

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DO ESPORTE – CEFID

DOUTORADO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO

LOURENÇO SAMPAIO DE MARA

**EXERCÍCIO FÍSICO DE ALTA INTENSIDADE E SUPLEMENTAÇÃO DE
TESTOSTERONA EM HOMENS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

FLORIANÓPOLIS – SC

2013

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA - UDESC

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E ESPORTE - CEFID

LOURENÇO SAMPAIO DE MARA

**EXERCÍCIO FÍSICO DE ALTA INTENSIDADE E SUPLEMENTAÇÃO DE
TESTOSTERONA EM HOMENS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Tese apresentada à banca examinadora, como requisito final para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-graduação em Ciências do Movimento Humano, da Universidade do Estado de Santa Catarina.

Orientador: Prof. Dr. Tales de Carvalho

FLORIANÓPOLIS – SC

2013

LOURENÇO SAMPAIO DE MARA

**EXERCÍCIO FÍSICO DE ALTA INTENSIDADE E SUPLEMENTAÇÃO DE
TESTOSTERONA EM HOMENS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências do Movimento Humano pelo programa de pós-graduação em Ciência do Movimento Humano do Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Estado de Santa Catarina.

Banca examinadora:

Orientador:

Dr. Tales de Carvalho / Universidade do Estado de Santa Catarina

Membro:

Dr. Edimar Alcides Bocchi / Universidade de São Paulo (USP)

Membro:

Dr. Arthur Haddad Herdy / UNISUL/SC

Membro:

Dr. Eduardo Porto Ribeiro / Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Membro:

Magnus Benetti / Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC)

Suplente:

Anamaria Fleigmayer / Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC)

Florianópolis, 04 de Março de 2013

Dedico este trabalho aos que acreditam e buscam caminhos para viver bem e melhor. Ainda que a vida deixe marcas emocionais e funcionais, não desistiram de cuidar de seus corações. A vocês pacientes amigos do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Esporte, o meu sincero agradecimento e votos de saúde.

AGRADECIMENTOS

Confesso que tão árduo quanto a conclusão deste trabalho é realizar os agradecimentos a todos, pelo simples fato que são tantas as pessoas a quem devo um olhar nos olhos, um abraço e um sincero muito obrigado. Ao longo deste período estive envolto por pessoas com as quais criamos um ambiente de diálogos, discussões e debates. Mais do que um crescimento na obtenção de conhecimentos e o aprendizado de como usá-los na prática, experimentei um crescimento pessoal diante das adversidades que encontramos. Sinto orgulho de ter participado deste grupo de pesquisadores do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Esporte, certo de que com o objetivo principal de colaborarmos e acrescentarmos informações em prol da saúde, fizemos o nosso melhor.

Sempre peço e agradeço a Deus pelos desafios que me são apresentados em minha vida e pela força que me inspira em vencê-los.

Aos meus queridos e amados pais, Fábio e Maria Helena, por me lançarem nesta vida com bons exemplos. A minha vitória antes de tudo, é a vitória de vocês. Meu muito obrigado. Meu amor é desmedido e infinito por vocês.

Aos meus irmãos Angela, Fabio, Marcelo, Ricardo, Cristiane e amigos Ricardo, Gissele e Malu que sempre estiveram ao meu lado me proporcionando equilíbrio e alegria nos momentos difíceis.

Ao colega, mestre e amigo Prof. Tales de Carvalho, pela oportunidade que me abriu, acreditando em meu potencial; orientando-me quando necessário. Que seu esforço e caminho de formação de pesquisadores e pessoas formadoras de opinião possa frutificar por muitos anos. Minha gratidão é imensurável. Obrigado.

Aos membros da banca, por aceitarem de bom agrado e coração a tarefa de contribuir para o aprimoramento deste trabalho, o meu sincero agradecimento. Obrigado.

A todos os meus professores das disciplinas que cursei, especialmente aos que me incentivaram e opinaram fora das salas de aula, deixo aqui meu agradecimento desejoso que a missão de vocês seja sempre recompensada.

Obrigado aos colegas e amigos que encontrei neste caminho: Jamil Matar Filho, Anderson Ulbrich, Daiana Budchen, Sabrina Weiss, Ana Inêz, Vitor Angarten,

Mirele Porto, Ana Valéria, Almir Neto, Juliano Pacheco, a todos os bolsistas (que foram muitos) e todos os demais colegas do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício. Agradeço em especial a Alexandra Amin e Gabriel Amorim.

Aos funcionários do CEFID, principalmente da pós-graduação que me ajudaram neste período, em especial as bibliotecárias Inês e Arlete que estavam sempre prontas para me servir. Muito obrigado.

Ao Dr. Amberson Vieira de Assis chefe do ambulatório de insuficiência cardíaca do Instituto de Cardiologia do Hospital Regional de São José, pelo seu acolhimento e ensinamentos despendidos. Muito obrigado.

A todos que por ventura não estão listados mas que sempre estiveram me apoiando. Muito obrigado.

A Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), pelo apoio financeiro despendido, que foi imprescindível ao êxito desta pesquisa. Muito obrigado.

Ao laboratório Santa Luzia, que há anos nos apóia, acreditando em nosso grupo de pesquisadores fomentando a investigação e busca de conhecimento. Muito obrigado.

Agradeço imensamente a Fernanda Raquel Bonesi pelo apoio, compreensão, fé, parceria incondicional, carinho e amor que só cabem dentro de uma pessoa de luz e especial. Muito obrigado.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas:

Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), 2012.

Manual para elaboração de trabalhos acadêmicos da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), 3ª. edição, 2011, Florianópolis/SC.

“Nada aproxima mais o homem de DEUS do
que dar saúde a outro homem”

(Cícero)

RESUMO

Mara LS. Exercício Físico de Alta Intensidade e Suplementação de Testosterona em Homens com Insuficiência Cardíaca [tese]. Santa Catarina: Universidade Estadual de Santa Catarina; 2013. 130p.

Fundamentação: A insuficiência cardíaca (IC) cursa com disfunções em diversos sistemas, repercussões na qualidade de vida (QV) e função sexual. A hipotestosteronemia é relevante na IC e fator contribuinte para o desbalanço catabolismo/anabolismo que integra a síndrome. Há pouco conhecimento a respeito dos efeitos do exercício de alta intensidade e terapia de suplementação de testosterona (TST) neste contexto. **Hipótese:** Exercício físico de alta intensidade e TST têm efeito sinérgico para um tratamento mais eficiente em pacientes com IC e baixos níveis de testosterona, inseridos em programa de reabilitação cardíaca (RC). **Objetivo:** Investigar os efeitos do exercício de alta intensidade e TST em pacientes com IC e baixos níveis de testosterona sérica participantes de programa de RC. **Método:** Dezenove pacientes portadores de IC (idade média de 58 anos; \pm 10; fração de ejeção de $34 \pm 8\%$) foram randomizados para o grupo exercício alta intensidade (EAI) ou controle, (n=9) e grupo exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona (EAIS) ou intervenção, (n=10). Pacientes exercitaram-se por 12 semanas e o grupo intervenção recebeu testosterona na primeira e sexta semanas. Antes e após o período de estudo foram obtidas medidas do teste cardiopulmonar, teste caminhada dos seis minutos (T6'), ecocardiograma, função endotelial, erétil, perfil hormonal e da QV. **Resultados:** Houve aumento respectivamente intragrupos, do consumo máximo de oxigênio (12% e 15%; EAI e EAIS; $p < 0,05$ e $p < 0,01$), da distância percorrida no T6' (15% e 29%; EAI e EAIS; $p < 0,05$ e $p < 0,01$), da curva de eficiência de captação de oxigênio (22% e 14,2%; EAI e EAIS; $p < 0,05$ em ambos os grupos), da velocidade máxima da onda E' junto ao anel mitral septal (36%; EAI; $p < 0,05$), da velocidade máxima da onda E' junto ao anel mitral lateral (35%; EAI; $p < 0,05$), do percentual de dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial (56% e 92%, EAI e EAIS, sem significância), dos escores da função erétil (150% e 59%, EAI e EAIS; $p < 0,01$ e $p < 0,05$), da testosterona total (78%, EAIS, $p < 0,01$), da testosterona livre (89%; EAIS; $p < 0,01$), da testosterona biodisponível (89%. EAIS; $p < 0,01$), do hematócrito (8%, EAIS; $p < 0,01$), do antígeno prostático específico (33%; EAIS; $p < 0,01$). Houve diminuição da curva do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (5%; EAIS; $p < 0,05$), da relação da velocidade máxima da onda E com a velocidade máxima da onda E' junto ao anel mitral septal (29%; EAI; $P < 0,05$), do hormônio luteinizante (96%; EAIS; $p < 0,01$), do hormônio folículo estimulante (84%; EAIS; $p < 0,01$), do fator de necrose tumoral- α (42% e 47%, EAI e EAIS; $p < 0,05$ em ambos os grupos), do escore global do *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (54% e 54%; EAI e EAIS; $p < 0,01$ e $p < 0,05$), do domínio físico (52% e 54%; EAI e EAIS; $p < 0,01$ e $p < 0,05$), do domínio emocional (60%; EAIS; $p < 0,05$), do domínio das questões remanescentes (58%; EAI; $p < 0,01$). Entre grupos houve aumento a favor do EAIS nos níveis de testosterona total, testosterona livre e testosterona biodisponível (54%, $p < 0,05$; 48%, $p < 0,05$ e 48%, $p < 0,05$ respectivamente), e diminuição a favor do EAIS nos níveis do hormônio folículo estimulante e luteinizante (83%, $p < 0,01$ e 97%, $p < 0,01$ respectivamente). **Conclusões:** Pacientes com IC e baixos níveis de testosterona

submetidos a programa de exercícios de alta intensidade e TST apresentam melhora da capacidade funcional, dos índices de eficiência ventilatória, da função cardíaca, da QV e função erétil, contudo o estudo não corroborou a hipótese que a TST tem efeito sinérgico associado ao exercício físico de alta intensidade no tratamento destes pacientes.

Palavras chave: Reabilitação cardíaca. Atividade física intensa. Disfunção cardíaca. Testosterona.

SUMMARY

Mara LS. High-intensity exercise and testosterone supplementation in heart failure patients. [thesis]. Santa Catarina: Universidade Estadual de Santa Catarina; 2013. 130p.

BACKGROUND: Heart failure (HF) is associated with dysfunction in multiple systems, impact on quality of life(QoL) and sexual function. The hypotestosteronemia is relevant in HF and contributing factor to the imbalance catabolism/anabolism that integrates syndrome. Little is known about the effects of high-intensity exercise and testosterone supplementation therapy (TST) in this context. Hypothesis: Exercise of high intensity and TST have synergistic effect for more effective treatment in patients with HF and low testosterone levels, involved in cardiac rehabilitation program (CR). **Objective:** To investigate the effects of high-intensity exercise and TST in patients with HF and low levels of serum testosterone including in CR program. **Methods:** Nineteen patients with heart failure (mean age 58 years; ± 10 , ejection fraction $34 \pm 8\%$) were randomized to high-intensity exercise (HIE) or control (n=9) and group high intensity exercise with testosterone supplementation (HIES) or intervention (n=10). Patients exercised for 12 weeks and the intervention group received testosterone in the first and sixth weeks. Before and after the study period were obtained measures of cardiopulmonary exercise testing, the six-minute walk test (6'WT), echocardiography, endothelial function, erectile dysfunction, hormonal status and QoL. **Results:** Within group increased respectively, the maximal oxygen uptake (12% and 15%, HIE and HIES, $p < 0.05$ and $p < 0.01$), the distance walked in 6'WT (15% and 29%, HIE and HIES, $p < 0.05$ and $p < 0.01$), the oxygen uptake efficiency slope (22% and 14.2%, HIE and HIES, $p < 0.05$ in both groups), the maximum velocity of E' along the septal mitral annulus (36%; HIE, $p < 0.05$), the maximum velocity of E' along the lateral mitral annulus (35%; HIE, $p < 0.05$), the percentage of flow-mediated dilation in the brachial artery (56% and 92%, HIE and HIES without significance), scores of erectile function (150% and 59%, HIE and HIES, $p < 0.01$ and $p < 0.05$), total testosterone (78% HIES, $p < 0.01$), free testosterone (89%; HIES, $p < 0.01$), bioavailable testosterone (89%. HIES, $p < 0.01$), hematocrit (8% HIES, $p < 0.01$), prostate specific antigen (33%; HIES, $p < 0.01$). There was a decrease in ventilatory equivalent of carbon dioxide slope (5%; HIES, $p < 0.05$), the ratio of the maximum velocity of the E with the maximum velocity of the E' next to the septal annulus (29%; HIE, $P < 0.05$), luteinizing hormone (96%; HIES, $p < 0.01$), follicle-stimulating hormone (84%; HIES, $p < 0.01$), tumor necrosis factor- α (42% and 47%, HIE and HIES, $p < 0.05$ in both groups), the global score of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (54% and 54%, HIE and HIES, $p < 0.01$ and $p < 0.05$), the physical domain (52% and 54%, HIE and HIES, $p < 0.01$ and $p < 0.05$), emotional domain (60%; HIES, $p < 0.05$), the domain of the remaining questions (58%; HIE, $p < 0.01$). Between groups there was increased levels of total testosterone, free testosterone and bioavailable testosterone in favor of HIES (54%, $p < 0.05$; 48%, $p < 0.05$ and 48%, $p < 0.05$ respectively), and decrease levels of follicle stimulating hormone and luteinizing in favor of HIES (83%, $p < 0.01$ and 97%, $p < 0.01$

respectively). **Conclusions:** Patients with HF and low testosterone levels who underwent exercise program of high intensity and TST have improved functional capacity, ventilatory efficiency indices, cardiac function, QoL and erectile function, however the study did not corroborate the hypothesis that TST has a synergistic effect associated with high-intensity exercise in the treatment of these patients.

Keywords: Cardiac rehabilitation. Intensive physical activity. Cardiac dysfunction. Testosterone.

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

CO₂: Dióxido de carbono.

DAC: doença arterial coronariana.

DE: Disfunção endotelial.

DEr: Disfunção erétil.

DMF: Dilatação mediada pelo fluxo.

E = Velocidade de fluxo transmitral.

E´ = Velocidade anular durante fase de enchimento precoce do VE.

E´ S = velocidade máxima da onda E´ ao Doppler tecidual junto ao anel mitral septal.

E´ L = velocidade máxima da onda E´ ao Doppler tecidual junto ao anel mitral lateral.

E/E´S: Relação da velocidade máxima da onda E com a velocidade máxima da onda E´ ao Doppler tecidual junto ao anel mitral septal.

EAI: Exercício de alta intensidade.

EAIS: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona.

ET: Enantato de testosterona.

FC: Frequência cardíaca.

FSH: Hormônio folículo estimulante.

GnRH: Hormônio liberador de gonadotrofina.

HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

HHT: Hipotálamo-hipófise-testículo

IC: insuficiência cardíaca.

IIFE: Índice Internacional de Função Erétil.

ISWT: *Incremental shuttle walk test*.

LH: Hormônio luteinizante.

LHRH: Hormônio liberador do hormônio luteinizante.

MLWHFQ: *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*.

NYHA: *New York Heart Association*

ON: Óxido nítrico.

OUES: Curva de eficiência de captação de oxigênio.

PCR: Proteína C reativa.

PSA: Antígeno prostático específico.

QV: Qualidade de vida.

RER: Razão de troca respiratória.

RC: Reabilitação cardíaca.

SHBG: Globulina ligadora aos hormônios sexuais.

SUS: Sistema único de saúde.

T6': Teste de caminhada dos seis minutos.

TBio: Testosterona biodisponível.

TCP: Teste cardiopulmonar.

TL: Testosterona livre

TNF- α : Fator de necrose tumoral α .

TST: Terapia de suplementação de testosterona.

TT: Testosterona total.

UT: Undecanoato de testosterona.

VE: Ventilação minuto.

VEsq: Ventrículo esquerdo.

VE/VO₂: Equivalente ventilatório de oxigênio.

VE/VCO₂: Equivalente ventilatório de dióxido de carbono.

VE/VCO₂ slope: Curva do equivalente ventilatório de dióxido de carbono.

VO₂: Consumo de oxigênio.

VO₂max: Consumo máximo de oxigênio.

FIGURAS

Figura 1 - Terapia de reposição de testosterona: mecanismos potenciais dos efeitos no desempenho em pacientes com IC.....	54
Figura 2 - Fluxograma 1 - Desenho e fluxo de avaliações do estudo.....	59
Figura 3 - Fluxograma 2 - Recrutamento /participação dos pacientes	61
Figura 4 - Correlação da variação de testosterona e variação de consumo máximo de oxigênio.....	74
Figura 5 - Correlação das variações da testosterona com o VE/VCO ₂ slope.....	76
Figura 6 - Correlação das variações da testosterona com a OUES	77
Figura 7 - Correlação da variação percentual da DMF e variação da testosterona livre	81
Figura 8 - Correlação da variação escore função erétil e variação percentual da DMF	82
Figura 9 - Valores absolutos nos diferentes domínios do Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire.....	85
Figura 10 - Correlação da variação do escore global da QV e variação de consumo máximo de oxigênio	86

TABELAS

Tabela 1 - Hospitalizações por insuficiência cardíaca , Brasil, 1998-2000.....	25
Tabela 2 - Taxa de hospitalizações (/100) por insuficiência cardíaca (IC), em adultos >= 20 anos, Brasil 1998-2000	26
Tabela 3 - Critérios de inclusão.....	62
Tabela 4 - Características clínicas basais, comorbidades e medicações.....	71
Tabela 5 - Respostas do teste de esforço cardiopulmonar e teste de caminhada dos seis minutos.....	73
Tabela 6 - Índices de ineficiência ventilatória.....	75
Tabela 7 - Distribuição segundo categorias de Weber da capacidade funcional	78
Tabela 8 - Parâmetros ecocardiográficos do VE.....	79
Tabela 9 - Respostas da dilatação mediada pelo fluxo e função erétil.....	80
Tabela 10 - Distribuição segundo categorias da função erétil.....	81
Tabela 11 - Perfil laboratorial	83
Tabela 12 - Escores do Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire	84

QUADROS

Quadro 1 - Hipótese músculo esquelética na IC sintomática. Miopatia respiratória e esquelética causando progressão da disfunção ventricular esquerda.....	30
Quadro 2 - Mecanismos biológicos pelo qual o exercício físico melhora a tolerância ao esforço em pacientes com IC.....	34

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO, PROBLEMA E JUSTIFICATIVA	20
1.2	OBJETIVOS	22
1.2.1	Objetivo geral	22
1.2.2	Objetivos específicos	22
2	REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1	CONCEITO: INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	23
2.2	EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	24
2.3	ASPECTOS DA FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	27
2.3.1	Aspectos periféricos	28
2.4	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E REABILITAÇÃO COM EXERCÍCIO	30
2.4.1	Melhora da tolerância ao esforço na insuficiência cardíaca	32
2.4.2	Adaptação e transporte central	33
2.4.3	Adaptações periféricas	35
2.4.4	Efeitos do treinamento físico na qualidade de vida, mortalidade e morbidade	37
2.4.5	Exercício e mecanismos possíveis que podem melhorar o desfecho clínico	38
2.5	EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TESTÍCULOS	39
2.5.1	Hormônios hipotalâmicos	39
2.5.2	Hormônios hipofisários	40
2.5.3	Mecanismo de ação do hormônio liberador de gonadotrofina e gonadotrofinas	40
2.5.4	Hipotestosteronemia: aspectos gerais	41
2.5.5	Insuficiência cardíaca e hipotestosteronemia	44
2.6	FUNÇÃO ERÉTIL E ENDOTÉLIAL	45
2.6.1	Aspectos da função erétil, endotelial e testosterona na insuficiência cardíaca	45
2.7	TERAPIA DE SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA	47
2.7.1	Efeitos da suplementação de testosterona na insuficiência cardíaca	47

2.7.1.1	Efeito cardiovascular central	47
2.7.1.2	Efeitos hemodinâmicos	47
2.7.1.3	Resistência a insulina	48
2.7.1.4	Capacidade funcional	49
2.7.1.5	Efeito neuro-hormonal e neuromuscular	50
2.7.1.6	Inflamação	51
2.7.1.7	Considerações	51
2.7.2	Mecanismo e ação da testosterona no músculo esquelético	52
2.7.3	Evolução farmacológica.....	53
2.7.3.1	Contexto.....	53
2.7.3.2	Undecanoato de testosterona.....	55
2.7.4	Tratamento com testosterona, efeitos indesejáveis	57
3	MÉTODO	58
3.1	DESCRIÇÃO DA PESQUISA	58
3.1.1	População e amostra	60
3.1.2	Randomização.....	60
3.1.3	Seguimento	60
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	62
3.3	PROGRAMA DE EXERCÍCIO SUPERVISIONADO	62
3.4	TERAPIA DE SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA.....	63
3.5	MEDIDA DOS DESFECHOS	63
3.5.1	Capacidade funcional	63
3.5.2	Função cardíaca e endotelial	64
3.5.3	Análise laboratorial.....	65
3.5.3.1	Hormônio folículo estimulante, hormônio estimulador da tireóide, hormônio luteinizante, testosterona total, testosterona livre e testosterona biodisponível	65
3.5.3.2	SHBG.....	67
3.5.3.3	PCR.....	67
3.5.4	Função erétil.....	68
3.5.5	Qualidade de vida	68
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	69
4	RESULTADOS	70

4.1	TESTE CARDIOPULMONAR E TESTE DE CAMINHADA DOS SEIS MINUTOS	72
4.1.1	Eficiência ventilatória	75
4.2	CAPACIDADE FUNCIONAL	78
4.3	FUNÇÃO CARDÍACA	79
4.4	FUNÇÃO ENDOTELIAL E ERÉTIL.....	80
4.5	ANÁLISE LABORATORIAL	83
4.6	QUALIDADE DE VIDA.....	84
5	DISCUSSÃO	87
5.1	EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA	89
5.2	CAPACIDADE FUNCIONAL	92
5.3	FUNÇÃO CARDÍACA	94
5.4	FUNÇÃO ENDOTELIAL E ERÉTIL.....	95
5.5	ANÁLISE LABORATORIAL	98
5.5.1	Perfil hormonal.....	98
5.5.2	Perfil inflamatório	100
5.6	QUALIDADE DE VIDA.....	101
6	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	104
7	CONCLUSÕES	105
8	REFERÊNCIAS	106
	ANEXOS	125
	ANEXO A: Instrumentos de pesquisa	125
	ANEXO B: Versão em português do Minnesota living with heart failure	128
	ANEXO C: Comitê de ética e pesquisa	129
	ANEXO D: Artigo publicado e artigos submetidos.....	130

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO, PROBLEMA E JUSTIFICATIVA

A IC é o estado fisiológico em que o coração é incapaz de bombear o sangue dentro das necessidades dos tecidos metabolizantes ou pode fazê-lo apenas sobre uma pressão de enchimento elevada (BRAUNWALD, 1999). A síndrome é uma condição crônica de evolução progressiva e prognóstico ruim. A IC causa morbidades e desabilidades funcionais relacionados à baixa qualidade de vida. Em nosso meio é uma condição comum, com relevância social e econômica. O sistema público de saúde no Brasil (SUS) gastou no ano de 2000 cerca de 4,9 bilhões em internações, 5,7 bilhões em atendimentos ambulatoriais, e 2,5 bilhões em medicamentos, sendo a insuficiência cardíaca a maior causa de internação neste período (Datusus, 2000). Dados epidemiológicos no Brasil (DATASUS, 2001) são incompletos, contudo pode-se considerar a importância desta doença no contexto sócio-econômico, tendo como referência que nos Estados Unidos a incidência é de cerca de 670.000 casos ano (AHA, 2010). Na Europa 10 milhões de pessoas são afetadas, com um percentual elevado de mortalidade em um ano, com a síndrome acarretando um gasto de 3 a 5% do financiamento europeu em saúde (DAVIES, MOXHAM et al., 2010). Há, portanto, a necessidade de pesquisar melhor as novas possibilidades terapêuticas com potencial para melhorar a saúde e qualidade de vida destes pacientes.

O prognóstico da IC piora com as disfunções neuroendócrinas (MCKELVIE, TEO et al., 1995; PINA, APSTEIN et al., 2003). A suplementação hormonal, em poucos e pequenos estudos, tem sido apontada como uma potencial opção terapêutica (PUGH, JONES et al., 2004; MALKIN, PUGH et al., 2006; CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009). Os eixos metabólicos envolvidos na patofisiologia da IC e seu equilíbrio pela manipulação medicamentosa e não medicamentosa são comprovados por diversos estudos (MALKIN, CHANNER et al., 2010). Podem ser citados como exemplos disto o uso de inibidores de enzima de conversão de angiotensina e espirolactona no eixo do sistema renina angiotensina aldosterona e os beta-bloqueadores no eixo das catecolaminas (MALKIN, CHANNER et al.,

2010). Por outro lado, há uma escassez de estudos no que se refere à avaliação do eixo dos andrógenos.

Uma das características da IC é o processo catabólico que se instala com conseqüente prejuízo para a função muscular, a qual está envolvida na patofisiologia da IC (COATS, CLARK et al., 1994; PIEPOLI, CLARK et al., 1996; PIEPOLI, Kaczmarek et al., 2006). A hipotestosteronemia têm sido descrita em pacientes com IC (ANKER, CHUA et al., 1997; MORIYAMA, YASUE et al., 2000; KONTOLEON, ANASTASIOU-NANA et al., 2003) e alguns estudos relataram a sua prevalência sendo estimada entre 25 e 30% (KONTOLEON, ANASTASIOU-NANA et al., 2003; MALKIN, PUGH et al., 2006; CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009). A prevalência de baixos níveis séricos de testosterona foi descrita em um estudo coorte com pacientes com IC, e foi considerado um marcador de pior prognóstico independente dos preditores dos riscos convencionais e da causa da doença (JANKOWSKA, BIEL et al., 2006). Os achados sugerem que a hipotestosteronemia possa ser um fenômeno generalizado no curso da doença. Os níveis rebaixados de testosterona circulantes foram diretamente relacionados com a diminuição do pico de consumo de oxigênio (VO₂) e com o pico de pulso de oxigênio, tendo sido considerado o único preditor da magnitude da deterioração do pico do VO₂ e da capacidade de exercitar-se (JANKOWSKA, FILIPPATOS et al., 2009). Estes dados demonstram a importância patofisiológica da hipotestosteronemia na deterioração progressiva funcional em pacientes com IC.

Os benefícios promovidos pelo exercício em pacientes com IC em uso de terapia medicamentosa plena estão bem evidenciados (PIEPOLI, DAVOS et al., 2004; TEMPORELLI E FATTIROLI, 2010). A atividade física de alta intensidade parece promover benefícios adicionais em relação à atividade física convencional (WISLOFF, STOYLEN et al., 2007; FREYSSIN, VERKINDT et al., 2012). Contudo, os benefícios da associação terapêutica de suplementação hormonal à reabilitação com exercícios é um questionamento a ser explorado na IC.

Justificativa: O sinergismo do efeito da suplementação de testosterona e treinamento com exercício físico pode ser relevante. Estudos em populações de indivíduos saudáveis e populações com outras morbidades que não a IC, relatam que a reposição de testosterona e exercício promove grande melhora da função e massa muscular em relação ao exercício ou reposição hormonal isolados. O exercício tem sido utilizado com sucesso em pacientes com IC, mas não associado à

testosterona. Apesar do interesse emergente nesse tema, há poucos estudos realizados e publicados (CARVALHO; MARA; ULBRICH, 2011). Enquanto a reabilitação cardíaca é uma modalidade terapêutica bem estudada, sendo tratamento obrigatório para pacientes com IC estáveis, há ainda grande ceticismo por parte da comunidade de cardiologistas em considerar o tratamento de homens cardiopatas com terapia de suplementação hormonal. Estudos nesta área se fazem necessários, para suprir uma lacuna na literatura.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo primário

Investigar os efeitos do exercício de alta intensidade associado à TST em pacientes com insuficiência cardíaca e baixos níveis de testosterona.

1.2.2 Objetivos secundários

Em pacientes com IC, submetidos a exercícios intensos e TST, avaliar: a capacidade funcional; a eficiência ventilatória; a função cardíaca; a função endotelial; o perfil hormonal; a função erétil e a qualidade de vida.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CONCEITO: INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A IC é o estado patológico em que o coração é incapaz de bombear o sangue dentro das necessidades dos tecidos metabolizantes ou pode fazê-lo apenas sobre uma pressão de enchimento elevada (BRAUNWALD., 1999). Há, no entanto, uma série de outras definições que surgiram ao longo dos anos. Davis et al (2000) descreveram algumas definições que datam desde 1933 a 1995: “A condição em que o coração falha em descarregar seu conteúdo adequadamente” (LEWIS,1933); “O estado que o coração é incapaz de manter a adequada circulação para as necessidades do organismo apesar da pressão de enchimento elevada” (WOOD,1950); “Um estado patofisiológico em que uma anormalidade da função cardíaca é responsável pela falência do coração em bombear o sangue na medida comensurada com o requerimento dos tecidos metabolizantes” (BRAUNWAULD, 1980); “ Uma síndrome clínica causada pela anormalidade do coração e reconhecida por características padrões de respostas hormonal, neural, renal e hemodinâmica” (POOLE-WILSON,1985); “ Síndrome em que a disfunção cardíaca é associada com redução da tolerância ao exercício, uma alta incidência de arritmias ventriculares e diminuição da expectativa de vida” (COHN,1988); “Função anormal do coração causando limitação da capacidade ao exercício” ou “Disfunção ventricular com sintomas” (anônimo e pragmático); “Sintomas de insuficiência cardíaca, com evidência objetiva de disfunção cardíaca e/ou resposta do tratamento dirigido a insuficiência cardíaca” (Task Force of the Europe Society of Cardiology, 1995). A Task Force of the Europe Society of Cardiology, propôs a definição de IC baseado em 2 critérios iniciais: sintomas ao esforço ou em repouso (dispneia, fadiga) e evidência objetiva de disfunção cardíaca em repouso. Quando o diagnóstico é duvidoso, a resposta ao tratamento direcionado a IC pode auxiliar como um terceiro critério. Existe ainda uma gama de outras definições quanto à IC, demonstrando a dificuldade de definição consensual no âmbito científico.

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Entre as doenças cardiovasculares a IC é um desafio em relação a estudos epidemiológicos, sendo escassas as publicações internacionais a esse respeito, mesmo em países com muitos recursos alocados para investigações em doenças cardiovasculares. Os motivos desta dificuldade deve-se em parte a variedade de definições, critérios vigentes sem consensos (DAVIS, HOBBS et al., 2000) e diversas etiologias (COWIE, WOOD et al., 1999); o que torna os estudos muito caros pelos custos de exames para diagnósticos.

A prevalência da IC estimada na Europa é de 4 a 20/00 em adultos de idade média (KANNEL; BELANGER, 1991; COWIE, STRUTHERS et al., 1997) e acima de 65 anos este índice aumenta para 60 a 100/00 (KANNEL; BELANGER, 1991), sendo cerca de 10 milhões de pessoas afetadas (SWEDBERG, CLELAND et al., 2005). Nos países industrializados, o índice de hospitalizações devido a IC está aumentando, particularmente entre os idosos (MCMURRAY; STEWART, 2000).

A prevalência é referida no estudo coorte de Framingham de 24/00 entre os homens acima de 25 anos e de 25/00 entre as mulheres e incidência de IC congestiva de 7,2/00 e 4,7/00 entre homens e mulheres acima de 45 anos respectivamente (AGARWAL, VENUGOPALAN et al., 2001). O estudo refere ainda a sobrevida de cinco anos de 25% para homens e 38% para mulheres (AGARWAL, VENUGOPALAN et al., 2001). Em Londres relatou-se a sobrevida nos casos de reincidência de IC aguda, na taxa de 81% de pacientes vivos após o primeiro mês de internação e de 57% após 18º mês (COWIE, WOOD et al., 2000), observando-se a curta sobrevida destes casos. Entre os hospitais da Itália registrou-se a letalidade de 4,3% a 44% no primeiro mês após internação devido IC congestiva.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença arterial coronariana (DAC) são as principais causas de IC, contudo a maioria dos estudos limita-se a investigações da IC cuja etiologia é a DAC (COWIE, WOOD et al., 1999), pela sua incidência e prevalência elevadas no ocidente, embora em 1/3 dos casos clínicos as causas de IC permaneçam desconhecidas (COWIE, WOOD et al., 1999).

Nos Estados Unidos, os registros de prevalência e incidência da IC apontam para um aumento na ordem de 670.000 casos novos anualmente (AHA, 2010). No Brasil, não há estudos populacionais sobre a IC, assim a epidemiologia da IC é

desconhecida. Algumas condições podem explicar esta ausência de estudos como falta de consenso nas definições e critérios para a IC e custos onerosos da identificação das causas. Estudos epidemiológicos sem a definição etiológica da IC e não avaliação de casos assintomáticos ou pouco sintomáticos não permite estabelecimento de políticas de saúde preventiva e subestimariam os números de casos de IC.

Os dados epidemiológicos da IC registrados para a população brasileira são provenientes de dados do SUS. As informações existentes baseiam-se em dados oficiais relativos às hospitalizações referentes a 2/3 da população atendida pelo SUS e refletem parte da morbidade. Por esses dados, verifica-se que o percentual de internações por IC aumenta com a idade sendo maior no grupo entre 70 e 79 anos em homens e mulheres (tabela 1). Houve um aumento do número de internações em quatro das cinco macrorregiões do Brasil do período de 1984 a 1997 e um decréscimo de 1997 a 2001. Contudo, esses dados merecem uma melhor avaliação, uma vez que os registros de morbidades são baseados no CID 9 e 10 e estes sofreram modificações coincidindo com os declínios no número de hospitalizações por IC nas referidas regiões. Dado interessante, é que a IC é a maior causa de internações por doenças circulatórias em todas as macrorregiões do Brasil em ambos os sexos.

