

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA - UDESC
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DO ESPORTE - CEFID
MESTRADO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO**

VITOR GIATTE ANGARTEN

**INFLUÊNCIA DA INTENSIDADE DO EXERCÍCIO FÍSICO
NO ESTRESSE OXIDATIVO DE PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

**FLORIANÓPOLIS
2013**

VITOR GIATTE ANGARTEN

**INFLUÊNCIA DA INTENSIDADE DO EXERCÍCIO FÍSICO NO
ESTRESSE OXIDATIVO DE PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Dissertação apresentada ao Curso de Ciências do Movimento Humano da Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Ciências do Movimento Humano, na área de Atividade Física e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Tales de Carvalho

FLORIANÓPOLIS
2013

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca do CEFID/UDESC

VITOR GIATTE ANGARTEN

**INFLUÊNCIA DA INTENSIDADE DO EXERCÍCIO FÍSICO NO
ESTRESSE OXIDATIVO DE PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Dissertação apresentada como pré-requisito para obtenção do Título de Mestrado em Ciências do Movimento Humano pelo Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Estado de Santa Catarina.

Banca examinadora:

Orientador: Prof. Dr. Tales de Carvalho
Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

Membros: Prof. Dr. Edson Luiz da Silva (membro externo)
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Prof. Dr. Magnus Benetti (membro interno)
Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

Prof. Dr. Alexandro Andrade (membro interno)
Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

Prof. Dr. Francisco Rosa Neto (suplente)
Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

Florianópolis, 9 de dezembro de 2013.

Dedico este trabalho aos que acreditam que a felicidade só existe quando compartilhada, aos que valorizam o movimento como união e forma de cultivar a saúde, aos que respeitam a heterogeneidade dos conhecimentos científicos e àqueles que buscam um mundo melhor. A vocês, pacientes e amigos do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício, e amigos que acompanharam minha trajetória, meu sincero agradecimento e admiração.

AGRADECIMENTOS

Deparo-me com a situação na qual posso demonstrar meu carinho na forma de palavras, como se fossem um belo abraço apertado.

Estou ao fim de uma fase que está dentro de um ciclo interminável para os amantes do conhecimento: gratidão, generosidade, saúde e respeito para com o próximo.

O movimento esteve presente em minha vida desde pequeno. Aos cinco anos, começando a jogar bola por um time no interior de São Paulo. Então, meu gesto de afeto e gratidão vai a todos que participaram da minha formação, técnicos e amigos do esporte e da vida (desculpe não mencionar cada amigo, sintam-se todos participativos dessa homenagem). Sendo meus pais (**Dinha e Véio**), irmão (**Nano**) e **família**, meus principais “professores”.

Pela missão que enfrentei durante esses anos da minha vida, cada pessoa que conheci me levou até o mestrado voltado para a saúde e o exercício. Cresci analisando cada atitude de amigos a minha volta e, a cada um deles, posso destacar gratidão.

Na minha formação acadêmica me deparei com o professor Sidirley Barreto e com o Eduardo Cartier. Grandes mestres que me ensinaram muita coisa, não somente na teoria, mas principalmente na prática e no modo de agir e reagir ao mundo em que vivemos.

A vontade de ajudar os outros pelo conhecimento surgiu em estágios nos quais pude ser aprendiz assim como professor. Proporcionaram-me a chance de errar e refletir sobre isso. Agradeço muito ao Dr. Starke, Dr. Ronaldo, Ellen Tafner e Fabiano, assim como Newton Nunes, Aline Florio e Chris Menegassi.

O primeiro ambiente de mestrado envolveu outra linha de pensamento, a educação. Nele encontrei pensadores que falavam difícil e que encaravam a realidade como algo complexo de se entender, porem fácil de ser alterada já que podemos ter atitudes lógicas e éticas, colocando sempre a Deus e o global (natureza+comunidade) em harmonia. Surgiram, nesse processo, pessoas importantíssimas, Camila Nunes (Xaxe irmã), Patrícia Fontes, Tamara (Mirtezzz), Alcyane Marinho e Vânia Tanira.

Ao abandonar uma vida já construída em uma cidade, resolvi encarar novos desafios para manter a continuidade da minha vida até o momento. Vindo para Florianópolis, sou recebido de braços abertos pelo prof. Edson da Silva, sem me conhecer, disponibilizou mais de uma hora de conversa sobre minha futura trajetória, peça importante para meu desenvolvimento no ambiente de pesquisa, na forma pedagógica e nas atitudes como ser humano. Em seguida, Prof. Tales de Carvalho foi o que acreditou em mim, liberando a oportunidade de participar de seu grupo de pesquisa no qual encontrei pessoas maravilhosas que ultrapassaram as margens de um relacionamento diário voltado à pesquisa e tornaram-se amigos de bons e maus momentos: Ana Valéria, Mirele (Severina Mirelis, presença), Tiago (Zé); Anderson (Dom); Lourenço; Sabrina; Ana Ines; Almir (Pumpers, parceiro); Bruna Buratto (Crica); Nayara; Bruna dos Santos (Dona); Thais Marques; Helena (Coração); Dai Casagrande (Charrete, Docin, Mamoá...); Dai Bunchen; Ingrid (Mudinha), Todos os **Pacientes/Amigos**, Solange e Marisa;.. Desculpe se esqueci de alguém.

Durante o aprendizado que iniciou em 2011, não posso esquecer-me de amigos que me suportaram, ou não, e tentaram entender tais escolhas, por mais difíceis que fossem, tanto para mim quanto para a relação de amizade participativa: Deyse Sousa (Parruda), Allan (Jóinha); Joana (Pequenos); Crystiannnnn; Fabiana Picoli; Fernanda Casagrande (Fezoca); Mateus (Teteu); Cláudia Arab (Fiiia) Rogério (eterno Stifler); Gustavo (Dumbão); Mariana Caleffi (Pilatera); Thayz Parizotto, Aline Becker; Cardoso; Fabrízio Caputo; Fernanda Alves; Antonio e Gabriela Linderberg; Maria Valéria Gluguielmetto, Ivana Lemos...

De coração, muito obrigado por fazerem parte da minha história e construção. Sempre agradecido!

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.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O estresse oxidativo (EO) está presente tanto na gênese quanto na progressão da insuficiência cardíaca (IC). O exercício físico desempenha papel relevante no equilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio e antioxidantes, ocorrendo, atualmente, na literatura, discussões sobre o melhor programa de exercícios físicos para essa população. Como desfecho primário, investigaremos a influência da intensidade de exercício físico no EO de pacientes com IC. **MÉTODOS e RESULTADOS:** Dezenove pacientes, do sexo masculino, com IC, fração de ejeção (FE) <45%, classe funcional II e III (NYHA, 1995) e condição clínica estável por pelo menos 3 meses, foram aleatoriamente distribuídos (realocados) em dois grupos para realizarem

3 meses de treinamento. No grupo de moderada intensidade (GMI) (n=10): treinamento respeitando a frequência cardíaca correspondente ao limiar ventilatório (LV) 1; no grupo de alta intensidade (GAI) (n=9): realizado de forma intervalada, com estímulos de 1 a 3 minutos no LV2, com períodos de recuperação na intensidade correspondente ao LV1. O EO apresentou particularidades em cada treinamento: GMI diminuiu significativamente o GSH (-42%), sd-LDL (-32%) e apresentou tendência na queda de hidroperóxidos (-32%, $p=0,059$); GAI aumentou significativamente a atividade da SOD (57%, $p=0,025$), CAT (52%, $p=0,037$) e GPX (31%, $p=0,008$), causando ainda uma diminuição significativa no GSH (-59%, $p=0,002$). O VO_{2pico} aumentou em ambos os grupos (GAI=13%, $p<0,05$; GMI=9%, $p>0,05$). A massa cardíaca diminuiu 9,5% ($p<0,05$) no GMI e a FE aumentou 10% sem valor estatístico. No GAI, a massa cardíaca manteve-se inalterada (-3%, $p>0,05$), enquanto que a FE aumentou significativamente 14% ($p=0,01$). O aumento na dilatação mediada por fluxo mensurada na artéria braquial foi maior no GMI (7%, $p=0,003$) do que no GAI (6%, $p=0,063$), que apresentou uma forte tendência à dilatação. A frequência cardíaca repouso demonstrou decréscimo significativo apenas no GMI (-8%, $p=0,04$), já a pressão arterial sistólica no GAI decresceu 12% ($p=0,021$). O questionário de qualidade de vida de Minnesota apresentou resultados positivos significativos em ambos os grupos. CONCLUSÃO: O GAI foi capaz de aumentar as enzimas e antioxidantes, o que pode ter contribuído para os resultados positivos quanto à FE e VO_{2pico} . O GMI manteve os níveis de grande parte das enzimas antioxidantes, assim como de condicionamento físico, o que pode ter influenciado no remodelamento cardíaco e função endotelial. Deve ser ressaltado ser este o primeiro estudo sobre EO em pacientes com IC submetidos ao treinamento de alta intensidade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Oxidative stress (OS) is present in both the genesis and progression of heart failure (HF). Exercise plays an important role in the balance between reactive oxygen species and antioxidants, currently taking place in the literature discussing the best training for

this population. From this, as the primary outcome, we will investigate the influence of exercise intensity in EO patients with HF. METHODS and RESULTS: Nineteen patients were male, with HF, ejection fraction (EF) $< 45\%$, NYHA functional class II and III (NYHA, 1995) and stable clinical condition for at least 3 months were randomized into two groups to perform three months of training. In the group of moderate intensity (GMI) ($n = 10$) respecting the training heart rate corresponding to ventilatory threshold (VT) 1, in the high intensity group (GAI) ($n = 9$) performed with intervals and stimuli 1-3 minutes in the LV2, with recovery periods in intensity corresponding to LV1. The EO presented features in each training: GMI GSH significantly decreased (-42%), sd - LDL (-32%) and tended to decrease in hydroperoxide (-32% , $p = 0.0059$); GAI significantly increased SOD activity (57% , $p = 0.025$), cat (52% , $p = 0.037$) and GPX (31% , $p = 0.008$), also causing a significant decrease in GSH (-59% , $p = 0.002$). VO₂peak increased in both groups (GAI = 13% , $p < 0.05$; GMI = 9% , $p > 0.05$). The cardiac mass decreased 9.5% ($p < 0.05$) in GMI and EF increased 10% with no statistical value. GAI in cardiac mass remained unchanged (-3%), while 14% EF increased significantly ($p = 0.01$). The increase in flow-mediated dilation in the brachial artery was measured higher in GMI (7% , $p = 0.003$) than in the GAI (6% , $p = 0.063$), which showed a strong tendency to dilatation. The resting heart rate showed a significant decrease only in GMI (-8% , $p = 0.04$), systolic blood pressure already in GAI decreased 12% ($p = 0.021$). The questionnaire of quality of life in Minnesota showed significant positive results in both groups. CONCLUSION: The GAI was able to increase the antioxidant enzymes and non-enzymes, which may have contributed to the positive results regarding the EF and VO₂peak. The GMI maintained the levels of most antioxidant enzymes as well as fitness, which may have influenced cardiac remodeling and endothelial

function. It should be noted that this is the first study on OS in patients with HF undergoing high intensity training.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Processo de Oxidação do Adenosina trifosfato (ATP). Adenosina difosfato (ADP); Adenosina monofosfato (AMP); Ânion superóxido (O_2^-); radical hidroxila ($OH\cdot$); hipoxantina (HPX); xantina oxidase (XO); xantina dismutase (XAD); cálcio (Ca^{2+}); xantina (XA); ácido úrico (UA).....32

Figura 2 - Sistema da formação do estresse oxidativo e antioxidantes.....35

Figura 3 - Esquema proposto da função do estresse oxidativo no desenvolvimento da insuficiência cardíaca.....36

Figura 4 - Esquema adaptado (GIORDANO, 2005) para a produção de EROs pela ATII (angiotensina II) e proteína G. NOX2: NADPH oxidase; iNOS: óxido nítrico induzido; eNOS: óxido nítrico endotelial; NO: óxido nítrico; ONOO $^-$: peroxinitrito; NO: óxido nítrico; H_2O_2 : peróxido de hidrogênio; O_2^- : ânion superóxido; MAPK: mitoproteína kinase ; ASK-1: apoptose kinase 1.....39

Figura 5. Fluxograma do processo de seleção de artigos de acordo com PRISMA.....61

Figura 6 - Esquema proposto da função do estresse oxidativo no desenvolvimento da insuficiência cardíaca.....68

Figura 7 - Sistema antioxidantes SOD-CAT-GPX.....69

Figura 8 - Catabolismo do ATP até AU e produção de EROs durante o processo com participação da xantina desidrogenase (XAD) e oxidase (XO).....71

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- ERO e ERN radicalares e não radicalares.....	31
Quadro 2 – Antioxidantes.....	34
Quadro 3 - Palavras chaves para cada busca em cada banco de dados.....	57
Quadro 4 - Artigos selecionados.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Delineamento experimental.....	88
Tabela 2 - Caracterização clínica e uso de medicamentos de ambos os grupos.....	93
Tabela 3 - Variáveis bioquímicas pré e pós treinamento.....	95
Tabela 4 - Capacidade funcional pré e pós treinamento.....	97
Tabela 5 - Resultado da função endotelial após treinamento	98
Tabela 6 - Pressão arterial sistêmica em repouso e sd-LDL pré e pós intervenções.....	98
Tabela 7 - Qualidade de vida pré e pós intervenção.....	99
Tabela 8 - Resumo dos Resultados.....	121

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

•OH: Radical Hidroxil
ADP: Adenosina difosfato
AI: treinamento de alta intensidade
AMP: Adenosina monofosfato
APO: apoptose celular
APO: apoptose celular
ASK1: sinalizadores de apoptose kinase 1
ATII: angiotensina II
ATP: adenosina trifosfato
AVE: acidente vascular encefálico
CA: caminhada;
Ca²⁺: cálcio
CAL: exercício calistênico;
CAT: Catalase
Ccox: citocromo c oxidase
Ccox: citocromo c oxidase;
CE: ciclo ergômetro;
CEFID: Centro das Ciências da Saúde e Esportes
CM: cristas mitocondriais;
D: domínio
DAC: doença arterial coronariana
DB: débito cardíaco;
DC: débito cardíaco;
Dc: densidade capilar;
DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

DMF: dilatação mediada por fluxo;
 DNPH: dinitrofenil-hidrazina
 DSCcox: densidade de superfície do Ccox;
 DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
 E/A: velocidade pico do fluxo mitral durante o enchimento precoce;
 Ea: velocidade pico do anel durante o enchimento precoce;
 eNOS: óxido nítrico endotelial
 EO: estresse oxidativo
 ERK1/2: substratos de MEKs
 ERNs: espécies reativas de nitrogênio
 EROs: espécies reativas de oxigênio
 FADH₂: flavina adenina dinucleotídeo
 FCpico: frequência cardíaca pico
 FE: função endotelial;
 FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo;
 FMD: dilatação mediada por fluxo
 FRAP: capacidade antioxidante do soro/ redução de potência antioxidante férrico
 FtI: fibras tipo I;
 FtII: fibras tipo II;
 GAI: grupo de alta intensidade
 GC: grupo controle;
 GISSI-HF: *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico*
 GMI: grupo de moderada intensidade
 GPx: glutatona peroxidase
 GR: Glutathione Redutase
 GRADE: *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*
 GSH: Glutathione reduzida
 GST: Glutathione S-Transferase
 GT: grupo em treinamento;
 H₂O₂: Peróxido de hidrogênio
 HNE: 4-hidroxi-2-nonenal
 HNO₂: Ácido nitroso
 HO₂•: Hidroperóxido

HOCL: Ácido hipocloroso
 HOPE: *Heart Outcomes Prevention Evaluation*
 HPLC: high-performance liquid chromatographic
 HPX: hipoxantina
 IAM: infarto agudo do miocárdio
 IC: insuficiência cardíaca
 iECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina
 iNOS: óxido nítrico induzido
 JB: jogos com bola;
 JNK: N-terminal kinase c-Jun
 LDL: lipoproteína de baixa densidade
 LOOH: Hidroperóxidos lipídicos
 LPO: lipoperoxidação
 LPO: lipoperoxidação;
 LV1: limiar ventilatório 1
 LV2: limiar ventilatório 2
 MAPK p38: mitoproteína kinase p38
 MEDLINE: *National Library of Medicine*, EUA
 MMPs: metaloproteínase de matriz
 MnSoD : superóxido dismutase composta por manganês
 MVE: massa ventricular esquerda
 N₂O₃: Trióxido de Nitrogênio
 N₂O₄: Tetróxido de Nitrogênio
 NADH : nicotinamida adenina dinucleotídio
 NCME: Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício
 NO: óxido nítrico
 NO•: Óxido nítrico
 NO₂⁺: Cátion nitrônio
 NO₂•: Dióxido de nitrogênio
 nuclear fator kappa B: NFκB
 O₂: oxigênio
 O₂•⁻: Superóxido
 O₃: Ozônio
 ONOO⁻: Peroxinitrito
 ONOOH: Ácido peroxinitroso
 OPT-CHF: *Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure*

oxLDL: “low density lipoprotein” oxidada;
PA_d: pressão arterial diastólica
PA_s: pressão arterial sistólica
PC: perímetro da cintura em centímetros
PI3K: phosphoinositide 3-kinase
PKC: proteína quinase C
PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systemic Review and Meta-analysis Process*
PubMed: *National Library of Medicine*, EUA
QV: qualidade de vida
Rand: randomizados;
RL: radicais livres
RO•: Alcoxila
RO₂•: Radical Peroxila
ROONO: Alquilperoxinitrito
SOD: Superóxido Dismutase
SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*
TAAI: treinamento de alta intensidade intervalada
TAC: treinamento aeróbio contínuo;
TAI: treinamento em alta intensidade;
TAMIC: treinamento de moderada intensidade contínua
TBARS: ácido-reactivas tiobarbitúrico
TCM: treinamento contínuo moderado;
TME: Tempo Máximo de Exercício; c/f, capilares por fibra muscular;
UA: ácido úrico
UDESC: Universidade do Estado de Santa Catarina
VC_{cox}: Volume do C_{cox};
VFDVE: volume final diastólico do ventrículo esquerdo;
VO₂max: consumo de oxigênio máximo

VO_2p : consumo de oxigênio pico.

