquer benefício, a título individual, pela sua participação no estudo. Tem o direito de solicitar, por escrito, ao Investigador ou Investigador Orientador os resultados das avaliações realizadas no âmbito deste estudo.

Riscos

Prevê-se que os riscos sejam mínimos para a realização do Eletrocardiograma, contudo, para os riscos identificados, são executadas medidas para a sua minimização.

- Alergia na pele aos adesivos dos elétrodos
- Desconforto ligeiro

Investigadores

Aluna
Aluna Mestrado em Reabilitação Cardiovascular
Sónia Cordeiro Dos Santos

Investigador Principal
Professor Doutor
Rui Manuel Da Fonseca Pinto

CONTACTO DO INVESTIGADOR

Se tiver interesse em participar, contacte:

Sónia Santos
soniasantos97@hotmail.com
(+351) 910 724 415

Instituições envolvidas no Projeto de Investigação:

ANEXO G –

Pedido de Autorização ao Presidente do Conselho Administração do CHL

Centro Hospitalar de Leiria, E.P.E.
A/C Exmo. Senhor Licínio Carvalho

Presidente do Conselho de Administração

Rua das Olhalvas

Pousos, 2410 – 197 Leiria

Assunto: Pedido de autorização para a realização de projeto de investigação

Exmo. Senhor Presidente do Conselho de Administração do CHL, Dr. Licínio Carvalho

Venho por este meio requerer a V. Exa. autorização para a realização do projeto de investigação referido em epígrafe.

No sentido de facilitar a avaliação por V. Exas., abaixo apresenta-se um resumo dos aspetos mais relevantes:

Título do projeto	Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular
Nome do aluno	Sónia Cordeiro Dos Santos Rua das Alminhas nº127 2425-251 Carreira, Leiria 910724415
Instituição de origem	Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Estado do pedido de autorização à CNPD	Não aplicável
Tipo de estudo	Estudo observacional, descritivo, de natureza analítica constituído por duas fases
Serviços do CHL que participam	Cardiologia
Entidades externas ao CHL que participam	ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados d Saúde
Objetivos	O objetivo deste projeto é desenvolver um score normalizado d ativação simpática para doentes com IC e FEVE preservada par posterior utilização em contexto de programas de reabilitaçã cardiovascular.

Metodologia	Este estudo propõe uma abordagem observacional descritiva analítica, sendo constituído por duas fases: <u>Fase 1 (piloto)</u> Nesta primeira fase, um mínimo de 30 doentes com IC com FEV preservada acompanhados em consulta de Cardiologia n Centro Hospitalar de Leiria (CHL) serão submetidos Eletrocardiogramas de longa duração (aproximadamente 3 minutos) no ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias Cuidados de Saúde – Leiria, com o intuito de recolher variáve autonómicas para posterior análise de dados de variabilidad cardíaca no domínio do tempo, frequência, tempo-frequência, teoria do caos, para a definição de um score de ativaçã Simpática. <u>Fase 2 (validação)</u> Numa segunda fase serão utilizados dados de participantes d PRC do CHL para validação da proposta de score obtida na Fas 1.
População ou amostra	A fase 1 será constituída por uma amostra mínima de 30 doente com IC com FEVE preservada, acompanhados em consulta d Cardiologia no CHL. A fase 2 terá uma amostra de dados de cerca de 6 doentes tamanho de amostra de acordo com a capacidade de doentes n programa de reabilitação cardíaca do CHL – com IC e FEV preservada que integram o PRC do CHL.
Duração prevista do projeto	6 meses

O aluno compromete-se:

- A iniciar o estudo apenas após ter obtido todos os pareceres e autorizações necessárias;
- A entregar um exemplar do trabalho final.

Para este pedido, segue em anexo toda a documentação necessária ao pedido de autorização para a realização de projeto de investigação no CHL E.P.E.

Leiria, 31 de Maio de 2022

Com os melhores cumprimentos,

Sónia Cordeiro Santos

Sónia Cordeiro Dos Santos

ANEXO H –

Pedido de Autorização ao Diretor do Serviço de Cardiologia do CHL

Centro Hospitalar de Leiria, E.P.E.
A/C Exmo. Doutor João Carlos Araújo Morais

Diretor do Serviço de Cardiologia

Rua das Olhalvas

Pousos, 2410 – 197 Leiria

Assunto: Pedido de autorização para a realização de projeto de investigação

Exmo. Senhor Diretor do Serviço de Cardiologia Doutor João Morais,

Venho por este meio requerer a V. Exa. autorização para a realização do projeto de investigação referido em epígrafe.

No sentido de facilitar a avaliação por V. Exas., abaixo apresenta-se um resumo dos aspetos mais relevantes:

Título do projeto	Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular
Nome do aluno	Sónia Cordeiro Dos Santos Rua das Alminhas nº127 2425-251 Carreira, Leiria 910724415
Instituição de origem	Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Estado do pedido de autorização à CNPD	Não aplicável
Tipo de estudo	Estudo observacional, descritivo, de natureza analítica constituído por duas fases
Serviços do CHL que participam	Cardiologia
Entidades externas ao CHL que participam	ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados d Saúde
Objetivos	O objetivo deste projeto é desenvolver um score normalizado d ativação simpática para doentes com IC e FEVE preservada par posterior utilização em contexto de programas de reabilitaçã cardiovascular.