Tabela 1 - Hospitalizações por insuficiência cardíaca , Brasil, 1998-2000

Idades	Masculino, M		Feminino, F		Total		Razão M/F
	Nº de hospitalizações	%	Nº de hospitalizações	%	Total de hospitalizações	%	
20-29	10.669	1,8	11,793	2,0	22,462	1,9	0,9
30-39	24.275	4,1	23.518	3,9	47,793	4,0	1,1
40-49	54.914	9,4	53.357	8,9	108.271	9,2	1,1
50-59	101.703	17,4	94.262	15,8	195.965	16,6	1,1
60-69	152.770	26,1	144.102	24,2	296.872	25,1	1,1
70-79	153.892	26,3	160.190	26,9	314.082	26,6	1,0
≥80	87.335	14,9	109.063	18,3	196.398	16,6	0,8
Total	585.558	100,0	596.285	100,0	1.181.843	100,0	

Fonte: DATASUS (2001)

Ao verificar a taxa de internação hospitalar de IC em relação a todas outras causas nas diferentes regiões, capitais, estados e sexo, observa-se que no sul e sudeste as taxas para o sexo feminino foram maiores, nas capitais a relação

homem/mulher foi maior, a taxa nos estados foi de 66,9/00 e 63,8/00 para homens e mulheres respectivamente (tabela 2).

No Brasil onde a maior causa morte são as doenças cérebro vasculares associadas comumente ao fator de risco HAS, pode-se hipotetizar que a HAS seja a maior causa etiológica de IC. A IC é a terceira posição entre os atendimentos de emergência cardiovascular no SUS, sendo 14% das emergências entre os homens e 11% das emergências entre as mulheres. Dentre as emergências de IC, 55% dos homens e 67% das mulheres tinham PAS >140mmHg e 46% dos homens e 65% das mulheres apresentavam PAD>90 mmHg, refletindo a associação entre IC e HAS.

Tabela 2 - Taxa de hospitalizações (/00) por insuficiência cardíaca (IC), em adultos >= 20 anos, Brasil 1998-2000

Local	Sexo	Hospitalizações por todas as causas	Nº com IC	Taxa de hospitalização	Razão M/F
Estados	M	8.750.308	585.558	66,9	1,0
	F	9.349.992	596.285	63,8	
Capitais	M	2.472.331	97.028	39,2	1,7
	F	3.909.703	88.740	22,7	
Regiões					
N	M	515.184	28.616	55,5	1,4
	F	568.087	22.932	40,4	
NE	M	2.120.610	147.136	69,4	1,4
	F	2.772.749	136.398	49,2	
SE	M	3.797.872	240.955	63,4	0,9
	F	3.609.402	244.011	67,6	
S	M	1.665.954	111.155	66,7	0,8
	F	1.716.660	140.638	81,9	
CO	M	650.688	57.696	88,7	1,2
	F	683.095	52.306	76,6	

Fonte: DATASUS (2001)

Nas estatísticas oficiais do Brasil, os óbitos por IC são avaliados em conjunto com diversas outras doenças cardíacas, impossibilitando uma correta avaliação da mortalidade por esta doença e subestimando a sua relevância, ao contrário das doenças cerebrovasculares e isquêmicas do coração. Além disso, na estatística apresentada para a IC, esta oculta a parcela de casos de doença mais branda sem necessidade de internação e omite as hospitalizações de IC decorrentes de uma outra causa circulatória, como a DAC.

O objetivo maior do conhecimento do perfil epidemiológico da IC no Brasil é poder discriminar as causas etiológicas desta doença e em particular a magnitude

da associação desta com HAS. Desta forma, permitir traçar planos de saúde pública a fim de prevenir, estabelecer diagnóstico e tratar favorecendo a sobrevivência destes pacientes.

O perfil epidemiológico sugere que a prevalência da IC seja mais elevada do que se imagina na população brasileira, uma vez que os dados registrados pelo SUS abrangem apenas as formas graves da doença. Portanto, tornam-se necessários estudos epidemiológicos de maior abrangência e qualidade quanto à prevalência e incidência da IC na população brasileira.

2.3 ASPECTOS DA FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A IC é uma síndrome comum e debilitante sendo o resultado final de numerosas condições cardíacas, mais frequentemente relacionada a doença arterial coronariana e hipertensão arterial sistêmica. Esta síndrome resulta na piora progressiva da capacidade funcional do paciente, sendo que há múltiplos mecanismos potencialmente responsáveis pela piora da capacidade de exercitar-se. Estas anormalidades incluem disfunção cardíaca, anormalidades no fluxo sanguíneo periférico, disfunção endotelial, anormalidades em músculos esqueléticos, disfunções ventilatórias, anormalidades da função do sistema nervoso autônomo e disfunções neuroendócrinas (MCKELVIE, TEO et al., 1995; PINA, APSTEIN et al., 2003).

Pacientes com IC apresentam uma gama de sintomas e sinais não específicos (WATSON, HOOD et al., 2006), sendo mais frequente a dispnéia relacionada ao esforço, seguida pela fadiga, letargia e edema de pés e tornozelos. Estes sintomas e sinais e a capacidade funcional para realizar esforço, são parâmetros classificatórios da severidade da IC (baseado na classificação da NYHA), permitindo a avaliação da resposta ao tratamento. De acordo com a classificação da New York Heart Association (NYHA) temos os seguintes estágios: 1 – Classe I (sem sintomas): sem limitações para a atividade física. Atividade física habitual não causa fadiga inapropriada, palpitação ou dispnéia; 2 – Classe II (leve): limitação discreta para a atividade física. Confortável em repouso, mas atividade

física habitual resulta em fadiga, palpitação e dispneia; 3 – Classe III (moderada): limitação marcante da atividade física. Confortável em repouso, mas atividades mais leves que as habituais resultam em fadiga, palpitação e dispneia; 4 – Classe IV (grave): Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto e com sintomas de IC no repouso. Contudo, assim como muitas doenças crônicas degenerativas, a doença pode apresentar uma pobre correlação entre sintomas e grau de comprometimento cardíaco e também entre sintomas e prognóstico da doença (HULSMANN; PACHER, 2002).

2.3.1 Aspectos periféricos

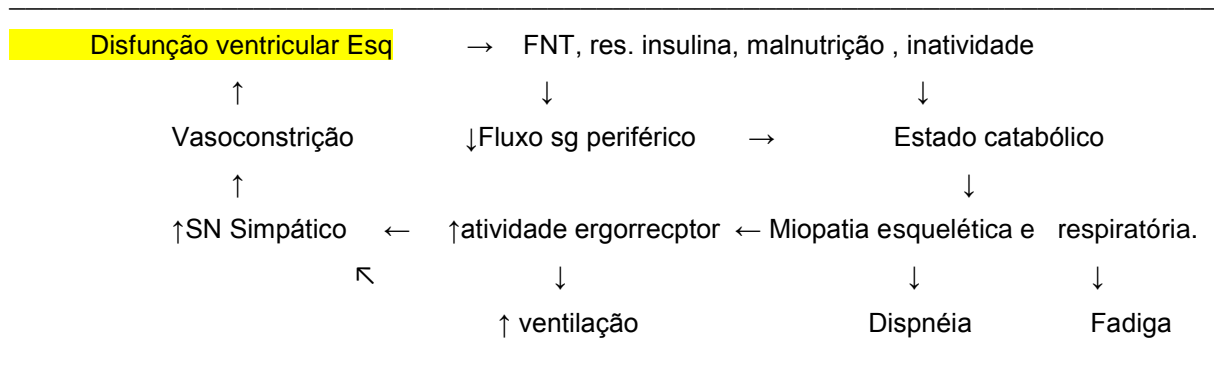
A diminuição na tolerância ao esforço é um sinal relacionado a mudanças patológicas no coração e a piora da função músculo esquelética. A função muscular depende da perfusão, massa muscular, composição da fibra e metabolismo energético, sendo que qualquer alteração nestes parâmetros influi no desempenho físico. Na IC ocorre uma diminuição da densidade capilar no músculo esquelético, redução do fluxo sanguíneo periférico, e diminuição na densidade mitocondrial levando a uma alteração na capacidade oxidativa no músculo periférico (SULLIVAN, KNIGHT et al., 1989; DREXLER, RIEDE et al., 1992; MANCINI, WALTER et al., 1992). A inatividade física contribui para estas alterações. Há em consequência diminuição da tolerância ao esforço e restrição as atividades diárias destes pacientes, o que interfere na sua independência e qualidade de vida.

Quanto às anormalidades periféricas, principalmente da musculatura esquelética, deve-se que considerar que no músculo esquelético há ergorreceptores que são pequenas fibras de nervos aferentes sensitivas a mudanças no metabolismo (PONIKOWSKI, CHUA et al., 2001; SCOTT, WENSEL et al., 2002; FLYNN, PINA et al., 2009). A superprodução e acúmulo de metabólitos como íons de hidrogênio, dióxido de carbono, prostaglandinas e bradicinina nos músculos esqueléticos durante a atividade física, promovem a ativação do ergorreflexo, também conhecido como metaborreflexo, que leva a estímulos que aumentam de forma exagerada a ação dos sistemas ventilatório, hemodinâmico e sistema nervoso simpático no esforço (SCOTT, WENSEL et al., 2002). Tem sido relatado que

pacientes com IC apresentam aumento da ativação do ergorreflexo, associado a hiperventilação pronunciada e piora dos sintomas (PONIKOWSKI, CHUA et al., 2001; PIEPOLI, DAVOS et al., 2004). As anormalidades músculo esqueléticas e a ativação do ergorreflexo deram origem a uma hipótese para explicar a intolerância ao exercício nos pacientes com IC (PIEPOLI, DAVOS et al., 2004; JANKOWSKA, FILIPPATOS et al., 2009). Neste modelo hipotético a disfunção ventricular reduz o fluxo sanguíneo periférico e ativa um estado catabólico causando uma miopatia músculo esquelética, que contribui para fadiga e dispneia. Há a ativação dos ergorreceptores nos músculos esqueléticos que estimulam o aumento da ventilação e excitação simpática e depressão parassimpática. Como resultado, ocorre vasoconstrição e aumento da pós-carga, colaborando ainda mais para deterioração da função ventricular esquerda, estabelecendo um ciclo vicioso, que pode resultar na progressão da IC, incluindo remodelamento do ventrículo esquerdo (VEsq) - Quadro 1. A ativação do ergorreflexo é inicialmente benéfica para compensar o débito cardíaco reduzido, mas com o tempo este mecanismo pode ser responsável pela ativação neuro-humoral prolongada e anormalidades hemodinâmicas, autonômicas e ventilatórias no esforço.

Há outros aspectos fisiopatológicos periféricos, como a presença de resistência a insulina, que em pacientes com IC é também um marcador de mal prognóstico, sendo o mecanismo relacionado primeiramente a deficiência no número de receptores de GLUT 4 e sinalizadores pós receptores no músculo esquelético. Há também um processo subclínico inflamatório, em que citocinas como fator de necrose tumoral- α (FNT- α), interleucina-1 e a interleucina-6 encontram-se elevadas e sabidamente contribuem para resistência à insulina e à caquexia. As citocinas inflamatórias inibem o eixo hipotálamo-hipófise-testículos (HHT), contribuindo que se instale um estado de hipogonadismo ou baixos níveis de testosterona sendo também consideradas biomarcadores de mal prognóstico.

Quadro 1 - Hipótese músculo esquelética na IC sintomática. Miopatia respiratória e esquelética causando progressão da disfunção ventricular esquerda



Fonte: Piepoli et al (1996)

2.4 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E REABILITAÇÃO COM EXERCÍCIO

Pacientes com IC geralmente são conduzidos a limitar sua atividade física, a despeito dos benefícios terapêuticos advindos do exercício físico. Os primeiros estudos sobre os benefícios do exercício datam da década de 1970 e início dos anos 80 do século passado, relatando significativa melhora da capacidade de exercitar-se após treinamento físico, assim como a segurança desta atividade em pacientes com IC (LEE, ICE et al., 1979; CONN, WILLIAMS et al., 1982). Pesquisas realizadas nos últimos 15 anos têm fornecido e reforçado informações de como o treinamento com exercícios contribuem para reduzir a intolerância ao esforço em pacientes com insuficiência cardíaca. Os dados da literatura relatam melhora nos sintomas, na tolerância ao esforço, qualidade de vida e dos desfechos clínicos (MCKELVIE, TEO et al., 1995; KETEVIAN, LEVINE et al., 1996; BELARDINELLI, GEORGIU et al., 1999; RECOMMENDATIONS FOR EXERCISE TRAINING IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS, 2001; LLOYD-WILLIAMS, MAIR et al., 2002; MCKELVIE, TEO et al., 2002; PIEPOLI, DAVOS et al., 2004; SMART E MARWICK, 2004). Apesar disto, a prescrição regular de exercícios em programa de reabilitação não tem sido uma prática rotineira destinada a estes pacientes.

O treinamento com exercício tem sido efetivo na reabilitação de pacientes cardiopatas com doença coronariana. Inicialmente duas meta-análises (OLDRIDGE,

GUYATT et al., 1988; O'CONNOR, BURING et al., 1989) seguidas de uma revisão sistemática na literatura (JOLLIFFE, REES et al., 2001) reportaram a efetividade da reabilitação baseada em exercícios para pacientes com DAC. O programa de reabilitação reduziu fatores de risco como colesterol, tabagismo, e significativamente a mortalidade por causas cardíacas em pacientes com DAC (JOLLIFFE, REES et al., 2001). Contudo, estas revisões sistemáticas excluíram pacientes com IC. Uma revisão sistemática cujo objetivo foi de avaliar a efetividade da intervenção baseada no exercício comparado com cuidados médicos usuais na mortalidade, morbidade, capacidade de exercitar-se e qualidade de vida entre pacientes com IC foi conduzida e atualizada recentemente (DAVIES, MOXHAM et al., 2010). Foram incluídos somente estudos com critérios diagnósticos para IC bem definidos (baseado em achados clínicos ou índices objetivos), sendo os artigos selecionados e avaliados por 2 revisores independentes. A revisão encontrou ensaios clínicos conduzidos por curto prazo de tempo de treinamento, com exercícios em pessoas com grau moderado de IC. Estas amostras não representam a maioria da população que tem IC sendo, portanto um fator limitante desta avaliação. Os programas de exercício variaram muito, mas a maioria incluiu exercícios aeróbios e treinamento de resistência. Vinte e nove estudos foram incluídos totalizando 1126 pacientes randomizados. A maioria dos pacientes era classe funcional II e III da NYHA. Os resultados apontaram para uma melhora nos parâmetros funcionais de VO₂, duração do exercício, capacidade de trabalho e distância percorrida no T6'. Nove estudos avaliaram a percepção de melhora da qualidade de vida e sete destes reportaram melhora neste desfecho. Apenas um estudo examinou o efeito do treinamento com exercício na mortalidade e morbidade, o qual relatou melhora no índice de mortalidade e internações hospitalares (BELARDINELLI, GEORGIU et al., 1999).

Corroborando o efeito positivo do exercício no desfecho clínico, uma meta-análise de estudos clínicos controlados (PIEPOLI, DAVOS et al., 2004) foi conduzido a fim de determinar o efeito do treinamento com exercício na sobrevivência de pacientes com IC devido disfunção ventricular sistólica. Treinamento com exercício reduziu significativamente a mortalidade (RR: 0,65, IC 95%, 0,46 a 0,92) assim como o número de internações (RR 0,72; IC 95% 0,56 a 0,93). Não houve evidência de risco em decorrência da atividade física aplicada ao paciente com IC, e

sim evidências de melhora que repercutiu na redução das taxas de mortalidade e internações.

Ademais, o exercício físico de alta intensidade parece promover benefícios adicionais na comparação com o exercício convencional. Estudos recentes, demonstraram que o exercício de alta intensidade foi mais eficaz, quando comparado ao de moderada intensidade, na recuperação da função contrátil do ventrículo esquerdo, aumento da capacidade cardiorrespiratória, correção da disfunção endotelial e na melhora da qualidade de vida (WISLOFF, STOYLEN et al., 2007; FREYSSIN, VERKINDT et al., 2012).

Em conclusão, o exercício deve ser considerado recurso prioritário na abordagem terapêutica de pacientes com IC.

2.4.1 Melhora da tolerância ao esforço na insuficiência cardíaca

Muitos estudos têm demonstrado que pacientes com IC apresentam uma baixa capacidade de realizar exercício associado com um baixo pico de VO₂ (MCKELVIE, TEO et al., 1995; BELARDINELLI, GEORGIU et al., 1999; PONIKOWSKI, CHUA et al., 2001; LLOYD-WILLIAMS, MAIR et al., 2002; SCOTT, WENSEL et al., 2002; PINA, APSTEIN et al., 2003; PIEPOLI, DAVOS et al., 2004), sendo multifatoriais as causas. Há dois potenciais mecanismos envolvidos neste processo: central e periférico (BELARDINELLI, GEORGIU et al., 1995; HAMBRECHT, NIEBAUER et al., 1995; MCKELVIE, TEO et al., 1995; DUBACH, MYERS, DZIEKAN, GOEBBELS, REINHART, MULLER et al., 1997; DUBACH, MYERS, DZIEKAN, GOEBBELS, REINHART, VOGT et al., 1997; LLOYD-WILLIAMS, MAIR et al., 2002).

Apesar de a IC ser definida por vezes como uma disfunção central, as desordens vão além, afetando órgãos e sistemas periféricos. As anormalidades encontradas nestes outros sistemas contribuem para a piora da tolerância ao exercício. Pacientes classe funcional II e III segundo NYHA têm pico de consumo de oxigênio entre 12 e 19 ml/kg/min ou 40 a 55% abaixo de controles normais da mesma idade (SOLAL, CHABERNAUD et al., 1990; KETEVIAN, MARKS et al., 1996). Contudo, alguns estudos randomizados avaliaram o efeito do exercício

aeróbio nestes pacientes e relataram a melhora da capacidade de exercitar-se em 15 a 25% (HAMBRECHT, NIEBAUER et al., 1995; KETEYIAN, LEVINE et al., 1996; DUBACH, MYERS, DZIEKAN, GOEBBELS, REINHART, MULLER et al., 1997; BELARDINELLI, GEORGIU et al., 1999; LINKE, SCHOENE et al., 2001; MCKELVIE, TEO et al., 2002; GIANNUZZI, TEMPORELLI et al., 2003; ROVEDA, MIDDLEKAUFF et al., 2003).

Os mecanismos pelo qual a atividade física pode melhorar a tolerância ao exercício do paciente com IC são ilustrados no quadro 2.

2.4.2 Adaptação e transporte central

O exercício físico não piora a função hemodinâmica central, mas pelo contrário melhora a função cardíaca tanto em repouso como no esforço no paciente com insuficiência cardíaca. Adaptações positivas no sistema cardiovascular central têm sido relatadas, como melhora da perfusão miocárdica (BELARDINELLI, GEORGIU et al., 1999), melhora do débito cardíaco em atividades sub-máximas (COATS, ADAMOPOULOS et al., 1992) associado com redução do pico da frequência cardíaca (KETEYIAN, LEVINE et al., 1996) e melhora do fluxo sanguíneo periférico (SULLIVAN, HIGGINBOTHAM et al., 1988; DZIEKAN, MYERS et al., 1998).

Quadro 2 - Mecanismos biológicos pelo qual o exercício físico melhora a tolerância ao esforço em pacientes com IC

MELHORA DA FUNÇÃO OU TRANSPORTE CENTRAL	MELHORA DA UTILIZAÇÃO OU DEMANDA PERIFÉRICA
<p>Aumento do débito cardíaco:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. ↑ pico da frequência cardíaca; b. ↑ pico volume de ejeção; c. ↑ pico fração de ejeção; d. ↓ pós carga <p>Aumento da concentração de hemoglobina</p>	<p>Aumento do fluxo sanguíneo local do músculo esquelético metabolicamente ativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Melhora da função endotelial; b. ↓ atividade simpática neural; c. ↓ níveis circulantes plasmáticos de norepinefrina <p>Melhora da utilização de oxigênio e função pelo/do músculo esquelético:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. ↑ da força e desempenho muscular; b. ↑ da atividade das enzimas envolvidas com metabolismo aeróbio; c. ↑ do tamanho e número das mitocôndrias; d. ↑ do percentual relativo de cadeia pesada de miosina de fibras tipo I; e. ↑ densidade capilar.

Fonte: Mara, L.S (2013). ↑: aumento, ↓: diminuição.

Diversos estudos relatam melhora da função ventricular com o treinamento (JETTE, Heller et al., 1991; Dubach, Myers, Dziekan, Goebbels, Reinhart, Muller et al., 1997; Belardinelli, Georgiou et al., 1999; Giannuzzi, Temporelli et al., 2003). Um interessante estudo realizado por Gianuzzi et al (2003) reportou melhora da fração de ejeção e melhora parcial no remodelamento cardíaco evidenciado por decréscimo de 5% no volume diastólico final e 7% no volume sistólico final, em pacientes com IC e submetidos a exercício 3 a 5 vezes por semana durante 6 meses. Hambrecht et al. (2000) conduziram um estudo em que foi relatado um aumento em 2,7 l.min⁻¹ (19%) no débito cardíaco e 14 ml.sístole⁻¹ (15%), sendo que concomitantemente os pacientes apresentaram uma melhora na competência cronotrópica e aumento de 5% na fração de ejeção. A melhora cronotrópica (pico da frequência cardíaca) está relacionada com a mudança no pico de VO₂ (r=0,71) e esta relação pode ser responsável pela melhora de 40% na capacidade de realizar exercício (KETEYIAN, BRAUNER et al., 1999).

Corroborando os efeitos positivos centrais do exercício físico, outros estudos relatam melhora no débito cardíaco máximo associado a um modesto aumento de 4-8% no pico da frequência cardíaca (BELARDINELLI, GEORGIU et al., 1995;

HAMBRECHT, NIEBAUER et al., 1995; DUBACH, MYERS, et al., 1997), um discreto aumento no volume ejetado (KIILAVUORI, SOVIJARVI et al., 1996) e da taxa de enchimento diastólico (BELARDINELLI, GEORGIU et al., 1996). Portanto, o treinamento com exercícios em pacientes com IC está relacionado com melhoria da função cardíaca central.

2.4.3 Adaptações periféricas

A IC é uma desordem que causa anormalidades no fluxo sanguíneo muscular de forma regional ou localizada, e alterações histoquímicas que contribuem para piora da tolerância ao exercício em pacientes portadores desta doença.

É sugerido que os efeitos positivos do treinamento físico ocorram principalmente na musculatura esquelética periférica. O treinamento com exercício melhora a estrutura e função muscular e a hiperventilação induzida pelo esforço e conseqüente melhora da tolerância na atividade física. As mudanças positivas incluem redução da produção de lactato, melhora da capacidade aeróbia, redução do tônus simpático e aumento do tônus vagal (BELARDINELLI, SCOCCO et al., 1992; HAMBRECHT, NIEBAUER et al., 1995; TYNI-LENNE, GORDON et al., 1998), melhora nos parâmetros ventilatórios, no pico de consumo de oxigênio e do limiar anaeróbio (WIELENGA, HUISVELD et al., 1999; TYNI-LENNE, DENCKER et al., 2001). Hambrecht et al (HAMBRECHT, NIEBAUER ET al., 1995) reportaram uma melhora no fluxo sanguíneo e VO₂ durante pico de exercício na bicicleta na ordem de 28% e 45% respectivamente entre pacientes em treinamento físico. Atribui-se a melhora do fluxo sanguíneo a diminuição do efeito direto (ROVEDA, MIDDLEKAUFF et al., 2003) e indireto (HAMBRECHT, NIEBAUER et al., 1995; Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. European Heart Failure Training Group, 1998; KETEYIAN, BRAWNER et al., 1999) do sistema nervoso simpático na função arteriolar e em parte pela restauração da função endotelial anormal, a qual ocorre não somente de forma localizada como por exemplo, no membro exercitado, mas sim de forma sistêmica (HAMBRECHT,

NIEBAUER et al., 1995; HAMBRECHT, FIEHN et al., 1998; LINKE, SCHOENE et al., 2001).

Anormalidades relacionadas à musculatura esquelética em decorrência da inatividade ocorrem e são relatadas como doenças específicas que contribuem para intolerância ao exercício no paciente com IC. Ocorrem reduções na densidade capilar (DUSCHA, ANNEX et al., 2002), na força e desempenho muscular (MINOTTI, CHRISTOPH et al., 1991; TOTH, GOTTLIEB et al., 1997), na atividade de enzimas oxidativas (DUSCHA, ANNEX et al., 2002) e relativo decréscimo nas isoformas I de miosinas de cadeia pesada. Estudo relatou ainda que a apoptose de miócitos esqueléticos associada à piora da capacidade funcional ocorreu em 47% de 34 pacientes com IC (ADAMS, JIANG et al., 1999). Sendo este o primeiro estudo em que o achado de apoptose ocorre no músculo esquelético, futuras investigações seriam de grande valor quanto ao papel do exercício em modular esta atividade.

Apesar de alguns estudos de treinamento de resistência relatarem aumento da força muscular entre 20 e 40%, e do desempenho em mais de 200% (PU, JOHNSON et al., 2001; DELAGARDELLE, FEIEREISEN et al., 2002), e ainda considerando os benefícios do exercício aeróbio (HAMBRECHT, NIEBAUER et al., 1995; KETAYIAN, DUSCHA et al., 2003) no aumento da atividade de enzimas oxidativas, há ainda aspectos que merecem maiores investigações, em especial no que se refere aos efeitos do exercício, tanto aeróbio quanto anaeróbio.

Em relação ao aspecto da melhora da tolerância ao esforço na IC, devem-se considerar as respostas individuais, sendo que nem todos pacientes em treinamento apresentam melhora (KETAYIAN, LEVINE et al., 1996). Alguns fatores como etiologia da doença, sexo, classe funcional (II,III,IV), aderência ao tratamento, presença de comorbidades (fibrilação atrial, síndrome anêmica) e limitações genéticas devem ser considerados, pois comumente acompanham o quadro de IC e influem no transporte de oxigênio.

2.4.4 Efeitos do treinamento físico na qualidade de vida, mortalidade e morbidade

Pacientes com IC e maior pico de VO₂ têm maior índice de sobrevida, portanto pode-se hipotetizar que melhorando este parâmetro é provável que a sobrevida e as hospitalizações melhorem. Alterações promovidas pelo exercício no sistema nervoso autônomo como diminuição do tônus simpático e aumento da ação vagal, podem refletir melhora na sobrevida e hospitalizações destes pacientes. O treinamento físico pode ainda levar alterações nos músculos esqueléticos aumentando as enzimas aeróbicas, melhorando a função mitocondrial, e aumentando o montante de fibras tipo I. Tais mudanças são potenciais para a melhora da QV e redução das hospitalizações dos pacientes com IC. Devem ser considerados ainda os efeitos na vasculatura que incluem melhora do fluxo sanguíneo coronariano, que pode resultar em redução de isquemia miocárdica e infarto agudo do miocárdio. Todas essas considerações são potenciais fatores para a melhora da QV, da morbidade, número de hospitalizações e mortalidade dos pacientes com IC.

Quanto à morbidade e mortalidade, uma meta análise de estudos abordando insuficiência cardíaca e treinamento com exercícios -ExTraMATCH- (PIEPOLI, DAVOS et al., 2004), na qual foram incluídos ensaios clínicos controlados com treinamento de exercício por pelo menos 8 semanas e avaliada a sobrevida dos pacientes por pelo menos 3 meses. O estudo somou 801 pacientes (395 receberam treinamento com exercício e 406 foram controles) que receberam seguimento médio de 705 dias. Houve 88 (22%) mortes no grupo experimental e 105 (26%) no grupo controle. Treinamento com exercício reduziu significativamente a mortalidade (RR 0,65; IC de 95%, 0,46 a 0,92; p= 0,015). A admissão hospitalar também foi reduzida (RR 0,72%; IC de 0,56 a 0,93;p= 0,011).

2.4.5 Exercício e mecanismos possíveis que podem melhorar o desfecho clínico

O estudo de Myers et al (MYERS, GULLESTAD et al., 2000) relatou que o pico de VO₂ melhorado com exercício regular é associado com melhor prognóstico na IC. É possível que a melhora da função do ventrículo esquerdo (transporte central) e da musculatura esquelética (utilização periférica) possam ser responsáveis pela melhora do prognóstico em pacientes com IC, e que mudanças no VO₂ pico seja um marcador deste efeito. É também possível que um aumento no pico de VO₂ não esteja relacionado com o prognóstico da doença ou que o exercício melhora o prognóstico na ausência de qualquer mudança de pico de VO₂. O exercício pode favorecer o melhor prognóstico – morbidade e mortalidade - por mecanismos diferentes, independentes das mudanças do pico de VO₂. Estes mecanismos incluem mudanças na função autonômica, no perfil inflamatório ou na ativação neuroendócrina.

A hiperatividade do sistema nervoso simpático e a parassimpática deprimida são típicas de pacientes com IC, sendo este desbalanço associado com morte súbita. Roveda et al (ROVEDA, MIDDLEKAUFF et al., 2003) relataram a diminuição da atividade simpática em pacientes submetidos a 180 minutos/semana de treinamento físico através da avaliação direta da atividade simpática do nervo peroneo por microneurografia. A atividade simpática foi reduzida em 22% de forma que não houve diferença da atividade do nervo quando comparado estes pacientes com controles saudáveis e pacientes treinados.

Os efeitos deletérios das citocinas inflamatórias na progressão da IC têm sido crescentemente estudados. Com maior ênfase, somente nos últimos cinco anos estudos relacionados com o exercício começaram a mostrar que o treinamento pode melhorar os efeitos nocivos das citocinas. Concentrações plasmáticas e muscular de FNT- α , interleucina -6 e interleucina 1 β diminuíram 37%,42%,48% respectivamente em pacientes com IC submetidos a exercícios regulares (GIELEN, ADAMS et al., 2003; LEMAITRE, HARRIS et al., 2004). Além disso, tem sido valorizada a proteína C reativa (PCR) que é uma proteína de fase aguda e marcador padrão-ouro para inflamação. Sua medida é um indicador útil para lesão imune tecidual, aterosclerose e é um preditor independente de mortalidade cardiovascular em pacientes com IC

descompensada (BASAR, SAATCI YASAR et al., ; VILLACORTA, 2007). Desta forma a atividade física pode atenuar o processo catabólico associado com a progressão da IC e níveis de citocinas, porém há necessidade de estudos que determinem em que extensão o catabolismo muscular ou caquexia podem ser revertidos.

Em pacientes com IC ocorre aumento de aldosterona, angiotensina II, vasopressina, peptídeo natriurético, pela hiperativação do sistema neuroendócrino sendo a diminuição da ação destes hormônios alvo de novas terapias medicamentosas. Estudo demonstrou que pacientes com IC submetidos a 16 semanas de exercícios físicos evoluíram com melhora dos níveis hormonais com melhora do perfil neuroendócrino de repouso (BRAITH, WELSCH et al., 1999).

Portanto, mudanças positivas na modulação autonômica, perfil inflamatório e neuroendócrino são mecanismos que independentemente de alterações no VO₂ melhoram o desfecho clínico na IC.

2.5 EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TESTÍCULOS

2.5.1 Hormônios hipotalâmicos

O hipotálamo é conectado a glândula pituitária pelo sistema porta vascular e neural. O sistema porta vascular é o maior sistema em que o cérebro controla a função da pituitária anterior, permitindo a troca (liberação e chegada) de hormônios entre estas estruturas. O fluxo reverso através da circulação portal hipofisária permite que hormônios pituitários alcancem o cérebro de forma mais direta que circulação sistêmica (OLIVER, MICAL et al., 1977). A área pré-óptica e região basal medial do hipotálamo contêm importantes centros de controle de secreção de gonadotrofina. Neurônios peptidérgicos nesta região secretam hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), também chamado hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH), de forma pulsátil. Neurônios de outras regiões do cérebro terminam nesta área e influenciam a frequência e amplitude dos pulsos secretórios

de GnRH através de mecanismos relacionados a catecolamina, dopamina e endorfina.

GnRH é um decapeptídeo que é amplamente distribuído no sistema nervoso central (SNC) e outros tecidos. Em sítios diferentes da glândula pituitária, sua ação não é bem definida.

2.5.2 Hormônios hipofisários

Os hormônios primários da hipófise ou pituitária são o hormônio luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) que regulam a função testicular. Estes são secretados por células basofílicas na pituitária. Assim como o hormônio estimulador da tireóide (TSH) e gonadotrofina coriônica humana (HCG), o LH e FSH são glicoproteínas compostas por duas cadeias de polipeptídeos designadas α e β . Ambas as subunidades são requeridas para a atividade biológica completa, sendo as subunidades α idênticas e características particulares das subunidades β determinantes de aspectos imunológicos e funcionais de cada hormônio.

2.5.3 Mecanismo de ação do hormônio liberador de gonadotrofina e gonadotrofinas

GnRH interage com receptores da superfície celular de alta afinidade acoplados a proteína G na membrana plasmática de células gonadotróficas da pituitária. A administração aguda de GnRH estimula a liberação tanto de LH como de FSH através de mecanismo envolvendo o cálcio ou fosfoinositídeos como segundo mensageiros (HAWES E CONN, 1993). Além disso, atua em longo prazo aumentando a síntese de gonadotrofina. O montante de LH e FSH liberados em resposta ao GnRH depende da idade e estado hormonal. GnRH parece não ter efeito direto nas células de Leydig em humanos (RAJFER, SIKKA et al., 1987). O receptor de LH na membrana plasmática das células de Leydig é um membro da superfamília da proteína G (DUFAU, 1998). A ligação do LH ao receptor ativa a transdução de sinal pelo sistema adenilato monofosfato adenosina ciclase (AMPC) e fosfolipase

trifosfato 1,4,5 inositol-c. No testículo a ativação do receptor é acoplada primariamente a proteína Gs , levando a estimulação de adenilato ciclase e formação de AMPc, que ligada a subunidade reguladora da proteína quinase promove através de etapas não identificadas, estímulo para síntese de enzimas de biossíntese de testosterona (PAYNE E YOUNGBLOOD, 1995).O sinal é finalizado por endocitose e degradação do complexo receptor-LH (LAPOLT, JIA et al., 1991).