VO_{2pico} : consumo de oxigênio pico

XA: xantina

XAD: xantina dismutase

XO: xantina oxidase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 OBJETIVOS	23
1.1.1 Objetivo primário	23
1.1.2 Objetivos secundários	24
2 ESTRESSE OXIDATIVO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTOS ANTIOXIDANTES.....	30
3 O EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: REVISÃO SISTEMÁTICA	54
4 EFEITO ANTIOXIDANTE DO ESTRESSE OXIDATIVO DO EXERCÍCIO DE ALTA INTENSIDADE EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	85
ANEXO A - GRÁFICOS.....	119
ANEXO B - RESUMO DOS RESULTADOS	121
ANEXO C - Versão em português do Minnesota living with heart failure Questionnaire.....	122
ANEXO D - COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	123
ANEXO E: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	124
ANEXO F: Capacidade funcional como preditor de qualidade de vida na insuficiência cardíaca.....	126

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das mais importantes causas de morbimortalidade (SWEDBERG et al., 2005), acometendo aproximadamente 23 milhões de pessoas no mundo, sendo a hipertensão arterial responsável por 75% dos casos (NETO; MANOEL, 2004; ROGER et al., 2012).

Tanto na origem como na progressão da IC, existe a influência do estresse oxidativo (EO) que se manifesta pelo desequilíbrio entre a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), Hidrogênio (ERNs) e radicais livres (RL) e sua compensação pelo sistema antioxidante (BHIMARAJ, TANG, 2012; SINGH et al., 1995).

O EO é capaz de acentuar a deficiência contrátil do miocárdio por danificar expressões gênicas, cardiomiócitos e endotélio (BRUSTSAERT, 2003; NARULA et al., 1996; OLIVETTI et al., 1997), o que contribui para progressão da dilatação ventricular esquerda, fibrose intersticial, arritmias e diminuição da fração de ejeção (KUBIN et al., 2011; XU et al., 2011). Em contrapartida, propostas terapêuticas diferenciadas conseguem interferir no controle da síndrome da IC como, por exemplo, as estratégias farmacológicas ((BORER et al., 2012; YAMAMOTO et al., 2013), a suplementação de antioxidantes (LENNIE et al., 2013) e o exercício físico (MCDIARMID et al., 2013; SWANK et al., 2012) que, atualmente, tem sido também utilizado em alta intensidade (ARENA et al., 2013; HAYKOWSKY et al., 2013).

Na década de 80, considerava-se como sendo de alta intensidade atividades entre 65 e 75% do VO_{2max} (consumo de oxigênio máximo) (O'CONNOR et al., 1989), posteriormente, como sendo acima de 80% do VO_{2max} (MEYER et al., 1996) e, atualmente, o treinamento de alta intensidade tem sido aplicado com diferentes estímulos e períodos de recuperação: intervalos longos (3 a 15 minutos a 80-90% do VO_{2max}), intervalos moderados (1 a 3 minutos a 95-100% do VO_{2max}) e intervalos curtos (10 segundos a 1 minuto a 100-120% do VO_{2max})

(GUIRAUD et al., 2012). A intensidade em torno de 80% da do VO_{2max} (MEYER et al., 1996), equivalente ao primeiro limiar ventilatório, ou limiar de lactato, tem sido executada principalmente de forma contínua, como testada por Dubach et al. (1997), considerando que o organismo com treinamento adequado aprimora-se em controlar a produção e a remoção do lactato da musculatura nessa intensidade de atividade.

Todas essas estratégias têm mostrado efeitos benéficos sobre a capacidade aeróbia, modulação autonômica e função cardíaca (FREYSSIN et al., 2012; TYNI-LENNE et al., 1997; WISLOFF et al., 2007) e inclusive no controle do EO (LINKE et al., 2005; NIEBAUER et al., 2005). Portanto, como forma de aprimorar o sistema antioxidante em pacientes com IC, estudos comprovam a eficácia do treinamento físico, independente de seu tipo: exercício aeróbio, calistênico ou com bola (ERBS et al., 2010; LINKE et al., 2005; NIEBAUER et al., 2005; WISLOFF et al., 2007).

O treinamento aeróbio possui diferentes metodologias. A alta intensidade intervalada (TAAII) que há tempos é utilizada por atletas de alto nível é uma delas (BILLAT, 2001). Seus ótimos efeitos no sistema cardiorrespiratório e muscular conduziram cientistas a aplicá-lo em pacientes com doenças cardiovasculares (FREYSSIN et al., 2012; MEYER et al., 1996; WISLOFF et al., 2007). Contudo, o protocolo para esta população ainda não está totalmente estabelecido devido às diferentes formas do momento de esforço e recuperação (ARENA et al., 2013). A estratégia tem se demonstrado superior em melhorar a qualidade de vida, o consumo máximo de oxigênio pico e o remodelamento cardíaco em pacientes com IC, além de proporcionar mais segurança a longo prazo (ROGNMO et al., 2004) quando comparado ao treinamento de moderada intensidade contínua (TAMIC) (MEYER et al., 1996; RODITIS et al., 2007; WISLOFF et al., 2007), tendo sido avaliada recentemente em metanálises (ARENA et al., 2013; SMART; DIEBERG; GIALLAURIA, 2013; TAYLOR; STARNES, 2012). Uma revisão sistemática (dados não publicados) do nosso grupo de pesquisa (Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício - NCME) sobre exercício físico e EO em pacientes com IC, encontrou sete artigos (ERBS et al., 2010; GIELEN et al., 2005; HAMBRECHT et al., 1997; HAMBRECHT et al., 1995; LINKE et al., 2005; NIEBAUER et al.,

2005; WISLOFF et al., 2007), dos quais somente um deles se referiu ao TAAII (WISLOFF et al., 2007), tendo avaliado somente dois biomarcadores de EO, demonstrando que a capacidade antioxidante aumentou em 15% e o LDL (lipoproteína de baixa densidade) oxidado diminuiu 9% em treinamento de alta intensidade, o que se relacionou com a melhora da função endotelial. Neste estudo, o treinamento de alta intensidade intervalada se mostrou superior ao moderado contínuo.

Em princípio, pode-se afirmar que as melhores repostas positivas do treinamento em alta intensidade intervalada na população de IC estariam associadas ao melhor controle do EO. Contudo, existem poucas investigações dos efeitos do exercício de um modo geral sobre EO na IC, não existindo nada definitivo em relação à intensidade ideal, o que justifica a decisão de desenvolver um estudo com este objetivo.

Considerando o exposto, evidencia-se a seguinte questão problema: qual a melhor intensidade de um programa de exercício físico para o controle do estresse oxidativo em pacientes com IC? Portanto, este estudo pretende contribuir para a discussão sobre o exercício de alta intensidade, já abordada nas meta-análises de Arena et al (16), Haykowsky et al (2013) e Guiraud et al (2012), adotando as seguintes hipóteses:

- O treinamento de alta intensidade se mostrará superior em modular o EO de pacientes com IC.
- Existe relação inversamente proporcional do EO com o consumo máximo de oxigênio e as funções ventricular e endotelial.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo primário

Avaliar a influência da intensidade de exercício no estresse oxidativo de pacientes com insuficiência cardíaca.

1.1.2 Objetivos secundários

a) Realizar uma revisão de literatura sobre estudos que abordem o estresse oxidativo na insuficiência cardíaca e respectivos tratamentos antioxidantes.

b) Realizar uma revisão sistemática sobre estudos que abordem a relação entre os biomarcadores do estresse oxidativo e exercício físico na insuficiência cardíaca.

c) Apresentar, sob a forma de artigo, uma pesquisa sobre a influência do exercício físico de diferentes intensidades sobre:

- Biomarcadores de estresse oxidativo;
- Função ventricular sistólica;
- Remodelamento do ventrículo esquerdo;
- Desempenho cardiorrespiratório;
- Função endotelial;
- Qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ARENA, R. et al. **Should high-intensity-aerobic interval training become the clinical standard in heart failure?** Heart Fail Rev, v. 18, n. 1, p. 95-105, Jan 2013.

BHIMARAJ, A.; TANG, W. H. **Role of oxidative stress in disease progression in Stage B**, a pre-cursor of heart failure. Heart Fail Clin, v. 8, n. 1, p. 101-11, Jan 2012.

BILLAT, L. V. **Interval training for performance**: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training. Sports Med, v. 31, n. 1, p. 13-31, 2001.

BORER, J. S. et al. **Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure**: the SHIFT Study. Eur Heart J, v. 33, n. 22, p. 2813-20, Nov 2012.

BRUTSAERT, D. L. **Cardiac endothelial-myocardial signaling**: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. Physiol Rev, v. 83, n. 1, p. 59-115, Jan 2003.

DUBACH, P. 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, p. 1591-8, Jun 1997.

ERBS, S. 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, p. 486-94, Jul 2010.

FREYSSIN, C. 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, p. 1359-64, Aug 2012.

GIELEN, S. et al. **Exercise training in chronic heart failure:** correlation between reduced local inflammation and improved oxidative capacity in the skeletal muscle. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, v. 12, n. 4, p. 393-400, Aug 2005.

GUIRAUD, T. et al. **High-intensity interval training in cardiac rehabilitation.** Sports Med, v. 42, n. 7, p. 587-605, Jul 1 2012.

HAMBRECHT, R. et al. **Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure.** J Am Coll Cardiol, v. 29, n. 5, p. 1067-73, Apr 1997.

HAMBRECHT, R. 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, p. 1239-49, May 1995.

HAYKOWSKY, M. J. et al. **Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions.** Am J Cardiol, v. 111, n. 10, p. 1466-9, May 15 2013.

KUBIN, A. M. et al. **Role of reactive oxygen species in the regulation of cardiac contractility.** J Mol Cell Cardiol, v. 50, n. 5, p. 884-93, May 2011.

LENNIE, T. A. et al. **Nutrition intervention to decrease symptoms in patients with advanced heart failure.** Res Nurs Health, v. 36, n. 2, p. 120-45, Apr 2013.

LINKE, A. et al. **Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure:** increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation*, v. 111, n. 14, p. 1763-70, Apr 12 2005.

MCDIARMID, A. et al. **Hemodynamic, echocardiographic, and exercise-related effects of the HeartWare left ventricular assist device in advanced heart failure.** *Congest Heart Fail*, v. 19, n. 1, p. 11-5, Jan-Feb 2013.

MEYER, K. et al. **Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure** - application to exercise training. *Eur Heart J*, v. 17, n. 7, p. 1040-7, Jul 1996.

NARULA, J. et al. **Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure.** *N Engl J Med*, v. 335, n. 16, p. 1182-9, Oct 17 1996.

NETO, R.; MANOEL, J. **A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo.** *Rev Soc. Cardiol. Est. SP*, v. 14, p. 1 - 10, 2004.

NIEBAUER, J. et al. **Home-based exercise training modulates pro-oxidant substrates in patients with chronic heart failure.** *Eur J Heart Fail*, v. 7, n. 2, p. 183-8, Mar 2 2005.

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

OLIVETTI, G. et al. **Apoptosis in the failing human heart.** *N Engl J Med*, v. 336, n. 16, p. 1131-41, Apr 17 1997.

RODITIS, P. 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, p. 304-11, Apr 2007.

ROGER, V. L. et al. **Heart disease and stroke statistics -2012 update:** a report from the American Heart Association. *Circulation*, v. 125, n. 1, p. e2-e220, Jan 3 2012.

ROGNMO, O. et al. **High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease.** *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, v. 11, n. 3, p. 216-22, Jun 2004.

SINGH, N. et al. **Oxidative stress and heart failure.** *Mol Cell Biochem*, v. 147, n. 1-2, p. 77-81, Jun 7-21 1995.

SMART, N. A.; DIEBERG, G.; GIALLAURIA, F. **Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: a meta-analysis.** *Int J Cardiol*, v. 166, n. 2, p. 352-8, Jun 20 2013.

SWANK, A. M. et al. **Modest increase in peak VO₂ is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training.** *Circ Heart Fail*, v. 5, n. 5, p. 579-85, Sep 1 2012.

SWEDBERG, K. et al. **[Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: executive summary (update 2005)].** *Rev Esp Cardiol*, v. 58, n. 9, p. 1062-92, Sep 2005.

TAYLOR, R. P.; STARNES, J. W. **Reactive oxygen species are not a required trigger for exercise-induced late preconditioning in the rat heart.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 303, n. 9, p. R968-74, Nov 1 2012.

TYNI-LENNE, R. et al. **Skeletal muscle endurance training improves peripheral oxidative capacity, exercise tolerance, and health-related quality of life in women with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy.** *Am J Cardiol*, v. 80, n. 8, p. 1025-9, Oct 15 1997.

WISLOFF, U. 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, p. 3086-94, Jun 19 2007.

XU, Q. et al. **Myocardial oxidative stress contributes to transgenic beta(2)-adrenoceptor activation-induced cardiomyopathy and heart failure.** *Br J Pharmacol*, v. 162, n. 5, p. 1012-28, Mar 2011.

YAMAMOTO, K. et al. **Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction:** the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*, v. 15, n. 1, p. 110-8, Jan 2013.

2 ESTRESSE OXIDATIVO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTOS ANTIOXIDANTES

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) acomete aproximadamente 6,3 milhões de indivíduos no Brasil (NETO; MANOEL, 2004) sendo considerada uma das maiores causas de mortalidade no mundo (ROGER et al., 2012). Esta síndrome é a via final das doenças cardiovasculares, sendo seu tratamento um dos maiores desafios clínicos (COWIE et al., 1997). Apesar dos avanços no tratamento, muitos pacientes alcançam uma fase irreversível e terminal (BOCCHI et al., 2009).

A fisiopatologia da IC é complexa, caracterizando-se por anormalidades hemodinâmicas, anatômicas, funcionais e biológicas que progressivamente se agravam, estabelecendo um ciclo degenerativo (BALAKUMAR; JAGADEESH, 2010; SEIXAS-CAMBAO; LEITE-MOREIRA, 2009). Essas alterações repercutem em crescentes limitações físicas, psicológicas e sociais que comprometem a realização das atividades cotidianas (GREEN, 2009), causando acentuado prejuízo da qualidade de vida (QV) (MORGAN; MCGEE; SHELLEY, 2007).

O estresse oxidativo (EO) exerce influência na gênese e na progressão da IC, manifestando-se por meio do desequilíbrio entre o sistema antioxidante e as espécies reativas de oxigênio (EROs) (oxigênio - ERO, nitrogênio – ERN, radicais livres - RL) (SINGH et al., 1995). O EO pode acentuar a deficiência contrátil do miocárdio (BRUTSAERT, 2006) por danificar expressões gênicas, cardiomiócitos e o endotélio (GIORDANO, 2005; SCHWARTZ et al., 1998), contribuindo para a progressão da dilatação ventricular esquerda, fibrose intersticial, arritmias e diminuição da fração de ejeção (KUBIN et al., 2011; MURDOCH et al., 2006). Por outro lado, o exercício físico, ao aumentar o EO, induz modificações orgânicas que permitem controlá-lo melhor, algo que beneficia os pacientes com IC.

Esta revisão de literatura tem objetivo de pesquisar estudos que abordem a fisiologia do estresse oxidativo na insuficiência cardíaca e possíveis tratamentos antioxidantes.

PROCESSO DE FORMAÇÃO DAS EROS

O primeiro a interpretar o oxigênio (O_2) foi Lavoisier em 1773, relatando os efeitos benéficos e tóxicos deste gás (LAVOISIER, 1864) que se apresenta como um dirradical (ideal substrato para a produção de RL) que pode ser parcialmente reduzido às formas de ERN e ERO (Quadro 1), contendo um ou mais elétrons não pareados em sua última órbita, o que desencadeia uma série de reações de óxido-redução (FANG; YANG; WU, 2002; HALLIWELL, 1996; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1986).

Quadro 1- ERO e ERN radicalares e não radicalares (adaptado HALLIWELL, GUTTERIDGE, 1999)

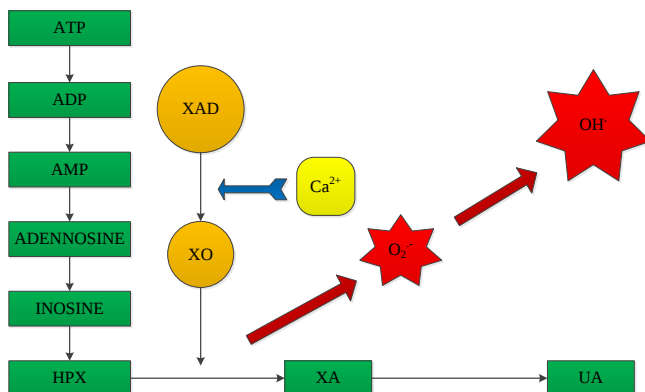
	ERO	ERN
Espécies Radicais	❖ Superóxido ($O_2^{\bullet-}$) ❖ Radical Hidroxil ($\bullet OH$) ❖ Radical Peroxil ($RO_2^{\bullet}$) ❖ Alcoxil ($RO^{\bullet}$) ❖ Hidroperoxil ($HO_2^{\bullet}$)	❖ Óxido nítrico ($NO^{\bullet}$) ❖ Dióxido de nitrogênio ($NO_2^{\bullet}$)
Espécies Não Radicais	❖ Peróxido de hidrogênio (H_2O_2) ❖ Ácido hipocloroso ($HOCL$) ❖ Ozônio (O_3)	❖ Ácido nitroso(HNO_2) ❖ Tetróxido de Nitrogênio (N_2O_4) ❖ Trióxido de Nitrogênio (N_2O_3) ❖ Peroxinitrito ($ONOO^{\bullet-}$) ❖ Ácido peroxinitroso ($ONOOH$) ❖ Cátion nitrônio (NO_2^+) ❖ Alquilperoxinitrito ($ROONO$)

A redução univalente ou tetravalente de cada molécula de oxigênio para água ocorre predominantemente dentro da mitocôndria (95%) via cadeia respiratória celular. Estas reações produzem $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $HO_2^{\cdot}$, repercutindo em outras como $^{\cdot}OH$ e $ONOO^-$ (WINTERBOURN; KETTLE, 2003), todas relacionadas aos processos fisiológicos e patológicos do EO por serem instáveis, o que as tornam tóxicas para os tecidos, inclusive para o coração (ARSLAN et al., 2013; COHEN, 1989).

Existem dois processos para a formação das EROs: a fosforilação e a oxidação da adenosina trifosfato (ATP). A partir de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH), hidrogênio (H^+) e flavina adenina dinucleotídeo ($FADH_2$), por via glicolítica, não existe produção fornece o suficiente de ATP e piruvato. Para atender às exigências metabólicas, inclusive cardíacas, a cadeia de transporte de elétrons (composta por quatro complexos) supre as necessidades energéticas (JAFRI; DUDYCHA; O'ROURKE, 2001). Tanto no complexo III como no IV, são produzidas EROs a partir da redução da coenzima Q10 e da enzima citocromo c oxidase (Ccox), sendo que nestes dois complexos são produzidos o radical superóxido e o peróxido de hidrogênio (FINKEL; HOLBROOK, 2000).