Metodologia	Este estudo propõe uma abordagem observacional descritiva analítica, sendo constituído por duas fases: <u>Fase 1 (piloto)</u> Nesta primeira fase, um mínimo de 30 doentes com IC com FEV preservada acompanhados em consulta de Cardiologia n Centro Hospitalar de Leiria (CHL) serão submetidos Eletrocardiogramas de longa duração (aproximadamente 3 minutos) no ciTechCare – Centro de Inovação em Tecnologias Cuidados de Saúde – Leiria, com o intuito de recolher variáve autonómicas para posterior análise de dados de variabilidad cardíaca no domínio do tempo, frequência, tempo-frequência, teoria do caos, para a definição de um score de ativaçã Simpática. <u>Fase 2 (validação)</u> Numa segunda fase serão utilizados dados de participantes d PRC do CHL para validação da proposta de score obtida na Fas 1.
População ou amostra	A fase 1 será constituída por uma amostra mínima de 30 doente com IC com FEVE preservada, acompanhados em consulta d Cardiologia no CHL. A fase 2 terá uma amostra de dados de cerca de 6 doentes tamanho de amostra de acordo com a capacidade de doentes n programa de reabilitação cardíaca do CHL – com IC e FEV preservada que integram o PRC do CHL.
Duração prevista do projeto	6 meses

O aluno compromete-se:

- A iniciar o estudo apenas após ter obtido todos os pareceres e autorizações necessárias;
- A entregar um exemplar do trabalho final.

Para este pedido, segue em anexo toda a documentação necessária ao pedido de autorização para a realização de projeto de investigação no CHL E.P.E.

Leiria, 31 de Maio de 2022

Com os melhores cumprimentos,

Sónia Cordeiro Santos

Sónia Cordeiro Dos Santos

ANEXO I –

Listagem de Documentos

CENTRO HOSPITALAR LEIRIA

Centro de Investigação

LISTAGEM DE DOCUMENTOS E VALIDAÇÃO[1]

ESTUDOS E PROJETOS DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA (E NÃO CLÍNICA) QUE CONFEREM GRAU ACADÉMICO

Identificação do Estudo ou Projeto de Investigação			
Título do Estudo ou Projeto de Investigação	**Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular**		
Índice do Dossier de Submissão			
Lista de Documentação		**Verificação[6]**	
		Aluno ✓	**GATCI - SEP** ✓
1. Folha de rosto de estudo ou projeto de investigação[5]			
Impresso "Folha de rosto de estudo ou projeto de investigação" com Parecer do CI		☒	
2. Índice do dossier de submissão "Listagem de documentos e validação"[5]			
Impresso "Listagem de documentos e validação"		☒	
3. Cartas a solicitar autorização institucional[2]			
Presidente do Conselho de Administração do CHL		☒	
Diretores de Serviços, Coordenadores e Chefias de enfermagem[3]		☒	
4. Declaração[4]			
Declaração de consentimento dos Diretores de Serviços, Coordenadores e Chefias de enfermagem		☐	N/A
5. Descrição do estudo ou projeto de investigação			
Descrição do estudo ou projecto de investigação		☒	
6. Dados e comprovativos do Aluno			
Curriculum vitae do Aluno		☒	
Declaração do orientador ou comprovativo de frequência de curso		☒	

[1] É da responsabilidades dos proponentes reunir os documentos necessários e entregá-los (ou remete-los por correio) no Expediente-geral do CHL.
[2] *Templates* disponibilizados pelo CHL.
[3] Conforme aplicável.
[4] Conforme aplicável. Impresso disponibilizado pelo CHL.
[5] Impresso disponibilizado pelo CHL.
[6] O quadrado representa quem tem a responsabilidade pela documentação em cada ponto.
[7] Conforme aplicável para estudos que pressupõem consulta ao processo clínico.
[N/A] Não aplicável.

Identificação do Estudo ou Projeto de Investigação		
Título do Estudo ou Projeto de Investigação	**Score de ativação Simpática em doentes com Insuficiência Cardíaca em Programa de Reabilitação Cardiovascular**	
Índice do Dossier de Submissão		
Lista de Documentação	**Verificação[6]**	
	Aluno ✓	**GATCI - SEP** ✓

SE APLICÁVEL		
7. Anexos		
Autorização da CNPD[7]	☐	N/A
Declaração de confidencialidade[2]	☒	
Declaração do co-orientador	☒	
Folha de informação e consentimento informado[2]	☒	
Um exemplar do questionário/entrevista/escala/caderno de recolha de dados	☒	
Termo de responsabilidade de utilização de equipamento	☐	N/A
Contactos e abertura de fornecedor[2]	☐	N/A
8. Apólice de seguro		
Indicação do investigador principal e centro Adequado para o número estimado de participantes	☒	
9. Contrato financeiro ou plano de financiamento		
Em papel e formato electrónico. A Instituição retém uma versão original do contrato financeiro, que posteriormente arquivará. Caso o promotor necessite de mais do que uma versão original, deve submeter o número de cópias necessárias.	☒	

[7] Conforme aplicável para estudos que pressupõem consulta ao processo clínico.

CENTRO HOSPITALAR LEIRIA

Validação do dossier de submissão pelo GATCI - SEP				
N.º de código	**Tipo de Promotor**	**Tipo de Estudo**	**Data**	**Numeração Sequencial**
Data de início da validação				
Data de fim da validação				
Válido	☐	**Inválido**		☐
Assinatura				
Comentários				

O Aluno	
Nome	Sónia Cordeiro Dos Santos
Data	31/05/2022
Comentários	