Nos testículos saudáveis e em cultura de células de Leydig, o número de receptores diminuem após administração de LH ou HCG (LAPOLT, JIA et al., 1991). Além disso, ocorre uma diminuição da responsividade a subsequente estimulação de LH, caracterizando uma dessensibilização dos receptores. Qualquer que seja o mecanismo envolvido, a diminuição da resposta da célula de Leydig ao LH após administração deste, é um componente crítico da regulação da produção de testosterona.

O sítio primário da ação do FSH ocorre na membrana plasmática das células de Sertoli, onde o hormônio se liga ao receptor de FSH o qual também é um membro da família da proteína G (WAHLSTROM, HUHTANIEMI et al., 1983). O segundo mensageiro é o AMPc, que é ligado a ativação da proteína quinase e estimulação da síntese de proteínas como proteína ligadora de androgênio e aromatase que converte testosterona em estradiol (MEANS, FAKUNDING et al., 1976).

FSH induz a maturação das células de Leydig, possivelmente pela liberação parácrina de fatores pelas células de Sertoli durante o desenvolvimento, portanto atua de forma indireta na biossíntese de andrógenos (LEVALLE, ZYLBERSZTEIN et al., 1998), contudo não tem um papel maior no controle da função da célula de Leydig em adultos (YOUNG, COUZINET et al., 2000). Ademais, como o LH e outros hormônios peptídeos, o FSH regula o número de seus receptores, mas o significado fisiológico deste fenômeno não é claro.

2.5.4 Hipotestosteronemia: aspectos gerais

A hipotestosteronemia pode estar associada à andropausa, que é também conhecida como hipogonadismo tardio ou hipogonadismo em homens idosos, e

ocorre devido alterações na função testicular ou eixo hipotálamo-hipofisária (BHASIN, CUNNINGHAM et al., 2006). Há uma redução do hormônio testosterona, produzido pelas células de Leydig e na secreção do GnRH pelo hipotálamo, o que leva a uma secreção inadequada de LH pela hipófise (BHASIN, CUNNINGHAM et al., 2006), sendo que o aumento deste último, não necessariamente representa o diagnóstico de hipogonadismo tardio, uma vez que alguns homens idosos apresentam níveis normais de LH na presença de hipogonadismo (MARTINS E COSTA, 2004). A deficiência de hormônio androgênico em homens mais velhos se faz de forma parcial em muitos casos, e apenas uma pequena fração claramente apresenta níveis abaixo do limite inferior em relação a jovens e homens saudáveis, o que torna difícil em muitas vezes o diagnóstico de hipogonadismo (BHASIN, CUNNINGHAM et al., 2006). Portanto, uma denominação mais seria: “insuficiência androgênica parcial do homem idoso”. Este é um quadro clínico resultante do declínio progressivo da produção androgênica encontrada em pelo menos 20% dos homens com idade entre 60 a 70 anos, mas que pode iniciar a partir dos 50 anos (NILSSON, MOLLER et al., 1995).

O ritmo de declínio regular da produção de testosterona determina o nível, correspondente a 65% ao de adultos jovens, em homens aos 75 anos (VERMEULEN, 2000) sendo que 25% destes idosos apresentam testosterona biodisponível (TBio) em níveis abaixo do normal. Admite-se que o declínio da produção de testosterona seja próprio da idade, sendo este fator codeterminante do quadro clínico, uma vez que a terapia de reposição hormonal tem mostrado efeitos positivos em mais de 30% dos idosos sintomáticos.

A testosterona sérica circula em quase sua totalidade ligada às proteínas carreadoras, principalmente à SHBG e albumina (HAMMOND, UNDERHILL et al., 1987). No homem adulto normal cerca de 2% da testosterona apresenta-se na forma livre (não ligada), 44% ligada a SHBG, 54% é ligada a albumina e outras proteínas (DUNN, NISULA et al., 1981). A fração de testosterona carregada pela globulina ligadora aos hormônios sexuais (SHBG) é proporcional aos níveis deste no plasma, sendo a afinidade da SHBG pela testosterona 1000 vezes maior em relação a albumina, contudo a concentração de albumina é muito maior tornando a capacidade de ligação similar entre estas proteínas. Além disso, a testosterona ligada as proteínas podem se dissociar no leito capilar tornando a fração ativa de testosterona ainda maior (PARDRIDGE, 1986). De fato, quase a totalidade da

testosterona ligada a albumina torna-se disponível para captação e utilização dos tecidos, portanto a testosterona biodisponível (testosterona livre + testosterona ligada a albumina) no homem corresponde a cerca da metade do total da testosterona circulante (PARDRIDGE, 1986; MATSUMOTO E BREMNER, 2004).

A partir dos 40 anos, inicia-se a cada ano uma redução dos níveis circulantes de 1,2% e de 1% de testosterona livre (TL) e ligada a albumina respectivamente e 1,2% de aumento da SHBG, que é a proteína carregadora que se liga a cerca de 50% da testosterona circulante (GRAY, FELDMAN et al., 1991; GOOREN, 1996). A testosterona total (TT) permanece estável até próximo os 55 anos, e diminui a partir daí cerca de 0,4% a 0,85% por ano (GRAY, FELDMAN et al., 1991; VERMEULEN, KAUFMAN et al., 1996). A TL decresce 50 a 60% entre 25 e 75 anos, o que resulta em redução da TBio em mais de 25% dos homens com 75 anos. A redução da TT e TL é dependente da idade sendo que 20% dos homens apresentam redução dos 60 a 80 anos, e mais de 40% acima dos 80 anos (VERMEULEN, KAUFMAN et al., 1996). Há, contudo, controvérsias do declínio da TT em homens saudáveis, por outro lado há unanimidade quanto aos declínios de TBio (VERMEULEN, 1991; 2000). O declínio mais acentuado da TL atribui-se ao aumento dependente da idade de SHBG (FELDMAN, LONGCOPE et al., 2002; MULLER, DEN TONKELAAR et al., 2003). Há que se considerar ainda a grande variabilidade individual nos níveis circulantes de TT e TL entre homens idosos, os quais variam de subnormais a limiares máximos da normalidade dos encontrados em adultos jovens, ainda que a proporção de homens com TL subnormais aumente com a idade.

O hipotireoidismo e o hipertireoidismo promovem diminuição e aumento da SHBG respectivamente, possivelmente por mudanças induzidas na formação de estrógenos. Em um homem normal, alterações nos níveis de SHBG têm pouco efeito na fisiologia dos andrógenos, uma vez que um aumento nos níveis de SHBG é seguido por um temporário decréscimo na testosterona plasmática livre, aumento da secreção do LH e aumento da síntese de testosterona até que os níveis normais de hormônio livre seja reestabelecido. Portanto no estado de equilíbrio, ambos os aumentos e decréscimos da SHBG são compatíveis com taxas normais de síntese e degradação de andrógenos e concentrações normais de testosterona livre no plasma. Por outro lado, mudanças nos níveis da SHBG têm consequências quando os níveis de hormônio livre não são regulados. Tal circunstância pode ocorrer quando uma desordem no eixo hipotálamo hipófise testículos se estabelece e a

habilidade em regular os níveis de hormônio livre tornam-se limitadas e a terapia de reposição hormonal pode ser considerada neste contexto.

2.5.5 Insuficiência cardíaca e hipotestosteronemia

A hipotestosteronemia tem sido descrita em pacientes com IC (ANKER, CHUA et al., 1997; MORIYAMA, YASUE et al., 2000; KONTOLEON, ANASTASIOU-NANA et al., 2003). Pela hipótese muscular, que é baseada na alteração neuro-hormonal e no balanço alterado entre catabolismo e anabolismo em favor do catabolismo, a doença pode progredir de um estado catabólico controlado para uma caquexia cardíaca, a qual é definida como perda não intencional de massa magra superior a 6 kg em seis meses (COATS, CLARK et al., 1994; PIEPOLI, CLARK et al., 1996; PONIKOWSKI, CHUA et al., 2001; PIEPOLI, KACZMAREK et al., 2006). A deficiência do hormônio testosterona cuja ação é anabólica, pode ser parte contribuinte deste processo.

A prevalência de baixos níveis séricos de testosterona foi descrita em estudos coorte com pacientes com IC, e foi considerado um marcador de pior prognóstico independente dos preditores de riscos convencionais e da causa da doença (JANKOWSKA, BIEL et al., 2006; JANKOWSKA, FILIPPATOS et al., 2009; GUDER, FRANTZ et al., 2010). A prevalência da hipotestosteronemia é relatada na literatura em estudos transversais variando entre 25 e 30%. Estão descritas altas taxas de mortalidade e morbidade associadas a baixos níveis de andrógenos, mesmo na ausência de caquexia (KONTOLEON, ANASTASIOU-NANA et al., 2003; MALKIN, PUGH et al., 2006; CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009). Os achados sugerem que a hipotestosteronemia possa ser um fenômeno generalizado no curso da IC e fator contribuinte para o desbalanço entre catabolismo e anabolismo.

2.6 FUNÇÃO ERÉTIL E ENDOTÉLIAL

2.6.1 Aspectos da função erétil, endotelial e testosterona na insuficiência cardíaca

A disfunção erétil também é um problema comum e crescente. É definida como a incapacidade em atingir ou manter a ereção peniana com suficiente qualidade para permitir o ato e a satisfação sexual (NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993). A prevalência da doença é de 67% em indivíduos com mais de 65 anos (CHEW, BREMNER et al., 2009) e de 84% na população de portadores de IC compensada (NYHA; classes I-III) com idade média de 59 anos (SCHWARZ, RASTOGI et al., 2006).

A função erétil envolve um complexo mecanismo fisiológico neurovascular que depende do sistema nervoso central, periférico, endotélio vascular, fatores hormonais e estruturais cuja alteração em um dos mecanismos contribui para a disfunção erétil (Der) (SIROKY; AZADZOI, 2003). Apesar de a etiologia ser multifatorial tem sido atribuído e estudado com mais ênfase a DEr associado a disfunção endotelial (DE), e de fato tem sido descrito que a disfunção vascular peniana sinaliza DE em outros leitos vasculares e pode ser um indicador sensível para doença cardiovascular (BEHRENDT; GANZ, 2002)

O endotélio vascular é um grande órgão parácrino que secreta numerosos fatores regulando o tônus vascular, células de crescimento, interações de leucócitos e plaquetas e trombogenicidade. Ele é sensível e responde a uma série de estímulos internos e externos através de receptores de membrana celular e mecanismos de transdução de sinais, promovendo a síntese e liberação de substâncias reguladoras. A resposta dos vasos sanguíneos no controle do tônus, fluxo e distribuição sanguínea frente a um estímulo químico ou físico no seu lúmen, confere a habilidade de se auto regularem. O comprometimento desta capacidade caracteriza a DE que é um fator importante envolvido na patogênese da aterosclerose, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca (UNGVARI, KALEY et al., 2010) e DEr (KIRBY, JACKSON et al., 2005). A função endotelial pode ser avaliada de forma não invasiva pela mensuração da dilatação mediada pelo fluxo (DMF) determinada através da

ultrassonografia da artéria braquial. E se relaciona com a função endotelial coronariana sendo preditor de eventos cardíacos futuros (CELERMAJER, SORENSEN et al., 1994; ANDERSON, UEHATA et al., 1995; SCHACHINGER, BRITTEN et al., 2000).

Há um intenso debate sobre o papel da testosterona na função cardiovascular e no contexto da doença cardiovascular. Altas doses de testosterona tem sido associadas a morte súbita cardíaca e doenças hepáticas (BAGATELL E BREMNER, 1996), ao passo que baixos níveis de testosterona são associados a progressão da aterosclerose, produção de citocinas inflamatórias, aumento da espessura da parede arterial, aumento dos níveis glicêmicos, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (HAK, WITTEMAN et al., 2002; MILLER, TINDALL et al., 2004; FRANCOMANO, BRUZZICHES et al., 2010), DE (MAKINEN, PERHEENTUPA et al., 2011) e DEr (Morales, Heaton et al., 2000), processo que pode ser revertido pela reposição do hormônio, indicando seu efeito protetor contra aterosclerose (NETTLESHIP, JONES et al., 2009)

Achados sugerem que a hipotestosteronemia possa ser um fenômeno comum no curso da IC, contribuindo para o processo catabólico que se instala (PIEPOLI, KACZMAREK et al., 2006) associado a possível comprometimento na função endotelial (AKISHITA, HASHIMOTO et al., 2007; FORESTA, ZUCCARELLO et al., 2008), erétil (YAMAMOTO, SASAKI et al., 2004) e piora clínica da doença cardiovascular (MARIJIC, LI et al., 2001). A testosterona atua através de receptores androgênicos distribuídos no tecido endotelial vascular e promove efeito de relaxamento dos vasos, incluindo as coronárias, mesentéricas, ilíacas, renais e artérias femorais. O efeito de relaxamento vascular envolve mecanismos independentes do endotélio como ações de abertura dos canais de potássio e efeitos antagonistas do cálcio (MURPHY E KHALIL, 1999; DEENADAYALU, WHITE et al., 2001; ENGLISH, JONES et al., 2002). Por outro lado, a testosterona também modula a liberação de óxido nítrico e conseqüentemente influencia a função endotelial (MILLER E MULVAGH, 2007)– endotélio dependente. Adicionalmente, baixos níveis de testosterona tem sido associados a diminuição do relaxamento muscular induzido pelo óxido nítrico, aumento da apoptose de célula muscular lisa, fibrose anormal em túnica albugínea, desordens no estímulo neural, integridade e funcionalidade endotelial (TRAISH, GOLDSTEIN et al., 2007), aspectos envolvidos na patogênese da função erétil. Contudo, a maior parte dos estudos foi conduzida

utilizando-se sistemas de culturas de células endoteliais em modelos animais, sendo escassas informações do impacto direto da testosterona na função endotelial, principalmente em população de portadores de IC.

2.7 TERAPIA DE SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA

2.7.1 Efeitos da suplementação de testosterona na insuficiência cardíaca

2.7.1.1 Efeito cardiovascular central

Ensaio clínico controlado (MALKIN, PUGH et al., 2006; CHUNG, KELLEHER et al., 2007; CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009) verificaram que a TST não promoveu mudanças ecocardiográficas de significado clínico relevante em pacientes com IC, hipogonádicos e eugonádicos. Nesses estudos, a TST em níveis fisiológicos parece não afetar a estrutura e função cardíaca, porém não houve uma avaliação desta intervenção de forma sinérgica ao exercício. Por outro lado, o abuso do uso de andrógenos anabólicos visto comumente entre atletas, provoca piora da função cardíaca como disfunção diastólica em decorrência do aumento da massa ventricular esquerda e hipertrofia miocárdica (Urhausen, Albers et al., 2004).

2.7.1.2 Efeitos hemodinâmicos

A hiperativação do sistema nervoso simpático e depressão do sistema nervoso parassimpático provocam vasoconstrição no paciente com IC. Esta adaptação fisiológica em resposta à disfunção cardíaca contribui para a intolerância ao esforço físico. A TST funciona como agente vasodilatador agudo e possui efeito dose-resposta, no leito vascular das coronárias, mesentéricas, pulmonares e subcutâneo (JONES, HUGH JONES et al., 2004; ROWELL, HALL et al., 2009), estando associada à melhora da função endotelial (TRAISH, SAAD et al., 2009). A

TST em pacientes com DAC proporciona melhora do limiar de isquemia ao promover aumento do fluxo sanguíneo coronariano (ENGLISH, STEEDS et al., 2000), principalmente entre aqueles com menores níveis de testosterona (MALKIN, PUGH, MORRIS et al., 2004). Este efeito é relevante ao considerar que a DAC é etiologia muito comum para a IC. Outro estudo verificou que pacientes submetidos a TST, e comparados ao grupo placebo, apresentaram redução da resistência vascular sistêmica e aumento do débito cardíaco (PUGH, JONES et al., 2003). Neste contexto os maiores beneficiados foram não exclusivamente os pacientes hipogonádicos, mas também os pacientes eugonádicos com menores níveis de testosterona sérica (níveis iniciais abaixo da média). Adicionalmente, pacientes que realizaram a TST por 12 meses evoluíram com manutenção do controle da pressão arterial e função do ventrículo esquerdo, ao passo que estes parâmetros deterioraram no grupo placebo (MALKIN, PUGH et al., 2006).

Efeitos positivos hemodinâmicos da TST em pacientes com IC são relatados, e não constam efeitos adversos como eventos tromboembólicos nos referidos estudos. Talvez pelo fato do cuidado de excluir dos estudos aqueles com níveis de hematócrito elevados, ou pela característica de serem estudos de curto prazo e não permitir avaliar os efeitos adversos ao longo do tempo. Em adição, os estudos não avaliaram os efeitos hemodinâmicos da TST associados ao exercício físico, denotando a relevância de estudos futuros nesta esfera.

2.7.1.3 Resistência a insulina

A resistência a insulina é uma condição comumente encontrada em pacientes com IC. Seu mecanismo não é totalmente claro, porém acredita-se que esteja relacionada à deficiência do número de receptores GLUT 4 nas células da musculatura esquelética e da sinalização pós receptores (DOEBNER W, 2010), sendo considerado um marcador de pior prognóstico. A terapia medicamentosa convencional e a prática de exercícios diminuem a intolerância à glicose. Dois estudos (MALKIN, JONES et al., 2007; CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009) relataram melhora da resistência a insulina em pacientes com IC e submetidos a TST, contudo estes estudos não avaliaram este efeito associado a programa de

reabilitação com exercício. Pode-se supor que a melhora da resistência à insulina seria maior ou no mínimo semelhante ao efeito do exercício nestes pacientes.

2.7.1.4 Capacidade funcional

A intolerância ao esforço e fadiga são as principais manifestações na IC, sendo que muitas vezes a magnitude destas manifestações não reflete o nível de disfunção cardíaca. Na musculatura esquelética ocorrem alterações como piora da vasodilatação ao exercício, predomínio do metabolismo anaeróbico e depleção dos fosfatos de alta energia, colaborando para surgimento de fadiga e intolerância ao esforço. Associado as alterações músculo esqueléticas, ocorre desbalanço entre ventilação e consumo de oxigênio estimulado pela má adaptação da percepção neuromuscular (ergorreflexo), que resulta em hiperventilação e dispneia (PIEPOLI, KACZMAREK et al., 2006). . A melhora da força muscular e desempenho físico associado à TST em pacientes com IC têm sido demonstrados nos poucos estudos realizados (PUGH, JONES et al., 2004; MALKIN, PUGH et al., 2006; CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009). No primeiro estudo realizado ocorreu a suplementação intramuscular de testosterona por três meses (PUGH, JONES et al., 2004). Posteriormente outro estudo (MALKIN, PUGH et al., 2006) com seguimento por um ano realizou administração transdérmica de testosterona. Ambos os estudos, controlados e randomizados, foram concordantes em achados compatíveis com a melhora da força muscular e desempenho físico. No estudo de seguimento de um ano notou-se ainda melhora da classe funcional (NYHA) em 35% dos pacientes tratados e 8% nos não tratados com testosterona. Em concordância com os estudos anteriores, Caminiti et. al avaliaram em estudo controlado por 3 meses os efeitos da suplementação de testosterona de depósito (undecanoato de testosterona) intramuscular em setenta pacientes. Neste estudo verificaram que os pacientes tratados com testosterona apresentaram melhora da força e potência muscular, redução do índice de fadiga, melhora do desempenho medido pelo pico de VO₂ e distância alcançada no T₆'.

Os ensaios clínicos desenvolvidos foram concordantes em seus desfechos, e interessante avaliaram populações de homens tanto hipogonádicos como

eugonádicos. Contudo não é referido se os pacientes avaliados foram submetidos a programa de reabilitação com exercício. Desta forma, não é possível concluir se os resultados dos desfechos encontrados poderiam ser potencializados pelo exercício.

2.7.1.5 Efeito neuro-hormonal e neuromuscular

A ativação do ergorreflexo é provocada por acúmulo de metabólitos nos músculos esqueléticos durante a atividade física, que leva a estímulos que aumentam de forma exagerada a ação dos sistemas ventilatórios, hemodinâmicos e sistema nervoso simpático no esforço (SCOTT, WENSEL et al., 2002). Tem sido relatado que pacientes com IC apresentam aumento da ativação do ergorreflexo comparado a sujeitos normais, associado a evidências de hiperventilação pronunciada e piora dos sintomas (PONIKOWSKI, CHUA et al., 2001; PIEPOLI, DAVOS et al., 2004), sugerindo que a ativação do ergorreflexo está relacionado a dispneia e intolerância ao esforço. O estudo de Caminiti et. al (CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009) examinou a relação entre consumo de oxigênio e ventilação, sendo constatado que os pacientes que receberam testosterona apresentaram redução significativa do gradiente de VE/VCO₂ slope, que implica em efeito benéfico na eficiência ventilatória, com contribuição para melhora da tolerância ao esforço. Este achado sugere que a testosterona atenua a ativação do ergorreflexo em pacientes com IC.

Adicionalmente, Caminiti et. al exploraram os efeitos da testosterona na sensibilidade do barorreceptor arterial mediada pelo nervo vago. A IC é caracterizada pela ativação simpática e depressão da resposta dos barorreceptores, o que implica em pior prognóstico (LA ROVERE, PINNA et al., 2009). O estudo mostrou melhora da sensibilidade do barorreflexo em pacientes tratados com testosterona, porém não é claro o mecanismo de ação envolvido neste efeito. O estudo realizado não avaliou o efeito do exercício neste contexto.

Apesar dos efeitos positivos encontrados nos estudos citados há uma escassez de ensaios clínicos em humanos com IC, que abordem os efeitos da TST nos sistemas neuro-hormonal e neuromuscular.

2.7.1.6 Inflamação

A IC leva a um estado de inflamação subclínico determinado por elevação de citocinas como fator de necrose tumoral- α , interleucina-6, interleucina-1. A ação das interleucinas inflamatórias leva a depressão do eixo HHT, e um estado de hipotestosteronemia pode se instalar e ser um marcador de pior prognóstico na evolução da doença. Há estudos em humanos discordantes quanto ao efeito positivo da reposição da testosterona na melhora do perfil circulante de citocinas inflamatórias. O estudo realizado por Pugh et al. (PUGH, JONES et al., 2005) verificou que a TST não tem efeito na melhora dos níveis de FNT- α em pacientes com IC. Por outro lado, Malkin et al relataram, entre homens hipogonádicos que receberam TST, redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e interleucina-1) e aumento de citocinas de ação anti-inflamatória (interleucina-10). Estudos dos níveis da PCR ultra-sensível em pacientes com IC submetidos a TST e exercício não é descrito na literatura. Os benefícios clínicos da ação da testosterona em homens com IC, mediados pela melhora dos níveis de citocinas pró e antiinflamatórias necessitam de estudos adicionais.

2.7.1.7 Considerações

Um aspecto interessante, é que todos os estudos se restringem a avaliação de suplementação de testosterona em homens, porém deve-se considerar que o declínio dos níveis deste hormônio, também ocorre com o envelhecimento entre as mulheres (PAN, 2007), sendo, portanto, um campo de estudo a ser explorado. Neste contexto, pode-se citar alguns estudos recentes (PIEPOLI, CLARK et al., 1996; MILLER, BILLER et al., 2006; MILLER, BILLER et al., 2007) que verificaram aumento de massa muscular e diminuição de fatores de riscos cardiovasculares em mulheres com TST. Porém nenhum avaliou os efeitos da reposição de testosterona em mulheres idosas após menopausa.

As evidências atuais para a TST são limitadas a estudos que abordaram cerca de 150 pacientes (MALKIN, CHANNER et al., 2010), e os dados são encorajadores neste sentido. Contudo a TST tanto em homens e principalmente em mulheres necessita de estudos adicionais que corroborem seu potencial benefício associado ou não ao exercício, tanto nos aspectos fisiológicos como na avaliação de desfechos clínicos.

2.7.2 Mecanismo e ação da testosterona no músculo esquelético

Os mecanismos pelo qual a testosterona leva a efeitos anabólicos no músculo esquelético não são completamente conhecidos. Contudo, atribui-se aos seus efeitos a indução de hipertrofia de fibras musculares tipo I e tipo II, sendo as primeiras mais sensíveis à ação da testosterona (HARTGENS, KUIPERS et al., 1996; SINHA-HIKIM, ARTAZA et al., 2002), e seu efeito provável envolve modificações de muitos reguladores do crescimento muscular (STORER, MAGLIANO et al., 2003). Estudos são concordantes que a testosterona estimula diretamente o RNA mensageiro de fator de crescimento I insulin-like (IGF-1) e inibe suas respectivas proteínas ligadoras (WOLFE, FERRANDO et al., 2000; FERRANDO, SHEFFIELD-MOORE et al., 2002). Isto sugere que o mecanismo de ação da testosterona no músculo esquelético é complexo e mediado por diversos sinalizadores celulares e moleculares (KADI, 2008). Os mecanismos de ação da testosterona no metabolismo energético do músculo, no fluxo sanguíneo, na função mitocondrial são ainda pouco entendidos e merecem mais investigações.

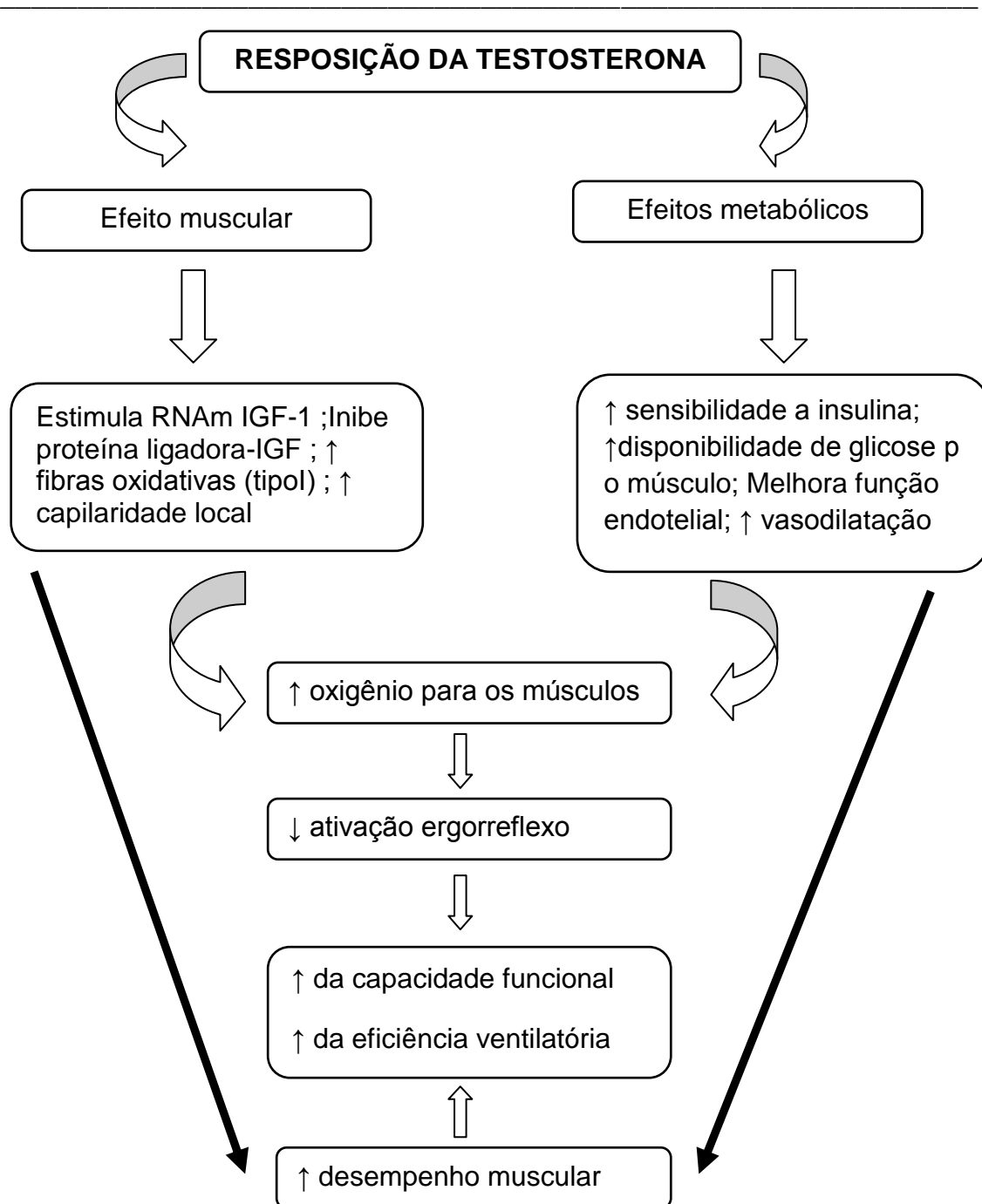
Intervenções objetivando reverter as alterações musculares periféricas, como o exercício físico, têm demonstrado provocar melhorias estruturais e funcionais nas fibras musculares e conseqüentemente na hiperatividade do ergorreflexo e as respostas ventilatórias frente ao exercício no paciente com IC. A suplementação de testosterona tem efeito semelhante ao exercício nas fibras musculares e pode contribuir ainda, para a melhora dos níveis de hematócrito (PINA, APSTEIN et al., 2003; MALKIN, PUGH et al., 2006; CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009) e aumentar a disponibilidade de oxigênio a fibra muscular e diminuir assim a ativação do ergorreflexo (Figura.1).

2.7.3 Evolução farmacológica

2.7.3.1 Contexto

Terapias de reposições com formulações de testosterona têm sido aplicadas por mais de seis décadas em homens hipogonádicos, porém o interesse no desenvolvimento de novas formulações tem sido modesto em virtude do pequeno número de homens com hipogonadismo. Implantes subcutâneos foram desenvolvidos na década de 1940; enantato e cipionato (ésteres) de testosterona intramuscular foram desenvolvidos na década de 1950; undecanoato de testosterona oral foi desenvolvido na década de 1970; e adesivo transdérmico na década de 1990. Contudo, muitas destas formulações apresentavam uma farmacocinética desfavorável, o que resultava em níveis sub e supra fisiológicos e conseqüentes flutuações dos níveis de testosterona. Os adesivos transdérmicos apresentam uma farmacocinética melhor, porém causam irritações cutâneas freqüentes (MEIKLE, MAZER et al., 1992). A melhora da formulação da testosterona em gel, com aplicação diária, permitiu uma boa estabilidade dos níveis séricos (SWERDLOFF, WANG et al., 2000). Contudo, preparações de testosterona de ação prolongada podem ser uma boa alternativa terapêutica em relação à aplicação diária.

Figura 1 - Terapia de reposição de testosterona: mecanismos potenciais dos efeitos no desempenho em pacientes com IC



Fonte: Mara, L.S (2013).

2.7.3.2 Undecanoato de testosterona

O princípio farmacológico ativo do undecanoato de testosterona (UT) é a testosterona. Após o UT entrar na circulação periférica este é hidrolisado em testosterona, a qual exerce sua ação androgênica (HORST, HOLTJE et al., 1976). Sua estrutura com 11 átomos de carbono e cinética de clivagem do ácido undecanóico permitem maiores intervalos de aplicação em relação aos outros ésteres de testosterona (enantato, cipionato e propionato de testosterona) e previne níveis supra e sub fisiológicos de testosterona.

Quanto à toxicidade cardíaca, um estudo (NAHRENDORF, FRANTZ et al., 2003) avaliou a influência do tratamento com UT no remodelamento ventricular esquerdo após infarto do miocárdio experimental em ratos masculinos, e não foi evidenciado toxicidade cardíaca da administração da testosterona comparado com placebo. Ao passo que houve tendência na melhora de desfechos hemodinâmicos como: diminuição da pressão ventricular final diastólica em animais tratados com UT.

Interessante estudo prospectivo controlado, avaliando 40 homens hipogonádicos, verificou desfechos da reposição de UT 1000 mg em três tomadas a cada 6 semanas, seguidas de tomadas a cada 9 semanas por 30 semanas, comparada à reposição com enantato de testosterona (ET) a cada 3 semanas (SCHUBERT, MINNEMANN et al., 2004). O estudo reportou que os níveis de testosterona sérica (medido antes da nova dose) apresentavam-se em níveis eugonadais naqueles que receberam UT, ao contrário do grupo com ET, denotando a estabilidade nos níveis fisiológicos com tratamento com UT. Este mesmo estudo estendeu-se por 30 meses, sendo que nesta fase os pacientes no grupo de UT passaram a receber UT 1000 mg a cada 12 semanas. Aqueles do grupo ET, passaram a receber UT após 30 semanas, na posologia de 1000 mg com intervalo de 8 semanas nas 2 doses iniciais seguido de UT 1000 mg a cada 12 semanas. Este regime terapêutico resultou em níveis séricos de testosterona estáveis em todos os pacientes. Os autores recomendam a reposição de UT com uma dose inicial de três x 1000 mg a cada seis semanas seguido de 1000mg a cada 12 semanas. Pacientes que realizam a transição da reposição de ET para UT, devem repor as duas doses iniciais com intervalo de oito semanas e seguir com UT 1000 mg a cada 12 semanas.

Existem diferentes terapias de reposição de ésteres de testosterona, sendo comum o emprego de ET a cada 2 a 3 semanas, a qual está associada com picos supra fisiológicos após a administração intramuscular e sub fisiológicos antes da nova injeção. Isto leva a ocorrência de modificações no humor ou instabilidade emocional. Outro aspecto relacionado a níveis supra fisiológicos, é a ocorrência de elevação dos níveis de hematócrito e favorecimento de eventos trombo embólicos. Trinta por cento de homens com mais de 70 anos que receberam ET a cada duas semanas apresentaram hematócrito acima de 52% (AMORY, WATTS et al., 2004). Em outro estudo 32 homens receberam ET 200 mg a cada 2 semanas , sendo que 14 pacientes (43,8%) apresentaram ao menos 1 ocorrência de níveis elevados de hematócrito (SOMMERE F, 2002).

Dados de seguimento de pacientes por um período de oito anos apontam que a terapia de reposição com UT intramuscular é considerada segura e efetiva e requer apenas quatro aplicações anuais para manter os níveis fisiológicos normais de testosterona sérica. O estudo de Muenster na Alemanha (ZITZMANN M, 2006) incluiu 14 pacientes, os quais receberam UT 1000mg intramuscular por 8,5 anos a cada 12 semanas. Neste estudo os níveis de PSA não excederam a faixa de normalidade, o tamanho da próstata permaneceu abaixo de 30 mg em todos os pacientes. Os níveis de hemoglobina e hematócrito aumentaram inicialmente, mas retornaram a normalidade durante todo o tratamento. A densidade mineral óssea melhorou em todos os pacientes nos dois anos iniciais e manteve-se estável após. Os níveis de colesterol total não se alteraram, o LDL colesterol reduziu e o HDL colesterol aumentou de forma discreta (ZITZMANN M, 2005).