Existe também a produção de EROs a partir da degradação do ATP que ocorre pela elevação na expressão e na atividade da xantina oxidase (XO) que contribui para a disfunção contrátil do coração. Nesse processo, a hipoxantina (HPX) está presente no ciclo de catabolismo das purinas, assim como na isquemia-reperfusão, sendo que na sua conversão em xantina (XA) são produzidas $O_2^{\cdot-}$ e $OH^{\cdot}$, sendo finalizada em ácido úrico (UA) (RABELO et al., 2001) (Fig. 1).

Figura 1 - Processo de Oxidação do Adenosina trifosfato (ATP). Adenosina difosfato (ADP); Adenosina monofosfato (AMP); Ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$); radical hidroxila ($OH^{\cdot}$); hipoxantina (HPX); xantina oxidase (XO); xantina dismutase (XAD); cálcio (Ca^{2+}); xantina (XA); ácido úrico (UA) (GRIEVE; SHAH, 2003).



Não somente a xantina oxidase deve ser estudada, pois a família complexa de enzimas como NADPH oxidase, angiotensina II, alfa agonistas, adrenérgicos, endotelina-1, fator de necrose tumoral alfa e estiramento cíclico, pode estimular a produção de EROs (GRIEDLING et al, 1998) que podem reagir com o NO, formando novas EROs como o peroxinitrito (GRIEVE; SHAH, 2003).

Devido às limitações das medidas diretas das EROs, são realizadas medidas de biomarcadores do estresse oxidativo por meio da peroxidação lipídica (aldeído e hidroperóxidos), peroxidação proteica e antioxidantes (GUTTERIDGE; HALLIWELL, 1990).

ESTRESSE OXIDATIVO E ANTIOXIDANTES

As modificações de moléculas orgânicas pelas EROs, quando ultrapassados os limites fisiológicos, podem ser referidas como doença oxidativa. Em contrapartida, o organismo possui substâncias defensivas, chamadas antioxidantes (Quadro 2) que controlam ações danosas da oxidação e a própria produção das EROs (HALLIWELL, 1996), com a

função de proteger moléculas orgânicas (GUTTERIDGE; HALLIWELL, 1990).

Quadro 2 - Antioxidantes (adaptado SIES, 1993)

Antioxidantes enzimáticos	Superóxido Dismutase (SOD); Catalase (CAT); Glutaciona peroxidase (GPx); Glutaciona Redutase (GR); Glutaciona S-Transferase (GST); NADPH-quinonaoxiredutase; Enzimas de reparo.
Antioxidantes não enzimáticos	Glutaciona reduzida (GSH); Ácido úrico; Ácido ascórbico; Bilirrubina; Ubiquinol-10; Compostos fenólicos (flavonóides); Licopeno; α -tocoferol; β -caroteno; Proteínas do plasma; Zinco; Selênio

No que se refere aos antioxidantes enzimáticos (produzidos pelo organismo), destacam-se: SOD (MCMURRAY et al., 1993), GST (MCMURRAY et al., 1993), CAT (CHANCE, 1947) e GPx (ROTRUCK et al., 1973). A SOD possui diferentes formas que podem conter como cofator Cu^{2+} e Zn^{2+} no citosol e Mn^{2+} no endotelio.

Os antioxidantes não enzimáticos (provenientes de fontes alimentares) são compostos por lipofílicos como tocoferóis e carotenóides que possuem fenólicos e retinol; e por hidrofílicos, ácido ascórbico, GSH, dentre outros (SEN, PACKER, 2000). Fazem parte ainda dessa categoria os antioxidantes provenientes da dieta: a vitamina A, C e E, flavonóides, outros compostos fenólicos, minerais (zinco, selênio e cobre) e compostos bioativos de plantas (FANG et al., 2002; ROTRUCK et al., 1973).

No processo antioxidante enzimático, a SOD inicia a catalisação do $\text{O}_2^{\cdot -}$ em água e/ou em H_2O_2 (EVANS; HALLIWELL, 2001): $2 \text{O}_2^{\cdot -} + 2 \text{H}^+ \xrightarrow{\text{SOD}} \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ (equação 1). Esse último ERO pode se ligar ao ferro (Fe^{++}) ou cobre (Cu^{++}), o que caracteriza as reações de Fenton: $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\quad} \text{Fe}^{3+} + \text{HO}^{\cdot} + \text{HO}^-$ (equação 2) e Haber-Weiss: $\text{O}_2^{\cdot -} + \text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\quad} \text{HO}^{\cdot} + \text{HO}^- + \text{O}_2$ (equação 3) (HALLIWELL, 1996). Após a ação da SOD, enzimas CAT (equação 4)

e GPx agem na neutralização do peróxido de hidrogênio nos tecidos, tendo como resultado água. A partir do selênio, a GPx se apresenta no ciclo da glutatona, onde juntamente com glutatona redutase (GR) agem em conjunto com a glutatona reduzida (GSH): $\text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{CAT}} 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ (equação 4); $2 \text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{GPx}} \text{GSSG} + 2 \text{H}_2\text{O}$ (equação 5); $2 \text{GSH} + \text{LOOH} \xrightarrow{\text{GPx}} \text{LOH} + \text{H}_2\text{O}$ (equação 6); $\text{GSSG} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{GR}} 2 \text{GSH} + \text{NADP}^+$ (equação 7) (HALLIWELL, 1996) (Fig. 2).

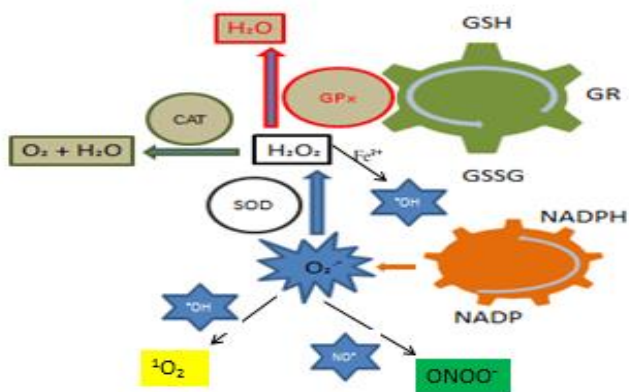


Figura 2 - Sistema da formação do estresse oxidativo e antioxidantes (HALLIWELL, GUTTERIDGE, 2007). NADP: nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato; NADPH: nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato reduzido; O_2^- : ânion superóxido; SOD: superóxido dismutase; H_2O_2 : peróxido de hidrogênio; CAT: catalase; GPx: glutatona peroxidase; H_2O : água; O_2 : oxigênio; GSH: glutatona reduzida; GR: glutatona redutase; GSSG: glutatona oxidada; Fe^{2+} : ferro; $\cdot\text{OH}$: radical hidroxila; $^1\text{O}_2$: ânion singlete; $\text{NO}^\cdot$: óxido nítrico; ONOO^- : peroxinitrito.

ASPECTOS CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS DO EO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O EO pode ser responsável pelo prejuízo da função miocárdica, diminuição da contratilidade miocárdica (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004) e lesão no tecido (BURTON; MCCORD; GHAI, 1984), o que pode induzir a apoptose de miócitos (GOTTLIEB et al., 1994) e contribuir para a progressão do estado do coração insuficiente (DHALLA; HILL; SINGAL, 1996; HARE; STAMLER, 2005; RAJAGOPALAN et al., 1996; UNGVARI et al., 2005) (Fig. 3).

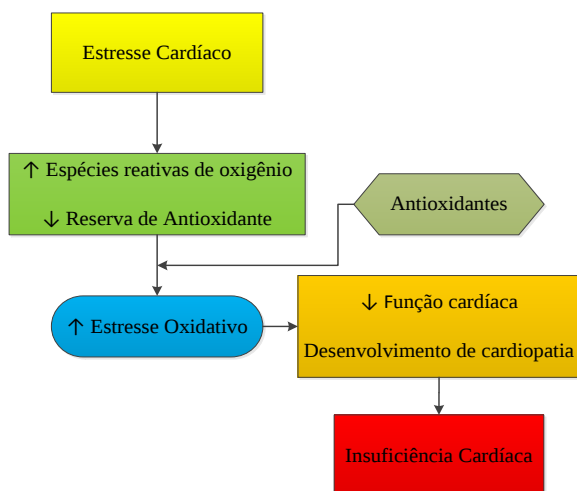


Figura 3 - Esquema proposto da função do estresse oxidativo no desenvolvimento da insuficiência cardíaca. (adaptado SINGAL et al, pag 42; 1998)

A mais frequente etiologia da IC é a hipertensão arterial sistêmica (LENFANT; ROCCELLA, 1999). O processo mecânico decorrente do contato do sangue com a parede da artéria representa o cisalhamento ou “shear stress”, que culmina no aumento da viabilidade de óxido nítrico (NO) e, em contrapartida, também do peroxinitrito. O

peroxinitrito e o LDL oxidado (WITZTUM; STEINBERG, 1991) participam da formação de placas ateroscleróticas que causam diminuição da elasticidade do vaso e, por conseguinte, disfunção endotelial (HORNIG; MAIER; DREXLER, 1996). Caso haja rompimento de uma placa instável pode ocorrer aterotrombose, com oclusão, isquemia e infarto do miocárdio (RAJAGOPALAN et al., 1996; TOUSOULIS et al., 2012).

O processo de lesão por da isquemia-reperfusão de sangue pode apresentar dois desfechos principais, o infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular encefálico (AVE). Nesse contexto, 20% dos indivíduos que sofrem o IAM irão desenvolver IC, devido à ativação de metaloproteínase de matriz (MMPs) que influencia nas matrizes extracelulares de miócitos reorganizando as fibras ainda existentes ou mesmo formando novas fibras (SPINALE et al., 2002).

Na hipertrofia cardíaca, existem ações compensatórias e adaptativas ou uma má adaptação precursora da IC. Várias evidências têm relacionado as EROs à gênese da hipertrofia cardíaca por meio da cadeia respiratória de elétrons via ubiquinone em nível complexo I e II, com alta produção de O_2^- (BOVERIS; CADENAS; STOPPANI, 1976). A enzima antioxidante superóxido dismutase composta por manganês (MnSoD) é a responsável por neutralizá-lo, convertendo-o em peróxido de hidrogênio que, por sua vez, sofre a ação da glutathione peroxidase (GPX), finalizando esse processo em água (HIGUCHI et al., 2002; KWON et al., 2003; LI et al., 2002; PIMENTEL et al., 2001).

A perda de miócitos por meio de apoptose não programada a partir das EROs tem sido reportada em regiões infartadas do miocárdio e em fases finais de insuficiência cardíaca (ANDERSSON et al., 2011). O envolvimento direto do estresse oxidativo na apoptose ocorre pela inibição da ação antioxidante da CAT, SOD e vitamina E (PRYOR, 2000; YUSUF et al., 2000; ZHANG et al., 2001).

Ainda a respeito do remodelamento cardíaco, tanto a modulação da proliferação de fibroblastos como a síntese de colágeno, são modulados pelas EROs. Isso não envolve apenas a ativação de MMPs, mas também o aumento da expressão das mesmas (SPINALE et al., 2002). A sensibilidade à redução do oxigênio sinaliza caminhos e fatores de transcrição (exemplo NF- κ B), também implica no

desenvolvimento de hipertrofia miocárdica (GUTIERREZ; KURI; DEL CASTILLO, 2008).

Outros fatores, inclusive extracelulares, são capazes de induzir a cardiomiopatia dilatada. Vários sistemas de sinalização medeiam esta resposta por meio da ativação direta ou indireta das EROs, incluindo proteína quinase C (PKC), a mitoproteína kinase p38 (MAPK p38), N-terminal kinase c-Jun (JNK), sinalizadores de apoptose kinase 1 (ASK1), substratos de MEKs (ERK1/2), phosphoinositide 3-kinase (PI3K); proteína kinase Akt; várias tirosinas quinases (SRC e FAK); NFkB (nuclear fator kappa B); e calcineurina. Um exemplo de suposta ativação direta é a ERO mediada pela ativação do PKC via oxidação de resíduos cisteínicos e a induzida pela angiotensina II (ATII) (SESHIAH et al., 2002).

Dando mais ênfase ao ATII, quando associado ao receptor da proteína G, pode-alterar estruturas e funções cardíacas, iniciando uma cascata de eventos que envolve a ativação da produção do ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) pela NAD(P)H oxidase (NOX2). Este é convertido pela SOD a peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila que auxilia na ativação de MAPKs via tirosina quinase. O ROS que é gerado pode também sinalizar por meio da ASK-1 a indução à hipertrofia, apoptose ou a fosforilação da troponina T, um evento que reduz a sensibilidade do miofilamento e a contratilidade cardíaca. O óxido nítrico (NO) produzido pela NO, iNOS e eNOS pode interagir com o ânion superóxido para formar o peroxinitrito ($ONOO^{\cdot-}$) que é responsável também pela lipoperoxidação (Fig. 4). A catalase (CAT) e a glutatona reduzida (GPx) proporcionam reações enzimáticas para a obtenção de água e oxigênio a partir do H_2O_2 (GIORDANO, 2005).

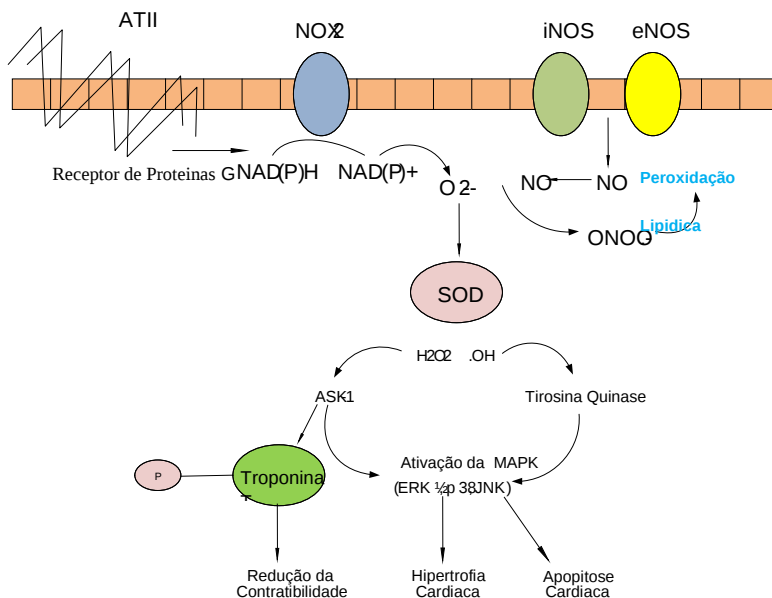


Figura 4 - Esquema adaptado (GIORDANO, 2005) para a produção de EROs pela ATII (angiotensina II) e proteína G. NOX2: NADPH oxidase; iNOS: óxido nítrico induzido; eNOS: óxido nítrico endotelial; NO: óxido nítrico; ONOO⁻: peroxinitrito; NO: óxido nítrico; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; O₂⁻: ânion superóxido; MAPK: mitoproteína quinase; ASK-1: apoptose kinase 1

EVIDÊNCIAS IMPORTANTES

Estudos em animais e seres humanos comprovam a ligação entre EO e IC (BELCH et al., 1991; MALLAT et al., 1998). O EO elevado nesta doença apresenta uma correlação negativa entre malondialdeído e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (BELCH et al., 1991) devido ao alto índice de radicais hidroxilas que culminam no processo de lesão celular (MALLAT et al., 1998), apoptose celular e, consequentemente, em remodelamento negativo do miocárdio.

Mcmurray et al. (1993) verificaram a relação entre EO, doença arterial coronariana (DAC) e IC. No primeiro momento deste estudo, os

autores dividiram 45 indivíduos em três grupos: um grupo (G1)–foi composto por pacientes com DAC e insuficiência cardíaca crônica (ICC) e o outro (G2) sem DAC e com ICC, sendo o terceiro grupo (controle) composto por indivíduos aparentemente saudáveis. Os valores de malondialdeído, respectivamente, 10.0 nmol.ml⁻¹, 9.3 nmol.ml⁻¹, 7,6 nmol.ml⁻¹, comprovaram que os pacientes do G1 e G2 apresentaram valores superiores quando comparados ao grupo controle, quanto à lipoperoxidação, que está relacionada com morte celular.

Outros estudos relatam o radical nitróxido 4-hidroxi-2, 2, 6,6-tetrametil-piperidine-N-oxyl como forma de evidenciar o aumento na geração das EROs em miocárdios insuficientes (IDE et al., 2000), assim como o 5.5'-dimethyl-1-pyrroline-N-oxide (IDE et al., 1999). Este último está relacionado com O₂⁻ produzido nos complexos I e III em partículas submitocondriais normais.

Evidências encontradas por Hill e Singal (HILL; SINGAL, 1997), demonstraram que a IC decorrente do IAM está associada com o déficit de antioxidantes e aumento das EROs. Em contraste, outros autores (TSUTSUI et al., 2001) não encontraram queda nas atividades de SOD e CAT, enquanto que a atividade de GPx estava aumentada no miocárdio.

Podem ocorrer danos em miócitos devido à redução de oxigênio na cadeia respiratória dentro da mitocôndria. Entretanto, quando o oxigênio disponível é reduzido em condições de isquemia e hipóxia, a formação de EROs mitocondrial pode aumentar (ARSLAN et al., 2013). Da mesma forma, isso também ocorre via NAD(P)H oxidase e/ou xantina oxidase em células endoteliais e/ou em leucócitos ativados. Cada membro da família da NAD(P)H contém uma unidade catalítica denominada Nox (5 isoformas separadas por bases diferentes de NAD(P)H oxidase) que forma um heterodímero com uma molécula de pequeno peso chamada p22^{phox}, é nele que ocorre a transferência de elétron do NAD(P)H para o O₂ molecular, o que resulta novamente na formação de O₂⁻ (LAMBETH, 2004).

TRATAMENTOS ANTIOXIDANTES PARA A IC

Pesquisas tornaram-se necessárias para encontrar métodos eficazes de combate ao EO patológico por meio de tratamentos farmacológicos e/ou não farmacológicos (MCDIARMID et al., 2013; SWANK et al., 2012; YAMAMOTO et al., 2013) na IC.

O estudo de AHMED; TANG (2012) sugere que os inibidores da xantina oxidase, como o alopurinol, são capazes de reverter o remodelamento ventricular esquerdo, aprimorar a fração de ejeção e reduzir a disfunção diastólica. Estes dados corroboram com o *“Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure (OPT-CHF)”* realizado com 405 pacientes com IC que utilizaram 600 mg/d de xantina oxidase. Ressaltando que os efeitos benéficos foram observados somente nos pacientes que possuíam alto nível de ácido úrico ($>9,5$ mg/dL; $n=108$).

Outra pesquisa de cunho farmacológico avaliou o uso de carvedilol (dose de $22\pm$ mg/d) e os níveis de EO nessa população (NAKAMURA et al., 2002) por meio de biópsia do endomiocárdio. Vinte e três pacientes com cardiomiopatia dilatada participaram do estudo, sendo realizada a análise de 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), produto principal da lipoperoxidação lipídica. Tal fator estava elevado nos pacientes quando comparado aos sujeitos de fração de ejeção normal. Os pacientes, após o tratamento de aproximadamente nove meses, com dose média de 22 ± 8 mg/d de carvedilol, apresentaram diminuição significativa de 40% no parâmetro mensurado.

O tratamento por meio de enalapril e losartan concomitante ao uso de vitamina C (200 mg) foi avaliado em 19 pacientes com ICC moderada (TOMIYAMA et al., 2003). Dois protocolos foram aplicados com infusão de vitamina C ou placebo. No primeiro protocolo, foi avaliado o uso de vitamina C e enalapril em oito pacientes; no segundo protocolo, os indivíduos foram randomizados na forma de *“crossover”*, um grupo (G1) de pacientes utilizou enalapril ($n=10$) ou losartan ($n=9$) e grupo controle (G2) ($n=8$). O G2 foi composto por pacientes assintomáticos com disfunção ventricular. O malondialdeído e a função

renal foram avaliados pré e pós infusão intravenosa de furosemida associada ou não à vitamina C. No primeiro protocolo, embora a vitamina C reduzisse o malondialdeído, não afetou a disfunção renal. No protocolo 2, o malondialdeído estava aumentado nos pacientes com IC quando comparados com o G2.

Uma meta análise recente (FOTINO; THOMPSON-PAUL; BAZZANO, 2013) sobre suplementação de coenzima Q10 em pacientes com IC, apresentou resultados positivos sobre a fração de ejeção em menos de 12 semanas, com uma dose menor que de 100mg/dia. Portanto, é preciso aumentar o número de pacientes nos estudos randomizados para uma melhor análise.

Na revisão sistemática de Ito, Schaffer, Azuma (2013), foi discutida a utilização de taurina para o controle da elevada produção de catecolamina, morte celular e modulação do cálcio na IC. Neste estudo, a taurina conseguiu melhorar a evolução dos pacientes por diminuir os efeitos deletérios das catecolaminas e da angiotensina II com doses diárias de 3 g por pelo menos quatro semanas.

Já os fármacos antioxidantes a partir da angiotensina II associados à doença cardiovascular (ROSENBAUGH et al., 2013) demonstram que a suplementação de tocoferóis poderia beneficiar o desempenho cardíaco, reduzindo o tamanho do infarto e a progressão da IC, tanto em modelos animais como em humanos (DHALLA et al., 1996; PALACE et al., 1999; PRASAD et al., 1992).

Tem sido estudada, em pacientes com IC, a eficácia das suplementações de vitaminas A, B, C, D e E, minerais, selênio, zinco, cobre e tiamina, para assim serem recomendadas. (MCKEAG et al., 2012). Especificamente sobre a vitamina E, o estudo “*Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)*” (YUSUF et al., 2000) relata a não eficácia desta vitamina para essa população, corroborando os achados de “*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’infarto miocardico (GISSI-HF)*” (MARCIOLI et al., 2006) que relacionou piora da evolução com esta vitamina.

Ácidos graxos poliinsaturados como Omega 3 também têm sido recomendados para paciente com IC devido aos ácidos eicosapentanoico e docosahexaenoico reduzirem a pressão arterial, diminuir a resistência vascular periférica e promoverem o remodelamento do

ventrículo esquerdo, diminuição de processos inflamatórios, redução de arritmias e trombose. Estes aspectos foram avaliados pelo estudo de MOERTL et al. (2011) em 43 pacientes com IC (não isquêmicos), nos quais utilizaram 1 g/d (n=14), 4 g/d (13), sendo na comparação com grupo placebo (n=16), evidenciada a melhora na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, vasodilatação mediada por fluxo, interleucina e consumo pico de oxigênio. O estudo randomizado de NODARI et al. (2011) utilizou a suplementação de 2 g/d de Omega-3 por 12 meses em pacientes com IC, constatando uma grande diferença entre o grupo suplementado e o controle a respeito do consumo de oxigênio pico (aumento de 6,2% e diminuição de 4,5%, respectivamente); duração do exercício (aumento de 7,5% e queda de 4,8%, respectivamente), como também proporcionando reduções significativas das taxas de hospitalização e de mortalidade.

Neste contexto, ao verificar os estudos existentes sobre o combate do EO pelo exercício na IC, foram encontrados sete artigos. Independente dos protocolos de treinamento utilizados nestes estudos, foi observada diminuição no EO, apresentando respostas ótimas de enzimas antioxidantes, assim como de fatores apoptóticos (ERBS et al., 2010; GIELEN et al., 2003; HAMBRECHT et al., 1997; HAMBRECHT et al., 1995; LINKE et al., 2005; NIEBAUER et al., 2005; WISLOFF et al., 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O EO está relacionado com a gênese e a progressão da IC. São muitas as substâncias envolvidas neste processo, sendo os diversos tratamentos propostos ainda controversos, quanto aos seus benefícios clínicos.

REFERÊNCIAS

AHMED, Z.; TANG, W. H. Pharmacologic strategies to target oxidative stress in heart failure. **Curr Heart Fail Rep**, v. 9, n. 1, p. 14-22, Mar 2012.

ANDERSSON, D. C. et al. Mitochondrial production of reactive oxygen species contributes to the beta-adrenergic stimulation of mouse cardiomyocytes. **J Physiol**, v. 589, n. Pt 7, p. 1791-801, Apr 1 2011.

ARSLAN, F. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. **Stem Cell Res**, v. 10, n. 3, p. 301-12, May 2013.

BALAKUMAR, P.; JAGADEESH, G. Multifarious molecular signaling cascades of cardiac hypertrophy: can the muddy waters be cleared? **Pharmacol Res**, v. 62, n. 5, p. 365-83, Nov 2010.

BELCH, J. J. et al. Oxygen free radicals and congestive heart failure. **Br Heart J**, v. 65, n. 5, p. 245-8, May 1991.

BOCCHI, E. A. et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 1 Suppl 1, p. 3-70, 2009.

BOVERIS, A.; CADENAS, E.; STOPPANI, A. O. Role of ubiquinone in the mitochondrial generation of hydrogen peroxide. **Biochem J**, v. 156, n. 2, p. 435-44, May 15 1976.

BRUTSAERT, D. L. Cardiac dysfunction in heart failure: the cardiologist's love affair with time. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 49, n. 3, p. 157-81, Nov-Dec 2006.

BURTON, K. P.; MCCORD, J. M.; GHAI, G. Myocardial alterations due to free-radical generation. **Am J Physiol**, v. 246, n. 6 Pt 2, p. H776-83, Jun 1984.

COHEN, M. V. Free radicals in ischemic and reperfusion myocardial injury: is this the time for clinical trials? **Ann Intern Med**, v. 111, n. 11, p. 918-31, Dec 1 1989.

COWIE, M. R. et al. The epidemiology of heart failure. **Eur Heart J**, v. 18, n. 2, p. 208-25, Feb 1997.

DHALLA, A. K.; HILL, M. F.; SINGAL, P. K. Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 28, n. 2, p. 506-14, Aug 1996.

ERBS, S. 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, p. 486-94, Jul 2010.

EVANS, P.; HALLIWELL, B. Micronutrients: oxidant/antioxidant status. **Br J Nutr**, v. 85 Suppl 2, p. S67-74, May 2001.

FANG, Y. Z.; YANG, S.; WU, G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. **Nutrition**, v. 18, n. 10, p. 872-9, Oct 2002.

FINKEL, T.; HOLBROOK, N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**, v. 408, n. 6809, p. 239-47, Nov 9 2000.

FOTINO, A. D.; THOMPSON-PAUL, A. M.; BAZZANO, L. A. Effect of coenzyme Q(1)(0) supplementation on heart failure: a meta-analysis. **Am J Clin Nutr**, v. 97, n. 2, p. 268-75, Feb 2013.

GIELEN, S. 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, p. 861-8, Sep 3 2003.

GIORDANO, F. J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. **J Clin Invest**, v. 115, n. 3, p. 500-8, Mar 2005.

GOTTLIEB, R. A. et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. **J Clin Invest**, v. 94, n. 4, p. 1621-8, Oct 1994.

GREEN, G. B. Heart failure and the emergency department: epidemiology, characteristics, and outcomes. **Heart Fail Clin**, v. 5, n. 1, p. 1-7, v, Jan 2009.

GRIEVE, D. J.; SHAH, A. M. Oxidative stress in heart failure. More than just damage. **Eur Heart J**, v. 24, n. 24, p. 2161-3, Dec 2003.

GUTIERREZ, S. H.; KURI, M. R.; DEL CASTILLO, E. R. Cardiac role of the transcription factor NF-kappaB. **Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets**, v. 8, n. 2, p. 153-60, Jun 2008.

GUTTERIDGE, J. M.; HALLIWELL, B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. **Trends Biochem Sci**, v. 15, n. 4, p. 129-35, Apr 1990.

HALLIWELL, B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. **Free Radic Res**, v. 25, n. 1, p. 57-74, Jul 1996.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. **Arch Biochem Biophys**, v. 246, n. 2, p. 501-14, May 1 1986.

HAMBRECHT, R. et al. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 29, n. 5, p. 1067-73, Apr 1997.

HAMBRECHT, R. 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, p. 1239-49, May 1995.

HARE, J. M.; STAMLER, J. S. NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system. **J Clin Invest**, v. 115, n. 3, p. 509-17, Mar 2005.

HIGUCHI, Y. et al. Involvement of reactive oxygen species-mediated NF-kappa B activation in TNF-alpha-induced cardiomyocyte hypertrophy. **J Mol Cell Cardiol**, v. 34, n. 2, p. 233-40, Feb 2002.

HILL, M. F.; SINGAL, P. K. Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. **Circulation**, v. 96, n. 7, p. 2414-20, Oct 7 1997.

HORNIG, B.; MAIER, V.; DREXLER, H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v. 93, n. 2, p. 210-4, Jan 15 1996.

IDE, T. et al. Direct evidence for increased hydroxyl radicals originating from superoxide in the failing myocardium. **Circ Res**, v. 86, n. 2, p. 152-7, Feb 4 2000.

IDE, T. et al. Mitochondrial electron transport complex I is a potential source of oxygen free radicals in the failing myocardium. **Circ Res**, v. 85, n. 4, p. 357-63, Aug 20 1999.

ITO, T.; SCHAFFER, S.; AZUMA, J. The effect of taurine on chronic heart failure: actions of taurine against catecholamine and angiotensin II. **Amino Acids**, May 31 2013.

JAFRI, M. S.; DUDYCHA, S. J.; O'ROURKE, B. Cardiac energy metabolism: models of cellular respiration. **Annu Rev Biomed Eng**, v. 3, p. 57-81, 2001.

KUBIN, A. M. et al. Role of reactive oxygen species in the regulation of cardiac contractility. **J Mol Cell Cardiol**, v. 50, n. 5, p. 884-93, May 2011.

KWON, S. Y. et al. Enhanced stress-tolerance of transgenic tobacco plants expressing a human dehydroascorbate reductase gene. **J Plant Physiol**, v. 160, n. 4, p. 347-53, Apr 2003.

LAMBETH, J. D. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. **Nat Rev Immunol**, v. 4, n. 3, p. 181-9, Mar 2004.

LENFANT, C.; ROCCELLA, E. J. A call to action for more aggressive treatment of hypertension. **J Hypertens Suppl**, v. 17, n. 1, p. S3-7, Feb 1999.

LI, J. M. et al. Activation of NADPH oxidase during progression of cardiac hypertrophy to failure. **Hypertension**, v. 40, n. 4, p. 477-84, Oct 2002.

LINKE, A. et al. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. **Circulation**, v. 111, n. 14, p. 1763-70, Apr 12 2005.

MALLAT, Z. et al. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F2alpha in pericardial fluid of patients with heart failure: a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. **Circulation**, v. 97, n. 16, p. 1536-9, Apr 28 1998.

MARCHIOLI, R. et al. Vitamin E increases the risk of developing heart failure after myocardial infarction: Results from the GISSI-Prevenzione trial. **J Cardiovasc Med (Hagerstown)**, v. 7, n. 5, p. 347-50, May 2006.

MCDIARMID, A. et al. Hemodynamic, echocardiographic, and exercise-related effects of the HeartWare left ventricular assist device in advanced heart failure. **Congest Heart Fail**, v. 19, n. 1, p. 11-5, Jan-Feb 2013.

MCKEAG, N. A. et al. The role of micronutrients in heart failure. **J Acad Nutr Diet**, v. 112, n. 6, p. 870-86, Jun 2012.

MCMURRAY, J. et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans. **Eur Heart J**, v. 14, n. 11, p. 1493-8, Nov 1993.

MOERTL, D. et al. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. **Am Heart J**, v. 161, n. 5, p. 915 e1-9, May 2011.

MORGAN, K.; MCGEE, H.; SHELLEY, E. Quality of life assessment in heart failure interventions: a 10-year (1996-2005) review. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 14, n. 5, p. 589-607, Oct 2007.

MURDOCH, C. E. et al. NADPH oxidase and heart failure. **Curr Opin Pharmacol**, v. 6, n. 2, p. 148-53, Apr 2006.

NAKAMURA, K. et al. Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium. **Circulation**, v. 105, n. 24, p. 2867-71, Jun 18 2002.

NETO, R.; MANOEL, J. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo. **Rev Soc. Cardiol. Est. SP**, v. 14, p. 1 - 10, 2004.

NIEBAUER, J. et al. Home-based exercise training modulates pro-oxidant substrates in patients with chronic heart failure. **Eur J Heart Fail**, v. 7, n. 2, p. 183-8, Mar 2 2005.

NODARI, S. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 57, n. 7, p. 870-9, Feb 15 2011.

PALACE, V. P. et al. Mobilization of antioxidant vitamin pools and hemodynamic function after myocardial infarction. **Circulation**, v. 99, n. 1, p. 121-6, Jan 5-12 1999.

PIMENTEL, D. R. et al. Reactive oxygen species mediate amplitude-dependent hypertrophic and apoptotic responses to mechanical stretch in cardiac myocytes. **Circ Res**, v. 89, n. 5, p. 453-60, Aug 31 2001.

PRASAD, K. et al. Oxygen free radicals in volume overload heart failure. **Mol Cell Biochem**, v. 111, n. 1-2, p. 55-9, Apr 1992.

PRYOR, W. A. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. **Free Radic Biol Med**, v. 28, n. 1, p. 141-64, Jan 1 2000.

RABELO, E. et al. Baroreflex sensitivity and oxidative stress in adriamycin-induced heart failure. **Hypertension**, v. 38, n. 3 Pt 2, p. 576-80, Sep 2001.

RAJAGOPALAN, S. et al. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. **J Clin Invest**, v. 98, n. 11, p. 2572-9, Dec 1 1996.

ROGER, V. L. et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 125, n. 1, p. e2-e220, Jan 3 2012.

ROSENBAUGH, E. G. et al. Antioxidant-based therapies for angiotensin II-associated cardiovascular diseases. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 304, n. 11, p. R917-28, Jun 1 2013.

ROTRUCK, J. T. et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. **Science**, v. 179, n. 4073, p. 588-90, Feb 9 1973.

SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Rev Bras Med Esporte**, v. 10, p. 1-6, 2004.

SCHWARTZ, E. L. et al. Regulation of expression of thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor in human colon carcinoma cells. **Cancer Res**, v. 58, n. 7, p. 1551-7, Apr 1 1998.

SEIXAS-CAMBAO, M.; LEITE-MOREIRA, A. F. Pathophysiology of chronic heart failure. **Rev Port Cardiol**, v. 28, n. 4, p. 439-71, Apr 2009.

SESHIAH, P. N. et al. Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity: upstream mediators. **Circ Res**, v. 91, n. 5, p. 406-13, Sep 6 2002.

SINGH, N. et al. Oxidative stress and heart failure. **Mol Cell Biochem**, v. 147, n. 1-2, p. 77-81, Jun 7-21 1995.

SPINALE, F. G. et al. Extracellular degradative pathways in myocardial remodeling and progression to heart failure. **J Card Fail**, v. 8, n. 6 Suppl, p. S332-8, Dec 2002.

SWANK, A. M. et al. Modest increase in peak VO₂ is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. **Circ Heart Fail**, v. 5, n. 5, p. 579-85, Sep 1 2012.

TOMIYAMA, H. et al. Reduction of oxidative stress augments natriuretic effect of furosemide in moderate heart failure. **Am Heart J**, v. 145, n. 1, p. E2, Jan 2003.

TOUSOULIS, D. et al. Conflicting effects of nitric oxide and oxidative stress in chronic heart failure: potential therapeutic strategies. **Heart Fail Rev**, v. 17, n. 1, p. 65-79, Jan 2012.

TSUTSUI, H. et al. Greater susceptibility of failing cardiac myocytes to oxygen free radical-mediated injury. **Cardiovasc Res**, v. 49, n. 1, p. 103-9, Jan 2001.

UNGVARI, Z. et al. Role of oxidative-nitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure. **Curr Vasc Pharmacol**, v. 3, n. 3, p. 221-9, Jul 2005.

WINTERBOURN, C. C.; KETTLE, A. J. Radical-radical reactions of superoxide: a potential route to toxicity. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 305, n. 3, p. 729-36, Jun 6 2003.

WISLOFF, U. 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, p. 3086-94, Jun 19 2007.

WITZTUM, J. L.; STEINBERG, D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. **J Clin Invest**, v. 88, n. 6, p. 1785-92, Dec 1991.

YAMAMOTO, K. et al. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). **Eur J Heart Fail**, v. 15, n. 1, p. 110-8, Jan 2013.

YUSUF, S. et al. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. **N Engl J Med**, v. 342, n. 3, p. 154-60, Jan 20 2000.

ZHANG, M. et al. Cardiomyocyte grafting for cardiac repair: graft cell death and anti-death strategies. **J Mol Cell Cardiol**, v. 33, n. 5, p. 907-21, May 2001.

3 O EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: REVISÃO SISTEMÁTICA

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade no mundo (SWEDBERG et al., 2005). Sua incidência aumenta a cada década de vida, contribuindo para sua maior prevalência em indivíduos acima de 65 anos. Estima-se que existam aproximadamente 6,6 milhões de pessoas com essa doença no mundo, sendo a hipertensão arterial (75%) sua principal etiologia (ROGER et al., 2012).