A terapia de reposição hormonal com UT, no presente momento parece ser efetiva, segura e mais cômoda e aceitável pelos pacientes. Entretanto, enquanto os tradicionais ésteres de testosterona desenvolvidos há 50-60 anos são baratos e acessíveis, o uso de UT como terapia de reposição hormonal esbarra em fatores econômicos e na conseqüente inacessibilidade.

2.7.4 Tratamento com testosterona, efeitos indesejáveis

No momento, há muitas evidências de que a testosterona endógena não está relacionada ao aumento de mortalidade ou doença vascular, e que pelo contrário pode se tornar fator benéfico para um grande número de pacientes, incluindo aqueles com DAC (SHORES, MATSUMOTO et al., 2006; KHAW, DOWSETT et al., 2007; LAUGHLIN, BARRETT-CONNOR et al., 2008). Considerando o risco de câncer de próstata, a TST em longo prazo é um assunto que exige mais respostas, uma vez que não existem estudos prospectivos de longa duração. Por outro lado, na literatura há relatos que os baixos níveis de testosterona endógena, estão associados com cânceres de próstata mais agressivos. Interessantemente, dados de meta-análise e outros estudos relatam que altos níveis de testosterona endógena e a terapia de reposição hormonal não estão associados com o aumento de risco de carcinoma de próstata (RHODEN E MORGENTALER, 2006; RODDAM, ALLEN et al., 2008; MORGENTALER E SCHULMAN, 2009). Apesar dos achados destes estudos, é importante a investigação prévia de câncer de próstata e acompanhamento deste aspecto para todos aqueles pacientes que irão se submeter à TST (BHASIN, CUNNINGHAM et al., ; WANG, NIESCHLAG et al., 2009).

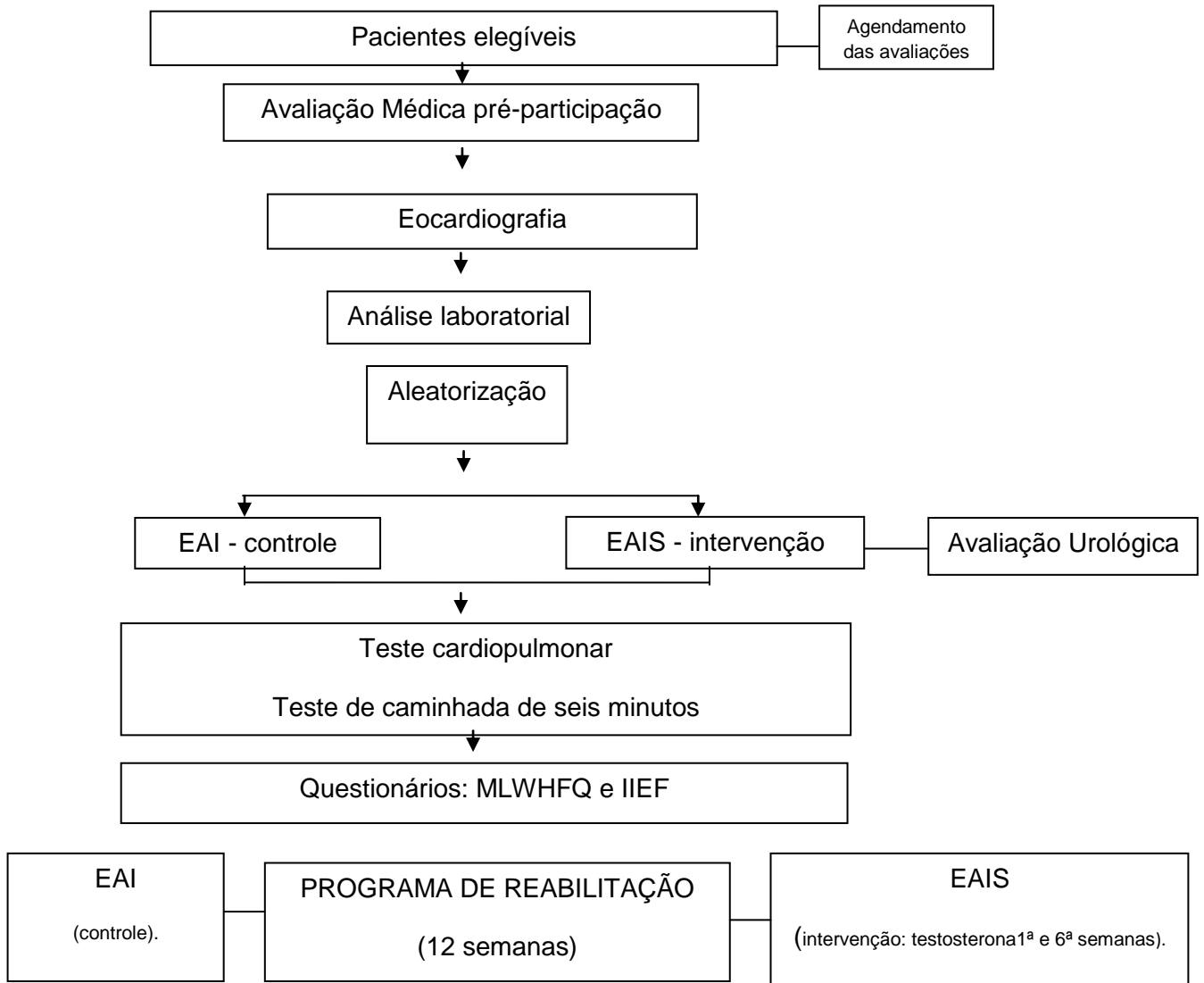
A fim de estabelecer a duração e benefícios de um tratamento seguro, estudos longitudinais devem ser desenvolvidos, assim como o impacto da terapia com exercícios e suplementação de testosterona devem ser explorados. Após uma minuciosa revisão sobre testosterona e IC, Malkin et al (MALKIN, CHANNER et al., 2010) concluem que no estágio em que as evidências se mostram, os clínicos devem optar por tratar com terapia de suplementação hormonal os pacientes masculinos com moderada a severa IC e baixos níveis de testosterona sérica, uma vez que estes apresentam sintomas significantes e alto risco de morte, ainda que sob terapêutica medicamentosa plena.

3 MÉTODO

3.1 DESCRIÇÃO DA PESQUISA

O estudo caracteriza-se como ensaio clínico randomizado controlado, com os pacientes sendo aleatoriamente distribuídos em dois grupos: exercício de alta intensidade (EAI) - grupo controle; e exercício de alta intensidade com suplementação hormonal (EAIS) - grupo intervenção. Os pacientes elegíveis foram submetidos a avaliação médica especializada (clínica geral e cardiológica), seguido da avaliação do ecocardiograma e análise laboratorial, observando-se os critérios para inclusão. Posteriormente, encaminhados para avaliação urológica especializada e uma vez considerados aptos foram aleatorizados em grupo EAI e EAIS. Subsequentemente, realizaram teste cardiopulmonar (TCP), teste de caminhada de seis minutos (T6') e responderam aos questionários Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) e Índice Internacional de Função Erétil (IIFE). Os pacientes exercitaram-se ao longo de 12 semanas sendo que os pacientes do grupo EAIS receberam UT 1000 mg intramuscular profundo, na primeira e sexta semanas do programa de exercícios. As avaliações foram repetidas ao fim da décima segunda semana do estudo (figura 2).

Figura 2 - Fluxograma 1 - Desenho e fluxo de avaliações do estudo



Fonte: Mara, L.S. (2013).

EAI: Exercício de alta intensidade; EAIS: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona.

3.1.1 População e amostra

O total de 360 pacientes procedentes dos serviços de cardiologia do setor público e privado do município de Florianópolis/SC-Brasil foram considerados elegíveis para recrutamento, 337 foram excluídos por não preencherem critérios de inclusão e/ou não concordarem em participar. Vinte e três foram recrutados pelo Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício, CEFID-Universidade do Estado de Santa Catarina. Os pacientes participaram do estudo, após avaliação criteriosa especializada clínica médica geral, cardiológica e urológica. Os mesmos consentiram com o estudo após esclarecimento e familiarização dos métodos e equipamentos a que seriam submetidos. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa CEP da instituição, 189/2010.

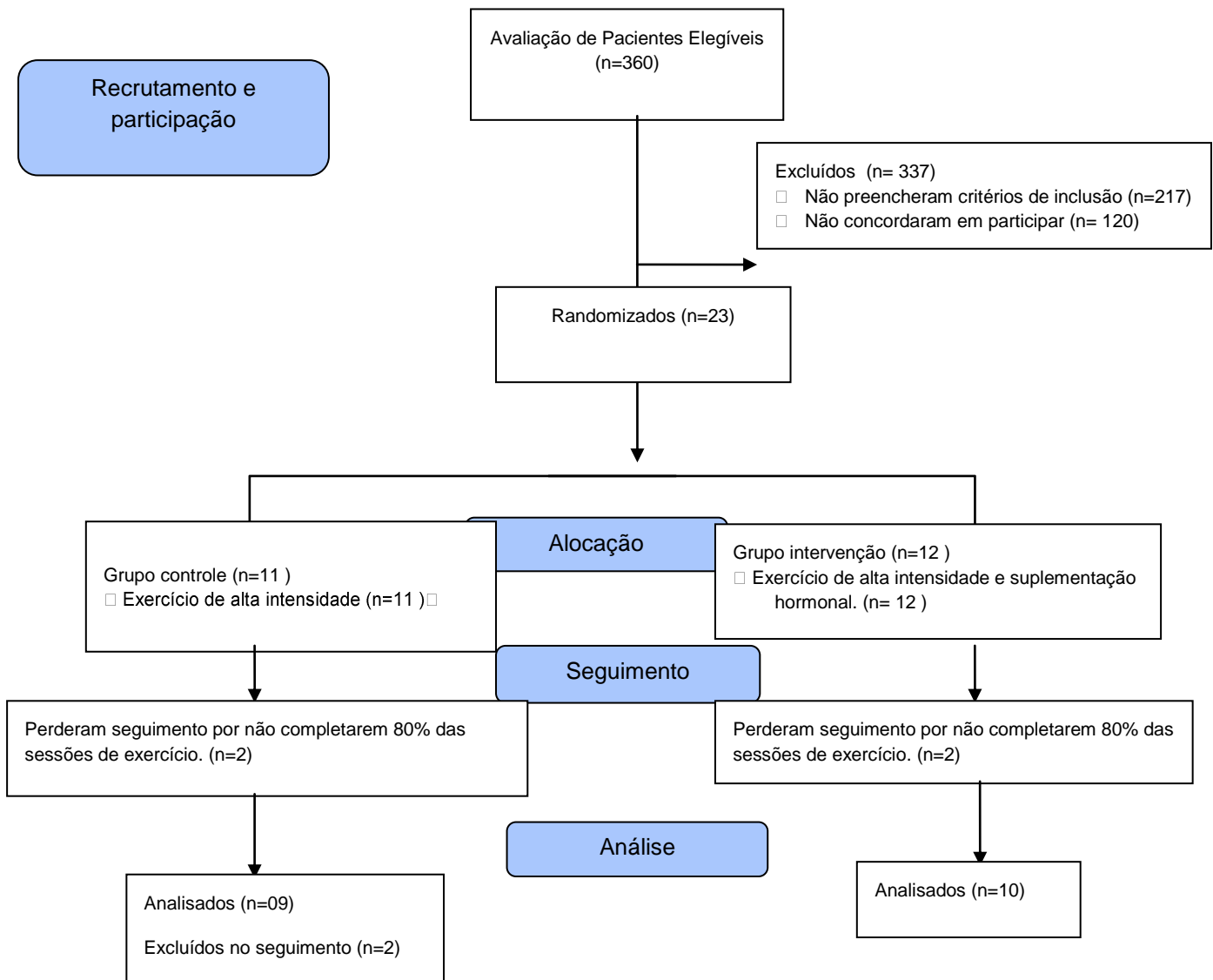
3.1.2 Randomização

Doze pacientes masculinos (média $58,0 \pm 10$ anos) foram randomizados para o grupo EAIS – intervenção. Onze pacientes (média $57,8 \pm 6,71$ anos) para o grupo EAI - controle. Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos nos grupos. A randomização cega ocorreu por uma terceira parte baseado em um sorteio, efetuando distribuição igualitária entre os grupos.

3.1.3 Seguimento

Os pacientes ingressaram no estudo em momentos distintos ao longo de 15 meses, dos 18 meses da pesquisa, e ao longo de 12 semanas foram submetidos a programa supervisionado de exercício. Durante o seguimento do estudo dois pacientes do grupo intervenção e dois do grupo controle não completaram o número de sessões mínimas de exercícios (>80%), portanto excluídos da pesquisa (figura 3).

Figura 3 - Fluxograma 2 - Recrutamento /participação dos pacientes



Fonte: Mara, L.S. (2013).

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão são apresentados na tabela 3.

Tabela 3 - Critérios de inclusão

Homens com idade igual ou superior a 40 anos.
Portadores de IC (II e III – NYHA) estáveis por mais de 1 mês.
Níveis de testosterona < 420ng/dl.
Função sistólica ventricular esquerda comprometida com FE < 45 % (ecocardiograma).
Ausência de limitação ortopédica.
Ausência de disfunção urológica baixa.
Sedentários.

Fonte: Mara, L.S. (2013).

3.3 PROGRAMA DE EXERCÍCIO SUPERVISIONADO

Atividade na esteira ergométrica foi o componente de exercício aeróbio principal no regime de treinamento. A intensidade do esforço foi controlada pela FC correspondente próximo ao segundo limiar ventilatório (ponto de compensação respiratória), determinado pelo teste cardiopulmonar. Os pacientes foram estimulados a manterem-se dentro da zona alvo de frequência cardíaca o máximo possível ao longo de 40 minutos. Quando a intensidade alvo não era mais sustentada, os pacientes foram orientados a diminuir a intensidade de esforço próximo do limiar anaeróbio por três minutos e em seguida estimulados a se manterem próximo da frequência cardíaca alvo inicial. Realizaram exercícios de aquecimento e desaquecimento seguido de alongamento após a sessão de treinamento. Os pacientes foram monitorados quanto a pressão arterial antes e após o treinamento e a cada cinco minutos quanto a frequência cardíaca ao longo do período da sessão de exercício. Os pacientes se exercitaram no Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício na Universidade do Estado de Santa Catarina – Florianópolis/SC Brasil, três vezes por semana durante 12 semanas.

3.4 TERAPIA DE SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA

Pacientes receberam TST em apresentações semelhantes. Foram aplicados testosterona (Undecanoato de testosterona 1000 mg– Nebido®) de forma intramuscular profunda na primeira semana e na sexta semana do início do programa de exercício físico.

3.5 MEDIDA DOS DESFECHOS

3.5.1 Capacidade funcional

Parâmetros da função e capacidade cardiorrespiratória foram avaliados pelo teste cardiopulmonar realizada em esteira rolante (Centurion 200 fabricada pela Micromed Brasília, DF- Brasil), juntamente com eletrocardiograma de três derivações (Elite fabricado pela Micromed Brasília, DF - Brasil). A análise da troca de gases ocorreu por meio de sistema de espirometria, respiração a respiração, computadorizado, de circuito aberto (Metalyzser 3B, fabricado por CórteX Biophysik, Leipzig - Alemanha) acoplado ao software Ergo PC Elite (Micromed®, Brasília, Distrito Federal, Brasil). Aplicou-se protocolo de rampa individualizado que permitiu realização do teste entre 8 a 12 minutos com monitoração da pressão arterial manualmente a cada 2 minutos durante o esforço e recuperação. Os exames foram interrompidos devido a fadiga ou dispneia e não houve limitações por angina. As variáveis da troca gasosa analisadas incluíram o VO_2 , produção de dióxido de carbono (VCO_2); ventilação minuto (VE); razão de troca respiratória (RER); equivalente respiratório de oxigênio (VE/VO_2) e equivalente respiratório de dióxido de carbono (VE/VCO_2). VE e VCO_2 foram utilizados para calcular a curva de VE/VCO_2 (VE/VCO_2 slope) através de equação de regressão linear ($y=mx + b$, $m=slope$). O OUES foi calculado utilizando-se [VO_2 (L/min) = m (\log_{10} VE) + b; $m=$ OUES)] (BABA, NAGASHIMA et al., 1996; BALADY, ARENA et al., 2010). O T6' foi aplicado antes e após o período de estudo em pista aberta de atletismo emborrachada, com distância demarcada a cada 30 metros. Os pacientes foram

orientados a usar roupas confortáveis, tênis adequado para caminhada e não ingerir alimentos pelo menos nas duas horas prévias ao teste. Antes do início o paciente foi instruído sobre como executar o teste, devendo caminhar a maior distância que conseguir.

3.5.2 Função cardíaca e endotelial

A avaliação da função cardíaca foi realizada com os sujeitos em posição decúbito lateral esquerdo e por meio de ecocardiograma. O exame ecocardiográfico ou Doppler-ecocardiografia constitui na modalidade de diagnóstico não invasivo completo e abrangente dos aspectos estruturais e funcionais do coração e grandes vasos. Utilizou-se sistema de ultrassom bidimensional GE Vivid E, transdutor setorial 3S de 1,5-4,0 MHz e transdutor linear 9L de 3,3-10,0 MHz. Através do corte paraesternal esquerdo longitudinal foram obtidos os diâmetros da aorta ao nível dos seios de Valsalva, anteroposterior do átrio esquerdo, diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo, via de saída ventricular direita, e espessuras do septo ventricular e parede posterior ventricular esquerda na diástole final. Ao corte apical quatro câmaras foram obtidas por Doppler espectral, na via de entrada ventricular esquerda média de três amostras das velocidades de pico das ondas E e A, e do tempo de desaceleração da onda E. No mesmo corte, através de Doppler tecidual, foram obtidas média de três amostras das velocidades de pico da onda E' junto ao anel mitral nas regiões septal (E'S) e lateral (E'L). O volume atrial esquerdo foi aferido pelo método de Simpson no corte apical quatro câmaras. Volumes diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo foram obtidos pelo método de Simpson no corte apical quatro câmaras na presença de hipocinesia difusa das paredes. Na presença de disfunção sistólica segmentar foi usado o método biplanar de Simpson. Através desses dados capturados, foram calculados a fração de ejeção ventricular esquerda, fração de encurtamento ventricular esquerda, massa ventricular esquerda, relações E/E'S e E/E'L, e relação E/A.

A função endotelial foi avaliada pela medida da DMF da artéria braquial conforme descrito previamente (DEANFIELD, DONALD et al., 2005). Inicialmente, os pacientes foram mantidos em posição supina em repouso em ambiente tranquilo.

Utilizando-se sistema de ultrassom de alta resolução bidimensional e transdutor linear de 9L de 3,3-10,0 MHz (GE Vivid E), realizou-se captura de imagem longitudinal da artéria braquial esquerda dois a 10 cm acima do cotovelo. A seguir os pacientes foram submetidos a clampeamento do fluxo sanguíneo com insuflação de aparelho esfigmomanômetro a 250 mmHg por cinco minutos, locado acima do sítio de obtenção da imagem. Após desinsuflação do aparelho o diâmetro arterial foi continuamente registrado e obtido captura e avaliação de imagem após 50 segundos. DMF foi calculado pela variação percentual dos índices obtidos antes e após a constrição da artéria braquial.

3.5.3 Análise laboratorial

Amostras de sangue foram coletadas para análise do perfil hormonal e bioquímico no período da manhã entre oito e nove horas e analisadas em laboratório creditado.

3.5.3.1 Hormônio folículo estimulante, hormônio estimulador da tireóide, hormônio luteinizante, testosterona total, testosterona livre e testosterona biodisponível

Os ensaios para FSH, TSH e TT, foram realizados no sistema de automação ADVIA Centaur e não requerem nenhum pré-tratamento da amostra ou reagente. O sistema possibilita trabalhar com etiquetas de código de barras que são coladas no tubo primário de coleta no qual serão realizadas as análises e através de sistema de interfaceamento bi-direcional os resultados são liberados automaticamente na rede para serem revisados e liberados sob a responsabilidade dos analistas clínicos.

O método utilizado foi um marcador quimioluminescente, o éster de acridina (EA) e a partícula paramagnética (PPM) para a fixação das reações durante as lavagens. O peróxido de hidrogênio presente oxida o EA e maximiza a emissão de luz pela alteração do ambiente de ácido para básico e o flash luminescente resultante alcança seu pico dentro de um segundo e cai no período de medição de

dois segundos. Cada teste envolve a contagem de fótons individuais em forma de impulsos elétricos.

O sistema ADVIA Centaur aplica os princípios de ligação dos anticorpos do imunoensaio utilizando diversos formatos: do tipo sanduíche, competitivo, de captura de anticorpos.

FSH: Imunoensaio do tipo sanduíche usando a tecnologia quimiluminescente direta com dois anticorpos que têm especificidade pela molécula intacta do FSH. O primeiro anticorpo, do reagente lite, é um anticorpo policlonal de carneiro anti-FSH ligado ao éster de acridina. O segundo anticorpo, da fase sólida, é um anticorpo monoclonal de camundongo anti-FSH, o qual é ligado covalentemente a partículas paramagnéticas.

LH: É um imunoensaio com dois sítios de ligação usando a tecnologia quimiluminescente direta. O primeiro anticorpo, do reagente lite, é um anticorpo de camundongo anti-LH ligado ao éster de acridina. O segundo anticorpo, da fase sólida, é um anticorpo monoclonal de camundongo anti-LH ligado a partículas paramagnéticas

TSH3-ULTRA: Terceira geração que emprega anticorpo monoclonal anti-FITC ligado por covalência a partículas paramagnéticas, um anticorpo monoclonal de captura anti-TSH3-Ultra marcado com FITC e um traçador composto por éster de acridina próprio e um anticorpo mAb anti-TSH3-Ultra conjugado com albumina de soro bovino (BSA) para detecção quimiluminescente

TESTOSTERONA TOTAL: Imunoensaio competitivo que utiliza quimiluminescência direta. A testosterona na amostra do paciente compete com a testosterona marcada com éster de acridina no reagente Lite por uma quantidade limitada de anticorpo anti-testosterona policlonal de coelho ligado ao anticorpo anti-coelho monoclonal de rato, que está ligado a partículas paramagnéticas na fase sólida. O teste usa o reagente de liberação para testosterona para desprender a testosterona das proteínas ligadoras endógenas nas amostras.

3.5.3.2 SHBG

Realizado no Sistema Immulite 2000 por metodologia de quimioluminescência, através de ensaio imunométrico em fase sólida.

O Sistema Immulite 2000 é um instrumento de acesso aleatório que efetua imunoensaios por quimioluminescência, utilizando as “pérolas” como fase sólida fixadas a anticorpos específicos.

O IMMULITE 2000™ é totalmente automatizado em relação à amostra clínica e ao manuseio de reagente, incubação, lavagem e adição de substrato. A emissão de luz é detectada por um tubo fotomultiplicador e são gerados por um sistema computadorizado integrado ao equipamento, sendo que o primeiro resultado de incubação simples sai em 35 minutos e toda reação ocorre em temperatura de 37°C.

TESTOSTERONA LIVRE E BIODISPONÍVEL: calculadas indiretamente pela fórmula de Vermeulen (VERMEULEN, VERDONCK et al., 1999).

3.5.3.3 PCR

Realizado por imunoturbidimetria intensificada pelo látex. Baseia-se no princípio de que a concentração do analito é em função da intensidade de dispersão de luz originada por agregados de látex. As partículas de látex revestidas com anti-PCR, aglutinam-se rapidamente na presença da solução de conjugado da Proteína C Reativa formando os agregados. O método é referido como PCR de intervalo largo, devido ao intervalo analítico relativamente largo que pode ser medido.

O ADVIA-1800 é um analisador imunoquímico automático capaz de realizar testes em soro, plasma, urina e líquidos. O módulo fotométrico realiza métodos bioquímicos e imunoturbidimétricos por métodos diferentes. O exame Proteína C Reativa utiliza como tipo de reação o método EPA, método de análise de ponto para obter a concentração da absorção num tempo especificado, após a adição do reagente.

3.5.4 Função erétil

A função erétil foi avaliada através do questionário IIEF, considerado “padrão ouro” na avaliação da função erétil pelas entidades de saúde (GRAÇA, 2008). Composto por 15 questões agrupadas em cinco domínios: função erétil, função orgásmica, desejo sexual, satisfação sexual, e satisfação geral. O domínio função erétil compreende as questões de 1,2,3,4,5, e 15 e gera escores que podem variar de 0 a 30 sendo categorizada em: disfunção severa (0 a 7), moderada (8 a 11), suave para moderada (12 a 16), e suave (17 a 21) e sem disfunção (22 a 30) quando utilizados na amostra sujeitos com e sem atividade sexual no último mês. Os pacientes responderam ao questionário com a presença de um entrevistador familiarizado com o instrumento.

3.5.5 Qualidade de vida

O instrumento MLWHFQ foi utilizado e aplicado no início do programa e ao final de 12 semanas de treinamento para avaliação da qualidade de vida dos pacientes. De forma individualizada, os pacientes foram submetidos a questionamento com entrevistador familiarizado com o instrumento. O MLWHFQ foi validado no Brasil (CARVALHO, GUIMARAES et al., 2009), com adaptações levando em consideração características culturais e linguísticas.

O questionário é composto por 21 questões que consideram as limitações imposta pela IC e seu impacto nas esferas física, psicológica e social na vida dos pacientes. O entrevistado responde cada questão com um valor que varia numa escala de 0 a cinco, em que “0” representa nenhuma limitação e “5” limitação máxima. A avaliação do domínio físico se dá pelo somatório dos valores obtidos em questões específicas (questões: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, e 13), de forma semelhante o domínio emocional (questões: 17, 18, 19, 20 e 21) e questões remanescentes, as quais refletem aspectos sócio-econômicos (1, 8, 9, 10, 11,14, 15 e 16) completam o escore total que varia de 0 a 105. Valores de escores menores representam melhor qualidade de vida.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A fim de adequar o uso de testes paramétricos, primeiramente, verificou-se a normalidade por meio do teste de Kolmogorov-Smirnof. Os resultados não rejeitaram a hipótese de normalidade dos dados. Utilizou-se do teste t para avaliar as diferenças entre os valores médios pré e pós intra grupos. As comparações entre grupos utilizaram-se do teste t para amostras independentes. A verificação da existência de relacionamentos lineares entre os dados utilizou-se da correlação de Pearson. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. As análises estatísticas foram desenvolvidas com a utilização do programa Statistica versão 7.0 (STATSOFT, 2004).

4 RESULTADOS

As características clínicas basais, comorbidades e uso de medicações, são apresentadas na tabela 4. Não houve diferença entre os grupos em relação aos dados iniciais clínicos e demográficos que incluem peso, altura, idade, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, consumo máximo de oxigênio. Dois pacientes de cada grupo não aderiram o programa de exercícios sendo excluídos da pesquisa e os demais não apresentaram intercorrências clínicas no decorrer do programa e por ocasião da aplicação do teste cardiopulmonar.

Tabela 4 - Características clínicas basais, comorbidades e medicações

	EAIS (Grupo intervenção/n=10) Média (Desvio padrão)	EAI (Grupo controle/n=9) Média (Desvio padrão)
Idade (anos)	58 (10,41)	57,88 (6,71)
Altura (cm)	168,6 (8,6)	172 (6,9)
Peso (kg)	88,3 (18,4)	86,1 (20,1)
Fração de ejeção, (%)	32,9 (6,6)	36 (9,1)
Classe funcional II/III	9/1	8/1
Causa da IC, DAC/CDI	5/5	4/5
VO2 máx (ml/kg/min)	19,56 (4,3)	18,95 (3,3)
Testosterona total (ng/dl)	269,7 (85,8)	290,78 (93,6)
Testosterona livre – (pg/mol)	6,09 (1,8)	6,9 (1,8)
Comorbidades	n (%)	n (%)
DAC	5 (50)	4 (44)
HAS	9 (90)	6 (67)
Tabagismo	1 (10)	2 (22)
Obesidade	5 (50)	3 (33)
Dislipidemia	6 (60)	5 (56)
IM	1 (10)	2 (22)
DM II	3 (30)	1 (11)
Medicações	n (%)	n (%)
IECA	10 (100)	8 (89)
BRA	1 (10)	1 (11)
Beta bloqueador	9 (90)	8 (89)
Bloqueador canais de Ca ⁺	2 (20)	2 (22)
Diurético de alça	7 (70)	8 (89)
Digital	3 (30)	3 (33)
Inibidor de aldosterona	4 (40)	6 (67)
Estatina	6 (60)	7 (78)
Anti- agregante plaquetário	6 (60)	5 (56)
Nitrato	2 (20)	1 (11)

Fonte: Mara, L.S. (2013).

DAC: doença arterial coronariana; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IM: infarto do miocárdio; DM II: diabetes melitus tipo 2; IECA: Inibidor da enzima de conversão de angiotensina; BRA: Bloqueador receptor de angiotensina; DAC: doença arterial coronariana; CDI: cardiomiopatia dilatada idiopática; EAI: Exercício de alta intensidade; EAIS: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona.

4.1 TESTE CARDIOPULMONAR E TESTE DE CAMINHADA DOS SEIS MINUTOS

Os resultados do teste cardiopulmonar são apresentados na tabela 5. Ambos os grupos atingiram razão de troca respiratória (RER) próximo 1,15 em média sugerindo que o máximo esforço foi atingido. Nenhum paciente apresentou limitação por angina ou evidência isquêmica ao eletrocardiograma durante teste cardiopulmonar nos momentos pré e pós-intervenção. No esforço máximo não foram observadas diferenças significativas entre grupos na FC, VO_2 e variação do tempo de esforço. Concomitante aumento foi observado no VO_2 intragrupos no EAIS e EAI ($p=0,0053$ e $p = 0,0361$). Houve correlação positiva, porém não significativa das mudanças da testosterona total com as mudanças de VO_2 máximo intragrupo EAI e EAIS ($r=0,54$, $p=0,134$ e $r=0,43$, $p=0,219$ – figura 4a) e o mesmo comportamento observou-se em relação a testosterona livre e VO_2 máximo ($r=0,56$, $p=0,117$ e $r=0,31$, $p=0,387$ – figura 4b) . A VE e VCO_2 aumentaram intragrupo EAIS ($p= 0,0342$ e $p= 0,0159$). No grupo EAI o aumento observado na VE foi menos significativo ($p= 0,05$). No limiar anaeróbio houve aumento significativo intragrupo EAI e EAIS ($p=0,006$ e $p=0,006$). No limiar do ponto de compensação respiratória houve aumento significativo intragrupo EAIS ($p=0,003$). No teste de caminhada de seis minutos não houve diferença estatística significativa entre grupos, contudo verificou-se diferença significativa intragrupo EAIS e EAI ($p=0,0001$ e $p=0,0137$).

Tabela 5 - Respostas do teste de esforço cardiopulmonar e teste de caminhada dos seis minutos

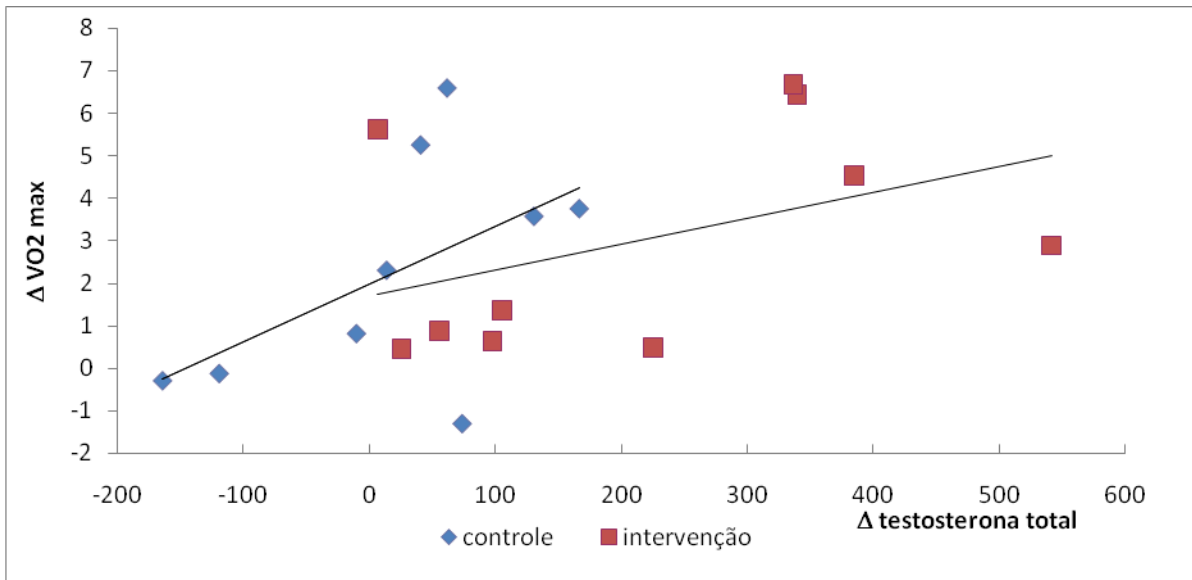
	Grupo EAIS (intervenção)		Grupo EAI (controle)		Valor p ^a
	Pré	Pós	Pré	Pós	
Limiar anaeróbio (LA)					
Consumo de oxigênio (VO ₂); ml/kg/min	15,3 (3,0)	17,5 (4,1) ^c	15,3 (2,4)	16,7 (2,9) ^c	0,647
Produção de dióxido de carbono (VCO ₂); ml/kg/min	13,4 (2,5)	15,2 (3,7) ^b	15,0 (5,1)	17,2 (7,5)	0,480
Razão de troca respiratória (RER)	0,88 (0,05)	0,87 (0,05)	0,88 (0,05)	0,89 (0,04)	0,560
Ventilação minuto (VE); L/min	40,50 (11,45)	44,45 (13,82) ^d	40,30 (10,33)	46,12 (14,82) ^b	0,802
Frequência cardíaca (FC); bpm	114,3 (7,6)	115,9 (9,6)	111,0 (17,1)	97,7 (36,7)	0,147
Ponto de compensação respiratória (PCR)					
Consumo de oxigênio (VO ₂); ml/kg/min	17,85 (4,23)	20,61 (4,17) ^c	17,95 (2,99)	19,28 (5,05)	0,537
Produção de dióxido de carbono (VCO ₂); ml/kg/min	17,44 (3,65)	20,03 (3,90) ^c	18,36 (2,80)	19,30 (4,56)	0,713
Razão de troca respiratória (RER)	0,98 (0,05)	0,98 (0,05)	1,03 (0,08)	1,01 (0,09)	0,373
Ventilação minuto (VE); L/min	54,51 (18,49)	61,73 (13,25) ^b	58,44 (16,97)	65,26 (25,11)	0,702
Frequência cardíaca (FC); bpm	127,5 (7,65)	131,70 (8,92)	124,0 (20,60)	122,78 (21,82)	0,250
Esforço máximo (EM)					
Consumo de oxigênio (VO ₂); ml/kg/min	19,55 (4,28)	22,54 (4,37) ^c	18,95 (3,34)	21,22 (5,57) ^b	0,56
Produção de dióxido de carbono (VCO ₂); ml/kg/min	20,91 (3,89)	23,88 (4,79) ^b	22,05 (4,58)	23,09 (5,81)	0,74
Razão de troca respiratória (RER)	1,13 (0,11)	1,10 (0,06)	1,14 (0,11)	1,12 (0,15)	0,69
Ventilação minuto (VE); L/min	69,71 (22,06)	79,14 (17,35) ^b	74,90 (23,32)	83,73 (31,50)	0,69
Frequência cardíaca (FC); bpm	139,5 (7,17)	129,33 (28,28)	130,44 (24,98)	140,9 (10,19)	0,24
Teste caminhada seis minutos					
T6'; (metros)	450,2 (66,5)	582,7 (62,2) ^c	461,8 (45,1)	531,9 (96) ^b	0,184

Fonte: Mara, L.S. (2013).