Tanto na gênese como na progressão da IC pode existir influência do estresse oxidativo (EO) que se manifesta por meio das ações descontroladas das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), Hidrogênio (ERNs) e radicais livres (RL) (SINGH et al., 1995; BELCH et al., 1991; BMJ, 2004), sendo capaz de acentuar a deficiência contrátil do miocárdio (função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo) (BRUTSAERT, 2006; AZEVEDO, SEKEFF, 1994; PEREIRA BARRETTO, 2003) por danificar expressões gênicas, cardiomiócitos e o endotélio ((BHIMARAJ, TANG, 2012; TRACHTENBERG et al., 2009; GIORDANO, 2005; CESSELLI et al., 2001; SCHWARTZ , 1998; NARULA et al., 1996; OLIVETTI et al., 1996; PACHER et al., 1996; WILLIAMS, 1996), contribuindo para progressão da dilatação ventricular esquerda, fibrose intersticial, arritmias e diminuição da fração de ejeção (SAWYER et al., 2002; MURDOCH et al., 2006; KUBIN et al., 2011; SIWIK et al., 2001; GIULIVI et al., 1995; CINGOLANI et al., 2006).

Estudos *in vitro* demonstraram que o excesso da produção de EROs, ou o prejuízo na função antioxidante, afetam severamente a função de miócitos, causando diminuição da contratilidade miocárdica (SCHNEIDER, OLIVEIRA, 2004) e dano no tecido (BURTON et al., 1984), podendo induzir à apoptose dos miócitos (GOTTLIEB et al., 1998).

Trachtenberg et al. (2009) apresentaram alguns biomarcadores de EO na IC, sendo eles: mieloperoxidase (enzima abundante em neutrófilos e monócitos, podendo causar danos em proteínas e lipídios); biopirrina (metabólitos oxidativos da bilirrubina, o que pode ser um biomarcador da produção EROs); isoprostano (iPs) (estruturas isômeras de prostaglandinas são produtos da peroxidação de ácidos graxos insaturados), malondialdeído (MDA)/ácido tiobarbitúrico (são mensurações de peroxidação lipídica); LDL oxidada (é uma forma direta de mensurar EO, contém alguns lipídios oxidados que modificam a apolipoproteína B, responsável pelo transporte do colesterol para os tecidos), ácido úrico (a enzima que converte a hipoxantina para o ácido úrico é a xantina oxidoreductase, no último momento da degradação da purina; nesse processo é produzido as EROs), S-nitrosohemoglobina (o óxido nítrico possui uma função regulatória central ampla via modificação de certas moléculas, esse processo é denominado S-nitrosilação que é interrompido pelo EO).

Paralelamente ao tratamento farmacológico (BORER et al., 2012; YAMAMOTO et al., 2012), existem evidências suficientes que indicam o exercício como forma obrigatória de tratamento da IC (McDIAMID et al., 2012; SWANK et al., 2012), pois proporciona efeitos benéficos para a capacidade aeróbia, modulação autonômica e função cardíaca (WISLOFF et al., 2007; TABET et al., 2009; FREYSSIN et al., 2012; TYNÍLENNÉ et al., 1997); algo provavelmente influenciado pelo aumento da atividade do sistema antioxidante (LINKE et al., 2005; NIEBAUER et al., 2005).

Embora seja inquestionável a eficácia do exercício no tratamento da IC (GIALLAURIA et al., 2013; BMJ et al., 2004; SMART et al., 2011), ainda existe uma lacuna na literatura a respeito da relação do EO e exercício na IC. Portanto, esta revisão sistemática teve como objetivo discutir os artigos que relacionassem o EO e EX em indivíduos com IC.

MÉTODO

A triagem dos estudos na literatura relatando os efeitos do exercício físico sobre o estresse oxidativo em indivíduos com insuficiência cardíaca foi realizada de acordo com “*Preferred Reporting Items for Systemic Review and Meta-analysis Process*” (PRISMA) (LIBERATI et al., 2009) (figura 1).

A busca por artigos ocorreu em três diferentes bases de dados, Ovid MEDLINE (*National Library of Medicine*, EUA), PubMed (*National Library of Medicine*, EUA) e SciVerse Scopus (*Elsevier Properties SA*, EUA). A partir de três palavras-chave (*heart failure*, *exercise*, *oxidative stress*) iniciou-se a pesquisa que respeitou todos os critérios de busca utilizados nas bases de dados (Quadro 1).

Foram incluídos os artigos que abordassem seres humanos com insuficiência cardíaca, submetidos ao exercício aeróbico por no mínimo 12 semanas, tendo realizado análises específicas de biomarcadores do EO e os desfechos clínicos a eles relacionados.

Após este processo, iniciaram-se três etapas. Na primeira, foi realizada a leitura dos títulos e palavras chave. Na segunda, a leitura dos resumos dos artigos selecionados anteriormente. Por fim, a leitura dos artigos na íntegra. Aqueles artigos que não contemplaram os critérios de inclusão foram excluídos durante as respectivas etapas.

Quadro 3. Palavras chaves para cada busca em cada banco de dados. Negrito e sublinhado = palavras semelhante em 3 banco de dados; negrito = palavras semelhantes em 2 dois banco de dados (OVID- SCOPUS).

	SCOPUS	OVID	PUBMED
HEART FAILURE	cardiomyopathies; cardiovascular diseases; congestive heart failure; <u>heart</u> <u>failure;</u> heart failure, congestive; heart infarction; heart left ventricle ejection fraction; heart left ventricle hypertrophy; heart muscle cell; heart muscle ischemia; heart muscle metabolism; heart protection; heart ventricle remodeling; <u>human;</u> ischemic heart disease; myocardial	<u>heart failure</u> [Mesh]; Ventricular Remodeling [Mesh]; <u>human</u> [Mesh]; cardiomyopathies [Mesh]; cardiovascular disease [Mesh]; Muscle Cells, Heart [Mesh]; ischemic heart disease [Mesh]; myocardial infarction [Mesh]; cardiac failure [tw]; congestive heart failure [.tw]; heart descompensation [tw]; heart failure, congestive [.tw]; heart failure, left- sided [.tw]; heart failure, right-sided [. tw]; left- sided heart failure [.tw]; myocardial failure [.tw]; right-sided heart failure [.tw].	<u>heart</u> <u>failure;</u> <u>human</u>

	infarction; myocardial infarction;		
EXERCISE	aerobic exercise; exercise; exercise intensity; exercise therapy; exercise training; physical activity; training.	exercise [Mesh]; physical activity [Mesh]; physical exertion [Mesh]; exercise therapy [Mesh]; aerobic exercise [.tw]; exercise, aerobic [.tw]; physical exercise [.tw].	<u>exercise</u>
OXIDATIVE STRESS	antioxidant; antioxidant activity; apoptosis; catalase; enzyme activity; free radicals; glutathione; glutathione peroxidase; heart mitochondria; lipid peroxidation; mitochondria; mitochondrial respiration; oxidative phosphorylation; <u>oxidative stress;</u> reactive oxygen metabolite; reactive oxygen	antioxidant [Mesh]; apoptosis [Mesh]; catalase [Mesh]; cytochrome-c oxidase [Mesh]; enzyme activity [Mesh]; free radicals [Mesh]; glutathione [Mesh]; glutathione peroxidase [Mesh]; heart mitochondria [Mesh]; hypoxanthine [Mesh]; lipid peroxidation [Mesh]; malondialdehyde [Mesh]; mitochondria [Mesh]; mitochondrion [Mesh]; myeloperoxidase [Mesh]; nicotinamide adenine dinucleotide phosphate [Mesh], nitrites [Mesh], nitrates [Mesh], <u>oxidative</u>	<u>oxidative</u> <u>stress</u>

	species; reperfusion injury; superoxide dismutase.	<u>stress</u> [Mesh]; oxidative phosphorylation [Mesh]; oxidized low density lipoprotein [.tw.]; Reactive Oxygen Species [Mesh]; reduced glutathione [Mesh]; reperfusion injury [Mesh]; stress, oxidative [.tw.]; superoxide dismutase [Mesh]; uric acid [Mesh], xanthine [Mesh];	
--	---	--	--

Para finalizar a busca, foram examinadas as referências dos artigos selecionados na última etapa. Tornando, assim, possível que os estudos citados que estivessem relacionados fossem escolhidos durante este procedimento.

A qualidade da evidência e a força de recomendação dos artigos foram analisadas de acordo com o método “*Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*” (GRADE). Todos os processos de seleção e classificação dos artigos tiveram a participação de três revisores, estabelecendo-se a inclusão e classificação dos artigos a partir do consenso deles.

RESULTADOS

De acordo com GRADE, os sete estudos incluídos foram de alta qualidade (WISLOFF et al., 2007; TABET et al., 2009; LINKE et al., 2005; ERBS et al., 2010; NIEBAUER et al., 2005; HAMBRECHT et al., 1995) (quadro 2). A partir das análises de “risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, publication bias, large effect,

dose response e all plausible confounding”. Os estudos incluídos foram publicados em revistas com relevância internacional e alto impacto: *Circulation Heart Fail* 4.315 (1 artigo); *Circulation* 13.01 (2 artigos); *The European Journal of Heart Failure* 4.896 (1 artigo); *Journal of the American College of Cardiology* 6,75 (1 artigo) de acordo com SCImago Journal & Country Rank 2013.

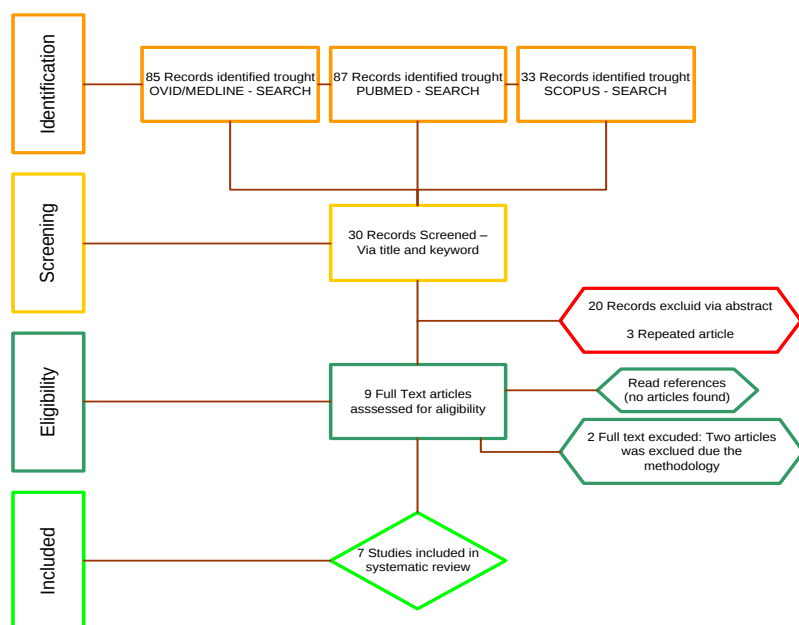


Figura 5. Fluxograma do processo de seleção de artigos de acordo com PRISMA

DESCRIÇÃO DOS ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS

Nos sete estudos selecionados, foram avaliados 174 indivíduos, dos quais 154 eram pacientes com insuficiência cardíaca e 20 indivíduos saudáveis (controle), sendo que 100 pacientes apresentavam fração de ejeção (FE) menor que 30%. Três artigos (WISLOFF et al., 2007; HAMBRECHT et al., 1995; HAMBRECHT et al., 1997) não utilizaram como fator de inclusão a idade, enquanto que os demais incluíram pacientes entre 44 e 70 anos, sendo grande parte do sexo masculino. Alguns parâmetros de inclusão foram utilizados de forma isolada: o consumo de oxigênio (ERBS et al., 2010), residência próxima ao local de treinamento (HAMBRECHT et al., 1995), ausência doença arterial obstrutiva periférica (GIELEN et al., 2005) e capacidade física basal maior que 25 W sem sinais de isquemia miocárdica (HAMBRECHT et al., 1997). Outras variáveis foram consideradas em comum: dimensão final diastólica do ventrículo esquerdo (ERBS et al., 2010; NIEBAUER et al., 2005; HAMBRECHT et al., 1995) e a fração de ejeção diminuída (>35%) (HAMBRECHT et al., 1997; GIELEN et al., 2005).

Quanto à caracterização da amostra, encontramos diferentes variáveis; em comum, encontramos creatinina (WISLOFF et al., 2007; NIEBAUER et al., 2005), consumo de oxigênio (LINKE et al., 2005; ERBS et al., 2010; NIEBAUER et al., 2005; GIELEN et al., 2005), fatores de risco cardiovascular (idade, IMC, gênero, diabetes, fumante, colesterol e pressão arterial) (WISLOFF et al., 2007; ERBS et al., 2010), dilatação mediada pelo fluxo (WISLOFF et al., 2007; ERBS et al., 2010), fração de ejeção (WISLOFF et al., 2007; LINKE et al., 2005; ERBS et al., 2010; NIEBAUER et al., 2005; HAMBRECHT et al., 1995), classificação funcional pela NYHA (LINKE et al., 2005; NIEBAUER et al., 2005; HAMBRECHT et al., 1995), medicamentos (WISLOFF et al., 2007; LINKE et al., 2005; ERBS et al., 2010; NIEBAUER et al., 2005; HAMBRECHT et al., 1995) e, isoladamente, nível de isquemia, fração de encurtamento do ventrículo esquerdo, etiologia, tempo da IC, caquexia, desfibrilador implantado, hipoxantina, xantina, ácido úrico, L-arginina, simetria, assimetria da dimetilarginina, hemoglobina, citocromo c-oxidase-positivo e oxidase-negativo.

PROTOCOLO DE EXERCÍCIO

Nos estudos desenvolvidos por Hambrecht et al. (1995; 1997), foram recrutados pacientes no ambiente hospitalar que se exercitaram por 3 semanas consecutivas, em ciclo ergômetro, com cargas ajustadas para 70% do consumo máximo de oxigênio. Após o período inicial, nos seis meses seguintes o treinamento ocorreu em domicílio com ciclo ergômetro por aproximadamente 40 minutos, duas vezes ao dia, a 70% do consumo máximo de oxigênio, somado a 60 min de exercício semanal que consiste em caminhadas, exercícios calistênicos e jogos com bola. Gielen et al (2005) utilizaram praticamente o mesmo desenho dos estudos anteriores, modificando apenas o tempo de treinamento em domicílio que foi de 20 min/sessão.

No estudo do Linke et al. (2005), durante as duas primeiras semanas, os pacientes realizaram o treinamento em cicloergômetro dentro do hospital, de 4-6 vezes/dia em mini sessões de 10 minutos, na intensidade de 70% do consumo de oxigênio máximo. Por mais 24 semanas os pacientes foram orientados a se exercitar durante 20 minutos/dia exercício no ciclo ergômetro na intensidade de 70% do consumo de oxigênio máximo, além disso, era esperado que participassem de atividades extras, como caminhadas, exercícios calistênicos e jogos com bola não competitivos, acumulando mais 60 minutos por semana.

Niebauer et al (2005) utilizaram a metodologia “crossover” que foi composta por 16 semanas, sendo 8 semanas de treinamento não supervisionado em domicílio, 5 vezes por semana e 8 semanas em descanso. O treinamento foi composto por exercício em ciclo ergômetro durante 26 minutos, sendo três minutos de aquecimento (25 watts a 50 rpm), vinte minutos de exercício (aumentando a intensidade até atingir 70-80% frequência cardíaca máxima a 50 rpm), e 3 minutos de relaxamento (25 watts a 50 rpm), acrescidos de exercícios calistênicos realizados por 9 minutos.

Na intervenção proposta por Wisloff et al. (2007), foram utilizados 2 protocolos distintos por 3 meses. O treinamento foi composto de caminhadas em aclave, realizadas três vezes por semana, sendo uma delas em domicílio. Uma das intensidades adotadas foi a moderada, na qual os indivíduos realizavam 47 minutos de exercício em esteira com

intensidades a 70-75% da frequência cardíaca pico; sendo a outra de alta intensidade, com 10 minutos de aquecimento a 50-60% do consumo máximo de oxigênio, seguidos de 4 estímulos de 4 minutos a 90-95% da frequência cardíaca pico, intercalados com 4 estímulos de 3 minutos a 50-70% da frequência cardíaca pico, também adotado no como resfriamento (tempo total de 38 minutos). Para o grupo controle foi oferecido um treinamento a cada três semanas na intensidade de 70% da frequência cardíaca pico por 47 minutos.

Erbs et al (2010) iniciou sua intervenção com o treinamento no hospital durante 3 semanas, de 3 a 6 vezes por dia, de 5 a 20 minutos em cicloergômetro, assumindo a intensidade de 50% do consumo máximo de oxigênio. Após a alta hospitalar, o treinamento foi realizado em domicílio, em cicloergômetro, de 20-30 minutos por dia, durante 12 semanas a 60% do consumo máximo de oxigênio. Além disso, os pacientes foram orientados a realizar 60 minutos de exercícios, como caminhadas, exercícios calistênicos e jogos com bola não competitivos.

VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS

Há uma diversidade de biomarcadores encontrados nos artigos, sendo o citocromo c oxidase comum usado em três artigos (HAMBRECHT et al., 1995; HAMBRECHT et al., 1997; GIELEN et al., 2005) e a lipoperoxidação comum usada em dois (LINKE et al., 2005; ERBS et al., 2010). O restante possui análises individuais.

Descrevendo as variáveis, Hambrecht et al. (1995; 1997) e Gielen et al (2005), apresentaram como biomarcador de estresse oxidativo o citocromo c oxidase (Ccox). Em ambos os artigos de Hambrecht et al (1995; 1997) foi encontrado 41% de aumento no volume do Ccox-positivo e sem alterações no Ccox-negativo após os 6 meses de treinamento. Hambrecht et al. em 1995, verificaram um aumento de 19% no volume de densidade da mitocôndria e Hambrecht et al (1997) encontrou um aumento na densidade de superfície do Ccox-positivo de 43%; 92% na densidade de superfície da borda interna da membrana e 31% na densidade de superfície do Ccox-positivo single. Gielen et al

(2005) por sua vez, constatou uma elevação de 27% na atividade do Ccox e uma estabilização na proteína de Ccox.