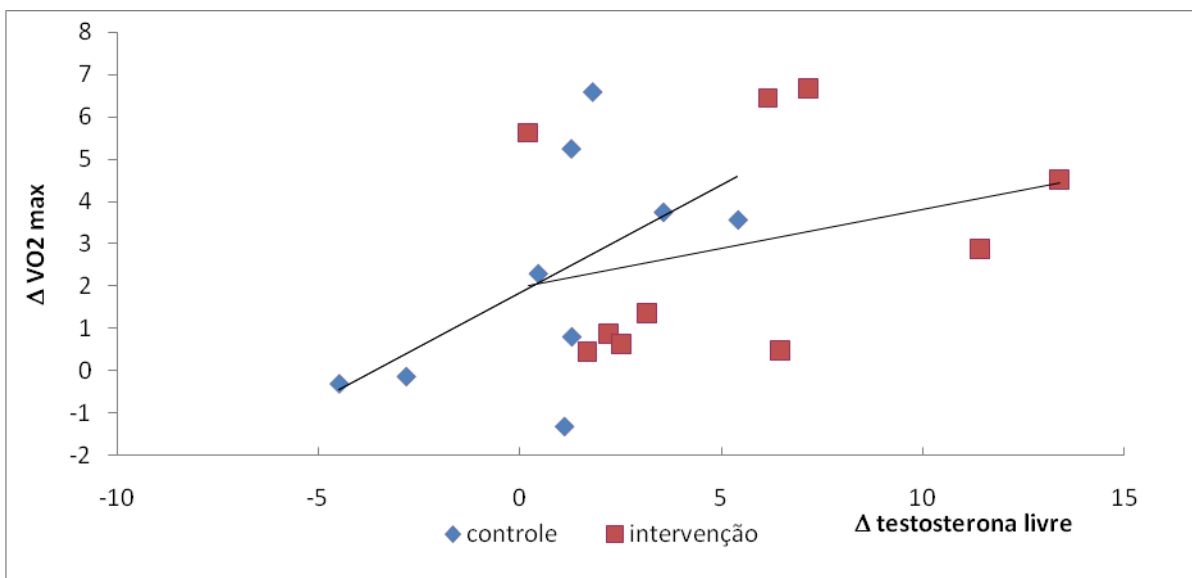
EAI: Exercício de alta intensidade; EAIS: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona. Pré: início da primeira semana; pós: final da décima segunda semana.
^a Valor de p entre grupos pós intervenção; ^b p < 0,05 intra grupo; ^c p < 0,01 intra grupo.

Figura 4 - Correlação da variação de testosterona e variação de consumo máximo de oxigênio

(a) Correlação da variação de testosterona total e variação de consumo máximo de oxigênio



(b) Correlação da variação de testosterona livre e variação de consumo máximo de oxigênio



Fonte: Mara, L.S. (2013).

Figura 4a. Correlação da variação de testosterona total e variação de consumo máximo de oxigênio ($r=0,54$, $p=0,134$ e $r=0,43$, $p=0,219$, controle e intervenção respectivamente).

Figura 4b. Correlação da variação de testosterona livre e variação de consumo máximo de oxigênio intragrupos ($r=0,56$, $p=0,117$ e $r=0,31$, $p=0,387$, controle e intervenção respectivamente).

4.1.1 Eficiência ventilatória

Índices de ineficiência ventilatória antes e após período do estudo são apresentados na tabela 6. O VE/VCO₂slope não apresentou diferença significativa entre grupos, contudo diminuiu no grupo EAIS ($p= 0,0373$). O OUES não apresentou diferença significativa entre grupos e aumentou intragrupo EAI e EAIS ($p= 0,0119$ e $p = 0,0228$ respectivamente). As correlações das mudanças da testosterona total e livre com o VE/VCO₂ slope são apresentadas nas figuras 3a e 3b e as correlações das mudanças da testosterona total e livre com a OUES são apresentadas nas figuras 4a e 4b. Houve correlação negativa e não significativa entre as variações da testosterona total com o VE/VCO₂slope intragrupos EAI e EAIS ($r=-0,23$, $p=0,558$ e $r=-0,20$, $p=0,586$) correlação negativa e não significativa entre as variações da testosterona livre com o VE/VCO₂slope intragrupos EAI e EAIS ($r=-0,15$, $p=0,695$ e $r=-0,37$, $p=0,294$) e correlação positiva e não significante entre as variações da testosterona total com a OUES intragrupo EAI e EAIS ($r=0,33$ $p=0,387$ e $r=0,06$ $p=0,859$). A correlação das mudanças da testosterona livre com a OUES foi semelhante ($r=0,33$, $p=0,384$ e $r=0,02$ $p=0,955$).

Tabela 6 - Índices de ineficiência ventilatória

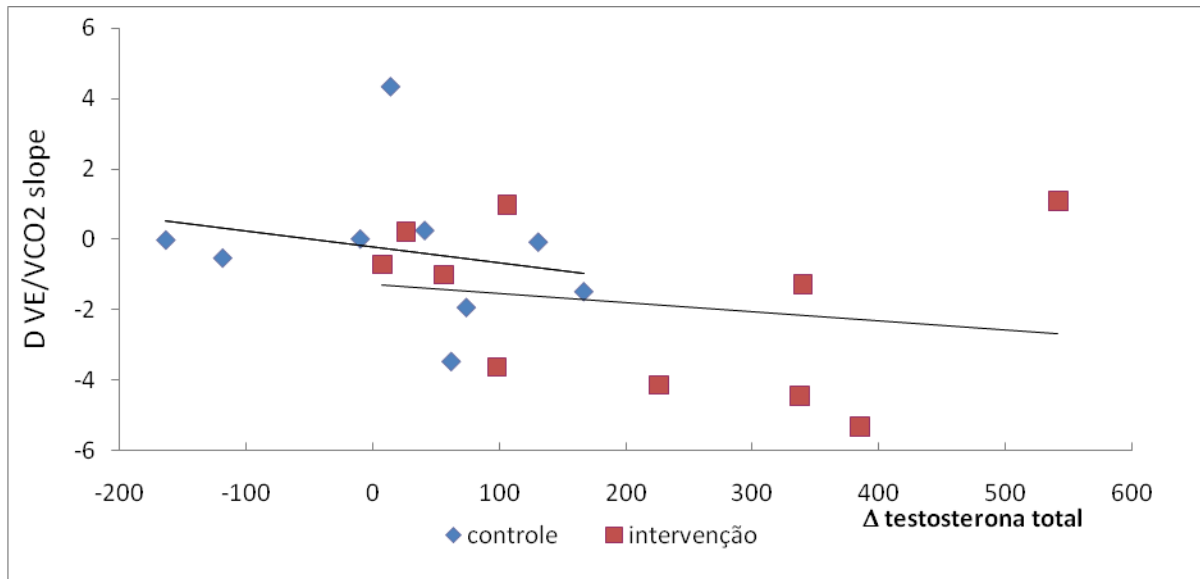
	Grupo EAIS (intervenção)		Grupo EAI (controle)		Valor p ^a
	Pré	Pós	Pré	Pós	
VE/VCO ₂ slope	36,52 (9,23)	34,69 (7,60) ^b	37,77 (6,09)	37,45 (7,63)	0,441
VE/VCO ₂ pico	35,53 (9,51)	36,42 (7,39)	35,81 (6,68)	39,36 (7,29)	0,396
VE/VO ₂ pico	40,50 (14,34)	38,92 (9,61)	42,63 (8,61)	43,94 (13,57)	0,360
OUES	1880 (751)	2148 (665) ^b	1613 (632)	1970 (829) ^b	0,613

Fonte: Mara, L.S. (2013).

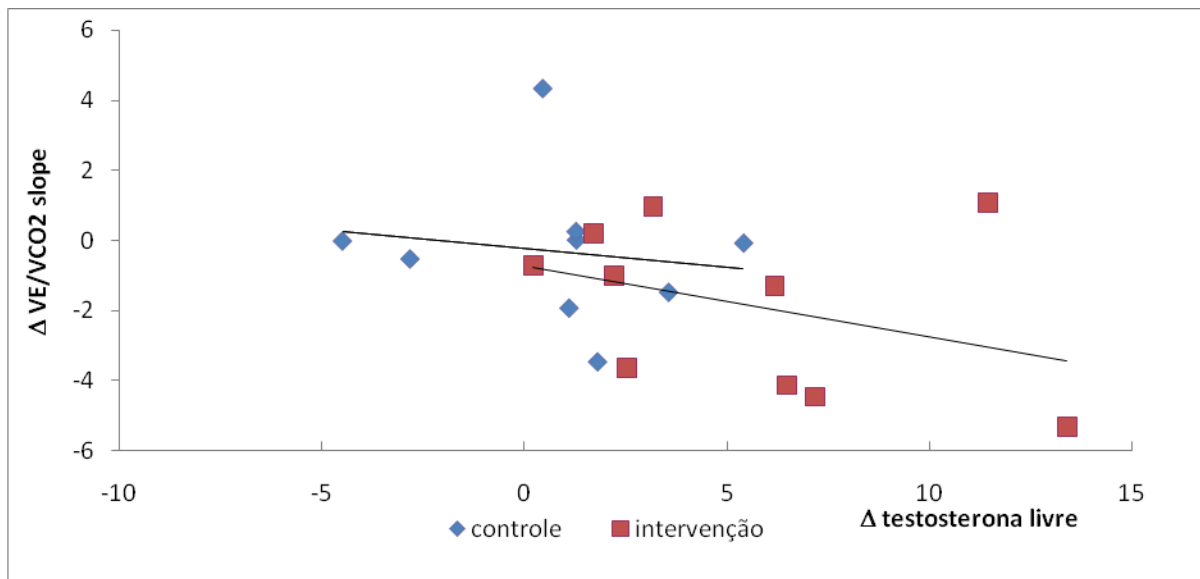
EAI: Exercício de alta intensidade; EAIS: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona. Pré: início da primeira semana; pós: final da décima segunda semana^a Valor de p entre grupos pós intervenção; ^b $p < 0,05$ intra grupo.

Figura 5 - Correlação das variações da testosterona com o VE/VCO₂ slope

(a) Correlação das variações da testosterona total com o VE/VCO₂ slope



(b) Correlação das variações da testosterona livre com o VE/VCO₂ slope



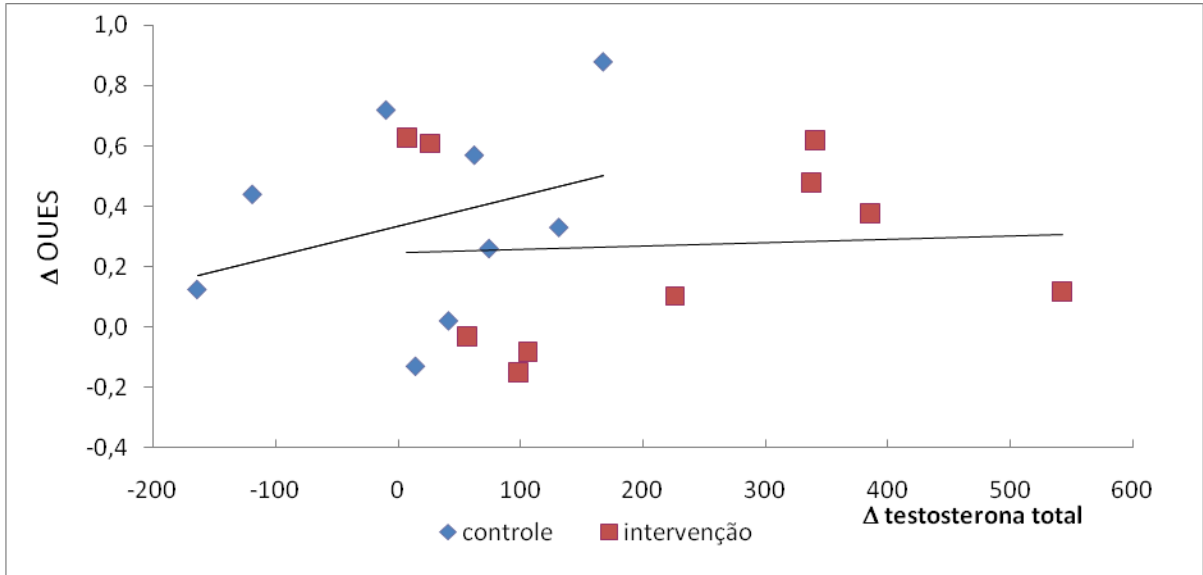
Fonte: Mara, L.S. (2013).

Figura 5a. Correlação das variações da testosterona total com o VE/VCO₂ slope intra grupos ($r=-0,23$, $p=0,558$ e $r=-0,20$, $p=0,586$; controle e intervenção respectivamente).

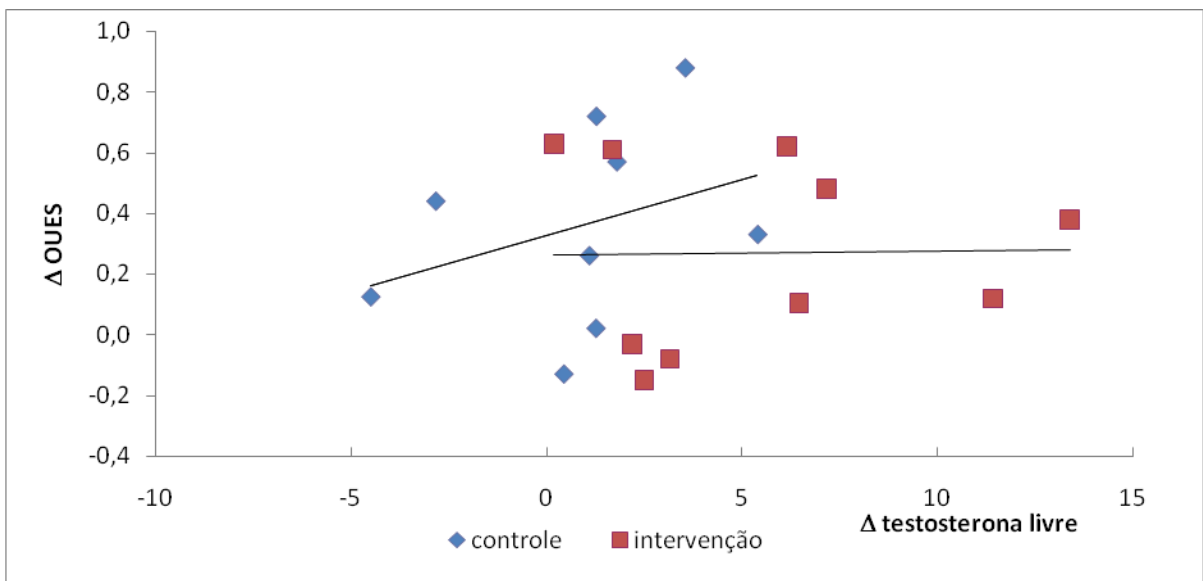
Figura 45. Correlação das variações da testosterona livre com o VE/VCO₂ slope intra grupos ($r=-0,15$, $p=0,695$ e $r=-0,37$, $p=0,294$; controle e intervenção respectivamente).

Figura 6 - Correlação das variações da testosterona com a OUES

(a) Correlação das variações da testosterona total com a OUES



(b) Correlação das variações da testosterona livre com a OUES



Fonte: Mara, L.S. (2013).

Figura 6a. Correlação das variações da testosterona total com a OUES intra grupos ($r=0,33$ $p=0,387$ e $r=0,06$ $p=0,859$, controle e intervenção respectivamente).

Figura 6b. Correlação das variações da testosterona livre com a OUES intra grupos ($r=0,33$ $p=0,384$ e $r=0,02$ $p=0,955$, controle e intervenção respectivamente).

4.2 CAPACIDADE FUNCIONAL

A tabela 7 apresenta a distribuição dos pacientes segundo as categorias de Weber (WEBER, KINASEWITZ et al., 1982) da capacidade funcional antes e após intervenção. No grupo EAIS, dois sujeitos estavam inicialmente na categoria C (VO_2 entre 10 e 16 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$), sendo que ao final do estudo um migrou para categoria A ($VO_2 > 20 ml.kg^{-1}.min^{-1}$) e outro permaneceu na mesma categoria. Três pacientes que se encontravam inicialmente na categoria B (VO_2 entre 16 a 20 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$), dois migraram para categoria A e um permaneceu na mesma categoria. Cinco pacientes foram classificados inicialmente na categoria A e permaneceram nesta categoria. No grupo EAI, dos três pacientes classificados inicialmente na categoria C um migrou para categoria B e dois permaneceram na mesma categoria. Três sujeitos estavam na categoria B sendo que um migrou para categoria A e dois permaneceram na B. Dos três pacientes inicialmente classificados na categoria A, todos permaneceram na mesma classificação.

Tabela 7 - Distribuição segundo categorias de Weber da capacidade funcional

Categoria	Grupo EAIS (intervenção)		Grupo EAI (controle)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
A ($> 20 ml.kg^{-1}.min^{-1}$)	5 (50%)	8 (80%)	3 (33%)	4 (44%)
B (>16 a $\leq 20 ml.kg^{-1}.min^{-1}$)	3 (30%)	1 (1%)	3 (33%)	3 (33%)
C (> 10 a $\leq 16 ml.kg^{-1}.min^{-1}$)	2 (20%)	1 (10%)	3 (33%)	2 (22%)
D ($\leq 10 ml.kg^{-1}.min^{-1}$)	-	-	-	-

Fonte: Mara, L.S. (2013).

EAI: Exercício de alta intensidade; EAIS: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona. Pré: início da primeira semana; pós: final da décima segunda semana. Número absoluto de pacientes (% dentro do grupo);

4.3 FUNÇÃO CARDÍACA

Os dados ecocardiográficos são apresentados na tabela 8. Houve aumento significativo intra grupo EAI da E'S ($p=0,0185$), da E'L ($p=0,0162$), e redução significativa da relação E/E'S ($p=0,0101$). Não houve diferenças significativas nas demais variáveis estudadas intragrupo EAIS e entre os grupos.

Tabela 8 - Parâmetros ecocardiográficos do VE

	Grupo EAIS (intervenção)		Grupo EAI (controle)		Valor p ^a
	Pré	Pós	Pré	Pós	
Função e morfologia do VE em repouso					
S (mm)	10,06(1,47)	10,13(1,64)	10,22(1,64)	9,11(2,07)	0,2484
PP (mm)	9,33(1,87)	8,73(1,89)	8,22(1,92)	9,11(1,29)	0,6189
VED (mm)	66,77(7,33)	66,27(9,90)	70,50(8,43)	70,16(8,14)	0,3665
VES (mm)	54,9(6,64)	53,81(8,45)	57,28(9,56)	58,02(9,05)	0,3088
TD (ms)	243,56(75,39)	222,97(70,73)	219,67(68)	214,37(45,49)	0,7597
E (cm/s)	77,98(52,76)	85,83(44,03)	60,80(21,83)	57,56(16,84)	0,0885
A (cm/s)	57,25(19,73)	63,40(24,25)	58,07(29,20)	56,04(25,52)	0,5277
E'S (cm/s)	4,33(1,04)	4,60(0,82)	3,94(1,31)	5,37(1,89) ^b	0,2602
E'L (cm/s)	5,50(2,75)	6,09(2,15)	5,35(2,28)	7,24(2,64) ^b	0,3219
E/E'S	17,21(8,24)	18,90(10,36)	15,97(5,38)	11,32(4,07) ^b	0,0561
E/E'L	16,55(13,33)	12,91(5,55)	14,48(11,77)	8,97(4,96)	0,1318
Massa VE	294,66(101,92)	287,38(126,12)	302,85(92,30)	293,35(82,09)	0,9054
Volumes do VE em repouso					
VVED (ml)	223,58(84,58)	220,94(92,52)	215,81(46,73)	220,38(52,08)	0,9874
VVES (ml)	154,44(72,35)	147,44(74,44)	137,89(38,62)	136,65(50,14)	0,7230
FE (%)	32,9(6,6)	36,9(7,5)	35,9(9,1)	37,7(10,6)	0,8505

Fonte: Mara, L.S. (2013).

EAI: Exercício de alta intensidade; EAIS: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona. Pré: início da primeira semana; pós: final da décima segunda semana.

S = espessura diastólica do septo ventricular em mm; PP = espessura diastólica da parede posterior ventricular esquerda; VED = Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; VES = Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; TD = Tempo de desaceleração da onda E ao Doppler mitral espectral; E = velocidade máxima da onda E ao Doppler mitral espectral; A = velocidade máxima da onda A ao Doppler mitral espectral; E' S = velocidade máxima da onda E' ao Doppler tecidual junto ao anel mitral septal; E' L = velocidade máxima da onda E' ao Doppler tecidual junto ao anel mitral lateral; VVED = Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VVES = Volume sistólico final do ventrículo esquerdo; Fração de ejeção do VE; VE: ventrículo esquerdo; cm/s centímetros por segundo; ms: milissegundos; ml: mililitro

^a Valor de p entre grupos pós intervenção; ^b $p < 0,05$ intra grupo.

4.4 FUNÇÃO ENDOTELIAL E ERÉTIL.

A DMF e função erétil são apresentadas na tabela 9. Os percentuais de DMF intragrupo EAI e EAIS não apresentaram diferenças significativas ($p=0,678$ e $p=0,285$) e similarmente quando avaliado entre grupos ($p=0,202$). O IIEF quando avaliado o domínio de função erétil apresentou diferença significativa intragrupos EAI e EAIS ($p=0,0026$ e $p=0,0247$) e não houve diferenças significativas entre os grupos. A tabela 10 apresenta a distribuição dos pacientes segundo as categorias da função erétil antes e após intervenção. No grupo EAIS dos seis sujeitos que apresentavam disfunção severa, um migrou para categoria sem disfunção e outro para categoria disfunção moderada, um sujeito que estava inicialmente na disfunção moderada migrou para categoria sem disfunção e três sujeitos que não apresentavam disfunção permaneceram nesta categoria. No grupo EAI dos oito sujeitos que apresentavam disfunção severa, um migrou para categoria sem disfunção, dois para categoria suave para moderado, quatro para categoria moderado e um permaneceu na mesma categoria; um sujeito que estava inicialmente na categoria sem disfunção permaneceu na mesma após a intervenção. A variação percentual da DMF e a variação da testosterona livre se correlacionaram de forma negativa e não significativa no grupo EAI e EAIS ($r= -0,45$ $p=0,261$ e $r=-0,44$ $p=0,241$ – figura 7). Houve correlação fracamente negativa, porém não significativa entre função erétil e função endotelial intragrupos EAI e EAIS ($r=-0,43$ $p=0,282$ e $r=-0,36$ $p=0,344$ – figura 8).

Tabela 9 - Respostas da dilatação mediada pelo fluxo e função erétil.

	Grupo EAIS (intervenção)		Grupo EAI (controle)		Valor p ^a
	Pré	Pós	Pré	Pós	
Δ% DMF	5,2 (10,5)	10 (8,4)	3,2 (10,4)	5,0 (8,4)	0,202
IIEF (função erétil)	11,9 (11,3)	18,9 (11,1) ^b	7,1 (8,4)	17,8 (8,7) ^c	0,810

Fonte: Mara, L.S. (2013).

EAI: Exercício de alta intensidade; EAIS: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona. Pré: início da primeira semana; pós: final da décima segunda semana.

DMF: Dilatação mediada pelo fluxo; IIFE: Índice Internacional de função erétil. ^a representa valor de p entre grupos pós intervenção; ^b $p<0,05$ intra grupo; ^c $p<0,01$ intra grupo.

Tabela 10 - Distribuição segundo categorias da função erétil

Categoria	Grupo EAIS (intervenção)		Grupo EAI (controle)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Severo	6 (60%)	4 (40%)	8 (88,88%)	1 (11,11%)
Moderado	1 (10%)	1 (10%)	-	4 (44,44)
Suave/moderado	-	-	-	2 (22,22)
Suave	-	-	-	-
Sem disfunção	3 (30%)	5 (50%)	1 (11,11%)	2 (22,22%)

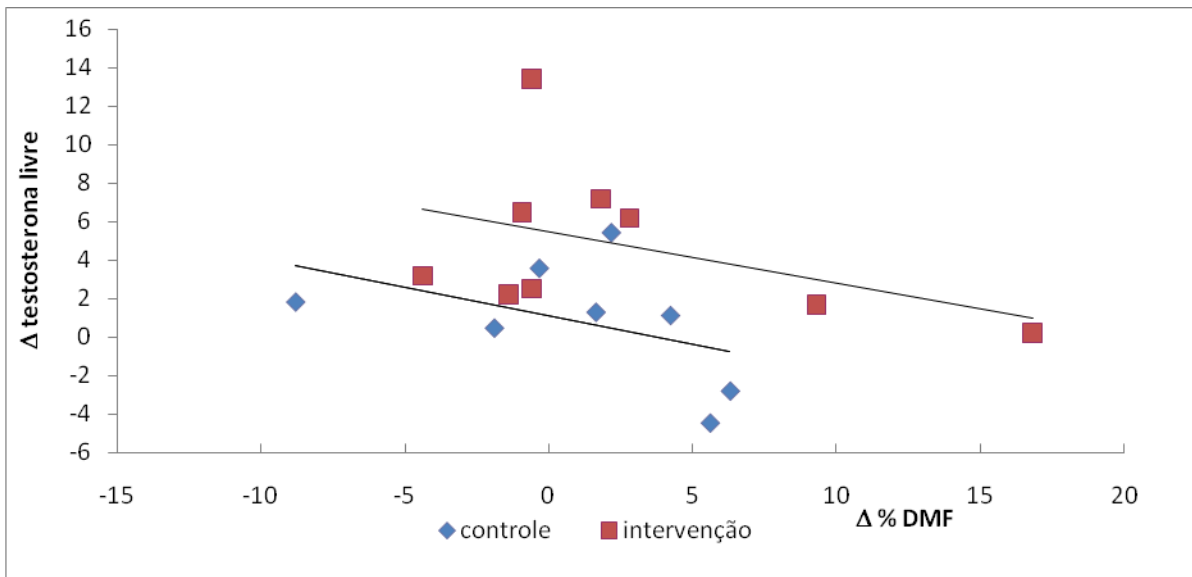
Fonte: Mara, L.S. (2013).

EAI: Exercício de alta intensidade; EAIS: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona.

Pré: início da primeira semana; pós: final da décima segunda semana. Número absoluto de pacientes (% dentro do grupo)

Figura 7 - Correlação da variação percentual da DMF e variação da testosterona livre

Correlação da variação percentual da DMF e variação da testosterona livre

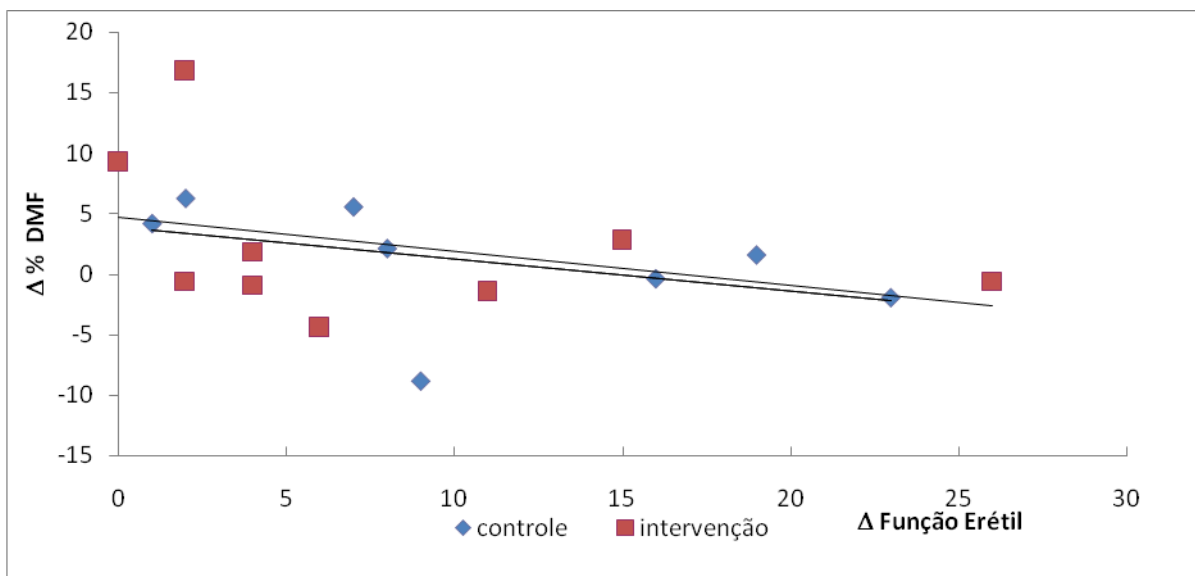


Fonte: Mara, L.S (2013)

Correlação da variação percentual da DMF e variação da testosterona livre ($r=-0,45$ $p=0,261$ e $r=-0,44$ $p=0,241$, placebo e intervenção respectivamente); DMF: Dilatação mediada pelo fluxo;

Figura 8 - Correlação da variação escore função erétil e variação percentual da DMF

Correlação da variação escore função erétil e variação percentual da DMF



Fonte: Mara, L.S (2013).

Correlação da variação escore IIEF (domínio função erétil) e variação percentual da DMF ($r=-0,43$ $p=0,282$ e $r=-0,36$ $p=0,344$; placebo e intervenção respectivamente); DMF: Dilatação mediada pelo fluxo.

4.5 ANÁLISE LABORATORIAL.

As características do perfil hormonal e inflamatório são apresentadas na tabela 11. Os níveis séricos basal de TT, TL, TBio, FSH e LH não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, porém houve aumento da TT, TL e TBio respectivamente, a favor do EAIS após intervenção ($p= 0,0184$, $p= 0,0262$ e $p= 0,0261$) e diminuição a favor do EAIS nos níveis do FSH e LH ($p=0,0004$ e $p=0,0000$). Não houve diferença significativa nos níveis de TT, TL, TBio, FSH e LH intragrupo EAI, por outro lado identificou-se aumento de TT, TL e TBio destes hormônios intragrupo EAIS ($p= 0,0049$, $p = 0,0033$ e $p= 0,0033$) e diminuição de FSH e LH intragrupo EAIS ($p=0,0004$ e $p=0,0000$). Não houve diferença estatística nos níveis de hematócrito e PSA basal entre os grupos e quando avaliado intragrupo EAI após a intervenção. Contudo, intragrupo EAIS houve aumento do hematócrito e PSA ($p= 0,0018$ e $p=0,006$). Os níveis basais de PCR e FNT- α não apresentaram diferenças entre os grupos. Houve diminuição significativa intragrupo EAI e EAIS nos níveis de FNT- α ($p= 0,0450$ e $p= 0,0242$). Não houve diferença entre os grupos quanto aos marcadores FNT- α e PCR.

Tabela 11 - Perfil laboratorial

	Grupo EAIS (intervenção)		Grupo EAI (controle)		Valor p ^a
	Pré	Pós	Pré	Pós	
Testosterona total (ng/dl)	269,70 (85,79)	482,0 (150,91) ^{a,c}	290,0 (93,57)	312,56 (129,86) ^a	0,0184
Testosterona livre (pg/mol)	6,09 (1,83)	11,53 (3,66) ^{a,c}	6,93 (1,82)	7,77 (3,01) ^a	0,0262
Testosterona biodisponível (ng/dl)	143,0 (43,0)	270,3 (85,6) ^{a,c}	162,5 (42,8)	182,1 (70,3) ^a	0,0261
SHBG (nmol/L)	25,41 (8,04)	26,58 (9,84)	22,69 (7,14)	21,10 (7,51)	0,1942
FSH	6,86 (5,5)	1,07 (1,1) ^{a,c}	6,33 (3,5)	6,28 (3,6) ^a	0,0004
LH	4,26 (2,6)	0,139 (0,1) ^{a,c}	4,28 (1,9)	4,61 (1,3) ^a	0,0000
TSH	1,8 (0,8)	2,2 (0,8)	1,9 (1,0)	2,3 (1,0)	0,8388
HT (%)	41,8 (4,0)	45,2 (5,5) ^c	42,1 (2,7)	41,8 (2,5)	0,1096
PSA	1,2 (1,0)	1,6 (1,1) ^c	1,1 (1,1)	1,0 (1,0)	0,2351
PCR	4,3 (5,5)	2,7 (2,2)	6,1 (4,7)	3,8 (3,2)	0,3766
FNT- α (pg/mg)	4,96 (2,05)	2,61 (1,13) ^b	4,78 (3,33)	2,75 (2,04) ^b	0,8670

Fonte: Mara, L.S. (2013).

EAI: Exercício de alta intensidade; EAIS: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona. Pré: início da primeira semana; pós: final da décima segunda semana. SHBG: Globulina ligadora ao hormônio sexual; FSH: Hormônio folículo estimulante; LH: Hormônio luteinizante; TSH: Hormônio estimulante da tireóide; HT: Hematócrito; PSA: Antígeno prostático específico; PCR: proteína C reativa; FNT- α : Fator de necrose tumoral α .
^a Valor de p entre grupos pós intervenção; ^b p < 0,05 intra grupo; ^c p < 0,01 intra grupo.

4.6 QUALIDADE DE VIDA

Os valores dos escores de QV são apresentados na tabela 12 e ilustrados na figura 9. Não houve diferença basal nos diferentes domínios entre os grupos. Houve diferença intragrupo EAI no domínio de escore global (p=0,0044); no domínio físico (p=0,0366) e no domínio de questões remanescentes (p=0,0042). Houve diferença intragrupo EAIS no domínio do escore global (p=0,0190); no domínio físico (p=0,004) e no domínio emocional (p=0,0361). Não houve diferença entre os grupos nos domínios estudados. Intragrupos EAI e EAIS houve correlação positiva e não significativa entre as variações dos escores de QV e consumo de oxigênio (r=0,01; p=0,981 e r= 0,46; p=0,178 – figura 10).

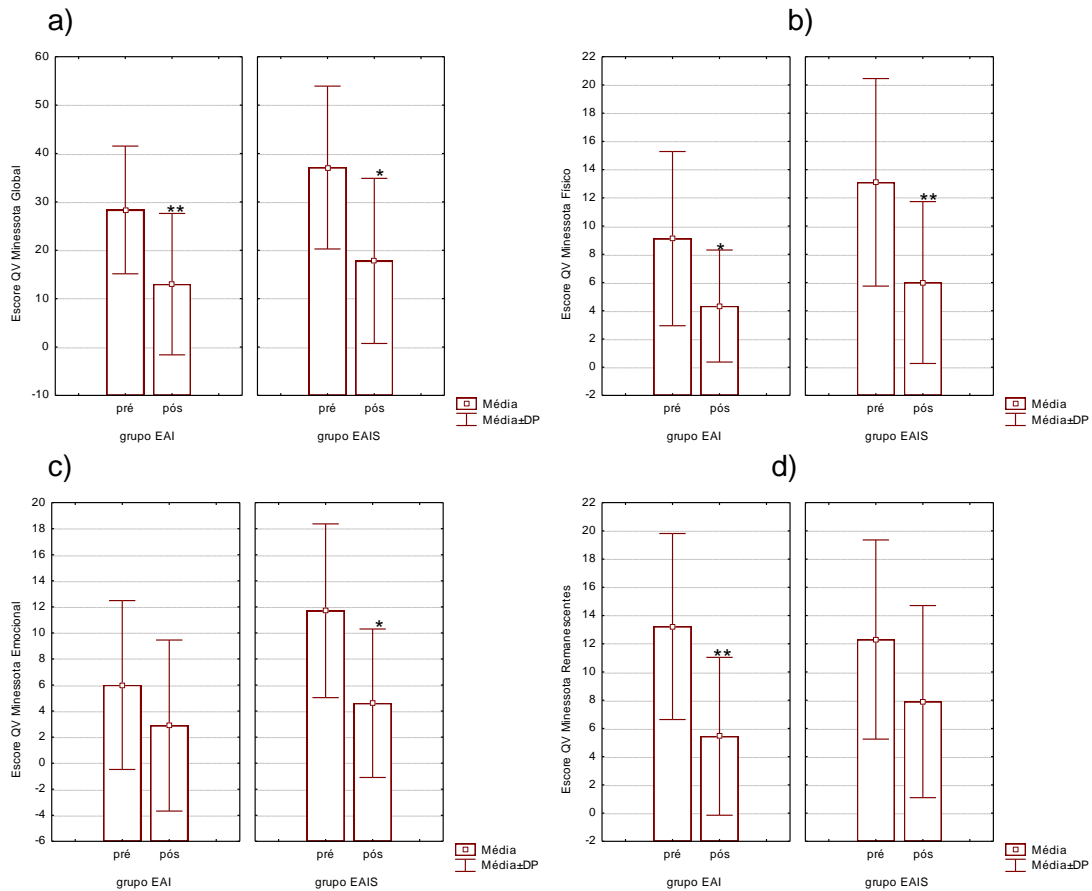
Tabela 12 - Escores do Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire

	Grupo EAIS (intervenção)		Grupo EAI (controle)		Valor p ^a
	Pré	Pós	Pré	Pós	
Componente global	37,10 (16,83)	17,80 (17,07) ^b	28,33 (13,20)	13,0 (14,61) ^c	0,227
Componente físico	13,10 (7,36)	6,0 (5,73) ^c	9,11 (6,17)	4,33 (3,97) ^b	0,476
Componente emocional	11,70 (6,67)	4,60 (5,70) ^b	6,00 (6,48)	2,89 (6,57)	0,551
Questões remanescentes	12,30 (7,06)	7,90 (6,81)	13,22 (6,59)	5,44 (5,59) ^c	0,405

Fonte: Mara, L.S. (2013).

EAI: Exercício de alta intensidade; EAIS: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona^a representa valor de p entre grupos pós intervenção; ^b p<0,05 intra grupo; ^c p<0,01 intra grupo.

Figura 9 - Valores absolutos nos diferentes domínios do Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire

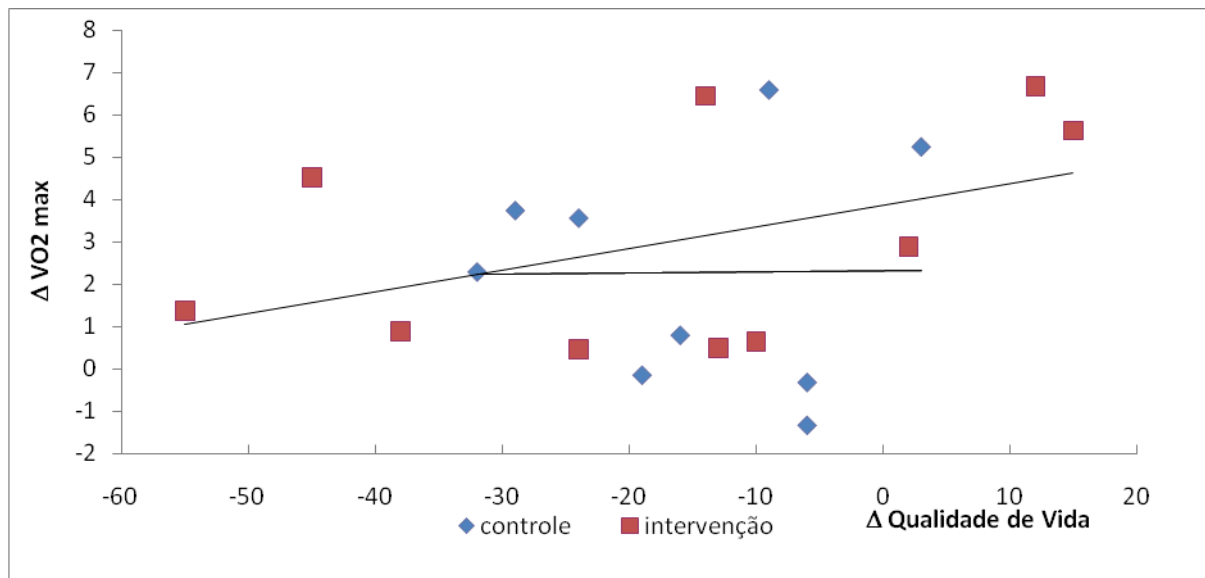


Fonte: Mara, L.S (2013).

Pré: início da primeira semana; pós: final da décima segunda semana; EAI: grupo exercício alta intensidade – controle; EAIS: grupo exercício alta intensidade e suplementação testosterona – intervenção; DP: desvio padrão.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Figura 10 - Correlação da variação do escore global da QV e variação de consumo máximo de oxigênio



Fonte: Mara, L.S (2013).

Correlação da variação do escore global da QV e variação de consumo máximo de oxigênio ($r=0,01$; $p=0,981$; $r= 0,46$; $p=0,178$; controle e intervenção respectivamente).

5 DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca é uma doença de acometimento multi sistêmico que inclui alterações neuroendócrinas (KONTOLEON, ANASTASIOU-NANA et al., 2003), sendo a hipotestosteronemia prevalente nesta população (MALKIN, PUGH et al., 2006; CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009). Nosso estudo avaliou pacientes portadores de IC, com baixos níveis séricos de testosterona e estáveis clinicamente em esquema terapêutico farmacológico pleno, no entanto apresentavam-se sedentários e, portanto não otimizados no ponto de vista do tratamento não farmacológico. A taxa de recrutamento foi muito baixa (5,8)%, porém similar a estudos prévios (FORSTER, JONES et al., 2010; STOUT, 2012) , sendo que os pacientes excluídos possuíam características basais semelhantes (NYHA, MLWHFQ, VO₂, idade) e não completaram as sessões de exercícios por dificuldades de locomoção ao centro de treinamento.

A atividade física é considerada parte integrante e relevante no tratamento destes pacientes. Estudos têm demonstrado que a atividade física de alta intensidade promove benefícios superiores em relação à atividade física convencional em portadores de IC participantes de programa de reabilitação cardíaca. Um estudo demonstrou que o exercício de alta intensidade é mais eficaz na recuperação da função contrátil do ventrículo esquerdo, aumento da capacidade cardiorrespiratória, correção da disfunção endotelial e na melhora da qualidade de vida (WISLOFF, STOYLEN et al., 2007). Corroborando o benefício superior da atividade de alta intensidade, o estudo de Freyssin et al (FREYSSIN, VERKINDT et al., 2012) relata melhora significativa do pico de VO₂, do limiar anaeróbio, T6', pulso de oxigênio em pacientes portadores de IC após 8 semanas de treinamento. O estudo de Myers et al (MYERS, GADEMAN et al., 2012) verificou efeitos superiores da atividade física de alta intensidade nos parâmetros de eficiência ventilatória quando comparado a estudo avaliando pacientes em reabilitação cardíaca convencional (ERBS, HOLLRIEGEL et al.).

Os pacientes recrutados apresentavam em média níveis de testosterona total e livre de 279,85 ng/dl e 6,51 pg/mol respectivamente. Estes valores são similares aos relatados por Vermeulen (VERMEULEN, 2001) em menos de 1% entre homens saudáveis, não obesos de 20 a 40 anos e cerca de 30% de homens com mais de 75

anos (319 ng/dl e 6,5 pg/mol), sendo estes limiares amplamente reconhecidos como referência para deficiência androgênica (VERMEULEN, 2001). Baseado neste ponto de corte, 68,4% dos homens do nosso estudo, apresentavam perfil laboratorial baseado nos níveis de testosterona sérica, compatível com deficiência androgênica.

Níveis diminuídos de testosterona livre são associados a fatores de estresse (WOOLF, HAMILL et al., 1985) ou doença crônica. A hipotestosteronemia encontrada em portadores de IC é atribuível à doença crônica e menos provável a uso de medicamentos como IECA, diuréticos e digoxina. Estudos evidenciaram que o uso de medicamentos como IECA e digoxina não inibe mudanças hormonais induzidas pelo exercício (KLUG, JOFFE et al., 1994). Kontoleon et al compararam 23 pacientes do sexo masculino portadores de IC idiopática a 20 indivíduos normais pareados pela idade e verificaram diferenças significativas de níveis rebaixados de testosterona livre e hormônio do crescimento, no grupo dos doentes (KONTOLEON, ANASTASIOU-NANA et al., 2003). Apesar dos achados epidemiológicos demonstrarem a prevalência da hipotestosteronemia nesta população, há poucos ensaios clínicos controlados cegos e randomizados que avaliam os efeitos da terapia de suplementação hormonal de testosterona (CARVALHO TALES DE; MARA LOURENÇO SAMPAIO DE; ULBRICH, 2011). Os estudos não são uniformes quanto ao esquema terapêutico preconizado, efeitos avaliados e a maioria são de curto prazo e não contemplam a avaliação no contexto da reabilitação cardíaca (CARVALHO TALES DE; MARA LOURENÇO SAMPAIO DE; ULBRICH, 2011). Recentemente, Stout et al (STOUT, 2012) avaliaram os efeitos da TST em estudo duplo-cego, randomizado e controlado em pacientes com IC e baixos níveis de testosterona inseridos em programa de reabilitação cardíaca, mas não avaliaram os efeitos nos índices de ineficiência ventilatória, função endotelial e erétil dentre outros aspectos. Nos poucos estudos realizados foram demonstradas as melhoras da força muscular, do desempenho físico e classe funcional advindas da TST (PUGH, JONES et al., 2004; MALKIN, PUGH et al., 2006; CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009).

5.1 EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA

Nosso grupo de estudos verificou aumento significativo do VO₂ tanto no grupo EAIS como no EAI, contudo não houve diferença significativa entre os grupos o que não foi concordante com o achado de Caminit et al (CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009) que avaliaram por três meses os efeitos da testosterona de depósito (undecanoato de testosterona) em 70 pacientes, tendo constatado melhora do desempenho medido pelo pico de VO₂ no grupo de TST comparado ao placebo. Este achado controverso pode ser explicado pelo fato que no estudo de Carminit et al os pacientes não foram avaliados sob a influência concomitante do exercício físico. Por outro lado, Stout et al (STOUT, 2012) verificaram diferença significativa de aumento do VO₂ pico intragrupo de pacientes portadores de IC que receberam TST e diferença não significativa intragrupo placebo após 12 semanas de intervenção, sendo que os pacientes de ambos os grupos estavam inseridos em programa de reabilitação cardíaca. O achado discordante com nosso estudo pode ser explicado pelo fato que os pacientes avaliados por Stoud et al foram submetidos a duas sessões de exercícios semanais de baixa a moderada intensidade, ao passo que adotamos o regime de alta intensidade três vezes por semana. Ademais, em nosso estudo, as correlações intragrupos das mudanças nos níveis de testosterona total e livre com o consumo máximo de oxigênio foram semelhantes, apesar da curva se desviar para a direita devido às variações maiores da testosterona total e livre no grupo intervenção. Assim, é plausível que a atividade física de alta intensidade de forma isolada promova benefícios no aumento do VO₂ semelhante aquele associado com a TST. Além disso, verificamos um aumento significativo do VO₂ no limiar de lactato intragrupo EAIS e EAI, mas não diferença entre eles. Considerando que acúmulo precoce de lactato nos pacientes com IC é um dos mecanismos principais que causam a dispneia aos esforços (PINA, APSTEIN et al., 2003; ARENA, MYERS et al., 2008), estes achados denotam melhora da eficiência ventilatória independente da suplementação de testosterona.

A determinação do consumo do VO₂ pico medido durante o TCP é um preditor de mortalidade em pacientes com IC e um importante critério na seleção de candidatos para transplante de coração (MEHRA, KOBASHIGAWA et al., 2006). Na avaliação do prognóstico, o VO₂ pico apresenta algumas limitações: a dependência

com a intensidade do esforço do paciente, que está diretamente relacionado ao avaliador e ao estado emocional (GUIMARAES, BELLOTTI et al., 2002), e a capacidade metabólica do músculo esquelético, que paralelamente pode definir valores maiores do VO₂ pico (CORRA, MEZZANI et al., 2004; LUND, AARONSON et al., 2005), tendo relação com o estilo de vida sedentário ou fisicamente ativo dos pacientes com IC (MILANI, LAVIE et al., 2004). Variáveis do TCP, reconhecidas como índices de ineficiência ventilatória, como a relação entre a VE e a VCO₂ expressa como curva VE/VCO₂ ou VE/VCO₂slope (ARENA, MYERS et al., 2004), têm demonstrado grande valor na avaliação de prognóstico na IC, sendo recomendadas sua identificação e aplicação no reconhecimento de pacientes de alto risco.

A curva VE/VCO₂ aumentada está relacionada à diminuição da capacidade de perfusão pulmonar e ao débito cardíaco na IC (ARENA, GUAZZI et al., 2007). Além disso, é geralmente independente do esforço e representa as condições reflexas dos pacientes (ARENA E HUMPHREY, 2002; CORRA, MEZZANI et al., 2004).

Considerando o reconhecimento do valor prognóstico da ineficiência ventilatória durante o exercício e que o treinamento físico reduz os sintomas de dispneia em portadores de IC (MYERS, DZIEKAN et al., 1999; MCCONNELL, MANDAK et al., 2003), estudos têm focado avaliação dos efeitos do exercício na curva VE/VCO₂, curva da eficiência da captação de oxigênio (OUES) e marcadores relacionados (TSUYUKI, KIMURA et al., 2003; RODITIS, DIMOPOULOS et al., 2007; GADEMAN, SWENNE et al., 2008; STEIN, CHIAPPA et al., 2009). Ademais, é sugerido que a reposição de testosterona pode atuar de forma semelhante ao exercício através da diminuição do ergorreflexo muscular contribuindo para melhora da capacidade funcional no paciente com IC (CZESLA, MEHLHORN et al., 1997). O estudo realizado avaliou o efeito da terapia da suplementação hormonal nos indicadores de ineficiência ventilatória associado ao exercício de alta intensidade, tema que até então, não encontramos na literatura.

Nosso grupo de pesquisa verificou não haver diferença significativa na VE/VCO₂ slope entre os grupos estudados, que foi discordante com achado de Caminit et al. Porém, há concordância com o mesmo estudo, quando evidenciou diminuição significativa da VE/VCO₂ slope intragrupos que receberam TST. Aspecto interessante é que ambos os estudos avaliaram a terapia de suplementação

com testosterona de depósito (undecanoato de testosterona) a cada seis semanas ao longo de 12 semanas, contudo o estudo de Caminit et al, não avaliou o efeito do exercício concomitantemente, sugerindo que a TST de forma isolada atenua a ativação do ergorreflexo em pacientes com IC. Por outro lado, a não diferença encontrada da VE/VCO₂ slope entre os grupos, observado em nosso estudo, sugere o efeito do exercício isolado na atenuação do ergorreflexo. Os achados fazem considerar possível efeito sinérgico da TST e exercício físico de alta intensidade na melhora da eficiência ventilatória. Em contraste, Myers et al não evidenciaram diferença no VE/VCO₂ slope entre grupo de pacientes com IC que realizaram exercício de alta intensidade e grupo tratamento convencional sem exercício no período de 8 semanas. A controvérsia pode ser explicada devido aos pacientes, no estudo de Myers et al possuírem uma relação VE/VCO₂ slope basal inferior a 34, portanto de melhor prognóstico (FRANCIS, SHAMIM et al., 2000; KLEBER, VIETZKE et al., 2000; CORRA, MEZZANI et al., 2004) e menos sensíveis aos efeitos do exercício na mudança deste parâmetro (RODITIS, DIMOPOULOS et al., 2007). A correlação negativa das mudanças da VE/CO₂ slope com as mudanças de testosterona total e livre foi semelhante nos grupos e sugere que um possível benefício na eficiência ventilatória independe da TST.

Estudos têm sugerido que a OUES é particularmente sensível ao treinamento e uma medida que deveria ser rotineiramente utilizada em estudos avaliando os efeitos do treinamento em pacientes com IC (KEMPS HMC, 2001; MYERS, GADEMAN et al., 2012). Valores de OUES inferiores a 1400 denotam pior prognóstico aos pacientes (MYERS, ARENA et al., 2008). Em nosso estudo os valores basais não diferiram estatisticamente entre os grupos e representaram o valor médio geral de 1753,5 que foi coincidentemente igual ao estudo de Myers et al e similar a outros estudos que avaliaram o efeito do exercício (KEMPS HMC, 2001; GADEMAN, SWENNE et al., 2008; STEIN, CHIAPPA et al., 2009; MYERS, GADEMAN et al., 2012) na OUES em portadores de IC. Ao analisarmos a OUES verificamos não existir diferença entre os grupos pós-intervenção. Contudo houve aumento de 14,2% e 22% no grupo EAIS e EAI respectivamente. Os achados são concordantes com estudos que avaliaram especificamente a OUES após período de treinamento aeróbio em portadores de IC, e demonstraram aumento variando de 12% a 19% (KEMPS 2001; VAN LAETHEM, VAN DE VEIRE et al., 2007; GADEMAN, SWENNE et al., 2008). Em nosso estudo, a diferença de aumento da

OUES quando avaliada intragrupos foi significativa ao passo que não houve diferença entre eles. Ao avaliarmos a correlação intragrupo das mudanças da testosterona total com a OUES e testosterona livre com a OUES, verificamos uma correlação positiva no grupo EAI ($r=0,33$ e $r=0,33$ respectivamente) e no grupo EAIS ($r=0,33$ e $r=0,02$ respectivamente) que apesar de apresentarem uma correlação de fraca intensidade e não significativa, os achados não corroboram a hipótese de que a TST possui efeito sinérgico com exercício de alta intensidade na melhora dos índices de eficiência ventilatória.

5.2 CAPACIDADE FUNCIONAL

Nosso estudo verificou aumento significativo do consumo máximo de oxigênio ($VO_2\max$) intra grupo EAI e EAIS (12% e 15%; $p<0,05$ e $p<0,01$ respectivamente), do consumo de oxigênio no limiar anaeróbio (15% e 14%; $p<0,01$ em ambos os grupos) e da distância percorrida no T6' (15% e 29%; $p<0,05$ e $p<0,0001$ respectivamente), contudo não houve diferença entre os grupos. Além disso, observamos uma melhora da distribuição da classe funcional entre os pacientes em ambos os grupos (tabela.7) com um incremento de 30% e 12% na categoria A da classificação de Weber (WEBER, KINASEWITZ et al., 1982) ($VO_2 > 20$ ml/kg/min) nos grupos EAIS e EAI respectivamente, denotando uma melhora da capacidade funcional. Uma meta análise (TOMA, MCALISTER et al., 2012) de estudos controlados e randomizados avaliou a TST em pacientes com IC no desfecho quanto a capacidade funcional e verificou que entre quatro estudos selecionados dois utilizaram T6' e dois utilizaram Incremental Shuttle Walk Test (ISWT) e dois dentre estes avaliaram o $VO_2\max$. Os estudos avaliados mostraram aumento significativo da capacidade funcional daqueles submetidos a TST em relação ao grupo placebo e uma melhora da classe funcional NYHA de 35% e 10% respectivamente entre grupo testosterona e placebo. Em discordância com os resultados da meta análise, nosso estudo não verificou diferença entre os grupos, o que pode ser atribuído ao fato de que os estudos selecionados não avaliaram a TST no contexto da RC. Em concordância com achados do nosso estudo, Stout et al (STOUT, 2012) observaram em portadores de IC e baixos níveis de testosterona em

regime de RC, diferença significativa intragrupo placebo e testosterona nos desfechos do resultados do ISWT contudo, não houve diferença entre os grupos. Os resultados apontam que o exercício físico e a TST de forma independentes promovem melhora da capacidade funcional.

O mecanismo de melhora na capacidade funcional e tolerância ao esforço é complexo e ocorre principalmente por adaptações periféricas. É sugerido que a suplementação de testosterona pode atuar de forma semelhante ao exercício através da diminuição do ergorreflexo muscular contribuindo para melhora da capacidade funcional no paciente com IC. Um estudo que suporta esta hipótese foi realizado por Czesla et al. (CZESLA, MEHLHORN et al., 1997) em que foi relatado aceleração da transformação de fibras rápidas para fibras lentas (oxidativas ou tipo I) após administração de andrógenos anabólicos em pacientes com IC, e aumento do número e tamanho das fibras tipo I, o que implica na melhora da capacidade oxidativa dos músculos esqueléticos, e que repercute em maior tempo de exercício sem alcançar a fadiga. Além disso, é considerado que a testosterona promove vasodilatação periférica e aumento do débito cardíaco agudamente (PUGH, JONES et al., 2003), melhora do suprimento de oxigênio ao músculo periférico, do limiar anaeróbio e diminuição do consumo dos fosfatos de alta energia. Adicionalmente, promove aumento do hematócrito, efeitos antiinflamatórios, imunossupressivo e sensibilidade dos barorreceptores com concomitante aumento da função e vasodilatação arteriolar (CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009), contribuindo para uma melhor adaptação e tolerância ao esforço. Por outro lado, a reabilitação com exercício promove efeitos semelhantes dentre eles a melhora na função e estrutura músculo esquelética e da hiperventilação induzida pelo esforço em pacientes com IC (maior eficiência ventilatória), o que resulta em aumento da tolerância ao exercício (PIEPOLI, CLARK et al., 1996). No contexto estudado, as evidências apontam que o exercício físico e a TST de forma independentes promovem melhora da tolerância ao esforço, contudo nosso estudo não demonstrou efeito sinérgico da TST associado ao exercício de alta intensidade no ganho de capacidade funcional.

5.3 FUNÇÃO CARDÍACA

As mudanças ecocardiográficas observadas em nosso estudo sugerem uma melhora da função diastólica no grupo EAI (tabela 8), verificada pela redução significativa da relação $E/E'S$ ($p=0,01$) e aumento da $E'S$ ($p=0,01$) e da $E'L$ ($p=0,01$). O pico de velocidade anular durante fase de enchimento precoce do VE (E') é a mais importante medida de relaxamento ventricular e menos sensível a alterações na pré-carga em relação a razão E/A ao Doppler. A razão velocidade de fluxo transmitral (E) com velocidade anular (E') tem sido proposta como o melhor indicador para avaliar a pressão de enchimento do VE. Este indicador sofre influência da pressão transmitral e relaxamento do miocárdio, e apresenta-se menos sensível a alterações da pré-carga que a relação velocidade de fluxo transmitral/velocidade de fluxo mitral durante a sístole atrial (E/A) ao Doppler tradicional. A onda E' tende a ser maior quanto melhor o relaxamento e complacência ventricular esquerda, ambos componentes da função diastólica. A onda $E'L$ costuma apresentar velocidades pouco mais elevadas que a $E'S$, e ambas são usadas na avaliação da diástole ventricular. A relação E/E' tende a aumentar com a elevação da pressão capilar pulmonar. Quanto maior a relação E/E' , ou seus componentes $E/E'S$ ou $E/E'L$ pior deve ser a função diastólica.

Stout et al não verificaram mudanças nas dimensões e função cardíaca intragrupos que receberam placebo e testosterona em RC, que foi discordante ao achado de melhora da função diastólica intragrupo EAI em nosso estudo. A discordância pode ser devido ao fato dos pacientes avaliados pelo nosso grupo de pesquisa apresentarem uma miocardiopatia dilatada mais acentuada verificada pelo diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (VED), sugerindo que pacientes com maior remodelamento cardíaco têm mais benefício na função diastólica com exercício físico. Outros estudos (MALKIN, PUGH et al., 2006; CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009) randomizados placebo controlados que avaliaram a TST em pacientes com IC, não verificaram mudanças na estrutura e função cardíaca, contudo os pacientes não estavam inseridos em programa de RC. Por outro lado, Wisloff et al (WISLOFF, STOYLEN et al., 2007), observaram melhora significativa na fração de ejeção (FE) e na função diastólica em pacientes com IC submetidos a exercício intervalado de alta intensidade quando comparado ao exercício moderado,

porém neste estudo não foi avaliado a TST concomitante. Coincidentemente, os pacientes avaliados por Wisloff et al apresentavam VED basal semelhantes aos pacientes do nosso estudo, sugerindo que o exercício de alta intensidade isoladamente melhora a função diastólica neste grupo de pacientes.

Não houve diferença significativa da E/E´L e E/E´S intragrupo EAIS. Ademais, entre grupos observamos uma diminuição menos significativa a favor do grupo EAI em relação à última variável ($11,32 \pm 4,07$ x $18,90 \pm 10,36$, EAI x EAIS; $p=0,056$). O achado faz hipotetizar que a TST pode ter interferência na evolução da melhora na função diastólica destes pacientes, algo não verificado até o momento e que exige estudos mais longos e de maior poder estatístico.

As demais variáveis de função e morfologia do VE não apresentaram diferenças significativas, que foi discordante com Wisloff et al ao observarem aumento de 35% da FE entre pacientes que realizaram EAI, que pode ser explicado por diferenças na população estudada.

5.4 FUNÇÃO ENDOTELIAL E ERÉTIL

A IC é associada a disfunção endotelial, condição confirmada em nossos pacientes estudados, visto que a DMF em média de 4,2% em concordância com outro estudo (FLAMMER, SUDANO et al., 2011) foi marcadamente menor que o observado em controles saudáveis (DONALD, HALCOX et al., 2008) . Contudo, deve-se considerar que os pacientes estudados eram hipogonádicos ou eugonádicos com níveis reduzidos de testosterona e que o hipogonadismo é uma condição contribuinte para a DE (AKISHITA, HASHIMOTO et al., 2007; FORESTA, ZUCCARELLO et al., 2008) E DER (KIRBY, JACKSON et al., 2005). O mecanismo molecular da DE na IC pode estar ligado a níveis elevados de citocinas, aumento da atividade da enzima de conversão de angiotensina, piora da via de transdução de sinal receptor endotélio (KATZ, SCHWARZ et al., 1993; FERRARI, BACHETTI et al., 1998; TAKAHASHI, OHYANAGI et al., 2005), ativação neuro humoral e aumento dos níveis de vasoconstritores derivados do endotélio (WATSON, HOOD et al., 2006). . Ainda, a IC está associada com aumento de espécies reativas de oxigênio e oxidação do LDL colesterol, fatores que contrarregulam as propriedades

vasodilatadoras do ON. O fato do efeito do exercício físico associado ou não a TST melhorar a função endotelial pelo aumento da atividade da óxido nítrico sintetase e promoção do relaxamento do leito vascular pode ter importância significativa nos portadores de IC, especialmente devido a forte associação entre disfunção endotelial e morbidade e mortalidade nesta população (KATZ, HRYNIEWICZ et al., 2005).

Nosso grupo de pesquisa avaliou os efeitos do exercício de alta intensidade e TST em estudo randomizado controlado na função endotelial e erétil de portadores de IC, tema que até então, não abordado na literatura. A função endotelial avaliada pela DMF da artéria braquial é preditor de eventos coronarianos uma vez que está correlacionada com a função endotelial coronariana (CELERMAJER, SORENSEN et al., 1994; ANDERSON, UEHATA et al., 1995; SCHACHINGER, BRITTEN et al., 2000). Ao avaliarmos a DMF verificamos um aumento do percentual de dilatação de 56% e de 92% intragrupo EAI e EAIS, contudo estas diferenças não foram significativas ($p=0,67$ e $p=0,28$ respectivamente) e não houve diferença entre grupos ($p=0,20$). Apesar do aumento percentual em ambos os grupos e principalmente no grupo EAIS, nossos achados foram de encontro a expectativa de aumento significativo do percentual de dilatação endotelial induzido tanto pelo exercício como pelo hormônio de forma isolada ou associados o que pode ser um reflexo do pequeno tamanho da amostra avaliada. Em discordância, Wisloff et al (WISLOFF, STOYLEN et al., 2007), avaliaram o efeito do exercício de alta intensidade na função endotelial de portadores de IC e verificaram aumento significativo da DMF. No estudo de Wisloff a população estudada inclui homens e mulheres com idade média de 75 anos, e IC pós-infarto do miocárdio e menor capacidade funcional. Erbs et al (ERBS, HOLLRIEGEL et al., 2010) avaliaram o efeito do exercício físico em estudo controlado e verificaram em pacientes com IC classe funcional III com fração de ejeção menor que 30% melhora da DMF. As características da população estudada diferem do nosso estudo e pode explicar a controvérsia encontrada uma vez que o efeito positivo do exercício na DMF é maior entre pacientes portadores de doença arterial coronariana e menor capacidade funcional.

A TST promoveu aumento significativo dos níveis hormonais intragrupo EAIS e entre este e o grupo EAI. Os níveis de testosterona permaneceram dentro dos níveis de normalidade durante todo seguimento do estudo e não houve aumento significativo concomitante de hematócrito e PSA intragrupo EAI e entre grupos. Ao

avaliarmos a relação entre a função endotelial e testosterona livre verificamos uma correlação fracamente negativa e não significativa no grupo EAI e EAIS ($r = -0,45$ $p = 0,261$ e $r = -0,44$ $p = 0,241$, respectivamente – figura 7). Na população estudada, os resultados encontrados não corroboram a hipótese do efeito positivo do exercício de alta intensidade associado a suplementação hormonal na função endotelial (dependente do endotélio) avaliada pela DMF. Não encontramos estudo semelhante avaliando a TST e função endotelial na IC. Porém há estudos abordando a questão dos efeitos da reposição hormonal na função endotelial em populações distintas e com resultados controversos. Um estudo avaliando a TST em homens hipogonádicos e saudáveis relatou diminuição significativa da dilatação dependente do endotélio após 4 semanas de tratamento (SADER, GRIFFITHS et al., 2003). Em contraste, Akishita et al (AKISHITA, HASHIMOTO et al., 2007) investigaram a relação entre baixos níveis de testosterona e função endotelial em homens com fatores de risco para doença arterial coronariana e observaram uma correlação fracamente positiva e significativa entre testosterona total, livre e percentual de dilatação endotelial da artéria braquial.