Linke et al (2005), mensurou o estresse oxidativo através de biópsia do músculo vasto lateral para determinar a lipoperoxidação, assim como Erbs et al (2010) que utilizou a mesma variável, porém realizando o plasma pelo método ELISA como forma de análise, encontrando resultados de diminuição significativa de 368 ± 92 $\mu\text{mol/mg}$ para 166 ± 51 $\mu\text{mol/mg}$ e basal 271 ± 130 pg/mL , após treinamento 193 ± 107 pg/mL , respectivamente. Contudo, os métodos de análises foram diferenciados, enquanto Linke et al. (2005) apresentaram a liporoxidação local, por meio de biópsia muscular, Erbs et al. (2010) avaliou o EO de forma ampla, através do plasma, obtendo resultados a respeito do estado antioxidante geral do organismo. Mostraram, assim, que o exercício foi capaz de diminuir a oxidação tanto muscular quanto total. Além disso, no primeiro estudo, as enzimas antioxidantes como a SOD, GPX e CAT foram avaliadas, havendo aumento significativo após o treinamento de seis meses nas enzimas antioxidantes CAT = 12.4 ± 2.1 U/mg para 17.6 ± 2.7 U/mg, GPX = 35.3 ± 4.3 mU/mg para 49.9 ± 3.5 mU/mg, em contra partida, a enzima SOD não alcançou resultados relevantes. Linke et al (2005) apresentou o estresse oxidativo local pela produção de nitrotirosina que diminuiu significamente, com valor inicial sobre a área do tecido de $3,76 \pm 0,36\%$ para $2,48 \pm 0,30\%$.

Por sua vez, Niebauer et al. (2005) avaliaram o estresse oxidativo pela variável hipoxantina coletada no sangue venoso, por “high-performance liquid chromatographic” (HPLC) (KOCK et al., 1993), demonstrando redução significativa após a metodologia *cross over*, com valores indo de 24.6 ± 4.3 para 9.9 ± 2.0 $\mu\text{mol/L}$.

Wisloff et al. (2007) avaliaram o estresse oxidativo a partir da LDL oxidada e capacidade antioxidante total encontrados no plasma, analisados por meio do método ELISA e ABTS, respectivamente. Foi constatado que o LDL oxidado apresentou melhora de (diminuição) 9%, considerada significativa, assim como a capacidade antioxidante total de (aumento) 15%, no grupo de treinamento de alta intensidade, também considerada significativa.

VARIÁVEIS HEMODIÂMICAS

Apenas um artigo não estudou o consumo máximo/pico de oxigênio (HAMBRECHT et al., 1997), tendo avaliado alteração nas fibras musculares tipo I ($FtI = \uparrow 8\%$) e II ($FtII = \downarrow 8\%$); os demais apresentaram resultados significativos quanto ao aumento do consumo de oxigênio.

Wisloff et al. (2007) e ERBS et al. (2010) utilizaram o ecocardiograma para avaliar a FEVE (Pré = $28,0 \pm 7,3$, Pós = $38,0 \pm 9,8\%$ e Pré = $24,1 \pm 5,1$ para Pós = $33,5 \pm 5,7$). Wisloff e Hambrecht et al. (1995) utilizaram em comum o débito cardíaco, obtendo diferentes resultados, Pré = $3,5 \pm 0,5$ Pós = $3,9 \pm 0,6$, sem alterações; o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) ($66,7 \pm 6,8$ para $59 \pm 6,8$ mm; $69,6 \pm 4,9$ mm para $64,2 \pm 3,1$ mm) e o diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE) ($53,9 \pm 6,7$ para $46,1 \pm 8,2$; sem alterações); e volume de ejeção (sem alterações, $57,1 \pm 14,13$ para $67,0 \pm 19,9$ ml), apresentando, assim, valores respectivos aos autores.

Erbs et al. (2010) apresentaram densidade capilar ($0,22 \pm 0,1$) e Hambrecht et al (1995) o consumo de oxigênio no limiar ventilatório ($0,86 \pm 0,2$ para $1,07 \pm 0,2$ L/ min) e o tempo máximo de exercício durante o teste máximo após a intervenção de 6 meses (536 ± 180 para 700 ± 199 s).

RISCO DE VIESES ENTRE OS ESTUDOS

Não foi encontrado em nenhum artigo algo referente aos riscos de vieses que poderiam interferir nos resultados. Quanto à prescrição do exercício, alguns utilizaram a frequência cardíaca máxima e outros o consumo de oxigênio máximo e isso pode dificultar a comparação das metodologias do treinamento.

Em relação ao EO, houve diferentes formas de análise, já que ele possui diversos marcadores que podem identificar sua existência, contudo, quanto maior a quantidade desses marcadores, mais eficaz seria a inferência sobre a ação do EO. Quando estudos aproximam, ao mesmo tempo, fatores antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, assim como danos celulares a partir da lipoperoxidação e da peroxidação proteica,

podemos assumir alguma posição sobre a ação do EO. Nesse contexto, somente o grupo de Linke et al. (2005) discutiu suas análises sobre enzimas antioxidantes (CAT, GPx), lipoperoxidação (LPO) e apoptose celular.

Além disso, como viés entre os resultados dos estudos aqui apresentados, temos o material biológico para análise do EO, sendo alguns realizados por biópsia do músculo esquelético e outros pelo sangue venoso, deixando dúvidas sobre o reflexo desses resultados no coração.

Quadro 4 - Artigos selecionados

APO, apoptose celular; CA, caminhada; JB, jogos com bola; CAL, exercício calistênico; CAT, catalase; Ccox, citocromo c oxidase; CE, ciclo ergômetro; CM, cristas mitocondriais; DB, débito cardíaco; Dc, densidade capilar; DC, débito cardíaco; DDFVE, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DFSVE, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; DMF, dilatação mediada por fluxo; DSCcox, densidade de superfície do Ccox; E/A, velocidade pico do fluxo mitral durante o enchimento precoce; Ea, velocidade pico do anel durante o enchimento precoce; FCp, frequência cardíaca pico; FE, função endotelial; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; rand, randomizados; FtI, fibras tipo I; FtII, fibras tipo II; GC, grupo controle; GPx, glutathione peroxidase; GT, grupo em treinamento; HPX, hipoxantina; IC, insuficiência cardíaca; JB, jogos com bola; LPO, lipoperoxidação; oxLDL, “low density lipoprotein” oxidada; SOD, superóxido dismutase; TAC, treinamento aeróbico contínuo; TAC, treinamento aeróbico contínuo; TAI, treinamento em alta intensidade; TCM, treinamento contínuo moderado; TME, Tempo Máximo de Exercício; c/f, capilares por fibra muscular; VCcox, Volume do Ccox; VFDVE, volume final diastólico do ventrículo esquerdo; VFSVE, volume final sistólico do ventrículo esquerdo; VO₂p, consumo de oxigênio pico.

DISCUSSÃO

Devido à relação encontrada entre o EO e a IC, alguns estudiosos começaram a dar mais atenção ao EO no processo de desenvolvimento e evolução da doença (BHIMARAJ et al, 2012; GIORDANO et al., 2005). Com isso, pesquisas tornaram-se necessárias para encontrar métodos eficazes de combate ao EO característico, podendo ser por tratamentos farmacológicos e/ou não farmacológicos (BORER et al., 2012; SWANK et al., 2012). Pela dificuldade de mensurar diretamente o EO, o método utilizado é indireto, por meio da atividade de enzimas antioxidantes assim como da peroxidação lipídica e proteica (LINKE et al., 2005, ERBS et al., 2010).

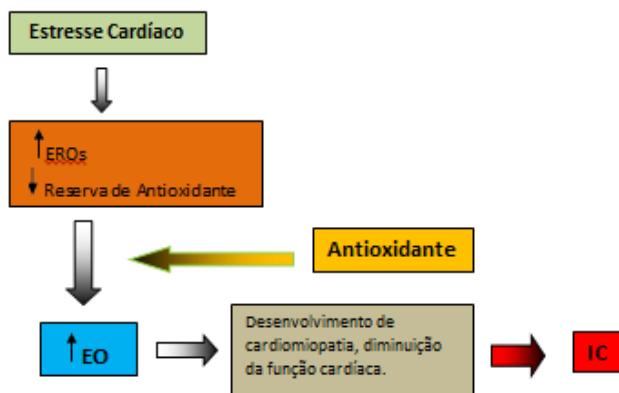


Figura 6 - Esquema proposto da função do estresse oxidativo no desenvolvimento da insuficiência cardíaca. (adaptado SINGAL et al, pag 42; 1998)

A partir do exposto acima, Linke et al. (2005), que faz parte do mesmo grupo de autores dos estudos de Gielen em 2003 e 2005, apresentaram dados sobre EO-IC e o exercício físico como tratamento. Esses três artigos utilizaram a mesma metodologia de treinamento, contudo somente Linke et al. (2005) apresentou a variável superóxido dismutase (SOD), que foi a única que permaneceu com seus valores de

atividade enzimática similares após a intervenção de 6 meses do treinamento à 70% do consumo máximo de oxigênio. Enquanto que a catalase (Cat) e glutathiona peroxidase (GPX) no músculo esquelético aumentaram respectivamente 42% (de 12,4 $\pm$ 2,1 U/mg para 17,6 $\pm$ 2,7 U/mg) e 41% (de 35 $\pm$ 4,3 μ m/mg para 49,9 $\pm$ 3,5 μ m/mg). Colaborando com as informações acima, o exercício não foi capaz de neutralizar o $O_2^{\cdot-}$ contudo, o treinamento beneficiou a atividade da CAT e GPX sobre o H_2O_2 .

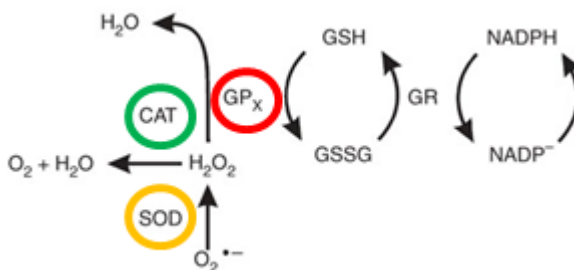


Figura 7 - Sistema antioxidantes SOD-CAT-GPX (adaptado Weydert, Cullen, 2009). A sod converte o anion superoxido em peróxido nitrito do qual é convertido pela catalase e glutathiona peroxidase em agua e oxigenio. Caso não seja removido, ele é altamente toxico, resultando em danos. A GPx necessita de uma enzima secundária para ser produzida, incluindo a glutathiona redutase e cofatores como a glutathiona reduzida e nicotinamida adenina dinucleotideo fosfato. Se não for efetivo esse processo, eleva-se o nível de gltathiona oxidada.

A lipoperoxidação, também coletada no músculo esquelético, diminuiu 57% após o treinamento (368 $\pm$ 92 μ mol/mg depois 166 $\pm$ 51 μ mol/mg), o que colabora para a redução da apoptose em 24% (de 49 $\pm$ 6/10000 para 37 $\pm$ 8/10000). Mostrando, assim, indícios de que o exercício é capaz de reconstituir a atividade antioxidante por meio da CAT e GPX que atuam na redução da ação deletéria do peróxido de hidrogênio que pode causar apoptose celular devido danos na membrana celular. De forma complementar, avaliou uma variável relacionada à aterosclerose, a nitrotirosina que é reflexo do peroxinitrito (potencial

causador de apoptose celular) (COHEN, 1999) produzido pela ação do ânion superóxido sobre o óxido nítrico que, por sua vez, obteve diminuição de 34% ($3,76 \pm 0,36\%$ para $2,48 \pm 0,30\%$) após 6 meses de intervenção pelo exercício.

Recentemente, Erbs et al (2010) abordaram o exercício, IC e EO. Utilizando metodologia de treinamento inicialmente em ambiente hospitalar em cicloergômetro, sendo inicialmente 50% do VO_{2max} por 3 semanas e, em seguida, a 60% VO_{2max} . Mesmo proporcionando um esforço tão conservador, ocorreram ótimos resultados sobre fatores hemodinâmicos como o FEVE e a dilatação mediada pelo fluxo, porém não sobre o VO_{2max} (de $15,3 \pm 3,3$ para $17,8 \pm 3,2$ mL/min/kg, $p=0,001$) e a lipoperoxidação (Pré = 271 ± 130 pg/mL, Pós = 193 ± 107 pg/mL, $p=0,009$).

Niebauer et al. (2005) investigaram a hipoxantina (HPX) como marcador do EO, a qual diminuiu significativamente com o treinamento físico empregado por 16 semanas em intensidade moderada. A HPX está presente no ciclo de catabolismo das purinas a partir do ATP assim como no processo da isquemia-reperfusão (RABELO et al., 2001; MC CORD, 1985).

Sua relação com as EROs ocorre quando ela é convertida em xantina (XA) pela ação da xantina oxidase (XO), produzindo desta forma O_2^- e $OH^\cdot$. Para confirmar esse processo, seria viável interpretar a relação da HPX e XA ou mesmo HPX e ácido úrico que é o produto final desse ciclo (MC CORD, 1985). Contudo, autores (NIEBAUER et al., 2005) não apresentam esses dados, tão menos essa relação.

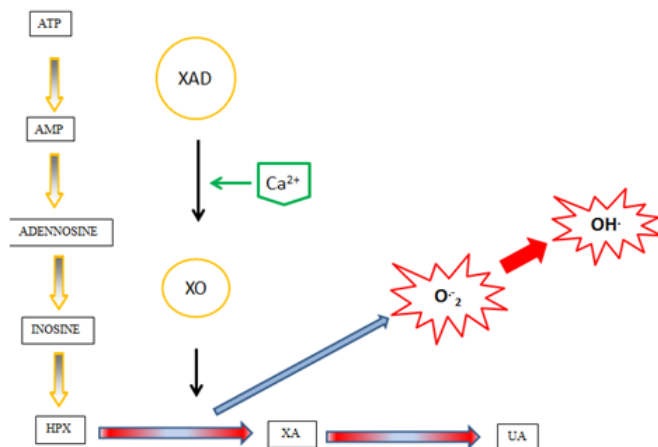


Figura 8 - Catabolismo do ATP até AU e produção de EROs durante o processo com participação da xantina desidrogenase (XAD) e oxidase (XO) (adaptado McCORD, 1985).

Assim como durante a degradação do ATP, em sua fosforilação também são formadas espécies reativas de oxigênio na cadeia de transporte de elétrons que é composta por quatro complexos, produzindo 26 moléculas de ATP a partir de 10 moléculas de NADPH (RICH, 2003). Tanto no complexo III como no IV, são produzidas espécies reativas de oxigênio, sendo a redução da coenzima Q10 e a enzima citocromo c oxidase (Ccox) as responsáveis respectivamente. No último complexo, a Ccox é responsável por catalisar a reação final da cadeia de elétrons da qual oxida o Citocromo e que, por sua vez, transfere elétrons para a molécula de oxigênio da qual é reduzida e convertida em água, finalizando, assim, a fosforilação. Nesses dois complexos são produzidos o radical superóxido e o peróxido de hidrogênio (RAHA, ROBINSON, 2000; FINKEL, HOLBROOK, 2000).

Seguindo as informações acima, três artigos (HAMBRECHT et al., 1995; HAMBRECHT et al., 1997; GIELEN et al., 2005) apresentaram o Ccox como biomarcador de estresse oxidativo em suas mais diferenciadas formas. Todos aplicaram seis meses de treinamento e apresentaram resultados relevantes a partir do aumento de volume, densidade ou atividade da Ccox, próximos a 50%, correlacionados com melhora no consumo de oxigênio ou na quantidade de fibras tipo I.

Contrapondo às metodologias vistas nos demais artigos aqui listados, Wisloff et al. (2007) utilizaram, além de treinamento de moderada, também o de alta intensidade, mostrando que, através dele, o exercício intenso agudo proporciona uma elevação no estresse oxidativo (SCHNEIDER, OLIVEIRA, 2004). Isso nos leva pensar que ele não é indicado, entretanto, não pode ser esquecido dos princípios do treinamento que valoriza o treinamento como meio de causar adaptação evolutiva do organismo e assim atuar de forma progressiva e proporcionar a evolução do condicionamento físico (LcMAITRE et al., 2004), sistema imunológico (45,46, LcMAITRE et al., 2004) e antioxidante (CRISWELL et al., 1993; WISLOFF et al., 2007).

Nesse contexto, Wisloff et al (2007) apresentaram dados que permitem discordar de Schneider e Oliveira (2004) a partir da queda de 9% na oxLDL e no aumento da capacidade antioxidante do plasma com o treinamento a 90-95% da FCp. Segundo Monteiro et al. (2000), o exercício consegue aprimorar as adaptações mesmo com intensidades elevadas, e “agredindo” mais o organismo. Segundo Wisloff et al. (2007), uma das explicações da melhora da função cardíaca se deve ao conjunto de ótimos resultados: melhora do remodelamento do ventrículo esquerdo, função sistólica, diastólica e endotelial.

É comprovada a eficiência do exercício no controle do estresse oxidativo (SAHLIN et al., 1991; SEN, 1995), sendo que os valores aumentados de SOD, CAT e GPx (SELAOGLU, 2000; TAULER et al., 1999) representam um combate aos danos do exercício; para saber de sua real eficácia, seria necessário estudar os antioxidantes e fatores lesivos em conjunto e de forma crônica, em situações basais e de esforço.

Muitas dúvidas permanecem sobre a IC e EO no processo de catabolismo-anabolismo, bem como no desenvolvimento-evolução das doenças crônicas não transmissíveis, deixando lacunas que necessitam de investigações para o melhor entendimento no início de qualquer processo do metabolismo celular.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, mesmo as distintas formas de treinamento, foram eficazes quanto ao controle do EO quando avaliados pelas enzimas citocromo c oxidase, catalase, superóxido dismutase, glutathione peroxidase, lipoperoxidação, nitrotirosina, apoptose celular, hipoxantina, LDL oxidada, pela capacidade antioxidante total e pela aptidão cardiorrespiratória.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO AC, SEKEFF J. **Cardiologia clínica**. São Paulo: Sarvier, 1994.

PRICHARD BNC, GRAHAM BR. **The use of moxonidine in the treatment of hypertension**. J Hypertens, v. 15, suppl 1, p. S47–S55, 1997.

BELCH J, BRIDGES A, SCOTT N, CHOPRA M - **Oxygen free radicals and congestive heart failure**. Br Heart J 1991; 65: 245-8

BHIMARAJ A, TANG W. **Role of oxidative stress in disease progression on stage B**, a Pre-cursor of heart failure. Heart Failure Clin 8 (2012) 101–111.

BMJ, **Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure** (ExTraMATCH)doi:10.1136/bmj.37938.645220.EE (published 16 January 2004).

BOCCHI EA, MARCONDES-BRAGA FG, BACAL F, FERRAZ AS, ALBUQUERQUE D, RODRIGUES D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da **Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica** - 2012. Arq Bras Cardiol 2012; 98(1 supl. 1): 1-33.

BORER JS, et al. **Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study.** Eur Heart J. 2012 Sep 12.

BRUTSAERT DL. **Cardiac dysfunction in heart failure: the cardiologist's love affair with time.** Prog Cardiovasc Dis. 2006;49(3):157-81.