Estudos têm evidenciado relação entre função erétil e função endotelial (BELARDINELLI, LACALAPRICE et al., 2005), sendo a primeira preditor de DCV. Considerando que a população do nosso estudo apresenta disfunção endotelial determinada pelos parâmetros DMF basal, os efeitos do exercício e TST na função erétil foram avaliados. O estudo demonstrou melhora da distribuição dos pacientes dentro das categorias da função erétil e aumento significativo dos escores intragrupo EAI e EAIS. Apesar do percentual de aumento no escore de função erétil ter sido maior no grupo EAI em relação ao EAIS, não houve diferença significativa entre os grupos. Ademais observamos uma correlação fracamente negativa, porém não significativa entre função erétil e função endotelial em ambos os grupos ($r = -0,43$ $p = 0,282$ e $r = -0,36$ $p = 0,344$; EAI e EAIS respectivamente – figura 8), sugerindo que a melhora na função erétil está relacionado a outros fatores além da função endotelial. Em contraste, Bellardinelli et al (BELARDINELLI, LACALAPRICE et al., 2005) verificaram aumento da resposta vasomota da artéria braquial (DMF) como um preditor independente para melhora do perfil de atividade sexual ($r = 0.63$) em estudo controlado com pacientes portadores de IC submetidos há 8 semanas de exercício de moderada intensidade, contudo não eram hipogonádicos ou foram submetidos a TST. Os achados mostram que o exercício independente da TST

melhora os escores da função erétil, porém estudos adicionais são necessários para esclarecer a relação da função endotelial e erétil em população de portadores de IC com baixos níveis de testosterona submetidos a programa de exercícios e TST.

5.5 ANÁLISE LABORATORIAL

5.5.1 Perfil hormonal

Além dos androgênicos, nosso estudo avaliou os hormônios LH, FSH e TSH relacionados ao eixo HHT (tabela 8).

Verificamos um aumento intragrupo EAIS da TT (78%, $p < 0,01$), da TL (89%; $p < 0,01$), da TBio (89%. $p < 0,01$) e ausência de alterações significativas nos níveis destes hormônios no grupo controle. Entre grupos houve aumento a favor do EAIS nos níveis de TT, TL e TBio (54,2%, $p = 0,018$; 48,4%, $p = 0,0262$ e 48,4%, $p = 0,261$ respectivamente). Os resultados são concordantes com outros estudos (MALKIN, PUGH, JONES et al., 2004; CAMINITI, VOLTERRANI et al., 2009) que sinalizam de forma unânime o aumento dos níveis de testosterona nos pacientes submetidos a TST, apesar das diferentes formas de apresentação, posologia e vias de administração da medicação. Houve diminuição significativa intragrupo EAIS do FSH (84,40%; $p < 0,01$), e do LH (96,73%; $p < 0,01$), diminuição entre grupos a favor do EAIS nos níveis do FSH e LH (83%, $p = 0,0004$ e 97%, $p = 0,0000$ respectivamente) e manutenção dos níveis basais no grupo EAI. O comportamento do eixo hormonal HHT é bem estabelecido, contudo pouco estudado em pacientes com IC em regime de TST em RC.

A secreção episódica de GnRH no sistema porta hipofisário causa liberação episódica de LH bioativo e imunorreativo (DUFAU, VELDHUIS et al., 1983). Em homens adultos, o pulso secretório de LH ocorre na frequência de 8 a 14 por 24h e varia em magnitude. A secreção de LH está sob controle inibitório (feedback negativo) dos esteróides gonadais (testosterona e estradiol) a nível de hipotálamo e glândula pituitária. A testosterona pode ser convertida para estradiol no cérebro e glândula pituitária, mas os hormônios atuam independentemente no SNC

(WINTERS E TROEN, 1985; SMITH, BOYD et al., 1994; MORISHIMA, GRUMBACH et al., 1995). O maior efeito androgênico no cérebro é a diminuição da geração de pulso hipotalâmico e conseqüentemente diminuição da liberação pulsátil de LH. O fato da dihidrotestosterona, a qual não pode ser convertida para estrógeno, exercer controle inibitório na secreção de LH indica que a testosterona não requer aromatização para inibir a secreção de LH (SANTEN, 1975). A testosterona parece ainda exercer feedback negativo na secreção de LH diretamente a nível de glândula pituitária, uma vez que a administração exógena de testosterona em homens com deficiência de GnRH e que recebiam infusões pulsáteis de LHRH causou um decréscimo dos níveis plasmáticos e amplitude de pulso de LH (SHECKTER, MATSUMOTO et al., 1989). Os achados do nosso estudo corroboram a estreita relação de efeito inibitório da testosterona nos níveis de LH o que explica a diminuição significativa deste hormônio observado intra e entre grupo a favor EAIS.

Adicionalmente, a hiperprolactinemia suprime a secreção de LH, pela provável inibição pulsátil de GnRH (NIESCHLAG, 1997), contudo a avaliação deste possível mecanismo inibitório não foi investigado uma vez que os níveis basais de LH dos pacientes estudados apresentavam-se dentro da normalidade.

O controle inibitório da secreção de FSH envolve peptídeos como Inhibin produzido pelas células de Sertoli, e hormônios esteróides produzidos pelos testículos. A supressão da secreção de FSH pela Inhibin não requer ação direta da testosterona e ocorre em nível da glândula pituitária (MAJUMDAR, MIKUMA et al., 1995), porém desbalanços na relação testosterona e estradiol podem alterar os níveis plasmáticos de FSH (SHERINS, PATTERSON et al., 1982) . Além disso, a secreção pulsátil de FSH é ligada ao LH (VELDHUIS, KING et al., 1987) e portanto, sofre influencia indireta de efeito inibitório pela testosterona. Desta forma, o achado de alterações significativas dos níveis de FSH intra e entre grupo EAIS observadas em nosso estudo foi ao encontro da expectativa de diminuição deste. Em conclusão, a TST promoveu aumento dos níveis séricos de TT, TL e TBio e inibição do eixo HHT.

5.5.2 Perfil inflamatório

Avaliamos o perfil inflamatório dos pacientes pela análise dos níveis de PCR ultra-sensível e FNT- α . Houve uma diminuição da PCR sem significância estatística de 37,7% e 37,2% intra grupo EAI e EAIS respectivamente e diminuição significativa do FNT- α de 42,4% e 47,3%, intra grupo EAI e EAIS. Entre grupos não houve diferença estatística quanto a estes marcadores (PCR, $p=0,3766$; FNT- α , $p=0,8670$).

A PCR é considerada marcador ouro de inflamação, contudo estudos dos níveis da PCR ultra-sensível em pacientes com IC submetidos a TST e exercício não é descrito na literatura. O exercício de alta intensidade causa elevação aguda da PCR ultra sensível (NAKAJIMA, KURANO et al.). Por outro lado o efeito crônico, verificado por Ferraz et al em estudo prospectivo controlado, evidenciou a redução média de 52 % ($p=0,002$) na concentração dos níveis de PCR ultra-sensível em pacientes com IC submetidos a 6 meses de treinamento físico supervisionado e não diferença no grupo controle (FERRAZ AS E SALVARANI N, 2004). Outros estudos corroboram o efeito benéfico do exercício em programas de reabilitação na redução da PCR em cardiopatas (KIM, SHIN et al., 2008; WALTHER, MOBIUS-WINKLER et al., 2008). Os nossos achados discordantes com estudo de Ferraz et al, indicam que o efeito na PCR ultra-sensível ocorre em longo prazo.

Em nosso estudo verificamos que os níveis circulantes de FNT- α diminuíram intragrupos e não houve diferença entre grupos sugerindo que o exercício de alta intensidade independente da TST melhora os níveis deste marcador, e de forma mais rápida em relação a PCR ultra-sensível. Além disso, Stout et al (STOUT, 2012) ao estudarem o comportamento de marcadores inflamatórios, (TNF- α e interleucinas) não verificaram após três meses, redução nos níveis destes em pacientes submetidos a TST e RC, sendo sugerido que o estímulo do exercício de baixa a moderada intensidade, testosterona e prazo do estudo foram insuficientes para promover mudanças nos marcadores inflamatórios.

Porém, outros autores avaliaram o efeito da TST no perfil de diferentes citocinas inflamatórias em portadores de IC não inseridos em programa de RC, em estudos placebo controlados sendo controversos os achados. Pugh et al não observaram mudanças nos níveis de FNT- α (PUGH, JONES et al., 2005), ao passo que Malkin et al (MALKIN, PUGH, JONES et al., 2004) relatam diminuição do nível

deste marcador e de outras interleucinas inflamatórias. Os estudos avaliaram o efeito isolado da TST e as divergências encontradas podem ser devidas as diferenças na via de administração e posologia da TST adotada nos estudos.

Os estudos apontam até o momento que os efeitos da TST no perfil inflamatório são controversos, sendo que nosso estudo evidenciou melhora neste perfil em pacientes submetidos RC com exercício de alta intensidade independente da TST.

5.6 QUALIDADE DE VIDA

Em relação aos aspectos da QV, no presente estudo os grupos avaliados não apresentaram diferenças basais entre eles e os resultados demonstraram que após 12 semanas, o exercício alta intensidade de forma isolada ou associada à suplementação de testosterona promoveram 54,11% e 54,05% de melhora no escore global do MLWHFQ intragrupos EAI e EAIS respectivamente. Em estudo controlado randomizado Belardinelli et al. (BELARDINELLI, GEORGIU et al., 1999) verificaram após 8 semanas de intervenção, melhora de cerca de 25% no escore global do MLWHFQ em portadores de IC, contudo os pacientes foram submetidos a regime de treinamento com exercício físico de moderada intensidade a 60% do pico do VO₂. Estudos prévios (SMART, HALUSKA et al., 2007; JANKOWSKA, WEGRZYNOWSKA et al., 2008) têm demonstrado que exercício aeróbio melhora os escores do MLWHFQ em pacientes com IC, porém mudanças superiores têm sido relatadas em decorrência do exercício de alta intensidade intervalado (WISLOFF, STOYLEN et al., 2007; NILSSON, WESTHEIM et al., 2008), o que pode explicar os achados superiores em nosso estudo. Ademais, os últimos estudos citados não avaliaram o efeito sinérgico da suplementação de testosterona associado ao exercício. O recente estudo randomizado placebo controlado de Stout et al. (STOUT, 2012) avaliou os efeitos na qualidade de vida da suplementação de testosterona no contexto da reabilitação cardíaca em portadores de IC e baixos níveis de testosterona, e verificaram melhora, porém não significativa intra e entre grupo do escore global do MLWHFQ, achado não concordante com nosso estudo. A controvérsia pode ser explicada pela diferença do regime de exercício adotado,

corroborando o efeito superior do exercício de alta intensidade intervalado neste desfecho.

Belardinelli et al. (BELARDINELLI, GEORGIU et al., 1999) utilizando o MLWHFQ, e Gianuzzi et al. (GIANNUZZI, TEMPORELLI et al., 2003), o instrumento Likert modificado, demonstraram uma melhora da QV em portadores de IC associada à capacidade de exercitar-se. Em nosso estudo verificamos aumento significativo intra grupo EAI e EAIS respectivamente de 12% e 15% no VO₂ máx; 15% e 29% na distância percorrida no T6', e melhora da distribuição da capacidade funcional, segundo classificação de Weber (WEBER, KINASEWITZ et al., 1982) (tabela 7). Não houve diferença entre os grupos denotando que a melhora da tolerância ao esforço e capacidade funcional foi independente da TST. Em discordância com achados de Belardinelli et al. e Gianuzzi et al. não verificamos correlação significativa da variação do escore global da QV e variação de consumo máximo de oxigênio independente da TST ($r=0,01$; $p=0,981$ e $r=0,46$; $p=0,178$, EAI e EAIS respectivamente - figura 10). Por outro lado, estudos demonstraram melhora da QV sem necessariamente haver aumento na tolerância ao exercício (WIELENGA, ERDMAN et al., 1998; OKA, DE MARCO et al., 2000), ou mesmo uma fraca associação entre estas duas variáveis (KETEYIAN, BRAWNER et al., 1999; QUITTAN, STURM et al., 1999; KOUKOUVOU, KOUIDI et al., 2004). Estes achados concordantes com nosso estudo, sugerem que outros fatores, que não fisiológicos, estão envolvidos na melhora da QV destes pacientes.

Uma meta análise avaliou os efeitos do exercício isolado na QV em pacientes com IC (VAN TOL, HUIJSMANS et al., 2006), sendo incluídos nove estudos que utilizaram MLWHFQ totalizando 463 pacientes. O treinamento com exercício resultou uma melhora significativa no escore do questionário, de 9.7 pontos (28%), considerada uma diferença clínica significativa (PINA, APSTEIN et al., 2003). Interessantemente, apenas um estudo avaliado demonstrou uma correlação positiva entre a mudança na QV e capacidade de exercitar-se. Os achados corroboram que o condicionamento físico não é o único determinante na melhora da QV e percepção de saúde destes pacientes.

Adicionalmente, verificamos uma melhora na evolução dos escores da QV intra grupos em cada componente do questionário, denominados: domínios físico, emocional e questões remanescentes. O grupo EAIS apresentou melhora significativa nos domínios físico e emocional ao passo que o grupo EAI evidenciou

melhora significativa no domínio físico e de questões remanescentes. A melhora não significativa encontrada no domínio de questões remanescentes e emocional nos grupos EAIS e EAI respectivamente, pode ser em decorrência do baixo poder estatístico em evidenciar tal diferença. Adicionalmente, as mudanças nos escores em cada domínio podem ocorrer de forma precoce ou tardiamente. (CRUZ, ISSA et al., 2010). Nosso estudo não evidenciou diferenças significativas nos diferentes domínios entre os grupos, sugerindo que a melhora ocorre independente da TST. Há uma lacuna de estudos avaliando os efeitos da TST e exercício na QV de portadores de IC, sendo que o recente estudo de Stout et al. (STOUT, 2012) relatou melhoras nos escores de QV em diferentes domínios em pacientes portadores de IC inseridos em programa de exercício e que receberam TST, contudo utilizou-se o instrumento Medical Outcome Study Short Form (SF-36), o qual avalia de forma genérica a QV relacionada a saúde (WARE E SHERBOURNE, 1992), ao passo que não foi estudado os efeitos nos diferentes domínios utilizando-se o MLWHFQ.

Em suma, nossa pesquisa evidenciou que o exercício físico de alta intensidade prescinde a TST no tratamento de portadores de IC, ainda que na presença de hipotestosteronemia. Contudo estudos adicionais prospectivos, bem delineados, de mais longo prazo e maior poder estatístico devem ser estimulados a fim de reforçar as evidências obtidas neste estudo com ênfase quanto a função cardíaca, endotelial e sua relação com a função erétil e aspectos não fisiológicos envolvidos no perfil da QV.

6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Há outros marcadores de ineficiência ventilatória como pressão expiratória final de dióxido de carbono e respiração periódica ou oscilatória os quais não foram avaliados neste estudo. A determinação mais precisa de mecanismos da influência do exercício e suplementação hormonal nos índices de ineficiência ventilatória pode exigir a aplicação de métodos mais invasivos como medidas de gasometria arterial ou perfusão pulmonar, que não foram realizados. A função endotelial pode ser avaliada por outros métodos como a resposta a administração de nitroglicerina que permite avaliar a função endotelial não dependente do endotélio, e pela avaliação do comportamento das células progenitoras do endotélio métodos não explorados em nosso estudo. Além disso, o poder estatístico do estudo foi uma limitação em decorrência do pequeno tamanho amostral avaliado.

7 CONCLUSÕES

Pacientes portadores de insuficiência cardíaca (NYHA II e III) e baixos níveis séricos de testosterona inseridos em programa de reabilitação cardíaca por 12 semanas com ênfase em exercício de alta intensidade e submetidos à TST apresentam:

- Melhora da tolerância ao esforço e dos índices de eficiência ventilatória, independente da TST.
- Melhora da função cardíaca diastólica, independente da TST.
- Ausência de melhora vasomotora dependente do endotélio em resposta ao exercício isoladamente ou associado a TST.
- Melhora da função erétil, independente da TST.
- Melhora do perfil inflamatório, independente da TST.
- Aumento dos níveis séricos de hormônios androgênicos e inibição do eixo hipotálamo-hipófise-testículos.
- Melhora da QV e capacidade funcional, independente da TST.

O exercício de alta intensidade de forma isolada foi eficaz e suficiente em melhorar os desfechos estudados sendo, portanto uma abordagem terapêutica promissora em portadores de IC e hipotestosteronemia. A terapia de suplementação de testosterona não evidenciou efeitos adicionais ou sinérgicos ao exercício de alta intensidade não corroborando a hipótese do estudo.

8 REFERÊNCIAS

ADAMS, V., H. JIANG, *et al.* Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. **J Am Coll Cardiol**, v.33, n.4, Mar 15, p.959-65. 1999.

AGARWAL, A. K., P. VENUGOPALAN, *et al.* Prevalence and aetiology of heart failure in an Arab population. **Eur J Heart Fail**, v.3, n.3, Jun, p.301-5. 2001.

AHA. 2010. Disponível em: <www.americanheart.org>. Acesso em jan. 2012.

AKISHITA, M., M. HASHIMOTO, *et al.* Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. **Hypertens Res**, v.30, n.11, Nov, p.1029-34. 2007.

AMORY, J. K., N. B. WATTS, *et al.* Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, n.2, Feb, p.503-10. 2004.

ANDERSON, T. J., A. UEHATA, *et al.* Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. **J Am Coll Cardiol**, v.26, n.5, Nov 1, p.1235-41. 1995.

ANKER, S. D., T. P. CHUA, *et al.* Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. **Circulation**, v.96, n.2, Jul 15, p.526-34. 1997.

ARENA, R. E R. HUMPHREY. Comparison of ventilatory expired gas parameters used to predict hospitalization in patients with heart failure. **Am Heart J**, v.143, n.3, Mar, p.427-32. 2002.

ARENA, R., J. MYERS, *et al.* Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. **Am Heart J**, v.147, n.2, Feb, p.354-60. 2004.

_____. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. **Heart Fail Rev**, v.13, n.2, Jun, p.245-69. 2008.

ARENA, R. A., M. GUAZZI, *et al.* The prognostic value of ventilatory efficiency with beta-blocker therapy in heart failure. **Med Sci Sports Exerc**, v.39, n.2, Feb, p.213-9. 2007.

BABA, R., M. NAGASHIMA, *et al.* Oxygen intake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relationship between oxygen consumption and minute ventilation during incremental exercise. **Nagoya J Med Sci**, v.59, n.1-2, Mar, p.55-62. 1996.

- BAGATELL, C. J. E W. J. BREMNER. Androgens in men--uses and abuses. **N Engl J Med**, v.334, n.11, Mar 14, p.707-14. 1996.
- BALADY, G. J., R. ARENA, *et al.* Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v.122, n.2, Jul 13, p.191-225. 2010.
- BASAR, N., A. SAATCI YASAR, *et al.* [The relation between exercise- induced myocardial ischemia and high-sensitive C-reactive protein and neopterin levels.]. **Anadolu Kardiyol Derg**, Oct 15.
- BEHRENDT, D. E P. GANZ. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. **Am J Cardiol**, v.90, n.10C, Nov 21, p.40L-48L. 2002.
- BELARDINELLI, R., D. GEORGIU, *et al.* Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction. **Am Heart J**, v.132, n.1 Pt 1, Jul, p.61-70. 1996.
- _____. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. **Circulation**, v.99, n.9, Mar 9, p.1173-82. 1999.
- _____. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v.26, n.4, Oct, p.975-82. 1995.
- BELARDINELLI, R., F. LACALAPRICE, *et al.* Effects of short-term moderate exercise training on sexual function in male patients with chronic stable heart failure. **Int J Cardiol**, v.101, n.1, May 11, p.83-90. 2005.
- BELARDINELLI, R., V. SCOCCO, *et al.* [Effects of aerobic training in patients with moderate chronic heart failure]. **G Ital Cardiol**, v.22, n.8, Aug, p.919-30. 1992.
- BHASIN, S., G. R. CUNNINGHAM, *et al.* Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v.95, n.6, Jun, p.2536-59.
- _____. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, n.6, Jun, p.1995-2010. 2006.
- BRAITH, R. W., M. A. WELSCH, *et al.* Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. **J Am Coll Cardiol**, v.34, n.4, Oct, p.1170-5. 1999.
- BRAUNWALD., E., Ed. **Tratado de Medicina Cardiovascular**. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca São Paulo: Roca, v.1, p.27, Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca 5ed. 1999.

CAMINITI, G., M. VOLTERRANI, *et al.* Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. **J Am Coll Cardiol**, v.54, n.10, Sep 1, p.919-27. 2009.

CARVALHO, Tales De; MARA, Lourenço Sampaio De; ULBRICH, A. Reposição hormonal e exercício físico no tratamento da insuficiência cardíaca: revisão sistemática. **Rev Bras Med Esporte**, v.17, n.6. 2011.

CARVALHO, V. O., G. V. GUIMARAES, *et al.* Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. **Arq Bras Cardiol**, v.93, n.1, Jul, p.39-44. 2009.

CELERMAJER, D. S., K. E. SORENSEN, *et al.* Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. **J Am Coll Cardiol**, v.24, n.6, Nov 15, p.1468-74. 1994.

CHEW, K. K., A. BREMNER, *et al.* Sex life after 65: how does erectile dysfunction affect ageing and elderly men? **Aging Male**, v.12, n.2-3, Jun-Sep, p.41-6. 2009.

CHUNG, T., S. KELLEHER, *et al.* Effects of testosterone and nandrolone on cardiac function: a randomized, placebo-controlled study. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.66, n.2, Feb, p.235-45. 2007.

COATS, A. J., S. ADAMOPOULOS, *et al.* Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. **Circulation**, v.85, n.6, Jun, p.2119-31. 1992.

COATS, A. J., A. L. CLARK, *et al.* Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. **Br Heart J**, v.72, n.2 Suppl, Aug, p.S36-9. 1994.

CONN, E. H., R. S. WILLIAMS, *et al.* Exercise responses before and after physical conditioning in patients with severely depressed left ventricular function. **Am J Cardiol**, v.49, n.2, Feb 1, p.296-300. 1982.

CORRA, U., A. MEZZANI, *et al.* Limited predictive value of cardiopulmonary exercise indices in patients with moderate chronic heart failure treated with carvedilol. **Am Heart J**, v.147, n.3, Mar, p.553-60. 2004.

COWIE, M. R., A. D. STRUTHERS, *et al.* Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. **Lancet**, v.350, n.9088, Nov 8, p.1349-53. 1997.

COWIE, M. R., D. A. WOOD, *et al.* Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. **Eur Heart J**, v.20, n.6, Mar, p.421-8. 1999.

_____. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. **Heart**, v.83, n.5, May, p.505-10. 2000.

- CRUZ, F., V. S. ISSA, *et al.* Effect of a sequential education and monitoring programme on quality-of-life components in heart failure. **Eur J Heart Fail**, v.12, n.9, Sep, p.1009-15. 2010.
- CZESLA, M., G. MEHLHORN, *et al.* Cardiomyoplasty - improvement of muscle fibre type transformation by an anabolic steroid (metenolone). **J Mol Cell Cardiol**, v.29, n.11, Nov, p.2989-96. 1997.
- DATASUS. 2000. Disponível em: <www.datasus.com.br>. Acesso em nov. 2012.
- _____. 2001. Disponível em: <www.datasus.com.br>. Acesso em nov. 2012.
- DAVIES, E. J., T. MOXHAM, *et al.* Exercise based rehabilitation for heart failure. **Cochrane Database Syst Rev**, v.4, p.CD003331. 2010.
- DAVIS, R. C., F. D. HOBBS, *et al.* ABC of heart failure. History and epidemiology. **BMJ**, v.320, n.7226, Jan 1, p.39-42. 2000.
- DEANFIELD, J., A. DONALD, *et al.* Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. **J Hypertens**, v.23, n.1, Jan, p.7-17. 2005.
- DEENADAYALU, V. P., R. E. WHITE, *et al.* Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance, calcium-activated potassium channel. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.281, n.4, Oct, p.H1720-7. 2001.
- DELAGARDELLE, C., P. FEIEREISEN, *et al.* Strength/endurance training versus endurance training in congestive heart failure. **Med Sci Sports Exerc**, v.34, n.12, Dec, p.1868-72. 2002.
- DOEBNER W, G. D., CIRCOIRA, *et al.* Reduced glucose transporter Glut 4 in skeletal muscle predicts insulin resistance in nondiabetic heart failure patients independently of body composition. **Int J Cardiol**, v.138, p.19-24. 2010.
- DONALD, A. E., J. P. HALCOX, *et al.* Methodological approaches to optimize reproducibility and power in clinical studies of flow-mediated dilation. **J Am Coll Cardiol**, v.51, n.20, May 20, p.1959-64. 2008.
- DREXLER, H., U. RIEDE, *et al.* Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. **Circulation**, v.85, n.5, May, p.1751-9. 1992.
- DUBACH, P., J. MYERS, *et al.* Effect of high intensity exercise training on central hemodynamic responses to exercise in men with reduced left ventricular function. **J Am Coll Cardiol**, v.29, n.7, Jun, p.1591-8. 1997.
- _____. Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction: application of magnetic resonance imaging. **Circulation**, v.95, n.8, Apr 15, p.2060-7. 1997.

DUFAU, M. L. The luteinizing hormone receptor. **Annu Rev Physiol**, v.60, p.461-96. 1998.

DUFAU, M. L., J. D. VELDHUIS, *et al.* Mode of secretion of bioactive luteinizing hormone in man. **J Clin Endocrinol Metab**, v.57, n.5, Nov, p.993-1000. 1983.

DUNN, J. F., B. C. NISULA, *et al.* Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. **J Clin Endocrinol Metab**, v.53, n.1, Jul, p.58-68. 1981.

DUSCHA, B. D., B. H. ANNEX, *et al.* Deconditioning fails to explain peripheral skeletal muscle alterations in men with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v.39, n.7, Apr 3, p.1170-4. 2002.

DZIEKAN, G., J. MYERS, *et al.* Effects of exercise training on limb blood flow in patients with reduced ventricular function. **Am Heart J**, v.136, n.1, Jul, p.22-30. 1998.

ENGLISH, K. M., R. D. JONES, *et al.* Testosterone acts as a coronary vasodilator by a calcium antagonistic action. **J Endocrinol Invest**, v.25, n.5, May, p.455-8. 2002.

ENGLISH, K. M., R. P. STEEDS, *et al.* Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Circulation**, v.102, n.16, Oct 17, p.1906-11. 2000.

ERBS, S., R. HOLLRIEGEL, *et al.* Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. **Circ Heart Fail**, v.3, n.4, Jul, p.486-94.

_____. Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. **Circ Heart Fail**, v.3, n.4, Jul, p.486-94. 2010.

EXPERIENCE FROM CONTROLLED trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. European Heart Failure Training Group. **Eur Heart J**, v.19, n.3, Mar, p.466-75. 1998.

FELDMAN, H. A., C. LONGCOPE, *et al.* Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, n.2, Feb, p.589-98. 2002.

FERRANDO, A. A., M. SHEFFIELD-MOORE, *et al.* Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v.282, n.3, Mar, p.E601-7. 2002.

FERRARI, R., T. BACHETTI, *et al.* Endothelial function and dysfunction in heart failure. **Eur Heart J**, v.19 Suppl G, Jul, p.G41-7. 1998.

FERRAZ, B. E., et al. High sensitive Creactive protein is reduced by exercise training in chronic heart failure patients. A prospective randomized controlled study **Circulation**. 2004, v.17 (suppl), n.793-4. 2004.

FLAMMER, A. J., I. SUDANO, et al. Cardiovascular effects of flavanol-rich chocolate in patients with heart failure. *Eur Heart J*, v.33, n.17, Sep, p.2172-80. 2011.

FLYNN, K. E., I. L. PINA, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. **JAMA**, v.301, n.14, Apr 8, p.1451-9. 2009.

FORESTA, C., D. ZUCCARELLO, et al. Androgens stimulate endothelial progenitor cells through an androgen receptor-mediated pathway. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.68, n.2, Feb, p.284-9. 2008.

FORSTER, S. E., L. JONES, et al. Recruiting older people to a randomised controlled dietary intervention trial--how hard can it be? **BMC Med Res Methodol**, v.10, p.17. 2010.

FRANCIS, D. P., W. SHAMIM, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO (2)slope and peak VO (2). **Eur Heart J**, v.21, n.2, Jan, p.154-61. 2000.

FRANCOMANO, D., R. BRUZZICHES, et al. Cardiovascular effect of testosterone replacement therapy in aging male. **Acta Biomed**, v.81 Suppl 1, p.101-6. 2010.

FREYSSIN, C., C. VERKINDT, et al. Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of an 8-week, high-intensity interval training versus continuous training. **Arch Phys Med Rehabil**, v.93, n.8, Aug, p.1359-64. 2012.

GADEMAN, M. G., C. A. SWENNE, et al. Exercise training increases oxygen uptake efficiency slope in chronic heart failure. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v.15, n.2, Apr, p.140-4. 2008.

GIANNUZZI, P., P. L. TEMPORELLI, et al. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. **Circulation**, v.108, n.5, Aug 5, p.554-9. 2003.

GIELEN, S., V. ADAMS, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v.42, n.5, Sep 3, p.861-8. 2003.

GOOREN, L. J. The age-related decline of androgen levels in men: clinically significant? **Br J Urol**, v.78, n.5, Nov, p.763-8. 1996.

GRAÇA, B. Índice internacional da função erétil, protagonista na disfunção erétil. **Acta Urológica**, v.25, n.3, p.45-7. 2008.

GRAY, A., H. A. FELDMAN, *et al.* Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.73, n.5, Nov, p.1016-25. 1991.

GUDER, G., S. FRANTZ, *et al.* Low circulating androgens and mortality risk in heart failure. **Heart**, v.96, n.7, Apr, p.504-9. 2010.

GUIMARAES, G. V., G. BELLOTTI, *et al.* Can the cardiopulmonary 6-minute walk test reproduce the usual activities of patients with heart failure? **Arq Bras Cardiol**, v.78, n.6, Jun, p.553-60. 2002.

HAK, A. E., J. C. WITTEMAN, *et al.* Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, n.8, Aug, p.3632-9. 2002.

HAMBRECHT, R., E. FIEHN, *et al.* Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v.98, n.24, Dec 15, p.2709-15. 1998.

HAMBRECHT, R., S. GIELEN, *et al.* Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. **JAMA**, v.283, n.23, Jun 21, p.3095-101. 2000.

HAMBRECHT, R., J. NIEBAUER, *et al.* Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. **J Am Coll Cardiol**, v.25, n.6, May, p.1239-49. 1995.

HAMMOND, G. L., D. A. UNDERHILL, *et al.* The cDNA-deduced primary structure of human sex hormone-binding globulin and location of its steroid-binding domain. **FEBS Lett**, v.215, n.1, May 4, p.100-4. 1987.

HARTGENS, F., H. KUIPERS, *et al.* Body composition, cardiovascular risk factors and liver function in long-term androgenic-anabolic steroids using bodybuilders three months after drug withdrawal. **Int J Sports Med**, v.17, n.6, Aug, p.429-33. 1996.

HAWES, B. E. E P. M. CONN. Assessment of the role of G proteins and inositol phosphate production in the action of gonadotropin-releasing hormone. **Clin Chem**, v.39, n.2, Feb, p.325-32. 1993.

HORST, H. J., W. J. HOLTJE, *et al.* Lymphatic absorption and metabolism of orally administered testosterone undecanoate in man. **Klin Wochenschr**, v.54, n.18, Sep 15, p.875-9. 1976.

HULSMANN, M. E R. PACHER. [Why heart failure clinics?]. **Wien Klin Wochenschr**, v.114, n.19-20, Oct 31, p.819-21. 2002.

JANKOWSKA, E. A., B. BIEL, *et al.* Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. **Circulation**, v.114, n.17, Oct 24, p.1829-37. 2006.

JANKOWSKA, E. A., G. FILIPPATOS, *et al.* Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. **J Card Fail**, v.15, n.5, Jun, p.442-50. 2009.

JANKOWSKA, E. A., K. WEGRZYNOWSKA, *et al.* The 12-week progressive quadriceps resistance training improves muscle strength, exercise capacity and quality of life in patients with stable chronic heart failure. **Int J Cardiol**, v.130, n.1, Oct 30, p.36-43. 2008.

JETTE, M., R. HELLER, *et al.* Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function. **Circulation**, v.84, n.4, Oct, p.1561-7. 1991.

JOLLIFFE, J. A., K. REES, *et al.* Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. **Cochrane Database Syst Rev**, n.1, p.CD001800. 2001.

JONES, R. D., T. HUGH JONES, *et al.* The influence of testosterone upon vascular reactivity. **Eur J Endocrinol**, v.151, n.1, Jul, p.29-37. 2004.

KADI, F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. **Br J Pharmacol**, v.154, n.3, Jun, p.522-8. 2008.

KANNEL, W. B. E A. J. BELANGER. Epidemiology of heart failure. **Am Heart J**, v.121, n.3 Pt 1, Mar, p.951-7. 1991.

KATZ, S. D., K. HRYNIEWICZ, *et al.* Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v.111, n.3, Jan 25, p.310-4. 2005.

KATZ, S. D., M. SCHWARZ, *et al.* Impaired acetylcholine-mediated vasodilation in patients with congestive heart failure. Role of endothelium-derived vasodilating and vasoconstricting factors. **Circulation**, v.88, n.1, Jul, p.55-61. 1993.

KEMPS, D. V. W., SCHMIKLI SL, *et al.* . Assessment of the effects of physical training in patients with chronic heart failure: the utility of effort-independent exercise variables. . **Eur J Appl Physiol** . , v.108 p.469-476. 2001.

KETEYIAN, S. J., C. A. BRAWNER, *et al.* Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. **Am Heart J**, v.138, n.2 Pt 1, Aug, p.233-40. 1999.

KETEYIAN, S. J., B. D. DUSCHA, *et al.* Differential effects of exercise training in men and women with chronic heart failure. **Am Heart J**, v.145, n.5, May, p.912-8. 2003.

KETEYIAN, S. J., A. B. LEVINE, *et al.* Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. **Ann Intern Med**, v.124, n.12, Jun 15, p.1051-7. 1996.

KETEYIAN, S. J., C. R. MARKS, *et al.* Responses to arm exercise in patients with compensated heart failure. **J Cardiopulm Rehabil**, v.16, n.6, Nov-Dec, p.366-71. 1996.

KHAW, K. T., M. DOWSETT, *et al.* Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. **Circulation**, v.116, n.23, Dec 4, p.2694-701. 2007.

KIILAVUORI, K., A. SOVIJARVI, *et al.* Effect of physical training on exercise capacity and gas exchange in patients with chronic heart failure. **Chest**, v.110, n.4, Oct, p.985-91. 1996.