BURTON KP, McCORD JM, GHAI G. **Myocardial alterations due to free-radical generation.** Am J Physiol 1984; 246:H776–H783

CESSELLI D, JAKONIUK I, BARLUCCHI L, BELTRAMI AP, HINTZE TH, NADAL-GINARD B, KAJSTURA J, LERI A, ANVERSA P (2001) **Oxidative stress-mediated cardiac cell death is a major determinant of ventricular dysfunction and failure in dog dilated cardiomyopathy.** Circ Res 89: 279–286.

CINGOLANI HE, PLASTINO JA, ESCUDERO EM, et al. **The Effect of Xanthine Oxidase Inhibition Upon Ejection Fraction in Heart Failure Patients: La Plata Study.** Journal of Cardiac Failure Volume 12, Issue 7, September 2006, Pages 491–498

CLELAND JG, KHAND A, CLARK A. **The heart failure epidemic: exactly how big is it?** Eur Heart J 2001;22:623–626.

COHEN RA. **The potential clinical impact of 20 years of nitric oxide research.** Am J Physiology. 1999, 276:H1404-1407.

CRISWELL D, POWERS S, DODD S, LAWLER J, EDWARDS W, RENSHLER K, GRINTON S. **High intensity training induced changes in skeletal muscle antioxidant enzyme activity.** Med and Sc in Sports and Exerc;1993,25(10):1135-1140.

DESKUR E, PRZYWARSKA I, DYLEWICZ P, et al. **Exercise-induced increase in hydrogen peroxide plasma levels is diminished by endurance training after myocardial infarction.** International Journal of Cardiology 67 (1998) 219–224.

ERBS S, HOLLRIEGEL R, LINKE A, 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.* 2010;3:486-494.

FINKEL T, HOLBROOK NJ. "Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing." *Nature* **408** (6809): 239–47, 2000

FREYSSIN, C., Verkindt, C., Prieur, F., Benaich, P., Maunier, S., **Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of a 8-week high-intensity interval training vs continuous training.** Arch Phys Med Rehabil. 2012 Aug;93(8):1359-64.

GIALLAURIA F, FATTIROLI F, TRAMARIN R, AMBROSETTI M, GIELEN S, ADAMS V, LINKE A, ERBS S, et al. **Exercise training in chronic heart failure: correlation between reduced local inflammation and improved oxidative capacity in the skeletal muscle.** Europ J of Card Prev and Reh:vol 12, no 4, 2005.

GIELEN S, ADAMS V, MOBIUS-WINKLER S, LINKE A, et al. **Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure.** J of the Amer Col of Cardiol: vol 42, no 5, 2003.

GIORDANO, FJ. **Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure.** 2005. J Clin Invest 115:500–508.

GIULIVI C, BOVERIS A, CADENAS E. **Hydroxyl radical generation during mitochondrial electron transfer and the formation of 8 hydroxydesoxyguanosine in mitochondrial DNA.** Arch Biochem Biophys 316: 909-916, 1995

GORDON L, PIPERONT MD. **Heart rate recovery post exercise as an index of parasympathetic activity.** J of the Auto Nerv Syst, vol 80, issue 3, pg. 169-174, 2000.

GOTTLIEB RA, BURLESON KO, KLONER RA, et al. **Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes.** J Clin Invest 1998; 94:1621–1628

GRIEVE, D.J., SHAH, A.M. **Oxidative stress in heart failure,** more than Just damage. European heart journal (2003) 24, 2161-2163

GRIFFO R, et al. **Cardiac rehabilitation in chronic heart failure:** data from the Italian Survey on Cardiac Rehabilitation (ISYDE-2008). J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2013.

GUYATT G, OXMAN A, AKL E, KUNZ R, VIST G, BROZEK J, et al. **GRADE guidelines: 1. Introduction GRADE evidence profiles and summary of findings tables.** Journal of Clinical Epidemiology 64 (2011) 383-394.

HAMBRECHT R, NIEBAUER J, FIEHN E, KALBERRE B, et al. **Physical training in patients with stable chornic heart failure:** effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. Jacc, vol 25, no 6, 239-49, 1995.

HAMBRECHT R, FIEHN E, YU J, et al. **Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure.** J Am Coll Cardiol 1997;29:1067–73.

HARE JM, STAMLER JS. **NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system.** J Clin Invest 2005;115(3):509–17.

HIGASHI Y, YOSHIKUNI M. **Exercise and endothelial function:** role of endothelium derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. Pharm & Therap, vol. 102, issue 1, pg. 87-96, 2004.

ITABE H, YAMAMOTO H, IMANAKA T, et al. **Sensitive detection of oxidatively modified low density lipoprotein using a monoclonal antibody.** J Lipid Res. 1996;37:45–53

KANBAY M, SEGAL M, AFSAR B, KANG DH, RODRIGUEZ-ITURBE B, JOHNSON RJ. **The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease.** Heart. 2013 Jan 23.

KUBIN AM, SKOUMAL R, TAVI P, KÓNYI A, PERJÉS A, et al. **Role of reactive oxygen species in the regulation of cardiac contractility.** Journal of Molecular and Cellular Cardiology 50 (2011) 884–893.

LcMAITRE JP, HARRIS S, FOX KAA, et al. **Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure.** Amer H J 2004;147:100-5).

LIBERATI A, ALTMAN DG, TETSLAN J, et al. **The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.** PLoS Medicine vol. 6, is 7, 2009.

LINKE A, ADAMS V, SCHULZE PC, ERBS S, GIELEN S, FIEHN E, et al. **Antioxidant effects of exercise training in patients with chronic heart failure: Increase radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle.** *Circulation*. 2005;111(14):1763-70.

MC CORD JM. **Oxygen-derived free radicals in post ischemic injury.** *New England Journal of Medicine*, 1985, 312: 159-163.

McDIAMID A, et al. Hemodynamic, **Echocardiographic, and Exercise-Related Effects of the HeartWare Left Ventricular Assist Device in Advanced Heart Failure.** *Congest Heart Fail*. 2012.

MCMURRAY J, CHOPRA M, ABDULLAH I, et al. **Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans.** *Eur Heart J*. 1993;14:1493–1498.

MONTEIRO, A G. **Treinamento Personalizado:** uma abordagem didático-metodológica. São Paulo: Phorte, 2000

MURDOCH CE, ZHANG M, CAVE AC, SHAH AM. **NADPH oxidase-dependent redox signalling in cardiac hypertrophy, remodelling and failure.** *Cardiovasc Res* 2006;71:208–15.

NARULA J, HAIDER N, VIRMANI R et al. **Programmed myocyte death in end-stage heart failure.** *N Engl J Med* 1996; 335: 1182-9.

NIEBAUER J, CLARK AL, WEBB-PEPLOE KM, et al. **Home-based exercise training modulates pro-oxidant substrates in patients with chronic heart failure.** *The European Journal of Heart Failure* 7 (2005) 183– 188.

OLIVETTI G, ABBI R, QUAINI F et al. **Apoptosis in the failing human heart.** *N Engl J Med* 1996; 336: 1131-41.

PACHER R, STANEK B, HULSMANN M. et al. **Prognostic impact of big endothelin**: 1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 633-41.

PEREIRA BARRETTO AC. **Da fisiopatologia à prática clínica**. *Rev Soc Cardiol Est S Paulo*, v. 9 , p . 35–44, 1999 physical activity and risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2003;107:1110Y6.

PIEPOLI MF, CONRAADS V, CORRÀ U, et al. **Exercise training in heart failure**: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation

RABELO E, DE ANGELIS K, BOCK P, FERNANDES TRG, CERVO F, BELLÓ- KLEIN A, CLAUSELL N & IRIGOYEN MC. **Baroreflex sensitivity and oxidative stress in adriamycin-induced heart failure**. *Hypertension*, 2001, 38: 576-580.

RAHA S, ROBINSON B. "**Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing**". *Trends Biochem Sci* 25 (10): 502–8, 2000.

RANDAL J et al. AACVPR/ACCF/AHA 2010 Update: **Performance Measures on Cardiac Rehabilitation for Referral to Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Services**. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 56, No. 14, 2010.

REDFIELD MM. **Heart failure an epidemic of uncertain proportions**. *N Engl J Med* 2002;347:1442–1444.

RICH PR. The molecular machinery of Keilin's respiratory chain. *Biochem. Soc. Trans.* 31(Pt 6): 1095–105, 2003.

RICHTER B, KOLLER L, HOHENSINNER PJ, ZORN G, BREKALO M, BERGER R, MÖRTL D, MAURER G, PACHER R, HUBER K, WOJTA J, HÜLSMANN M, NIESSNER A. **A multi-biomarker risk score improves prediction of long-term mortality in patients with advanced heart failure.** Int J Cardiol. 2012 Dec 3. pii: S0167-5273(12)01535-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.052.

ROGER VL, GO AS, LLOYD-JONES DM, et al. **Heart Disease and Stroke Statistics.** 2012 Update : A Report From the American AssociationHeartHeart. *Circulation*. 2012;125:e2-e220.

SAHLIN K, EKBERG K, CIZINSKY S. **Changes in plasma hypoxanthine and free radical markers during exercise in man.** Acta Physiol Scand 1991; 142:275-81.

SAWYER DB, SIWIK DA, XIAO L, PIMENTEL DR, SINGH K, COLUCCI WS. **Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure.** J Mol Cell Cardiol 2002;34:379–88.

SCHNEIDER CD, OLIVEIRA AR. **Radicais livres de oxigênio e exercício:** mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico* Rev Bras Med Esporte Vol. 10, Nº 4 – Jul/Ago, 2004.

SCHWARTZ SM. **Cell death and the caspase cascade.** Circulation 1998; 97: 227-9

SELAMOGLU S, TURGAY F, KAYATEKIN BM, GÜNENC S, YSLEGEN C. **Aerobic and anaerobic training effects on the antioxidant enzymes of the blood.** Acta Physiol Hung 2000;87:267-73.

SEN, C.K. **Oxidants and antioxidants in exercise.** J Appl Physiol 79, 675-686, 1995.

SESHIAH, PN, et al. **Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity:** upstream mediators. Circ. Res. 2002. 91:406-413.

SINGAL PK, KHAPER N, PALACE V, KUMAR D. **The role of oxidative stress in the genesis of heart failure.** Cardiovascular Research 40. 1998. 426 –432.

SINGH N, DHALLA A, SENEVIRATNE C, SINGAL P - **Oxidative stress and heart failure.** Moll Cell Biochem 1995; 147: 77-81.

SIWIK DA, PAGANO PJ, COLUCCI WS. **Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts.** Am J Physiol Cell Physiol 280: C53-C60, 2001

SMART NA, et al. **Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: a meta-analysis,** Int J Cardiol (2011), doi:10.1016/j.ijcard.2011.10.075.

SULLIVAN M, ATWOOD JE, MYERS J, et al. **Increased exercise capacity after digoxin administration in patients with heart failure.** J Am Coll Cardiol. 1989;13:1138 –1143

SWANK AM, et al. **Modest Increase in Peak VO2 Is Related to Better Clinical Outcomes in Chronic Heart Failure Patients: Results From Heart Failure and a Controlled Trial to Investigate Outcomes of Exercise Training.** Circ Heart Fail. 5(5):579-85, 2012.

SWEDBERG K, CLELAND J, DARGIE H, DREXLER H, FOLLATH F, KOMAJDA M, TAVAZZI L, SMISETH O A, GAVAZZI A, HAVERICH A, HOES A, JAARSMA T, KOREWICKI J, LEVY S, LINDE C, LOPEZ-SENDON J L, NIEMINEN M S, PIERARD L, REMME W J. **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 2005;26:1115–1140.

TABET J, MEURIN P, BEN DRISS A, WEBER H, RENAUD N, GROSDÉMOUGE A, et al. **Benefits of exercise training in chronic heart failure.** Archives of Cardiovascular Diseases. 2009 10;102(10):721-730.

TAULER P, GIMENO I, AGUILO A, GUIX MP, PONS A. **Regulation of erythrocyte antioxidant enzyme activities in athletes during competition and short-term recovery.** Pfl ugers Arch, v.438, n.6, p.782-7. 1999.

TYNI'LENNÉ R, GORDON A, JANSSON E, BERMAN G, SYLVEN C. **Skeletal muscle endurance training improves peripheral oxidative capacity, exercise tolerance, and health related quality of life in women with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy.** (Am J Cardiol 1997;80: 1025-1 029).

TRACHTENBERG BH, JOSHUA MD, HARE MD. **Biomarkers of oxidative stress on heart failure.** HF Clin 5. 2009. 561-577.

UNGVARI Z, GUPTA SA, RECCHIA FA, et al. **Role of oxidative-nitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure.** Curr Vasc Pharmacol 2005; 3(3):221-9.

WEYDERT C, CULLEN JJ. **Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue.** Nature Protocols 5;51-66, 2010.

WISLOFF U, et al. **Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study.** Circulation 2007;115:3086-3094.

WILLIAMS RS. **Mitochondrial gene expression in mammalian striated muscle.** Evidence that variation in gene dosage is the major regulatory event. J Biol Chem 261: 12390-12394, 1986.

YAMAMOTO K, et al. **Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction:** the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). Eur Heart Fail. 2012.

4 ARTIGO ORIGINAL (ENSAIO CLÍNICO)

EFEITO ANTIOXIDANTE DO EXERCÍCIO DE ALTA INTENSIDADE EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

INTRODUÇÃO

Tem sido divulgado que o exercício físico contribui para o controle do estresse oxidativo (EO) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), existindo, entretanto, dúvidas em relação à sua intensidade ideal. Grande parte dos estudos avaliaram os efeitos do treinamento contínuo de intensidade moderada (TCIM) (ERBS et al., 2010; LINKE et al., 2005; Hambrecht 2005), existindo poucas pesquisas que avaliaram os efeitos do treinamento de alta intensidade (TAI) (WISLOFF et al, 2007; HAYKOWSKY et al., 2013).

O TAI vem sendo, mais recentemente, investigado em pacientes com IC e, segundo consta em metanálises (HAYKOWSKY et al., 2013; GUIRAUD et al., 2012), promoveria benefícios funcionais superiores ao TCIM no que se refere ao desempenho cardiopulmonar, função endotelial, remodelamento do ventrículo esquerdo e função cardíaca (MEYER et al., 2013; ARENA et al., 2012; GUIRAUD et al., 2012). Porém, pesquisas sobre o comportamento do EO após treinamento físico de alta intensidade em pacientes com IC são escassas, podendo ser considerada uma lacuna na informação científica.

O EO está presente em todos os processos anabólicos e catabólicos do organismo. Espécies reativas em excesso, ou em desequilíbrio com antioxidantes, influencia negativamente a função cardíaca e endotelial, causando morte celular, caquexia e redução da capacidade de esforço (GIORDANO, 2005; SAWYER, COLUCCI, 2000; SINGAL et al., 1998; DHALLA, et al., 1996; SINGH et al., 1995).

A prática do exercício físico moderado é indicada por aprimorar a ação do sistema antioxidante a partir do aumento da atividade de enzimas como a superóxido dismutase e compostos antioxidantes não

enzimáticos, glutathione peroxidase, glutathione, catalase e capacidade antioxidante do soro (ERBS et al., 2010; HAMBRECHT et al., 2005).

Considerando que o TAI tem se mostrado mais efetivo em alguns aspectos relevantes no aprimoramento cardiovascular e respiratório, pode ser adotada a hipótese de que ele seria mais efetivo também na modulação do EO. Portanto, o desfecho principal do presente estudo foi investigar a influência do exercício em alta intensidade nos marcadores do EO, sendo os desfechos secundários: o desempenho cardiopulmonar, a função ventricular, o remodelamento cardíaco, a função endotelial, a pressão arterial sistêmica, a frequência cardíaca de repouso e a qualidade de vida.

MÉTODOS

O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade do Estado de Santa Catarina sob o parecer 117/2010 e registrado na Plataforma Brasil (CAAE: 09140812.8.0000.0118). A pesquisa foi inserida no Registro de Ensaios clínicos – REBEC- com o código RBR-6hk9p6. Todos os pacientes foram informados e esclarecidos previamente sobre todos os procedimentos conforme a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, assim como a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Pacientes

Foram recrutados homens com IC, residentes na grande Florianópolis. Os critérios de inclusão foram: idade > 40 anos, fração de ejeção <45%, classe funcional II e III (NYHA, 1995), condição clínica estável por pelo menos 3 meses, não ter participado de nenhum programa de treinamento nos últimos 6 meses e tratamento farmacológico sem modificações nos últimos 3 meses. Foram excluídos indivíduos que tivessem problemas ortopédicos que impedissem o exercício, pacientes instáveis clinicamente, não participantes da maior parte das sessões de treinamento (abaixo de 80% de presença) e que não participaram de alguma avaliação.

Foram inicialmente incluídos 22 pacientes, sendo excluídos,

durante o seguimento, 3 indivíduos por contemplarem os critérios de exclusão. As características clínicas e uso de medicamentos pelos participantes estão apresentadas na tabela 1.

Protocolos de Treinamento

O treinamento foi realizado no Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício (NCME) localizado no Centro das Ciências da Saúde e Esportes (CEFID) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC). O protocolo de treinamento ocorreu durante 12 semanas, as duas primeiras sessões foram adaptativas (treinamento até o limiar ventilatório 1-LV1). Ao fim deste período, as sessões de treinamento consistiram em 60 minutos, compostas por aquecimento (10 min), exercício em esteira (40 min) e volta a calma (10 min), com intensidades distintas para cada grupo do estudo, conforme descrito a seguir.

Os pacientes foram divididos em dois grupos. No grupo de moderada intensidade (GMI) (n=10), o treinamento foi realizado com a frequência cardíaca correspondente ao LV1 e sensação subjetiva correspondente aos níveis 3 e 4 da escala de Borg. No grupo de alta Intensidade (GAI) (n=9), o exercício físico foi realizado de forma intervalada, com estímulos de 1 a 3 minutos no limiar ventilatório 2 (LV2), correspondente aos níveis 5 e 7 da escala de Borg, com períodos de recuperação na intensidade correspondente ao LV1 (Tabela 2).