KIM, Y. J., Y. O. SHIN, *et al.* Beneficial effects of cardiac rehabilitation and exercise after percutaneous coronary intervention on hsCRP and inflammatory cytokines in CAD patients. **Pflugers Arch**, v.455, n.6, Mar, p.1081-8. 2008.

KIRBY, M., G. JACKSON, *et al.* Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. **Int J Clin Pract**, v.59, n.2, Feb, p.225-9. 2005.

KLEBER, F. X., G. VIETZKE, *et al.* Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. **Circulation**, v.101, n.24, Jun 20, p.2803-9. 2000.

KLUG, E. Q., B. I. JOFFE, *et al.* Perindopril and physiologic responses to exercise. **J Cardiovasc Pharmacol**, v.23, n.6, Jun, p.864-8. 1994.

KONTOLEON, P. E., M. I. ANASTASIOU-NANA, *et al.* Hormonal profile in patients with congestive heart failure. **Int J Cardiol**, v.87, n.2-3, Feb, p.179-83. 2003.

KOUKOUVOU, G., E. KOUIDI, *et al.* Quality of life, psychological and physiological changes following exercise training in patients with chronic heart failure. **J Rehabil Med**, v.36, n.1, Jan, p.36-41. 2004.

LA ROVERE, M. T., G. D. PINNA, *et al.* Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. **J Am Coll Cardiol**, v.53, n.2, Jan 13, p.193-9. 2009.

LAPOLT, P. S., X. C. JIA, *et al.* Ligand-induced down-regulation of testicular and ovarian luteinizing hormone (LH) receptors is preceded by tissue-specific inhibition of alternatively processed LH receptor transcripts. **Mol Endocrinol**, v.5, n.3, Mar, p.397-403. 1991.

LAUGHLIN, G. A., E. BARRETT-CONNOR, *et al.* Low serum testosterone and mortality in older men. **J Clin Endocrinol Metab**, v.93, n.1, Jan, p.68-75. 2008.

LEE, A. P., R. ICE, *et al.* Long-term effects of physical training on coronary patients with impaired ventricular function. **Circulation**, v.60, n.7, Dec, p.1519-26. 1979.

LEMAITRE, J. P., S. HARRIS, *et al.* Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure. **Am Heart J**, v.147, n.1, Jan, p.100-5. 2004.

LEVALLE, O., C. ZYLBERSZTEIN, *et al.* Recombinant human follicle-stimulating hormone administration increases testosterone production in men, possibly by a Sertoli cell-secreted nonsteroid factor. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83, n.11, Nov, p.3973-6. 1998.

LINKE, A., N. SCHOENE, *et al.* Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. **J Am Coll Cardiol**, v.37, n.2, Feb, p.392-7. 2001.

LLOYD-WILLIAMS, F., F. S. MAIR, *et al.* Exercise training and heart failure: a systematic review of current evidence. **Br J Gen Pract**, v.52, n.474, Jan, p.47-55. 2002.

LUND, L. H., K. D. AARONSON, *et al.* Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure. **Am J Cardiol**, v.95, n.6, Mar 15, p.734-41. 2005.

MAJUMDAR, S. S., N. MIKUMA, *et al.* Replacement with recombinant human inhibin immediately after orchidectomy in the hypophysiotropically clamped male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) maintains follicle-stimulating hormone (FSH) secretion and FSH beta messenger ribonucleic acid levels at precastration values. **Endocrinology**, v.136, n.5, May, p.1969-77. 1995.

MAKINEN, J. I., A. PERHEENTUPA, *et al.* Endogenous testosterone and brachial artery endothelial function in middle-aged men with symptoms of late-onset hypogonadism. **Aging Male**, v.14, n.4, Dec, p.237-42. 2011.

MALKIN, C. J., K. S. CHANNER, *et al.* Testosterone and heart failure. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v.17, n.3, Jun, p.262-8. 2010.

MALKIN, C. J., T. H. JONES, *et al.* The effect of testosterone on insulin sensitivity in men with heart failure. **Eur J Heart Fail**, v.9, n.1, Jan, p.44-50. 2007.

MALKIN, C. J., P. J. PUGH, *et al.* The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, n.7, Jul, p.3313-8. 2004.

_____. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. **Heart**, v.90, n.8, Aug, p.871-6. 2004.

_____. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. **Eur Heart J**, v.27, n.1, Jan, p.57-64. 2006.

MANCINI, D. M., G. WALTER, *et al.* Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. **Circulation**, v.85, n.4, Apr, p.1364-73. 1992.

MARIJIC, J., Q. LI, *et al.* Decreased expression of voltage- and Ca (2+)-activated K (+) channels in coronary smooth muscle during aging. **Circ Res**, v.88, n.2, Feb 2, p.210-6. 2001.

MARTITS, A. M. E. M. COSTA. [Late-onset male hypogonadism or andropause]. **Rev Assoc Med Bras**, v.50, n.4, Oct-Dec, p.358-9. 2004.

MATSUMOTO, A. M. E. W. J. BREMNER. Serum testosterone assays--accuracy matters. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, n.2, Feb, p.520-4. 2004.

MCCONNELL, T. R., J. S. MANDAK, *et al.* Exercise training for heart failure patients improves respiratory muscle endurance, exercise tolerance, breathlessness, and quality of life. **J Cardiopulm Rehabil**, v.23, n.1, Jan-Feb, p.10-6. 2003.

MCKELVIE, R. S., K. K. TEO, *et al.* Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical review. **J Am Coll Cardiol**, v.25, n.3, Mar 1, p.789-96. 1995.

_____. Effects of exercise training in patients with heart failure: the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). **Am Heart J**, v.144, n.1, Jul, p.23-30. 2002.

MCMURRAY, J. J. E. S. STEWART. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. **Heart**, v.83, n.5, May, p.596-602. 2000.

MEANS, A. R., J. L. FAKUNDING, *et al.* Follicle-stimulating hormone, the Sertoli cell, and spermatogenesis. **Recent Prog Horm Res**, v.32, p.477-527. 1976.

MEHRA, M. R., J. KOBASHIGAWA, *et al.* Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. **J Heart Lung Transplant**, v.25, n.9, Sep, p.1024-42. 2006.

MEIKLE, A. W., N. A. MAZER, *et al.* Enhanced transdermal delivery of testosterone across nonscrotal skin produces physiological concentrations of testosterone and its metabolites in hypogonadal men. **J Clin Endocrinol Metab**, v.74, n.3, Mar, p.623-8. 1992.

MILANI, R. V., C. J. LAVIE, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing: how do we differentiate the cause of dyspnea? **Circulation**, v.110, n.4, Jul 27, p.e27-31. 2004.

MILLER, K. K., B. M. BILLER, *et al.* Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, n.5, May, p.1683-90. 2006.

_____. Effects of testosterone therapy on cardiovascular risk markers in androgen-deficient women with hypopituitarism. **J Clin Endocrinol Metab**, v.92, n.7, Jul, p.2474-9. 2007.

MILLER, V. M. E. S. L. MULVAGH. Sex steroids and endothelial function: translating basic science to clinical practice. **Trends Pharmacol Sci**, v.28, n.6, Jun, p.263-70. 2007.

MILLER, V. M., D. J. TINDALL, *et al.* Of mice, men, and hormones. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.24, n.6, Jun, p.995-7. 2004.

MINOTTI, J. R., I. CHRISTOPH, *et al.* Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure. Relationship to systemic exercise performance. **J Clin Invest**, v.88, n.6, Dec, p.2077-82. 1991.

MORALES, A., J. P. HEATON, *et al.* Andropause: a misnomer for a true clinical entity. **J Urol**, v.163, n.3, Mar, p.705-12. 2000.

MORGENTALER, A. E C. SCHULMAN. Testosterone and prostate safety. **Front Horm Res**, v.37, p.197-203. 2009.

MORISHIMA, A., M. M. GRUMBACH, *et al.* Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. **J Clin Endocrinol Metab**, v.80, n.12, Dec, p.3689-98. 1995.

MORIYAMA, Y., H. YASUE, *et al.* The plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate are decreased in patients with chronic heart failure in proportion to the severity. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, n.5, May, p.1834-40. 2000.

MULLER, M., I. DEN TONKELAAR, *et al.* Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. **Eur J Endocrinol**, v.149, n.6, Dec, p.583-9. 2003.

MURPHY, J. G. E R. A. KHALIL. Decreased [Ca (2+)] (i) during inhibition of coronary smooth muscle contraction by 17beta-estradiol, progesterone, and testosterone. **J Pharmacol Exp Ther**, v.291, n.1, Oct, p.44-52. 1999.

MYERS, J., R. ARENA, *et al.* A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. **Am Heart J**, v.156, n.6, Dec, p.1177-83. 2008.

MYERS, J., G. DZIEKAN, *et al.* Influence of high-intensity exercise training on the ventilatory response to exercise in patients with reduced ventricular function. **Med Sci Sports Exerc**, v.31, n.7, Jul, p.929-37. 1999.

MYERS, J., M. GADEMAN, *et al.* Effects of high-intensity training on indices of ventilatory efficiency in chronic heart failure. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, v.32, n.1, Jan-Feb, p.9-16. 2012.

MYERS, J., L. GULLESTAD, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. **Am Heart J**, v.139, n.1 Pt 1, Jan, p.78-84. 2000.

NAHRENDORF, M., S. FRANTZ, *et al.* Effect of testosterone on post-myocardial infarction remodeling and function. **Cardiovasc Res**, v.57, n.2, Feb, p.370-8. 2003.

NAKAJIMA, T., M. KURANO, *et al.* Pentraxin3 and high-sensitive C-reactive protein are independent inflammatory markers released during high-intensity exercise. **Eur J Appl Physiol**, Jul 17.

NETTLESHIP, J. E., R. D. JONES, *et al.* Testosterone and coronary artery disease. **Front Horm Res**, v.37, p.91-107. 2009.

NIESCHLAG, E. Andrology at the end of the twentieth century: from spermatology to male reproductive health. Inaugural Address at the VIth International Congress of Andrology, Salzburg, 25 May 1997. **Int J Androl**, v.20, n.3, Jun, p.129-31. 1997.

NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. **JAMA**, v.270, n.1, Jul 7, p.83-90. 1993.

NILSSON, B. B., A. WESTHEIM, *et al.* Effects of group-based high-intensity aerobic interval training in patients with chronic heart failure. **Am J Cardiol**, v.102, n.10, Nov 15, p.1361-5. 2008.

NILSSON, P. M., L. MOLLER, *et al.* Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle-aged males. **J Intern Med**, v.237, n.5, May, p.479-86. 1995.

O'CONNOR, G. T., J. E. BURING, *et al.* An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. **Circulation**, v.80, n.2, Aug, p.234-44. 1989.

OKA, R. K., T. DE MARCO, *et al.* Impact of a home-based walking and resistance training program on quality of life in patients with heart failure. **Am J Cardiol**, v.85, n.3, Feb 1, p.365-9. 2000.

OLDRIDGE, N. B., G. H. GUYATT, *et al.* Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. **JAMA**, v.260, n.7, Aug 19, p.945-50. 1988.

OLIVER, C., R. S. MICAL, *et al.* Hypothalamic-pituitary vasculature: evidence for retrograde blood flow in the pituitary stalk. **Endocrinology**, v.101, n.2, Aug, p.598-604. 1977.

PAN, M. D. Androgen deficiency in women: indications and risks of treatment with testosterone or DHEA in. **Rev Med Suisse**, n.3, p.792-796. 2007.

PARDRIDGE, W. M. Serum bioavailability of sex steroid hormones. **Clin Endocrinol Metab**, v.15, n.2, May, p.259-78. 1986.

PAYNE, A. H. E. G. L. YOUNGBLOOD. Regulation of expression of steroidogenic enzymes in Leydig cells. **Biol Reprod**, v.52, n.2, Feb, p.217-25. 1995.

PIEPOLI, M., A. L. CLARK, *et al.* Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. **Circulation**, v.93, n.5, Mar 1, p.940-52. 1996.

PIEPOLI, M. F., C. DAVOS, *et al.* Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). **BMJ**, v.328, n.7433, Jan 24, p.189. 2004.

PIEPOLI, M. F., A. KACZMAREK, *et al.* Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. **Circulation**, v.114, n.2, Jul 11, p.126-34. 2006.

PINA, I. L., C. S. APSTEIN, *et al.* Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. **Circulation**, v.107, n.8, Mar 4, p.1210-25. 2003.

PONIKOWSKI, P. P., T. P. CHUA, *et al.* Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. **Circulation**, v.104, n.19, Nov 6, p.2324-30. 2001.

PU, C. T., M. T. JOHNSON, *et al.* Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. **J Appl Physiol**, v.90, n.6, Jun, p.2341-50. 2001.

PUGH, P. J., R. D. JONES, *et al.* Physiologic testosterone therapy has no effect on serum levels of tumour necrosis factor-alpha in men with chronic heart failure. **Endocr Res**, v.31, n.4, p.271-83. 2005.

_____. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. **Heart**, v.90, n.4, Apr, p.446-7. 2004.

PUGH, P. J., T. H. JONES, *et al.* Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. **Eur Heart J**, v.24, n.10, May, p.909-15. 2003.

QUITTAN, M., B. STURM, *et al.* Quality of life in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial of changes induced by a regular exercise program. **Scand J Rehabil Med**, v.31, n.4, Dec, p.223-8. 1999.

RAJFER, J., S. C. SIKKA, *et al.* Lack of a direct effect of gonadotropin hormone-releasing hormone agonist on human testicular steroidogenesis. **J Clin Endocrinol Metab**, v.64, n.1, Jan, p.62-7. 1987.

RECOMMENDATIONS FOR EXERCISE training in chronic heart failure patients. **Eur Heart J**, v.22, n.2, Jan, p.125-35. 2001.

RHODEN, E. L. E A. MORGENTALER. Influence of demographic factors and biochemical characteristics on the prostate-specific antigen (PSA) response to testosterone replacement therapy. **Int J Impot Res**, v.18, n.2, Mar-Apr, p.201-5. 2006.

RODDAM, A. W., N. E. ALLEN, *et al.* Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. **J Natl Cancer Inst**, v.100, n.3, Feb 6, p.170-83. 2008.

- RODITIS, P., S. DIMOPOULOS, *et al.* The effects of exercise training on the kinetics of oxygen uptake in patients with chronic heart failure. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v.14, n.2, Apr, p.304-11. 2007.
- ROVEDA, F., H. R. MIDDLEKAUFF, *et al.* The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. **J Am Coll Cardiol**, v.42, n.5, Sep 3, p.854-60. 2003.
- ROWELL, K. O., J. HALL, *et al.* Testosterone acts as an efficacious vasodilator in isolated human pulmonary arteries and veins: evidence for a biphasic effect at physiological and supra-physiological concentrations. **J Endocrinol Invest**, v.32, n.9, Oct, p.718-23. 2009.
- SADER, M. A., K. A. GRIFFITHS, *et al.* Physiological testosterone replacement and arterial endothelial function in men. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.59, n.1, Jul, p.62-7. 2003.
- SANTEN, R. J. Is aromatization of testosterone to estradiol required for inhibition of luteinizing hormone secretion in men? **J Clin Invest**, v.56, n.6, Dec, p.1555-63. 1975.
- SCHACHINGER, V., M. B. BRITTEN, *et al.* Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. **Circulation**, v.101, n.16, Apr 25, p.1899-906. 2000.
- SCHUBERT, M., T. MINNEMANN, *et al.* Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, n.11, Nov, p.5429-34. 2004.
- SCHWARZ, E. R., S. RASTOGI, *et al.* Erectile dysfunction in heart failure patients. **J Am Coll Cardiol**, v.48, n.6, Sep 19, p.1111-9. 2006.
- SCOTT, A. C., R. WENSEL, *et al.* Chemical mediators of the muscle ergoreflex in chronic heart failure: a putative role for prostaglandins in reflex ventilatory control. **Circulation**, v.106, n.2, Jul 9, p.214-20. 2002.
- SHECKTER, C. B., A. M. MATSUMOTO, *et al.* Testosterone administration inhibits gonadotropin secretion by an effect directly on the human pituitary. **J Clin Endocrinol Metab**, v.68, n.2, Feb, p.397-401. 1989.
- SHERINS, R. J., A. P. PATTERSON, *et al.* Alteration in the plasma testosterone: estradiol ratio: an alternative to the inhibin hypothesis. **Ann N Y Acad Sci**, v.383, p.295-306. 1982.
- SHORES, M. M., A. M. MATSUMOTO, *et al.* Low serum testosterone and mortality in male veterans. **Arch Intern Med**, v.166, n.15, Aug 14-28, p.1660-5. 2006.

- SINHA-HIKIM, I., J. ARTAZA, *et al.* Testosterone-induced increase in muscle size in healthy young men is associated with muscle fiber hypertrophy. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v.283, n.1, Jul, p.E154-64. 2002.
- SIROKY, M. B. E K. M. AZADZOI. Vasculogenic erectile dysfunction: newer therapeutic strategies. **J Urol**, v.170, n.2 Pt 2, Aug, p.S24-9; discussion S29-30. 2003.
- SMART, N., B. HALUSKA, *et al.* Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. **Am Heart J**, v.153, n.4, Apr, p.530-6. 2007.
- SMART, N. E T. H. MARWICK. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. **Am J Med**, v.116, n.10, May 15, p.693-706. 2004.
- SMITH, E. P., J. BOYD, *et al.* Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. **N Engl J Med**, v.331, n.16, Oct 20, p.1056-61. 1994.
- SOLAL, A. C., J. M. CHABERNAUD, *et al.* Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with chronic heart failure and in normal subjects. **J Am Coll Cardiol**, v.16, n.1, Jul, p.80-5. 1990.
- SOMMERE F, S. U. *et al.* The effect of long-term testosterone replacement therapy on prostate specific antigen and prostate volume in hypogonadal men - results of a prospective study. **Eur. Urol.**, v.1 (Suppl.1), 61, p.235. 2002.
- STEIN, R., G. R. CHIAPPA, *et al.* Inspiratory muscle training improves oxygen uptake efficiency slope in patients with chronic heart failure. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, v.29, n.6, Nov-Dec, p.392-5. 2009.
- STORER, T. W., L. MAGLIANO, *et al.* Testosterone dose-dependently increases maximal voluntary strength and leg power, but does not affect fatigability or specific tension. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, n.4, Apr, p.1478-85. 2003.
- STOUT, M. T. *et al.* Testosterone therapy during exercise rehabilitation in male patients with chronic heart failure who have low testosterone status: A double-blind randomized controlled feasibility study. **American Heart Journal** v.164, n.6, p.894-901. 2012.
- SULLIVAN, M. J., M. B. HIGGINBOTHAM, *et al.* Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. **Circulation**, v.78, n.3, Sep, p.506-15. 1988.
- SULLIVAN, M. J., J. D. KNIGHT, *et al.* Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. **Circulation**, v.80, n.4, Oct, p.769-81. 1989.

SWEDBERG, K., J. CLELAND, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J**, v.26, n.11, Jun, p.1115-40. 2005.

SWERDLOFF, R. S., C. WANG, *et al.* Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, n.12, Dec, p.4500-10. 2000.

TAKAHASHI, K., M. OHYANAGI, *et al.* Variations of endothelium-dependent vasoresponses in congestive heart failure. **J Cardiovasc Pharmacol**, v.45, n.1, Jan, p.14-21. 2005.

TEMPORELLI, P. L. E F. FATTIROLLI. [The HF-ACTION study]. **G Ital Cardiol (Rome)**, v.11, n.1, Jan, p.1-5. 2010.

TOMA, M., F. A. MCALISTER, *et al.* Testosterone supplementation in heart failure: a meta-analysis. **Circ Heart Fail**, v.5, n.3, May 1, p.315-21. 2012.

TOTH, M. J., S. S. GOTTLIEB, *et al.* Skeletal muscle atrophy and peak oxygen consumption in heart failure. **Am J Cardiol**, v.79, n.9, May 1, p.1267-9. 1997.

TRAISH, A. M., I. GOLDSTEIN, *et al.* Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. **Eur Urol**, v.52, n.1, Jul, p.54-70. 2007.

TRAISH, A. M., F. SAAD, *et al.* The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease. **J Androl**, v.30, n.5, Sep-Oct, p.477-94. 2009.

TSUYUKI, K., Y. KIMURA, *et al.* Oxygen uptake efficiency slope as monitoring tool for physical training in chronic hemodialysis patients. **Ther Apher Dial**, v.7, n.4, Aug, p.461-7. 2003.

TYNI-LENNE, R., K. DENCKER, *et al.* Comprehensive local muscle training increases aerobic working capacity and quality of life and decreases neurohormonal activation in patients with chronic heart failure. **Eur J Heart Fail**, v.3, n.1, Jan, p.47-52. 2001.

TYNI-LENNE, R., A. GORDON, *et al.* Exercise-based rehabilitation improves skeletal muscle capacity, exercise tolerance, and quality of life in both women and men with chronic heart failure. **J Card Fail**, v.4, n.1, Mar, p.9-17. 1998.

UNGVARI, Z., G. KALEY, *et al.* Mechanisms of vascular aging: new perspectives. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.65, n.10, Oct, p.1028-41. 2010.

URHAUSEN, A., T. ALBERS, *et al.* Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? **Heart**, v.90, n.5, May, p.496-501. 2004.

VAN LAETHEM, C., N. VAN DE VEIRE, *et al.* Response of the oxygen uptake efficiency slope to exercise training in patients with chronic heart failure. **Eur J Heart Fail**, v.9, n.6-7, Jun-Jul, p.625-9. 2007.

VAN TOL, B. A., R. J. HUIJSMANS, *et al.* Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. **Eur J Heart Fail**, v.8, n.8, Dec, p.841-50. 2006.

VELDHUIS, J. D., J. C. KING, *et al.* Operating characteristics of the male hypothalamo-pituitary-gonadal axis: pulsatile release of testosterone and follicle-stimulating hormone and their temporal coupling with luteinizing hormone. **J Clin Endocrinol Metab**, v.65, n.5, Nov, p.929-41. 1987.

VERMEULEN, A. Clinical review 24: Androgens in the aging male. **J Clin Endocrinol Metab**, v.73, n.2, Aug, p.221-4. 1991.

_____. Andropause. **Maturitas**, v.34, n.1, Jan 15, p.5-15. 2000.

_____. Androgen replacement therapy in the aging male--a critical evaluation. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, n.6, Jun, p.2380-90. 2001.

VERMEULEN, A., J. M. KAUFMAN, *et al.* Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. **J Clin Endocrinol Metab**, v.81, n.5, May, p.1821-6. 1996.

VERMEULEN, A., L. VERDONCK, *et al.* A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, n.10, Oct, p.3666-72. 1999.

VILLACORTA, H. M., AC, MESQUITA, *et al.* Proteína C-reativa: marcador inflamatório com valor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.8, n.5, p.585-589. 2007.

WAHLSTROM, T., I. HUHTANIEMI, *et al.* Localization of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and their receptors in human and rat testis using immunohistochemistry and radioreceptor assay. **J Clin Endocrinol Metab**, v.57, n.4, Oct, p.825-30. 1983.

WALTHER, C., S. MOBIUS-WINKLER, *et al.* Regular exercise training compared with percutaneous intervention leads to a reduction of inflammatory markers and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v.15, n.1, Feb, p.107-12. 2008.

WANG, C., E. NIESCHLAG, *et al.* Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. **Eur Urol**, v.55, n.1, Jan, p.121-30. 2009.

WARE, J. E., JR. E C. D. SHERBOURNE. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. **Med Care**, v.30, n.6, Jun, p.473-83. 1992.

WATSON, A. M., S. G. HOOD, *et al.* Mechanisms of sympathetic activation in heart failure. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v.33, n.12, Dec, p.1269-74. 2006.

WEBER, K. T., G. T. KINASEWITZ, *et al.* Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. **Circulation**, v.65, n.6, Jun, p.1213-23. 1982.

WIELENGA, R. P., R. A. ERDMAN, *et al.* Effect of exercise training on quality of life in patients with chronic heart failure. **J Psychosom Res**, v.45, n.5, Nov, p.459-64. 1998.

WIELENGA, R. P., I. A. HUISVELD, *et al.* Safety and effects of physical training in chronic heart failure. Results of the Chronic Heart Failure and Graded Exercise study (CHANGE). **Eur Heart J**, v.20, n.12, Jun, p.872-9. 1999.

WINTERS, S. J. E P. TROEN. Evidence for a role of endogenous estrogen in the hypothalamic control of gonadotropin secretion in men. **J Clin Endocrinol Metab**, v.61, n.5, Nov, p.842-5. 1985.

WISLOFF, U., A. STOYLEN, *et al.* Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. **Circulation**, v.115, n.24, Jun 19, p.3086-94. 2007.

WOLFE, R., A. FERRANDO, *et al.* Testosterone and muscle protein metabolism. **Mayo Clin Proc**, v.75 Suppl, Jan, p.S55-9; discussion S59-60. 2000.

WOOLF, P. D., R. W. HAMILL, *et al.* Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. **J Clin Endocrinol Metab**, v.60, n.3, Mar, p.444-50. 1985.

YAMAMOTO, H., S. SASAKI, *et al.* Penile apoptosis in association with p53 under lack of testosterone. **Urol Res**, v.32, n.1, Feb, p.9-13. 2004.

YOUNG, J., B. COUZINET, *et al.* Effects of human recombinant luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in patients with acquired hypogonadotropic hypogonadism: study of Sertoli and Leydig cell secretions and interactions. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, n.9, Sep, p.3239-44. 2000.

ZITZMANN M, N. E. Long-term experience of more than 8 years with a novel formulation of testosterone undecanoate in substitution therapy of hypogonadal men. **Aging Male**, v.9, p.5. 2006.

ZITZMANN M, V. E. S., SAAD F, NIESCHLANG E. **Long-term experience with injections of testosterone undecanoate for substitution therapy in hypogonadal men.** 87th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Diego,CA,USA 2005.

ANEXOS

INSTRUMENTOS DE PESQUISA

ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNÇÃO ERÉTIL

1. Com que frequência você consegue obter uma ereção durante a atividade sexual?
 - (0) Nenhuma atividade sexual
 - (1) Quase nunca / nunca
 - (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
 - (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
 - (4) A maior parte das vezes (muito mais que a metade das vezes)
 - (5) Quase sempre / sempre

2. Quando você tem ereções após o estímulo sexual, com que frequência suas ereções são suficientemente rígidas para a penetração?
 - (0) Nenhuma atividade sexual
 - (1) Quase nunca / nunca
 - (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
 - (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
 - (4) A maior parte das vezes (muito mais que a metade das vezes)
 - (5) Quase sempre / sempre

3. Quando você tenta ter uma relação sexual, com que frequência você conseguiu penetrar a sua companheira?
 - (0) Não tentei ter relação sexual
 - (1) Quase nunca / nunca
 - (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
 - (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
 - (4) A maior parte das vezes (muito mais que a metade das vezes)
 - (5) Quase sempre / sempre

4. Durante a relação sexual, com que frequência você consegue manter a ereção depois de ter penetrado sua companheira?
 - (0) Não tentei ter relação sexual
 - (1) Quase nunca / nunca
 - (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
 - (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
 - (4) A maior parte das vezes (muito mais que a metade das vezes)
 - (5) Quase sempre / sempre

5. Durante a relação sexual, qual seu grau de dificuldade para manter a ereção até completar a relação sexual?
 - (0) Não tentei ter relação sexual
 - (1) Extremamente difícil
 - (2) Muito difícil

- (3) Difícil
- (4) Um pouco difícil
- (5) Não é difícil

6. Quantas vezes você tentou ter relações sexuais?

- (0) Não tentei
- (1) Uma a duas tentativas
- (2) Três a quatro tentativas
- (3) Cinco a seis tentativas
- (4) Sete a dez tentativas
- (5) Onze ou mais tentativas

7. Quando você tentou ter relações sexuais, com que freqüência foi satisfatório para você?

- (0) Não tentei ter relação sexual
- (1) Quase nunca / nunca
- (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- (4) Várias vezes (muito mais que a metade das vezes)
- (5) Quase sempre / sempre

8. Qual seu grau de prazer na relação sexual?

- (0) Nenhuma relação sexual
- (1) Nenhum prazer
- (2) Não muito prazerosa
- (3) Razoavelmente prazerosa
- (4) Muito prazerosa
- (5) Extremamente prazerosa

9. Quando você foi sexualmente estimulado ou teve uma relação sexual, com que freqüência ejaculou?

- (0) Sem estimulação sexual ou relação sexual
- (1) Quase nunca / nunca
- (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- (4) Várias vezes (muito mais que a metade das vezes)
- (5) Quase sempre / sempre

10. Quando você foi sexualmente estimulado ou teve uma relação sexual, com que freqüência teve uma sensação de orgasmo ou clímax?

- (0) Sem estimulação sexual ou relação sexual
- (1) Quase nunca / nunca
- (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- (4) Várias vezes (muito mais que a metade das vezes)
- (5) Quase sempre / sempre

11. Com que freqüência você sentiu desejo sexual?

- (1) Quase nunca / nunca

- (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- (4) Várias vezes (muito mais que a metade das vezes)
- (5) Quase sempre / sempre

12. Como você classificaria seu nível de desejo sexual?

- (1) Muito baixo / nenhum
- (2) Baixo
- (3) Moderado
- (4) Alto
- (5) Muito alto

13. Qual seu grau de satisfação com sua vida sexual de maneira geral?

- (1) Muito insatisfeito
- (2) Moderadamente insatisfeito
- (3) Nem satisfeito, nem insatisfeito
- (4) Moderadamente satisfeito
- (5) Muito satisfeito

14. Qual seu grau de satisfação com o relacionamento sexual com a sua companheira?

- (1) Muito insatisfeito
- (2) Moderadamente insatisfeito
- (3) Nem satisfeito, nem insatisfeito
- (4) Moderadamente satisfeito
- (5) Muito satisfeito

15. Qual seu grau de confiança de que você pode conseguir manter uma ereção?

- (1) Muito baixo
- (2) Baixo
- (3) Moderado
- (4) Alto
- (5) Muito alto

Questões referentes ao domínio da função erétil (1,2,3,4,5 e 15).

ANEXO B: Versão em português do Minnesota living with heart failure

Durante o último mês seu problema cardíaco o impediu de viver como você queria por quê?

Questionnaire.

	//_	_/_/_	_/_/_	_/_/_	_/_/_	_/_/_	_/_/_
	Pré	6m	12m	18m	24m	36m	48m
1. Causou inchaço em seus tornozelos e pernas	()	()	()	()	()	()	()
2. Obrigando você a sentar ou deitar para descansar durante o dia	()	()	()	()	()	()	()
3. Tornando sua caminhada e subida de escadas difícil	()	()	()	()	()	()	()
4. Tornando seu trabalho doméstico difícil	()	()	()	()	()	()	()
5. Tornando suas saídas de casa difícil	()	()	()	()	()	()	()
6. Tornando difícil dormir bem a noite	()	()	()	()	()	()	()
7. Tornando seus relacionamentos ou atividades com familiares e amigos difícil	()	()	()	()	()	()	()
8. Tornando seu trabalho para ganhar a vida difícil	()	()	()	()	()	()	()
9. Tornando seus passatempos, esportes e diversão difícil	()	()	()	()	()	()	()
10. Tornando sua atividade sexual difícil	()	()	()	()	()	()	()
11. Fazendo você comer menos as comidas que você gosta	()	()	()	()	()	()	()
12. Causando falta de ar	()	()	()	()	()	()	()
13. Deixando você cansado, fatigado ou com pouca energia	()	()	()	()	()	()	()
14. Obrigando você a ficar hospitalizado	()	()	()	()	()	()	()
15. Fazendo você gastar dinheiro com cuidados médicos	()	()	()	()	()	()	()
16. Causando a você efeitos colaterais das medicações	()	()	()	()	()	()	()
17. Fazendo você sentir-se um peso para familiares e amigos	()	()	()	()	()	()	()
18. Fazendo você sentir uma falta de auto controle na sua vida	()	()	()	()	()	()	()
19. Fazendo você se preocupar	()	()	()	()	()	()	()
20. Tornando difícil você concentrar-se ou lembrar-se das coisas	()	()	()	()	()	()	()
21. Fazendo você sentir-se deprimido	()	()	()	()	()	()	()

NÃO

MUITO
POUCO

DEMAIS

0

1

2

3

4

5

ANEXO C: Comitê de ética e pesquisa



UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA
GABINETE DO REITOR
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Florianópolis, 21 de junho de 2011

Nº. de Referência: **189/2010- Emenda**

A(o) Pesquisador(a),
Prof. Tales de Carvalho

Analisamos o projeto de pesquisa intitulado “**Exercício de alta intensidade e reposição hormonal em pacientes com insuficiência cardíaca**” enviada previamente por V. S.^a. Desta forma, comunicamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos tem como resultado à **Aprovação da Emenda** do referido projeto.

Este Comitê de Ética em Pesquisa segue as Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – Resolução CNS 196/96, criado para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Gostaríamos de salientar que quaisquer alterações do procedimento e metodologia que houver durante a realização do projeto em questão e, que envolva os indivíduos participantes, deverá ser informado imediatamente ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos.

Duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverão ser assinadas pelo indivíduo pesquisado ou seu representante legal. Uma cópia deverá ser entregue ao indivíduo pesquisado e a outra deverá ser mantida pelos pesquisadores por um período de até cinco anos, sob sigilo.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rudney da Silva
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – UDESC

ANEXO D: Artigo publicado e artigos submetidos

ARTIGO PUBLICADO

Carvalho T; Mara L S; Ulbrich A. Reposição hormonal e exercício físico no tratamento da insuficiência cardíaca: revisão sistemática. .Rev Bras Med Esporte v.17, n.6. 2011.

ARTIGOS SUBMETIDOS

The effect of high-intensity exercise and testosterone supplementation on ventilatory efficiency in men with heart failure. European Journal of Preventive Cardiology

Exercício de alta intensidade e suplementação hormonal na função endotelial e erétil em portadores de insuficiência cardíaca. Arq Bras de Cardiologia.

Exercício de alta intensidade e suplementação hormonal na qualidade de vida e capacidade funcional em portadores de insuficiência cardíaca. Rev. Bras. Med. do Esporte.