Tabela 1 – Delineamento experimental

Tabela 1: Delineamento experimental, parte específica do treinamento para os grupos							
GRUPOS	Avaliação	Semanas					Avaliação
		1-2 (Adaptação)	3-4	5-6	7-9	10-12	
		LV1	LV1	LV1	LV1	LAV	
		T: 40 min	T: 40 min	T: 40 min	T: 40 min	T: 40 min	
		LV1	LV 1: 4min	LV 1: 4min	LV 1: 4min	LV 1: 4min	
GAI		LV2: 1 min	LV2: 1-2 min	LV2: 3 min	LV2: 3 min		
		T: 40 min	T: 40 min	T: 40 min	T: 40 min		
GMI: Treinamento moderada intensidade; GAI: Treinamento de Alta intensidade; T: tempo total de exercício por dia de treino; LV1: limiar ventilatório 1; LV2: limiar ventilatório 2,							

Análises bioquímicas

O sangue foi coletado em dois momentos, uma coleta antes e outra após 12 semanas de treinamento, depois de 12-14 h de jejum, por meio de punção venosa a vácuo (Vaccuntainer-BD, Franklin Lakes, NJ, USA) em tubos com ácido etileno diamino tetra acético ou com sorogel, que foram imediatamente centrifugados (1000xg, 15 min) para obter o soro, plasma e hemácias para as análises sanguíneas. O estresse oxidativo foi analisado por meio dos seguintes parâmetros: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reduzida (GSH), FRAP (capacidade antioxidantes do soro), FOX (hidroperoxidação) e TBARS (lipoperoxidação).

A SOD foi determinada com base na inibição da reação do radical superóxido com adrenalina (BOVERIS et al., 1983). A oxidação da adrenalina leva à formação de produto colorido, o adenocromo, detectado espectrofotometricamente. A atividade da SOD foi determinada medindo a velocidade de formação do adenocromo em 480 nm (Bioplus Bio 200 – Barueri-SP), em meio de reação contendo glicina-NaOH e adrenalina. Uma unidade de enzima equivale à quantidade de enzima que inibe em 50% a oxidação da adrenalina por minuto e por miligrama de proteína. Os resultados foram expressos em Unidade SOD/mg de proteína.

A atividade da CAT foi quantificada através do monitoramento da decomposição do H_2O_2 durante 2 min. em 240 nm (AEBI, 1984). O sistema de reação continha 955 μL de tampão fosfato 50 mM pH 7,0, 35 μL de H_2O_2 0,3 M e 10 μL de amostra. Uma unidade de catalase equivale à quantidade de enzima que hidrolisa 1 μmol de substrato por minuto e por miligrama de proteína de eritrócitos. Os resultados foram expressos em U/mg de proteína.

A atividade da GPx foi determinada pelo método de Wendel (1981) que utiliza o peróxido de *tert*-butila como substrato da reação, ocorrendo a oxidação da GSH pela GPx e gerando GSSG que é convertida em GSH pela glutathione redutase, consumindo, nessa reação, uma molécula de NADPH. A cinética da reação foi acompanhada em 340 nm e, para o cálculo da atividade, foi utilizado o coeficiente de absorvidade molar do NAPH em 340 nm, $6,22 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$. Uma unidade de GPx equivale à quantidade de enzima que hidrolisa 1 μmol de substrato por minuto por mg de proteína. Os resultados foram expressos em mU/mg de proteína.

A GSH foi avaliada de acordo com o método de Beutler, Kelly e Duron (1963). Primeiramente, uma alíquota de sangue-EDTA foi hemolizada com água fria e as proteínas foram precipitadas pela adição de 30% de ácido tricloroacético. As alíquotas da amostra do hemolizado com 10mM de ácido 5,50 -dithiobis-2-nitrobenzoico foram misturadas em um tubo contendo 0,8 mL de tampão fosfato 200 mM, pH 8.0. Depois de 3 min, a absorbância do ânion tiolato foi medida em 412 nm (Hitachi, U-1800, Tokyo, Japan). GSH foi usado como padrão.

A capacidade antioxidante das amostras de soro foi determinada usando o ensaio de redução de potência do antioxidante férrico (FRAP), como descrito por Benzie e Strain (1996). Neste procedimento, os antioxidantes presentes no soro são avaliados pela redução do Fe^{3+} para Fe^{2+} , o qual é quelado pelo 2,4,6-tris(2-pyridyl)-S-triazine (TPTZ) para formar o complexo Fe^{2+} -TPTZ, com absorbância máxima em 593 nm. Dez microlitros de soro foram misturados com 1 mL de reagente contendo 1.7 mM de FeCl_3 e 0.8 mM TPTZ, preparada em 300 mM de acetato de sódio, pH 3.6. As amostras foram incubadas por 15 min, a 37° C e a absorbância foi mensurada em 593 nm (Hitachi, U-1800, Tokyo,

Japan). Os resultados foram calculados usando Trolox como o padrão e foi expresso como equivalentes de Trolox.

A peroxidação lipídica no plasma foi quantificado por meio da detecção de substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico (TBARS), principalmente malondialdeído, de acordo com procedimento anteriormente descrito por Esterbauer e Cheeseman. Aliquotas de plasma ou de água deionizada (placa) foram misturados com 0,5 mL de HCl N contendo 20% de TCA 0,5 e 50 mL de 10 mM de BHT. O ácido tiobarbitúrico a 1% foi adicionado e a mistura foi incubada a 100 °C durante 1 h. Após arrefecimento em banho de gelo, 2,5 mL de álcool butílico foram adicionados, misturado e centrifugado a 1000g durante 5 min. A absorvância do sobrenadante foi medida em 532 nm contra o branco. O 1,1,3,3-tetramethoxypropan (TMP) foi utilizado como padrão.

Hidroperóxidos lipídicos (LOOH) foram determinados usando a oxidação de ferro-xilenol alaranjada (Fox2), tal como descrito por NouroozZadeh, Tajaddini-Sarmadi, e Wolff (1994). O método baseia-se na oxidação rápida de Fe^{2+} a Fe^{3+} em meio ácido mediada por peróxidos lipídicos. Na presença de alaranjada de xilenol, Fe^{3+} forma um complexo (Fe^{3+} -laranja de xilenol) que é medido espectrofotometricamente a 560 nm. Fox2 reagente, contendo 250 mM de H_2SO_4 , BHT 4,4 mM, 1 mM de xilenol laranja, e 2,5 mM de ferro e sulfato de amônio em metanol, adicionou-se a alíquotas de soro, em duplicata. Dez microlitros de 10 mM TPP em metanol foram adicionados a dois microtubos adicionais para reduzir LOOH no soro antes da adição de reagente Fox2. Subsequentemente, as misturas foram mantidas à temperatura ambiente durante 30 minutos, os tubos foram centrifugados (1000g, 5 min) e a absorbância foi medida (Hitachi U-1800, Tokyo, Japão). Uma curva padrão de peróxido de hidrogênio foi utilizada para quantificar LOOH.

O conteúdo de carbonil no plasma proteico foi determinado usando o reagente 2,4-dinitrofenil-hidrazina (DNPH), conforme descrito por Levine et al (1990). Cem microlitros de plasma foram misturados com 600 µL de 10 mM de DNPH em HCl 2 N em 1,5 mL tubos de ensaio. Seiscentos microlitros de HCl 2 N foram adicionados a 100 µL de plasma como o branco. Os tubos foram misturados no vórtex a cada 10 min e após 1h de incubação à temperatura ambiente, no escuro, e 600

mL de TCA 20% foram adicionados. Depois de mais 10 minutos de incubação, todas as amostras foram centrifugadas a 11000g por 5 min. O sobrenadante foi em seguida descartado e o precipitado foi lavado 3 vezes com 800 mL de uma mistura de etanol: acetato de etilo, 1:1 (v / v) e foi centrifugado após 10 min. Finalmente, o precipitado de proteína foi dissolvido em 900 mL de 6 M de cloridrato de guanidina em 20 mM PO₄ KH₂. As amostras foram então incubadas de novo, durante 1h a 37°C. A absorbância da amostra de teste foi medida a 360 nm contra uma solução de guanidina. A concentração total de proteína foi determinada através da medição da absorbância da placa a 280 nm, utilizando-se albumina de soro bovino como padrão. A concentração dos carbonilos (nmol/mg de proteína) foi calculada utilizando um coeficiente de extinção (ϵ) de 22.000.

Perfil lipídico foi analisado pela fração do LDL pequeno e denso (sd-LDL) determinada por meio do reagente de LDL-c homogêneo após a precipitação seletiva das demais lipoproteínas com heparina e magnésio (HIRANO et al., 2003). Foi utilizado o equipamento automatizado Cobas-Mira Plus (Roche, Basel, Suíça) utilizando-se reagentes.

CAPACIDADES FUNCIONAIS

Desempenho cardiopulmonar

O consumo de oxigênio pico (VO₂pico) foi determinado por meio da ergoespirometria durante teste realizado em esteira rolante motorizada (Centurion 200 fabricado pela Micromed Brasília, DF - Brasil), com protocolo em rampa (WASSERMAN et al., 1997). A troca gasosa foi determinada mediante sistema de espirometria, computadorizada de circuito aberto (METALYZSER 3B, fabricado por Córtes Biophysik, Leipzig - Alemanha) conectado ao software Ergo PC Elite (Micromed®, Brasília, Distrito Federal, Brasil).

Função endotelial e ventricular

As funções endotelial e ventricular foram avaliadas no

equipamento bidimensional com Doppler (ALOKA-Tokio, Japão), modelo Vivid E GE, com transdutor setorial 3S de 1,5-4,0 MHz, transdutor linear 9L de 3,3-10,0 e transdutor linear de 7,5 MHz. Os pacientes em repouso, em jejum e não pratica exercícios nas últimas 12 horas.

A função ventricular e o volume final diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo foram determinados pelo método de Simpson, (AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION APPROPRIATE USE CRITERIA TASK et al. 2011). Para avaliação da função endotelial foi utilizado o protocolo de CORRETTI et al. (2002), utilizando valores correspondentes a 0 e 60 segundos.

Massa ventricular

A massa ventricular esquerda (MVE) foi calculada pela fórmula de Devereux et al. (1986) (MVE/ superfície corporal): $MVE (g) = 0,80 * (1,047 * ((B8 + B6 + B7) * 3) + 0,6) / B5$; sendo B5= superfície corporal em m²), B6= septo ventricular em cm, B7= espessura da parede posterior em cm, B8= diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo em cm.

Frequência cardíaca repouso e pressão arterial sistêmica

A Frequência Cardíaca de repouso (FCrep) foi avaliada por registros dos batimentos cardíacos por minuto, por meio do equipamento Polar RS800 CX. Os pacientes permaneceram em posição de decúbito dorsal em uma maca durante 10 minutos com ambiente climatizado (20° - 24° C). Todas as avaliações foram realizadas no período matutino, entre 8 e 10 horas da manhã, a fim de minimizar as alterações circadianas (STROZECKI; POLAK; MANITIUS, 2008).

A medida da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi realizada segundo método auscultatório proposto pela VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE; SOCIEDADE BRASILEIRA DE; SOCIEDADE BRASILEIRA DE, 2010).

Qualidade de vida

A qualidade de vida (QV) foi avaliada pelo questionário de Minnesota (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire - MLHFQ*) em sua versão publicada em português (CARVALHO et al., 2009). O instrumento é composto por 21 itens, com escala de resposta de seis pontos (RECTOR; KUBO; COHN, 1993). Os itens são agrupados nos aspectos: dimensões físicas e emocionais e dificuldades gerais (questões financeiras, efeitos colaterais de medicamentos e estilo de vida).

Análise estatística

A análise estatística foi realizada no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, versão 20.0) para Windows. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva (média, desvio padrão e frequência). Para comparação das características clínicas e bioquímicas foram utilizados o teste t independent e teste pareado. Por meio dos deltas das variáveis foi realizada a correlação de *Pearson*. Considerou-se o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Não houve diferenças significativas entre grupos no que se refere aos parâmetros de caracterização clínica, antropometria e medicamentos em uso (tabela 1). Todos os pacientes compareceram a mais de 90% das sessões.

Tabela 2 - Caracterização clínica e uso de medicamentos de ambos os grupos.

GMI (n=12)		GAI (n=10)	
	Média (DP)	Média (DP)	Valor de p

Idade (anos)	54.02 ± 9.9	53.15 ± 7.0	0.820
PC (cm)	100.76 ± 16.0	101.06 ± 14.4	0.965
FEVE (%)	31,2±7,6	37,8±7,6	0.770
VO ₂ pico (ml/kg/min)	18,4±3,0	21,2±4,1	0,100
PAS (mm Hg)	111,6±12,3	115,2±18,5	0,616
PAD (mm Hg)	67,9±12,0	71,9±12,2	0,463
FC rep (bpm)	83,27 ± 11,61	81,42 ± 11,05	0,742
	N	N	Valor de p
Medicação			
iECA	11	8	0.427
Beta-Bloqueador	10	10	0.176
Digitálicos	7	5	0.696
Diurético	11	9	0.892
Nitrato	3	3	0.793
Anticoagulante	9	5	0.225
Antiarrítmico	2	1	0.650

Estatinas	4	7	0.087
-----------	---	---	-------

cm: centímetros; DP: desvio padrão; FC rep: frequência cardíaca repouso; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo em porcentagem; GMI: grupo moderada intensidade; GAI: grupo de alta intensidade; iECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PC: perímetro da cintura em centímetros; VO_{2pico}: consumo de oxigênio pico.

Variáveis Bioquímicas

O treinamento de moderada intensidade promoveu alteração de uma única variável não enzimática, a GSH (p=0,017), que apresentou uma queda de 11% e diminuição da oxidação mensurada pelo sd-LDL (p=0,049). No grupo GAI encontramos diferenças significativas em todas as enzimas: aumento na SOD 57% (p=0,025) (gráfico 1 em anexo), CAT 52% (p=0,037) e GPx 31% (p=0,008). Nesse grupo, somente a GSH (p=0,002) apresentou resposta contrária (queda de 59%) quando comparada com as enzimas. Os grupos não apresentaram quedas significativas em relação à danos na membrana celular, contudo, no GMI, houve tendência para a diminuição dos hidroperóxidos (FOX) (p=0,059) (Tabela 3).

Tabela 3 - Variáveis bioquímicas pré e pós treinamento.

GMI			GAI		
Pré	Pós	Δ%	Pré	Pós	Δ%
Média	Média		Média	Média (DP)	
(DP)	(DP)		(DP)		

SOD	0,36±	0,42±	17	0,33±	0,52±	57
(USOD/mgp)	0,12	0,15		0,15	0,21*	
CAT	0,09±	0,11±	22,2	0,08±	0,13±	62
(U/mgp)	0,04	0,03		0,03	0,04*	
GPx	26,2±	35,09±	34	26,10±	38,49±	47
(mU/mpg)	6,19	9,02*		6,86	8,80*	
GSH µM	363,94±	324,55±	-11	432,15±	188,89±	-56
	149,21	224,79		124,0	44,53*	
FRAP µM	648,75±	768,90±	18	800,16±	735,08±	-8
	281,78	204,02		194,88	113,13	
TBARS	7,33±	4,42±	-39	7,07±	4,49±	-36
µM	3,67	2,75		4,33	3,50	
FOX	8,75±	5,87±	-32	8,34±	7,26±	-13
	2,65	2,23#		4,29	4,35	

*, diferença significativa intragrupo pré e pós treinamento; #, diferença com tendência a ser significativa intragrupo pré e pós treinamento; CAT: catalase; FOX: hidróperóxidos; FRAP: capacidade antioxidante do soro; GAI: grupo de alta intensidade; GMI: grupo de moderada intensidade; GPx: glutatona peroxidase; GSH: glutatona reduzida; SOD: superóxido dismutase; TBARS: lipoperóxidos; Δ%: delta em porcentagem.

Capacidade Funcional

O treinamento de 12 semanas foi capaz de elevar o consumo de oxigênio pico (VO_{2pico}) no grupo GMI (9%, $p=0,080$) e GAI (13,6%, $p=0,000$). A economia de trabalho, por meio da FCrep, apenas obteve resultados significativos no GMI (↓8%, $p=0,040$).

A fração de ejeção apresentou aumento significativo de 14% ($34,81 \pm 6,86$ para $39,75 \pm 8,1$, $p=0,010$) no GAI. Em contrapartida, o remodelamento ventricular mensurado pela massa ventricular esquerda (MVE), obteve diminuição de 9,5% somente no GMI (Tabela 4).

Tabela 4 - Capacidade funcional pré e pós treinamento.

	GMI			GAI		
	Pré	Pós	$\Delta\%$	Pré	Pós	$\Delta\%$
	Média (DP)	Média (DP)		Média (DP)	Média (DP)	
MVE (g)	$334,08 \pm$	$300,27 \pm$	-10	$279,64 \pm$	$270,03 \pm$	-3
	97,45	95,41*		75,07	79,78	
FEVE (%)	$31,29 \pm$	$34,51 \pm$	10	$34,81 \pm$	$39,75 \pm$	14
	7,22	10,60		6,86	8,1*	
VO _{2pico} (ml/kg/min)	$18,59 \pm$	$20,31 \pm$	9	$21,41 \pm$	$24,21 \pm$	13
	3,09	3,08		3,96	4,63*	
FC rep (bpm)	$79,87 \pm$	$73,50 \pm$	-8	$76,37 \pm$	$73,87 \pm$	-3
	12,73	13,6*		7,96	9,52	

MVE: massa do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo por Simpson; VO_{2pico}: consumo de oxigênio pico; FC rep: frequência cardíaca em repouso; *: $p < 0,05$).

Capacidade Circulatória

Independentemente do protocolo de treinamento, a dilatação mediada por fluxo foi benéfica (gráfico 3 em anexo), com destaque ao GMI que obteve resposta significativa (Tabela 5).

Tabela 5 - Resultado da função endotelial após treinamento.

	Pré			Pós		
			$\Delta\%$			$\Delta\%$
	Momento 0''	Momento 60''		Momento 0''	Momento 60''	
	Média(DP)	Média(DP)		Média(DP)	Média(DP)	
GMI	38,82±5,66	39,84±5,92	2	38,98±5,62	41,78±5,10*	7
GAI	47,65±9,26	51,02±9,55	7	47,44±7,32	50,64±5,23	6

Valores expressos em milímetros e em média e DP; $\Delta\%$: porcentagem de variação entre o basal e 60seg; ^a: com diferença significativa para o momento basal; ^b: com tendência à diferença para o momento pré 60 segundos. FMD: teste de dilatação mediada por fluxo. 0'' pré: antes do teste FMD pré treinamento; 60'' pré: 60 segundos após teste FMD pré treinamento; 0'' pós: antes do teste FMD pós treinamento; 60'' pós: 60 segundos após teste FMD pós treinamento. ; a: com diferença significativa para o momento basal pós treinamento (GMI p=0,003; GAI p=0,063).

No GAI a pressão arterial sistólica (PAs) diminuiu 12% (p=0,021). Enquanto no GMI, a pressão arterial diastólica (PAD) apresentou forte tendência à queda (9%; p=0,051) (Tabela 6) (gráfico em anexo). O sd-LDL (gráfico 2 em anexo) atingiu uma queda de 32% no GMI significativamente, já no GAI, abaixou apenas 8%.

Tabela 6 - Pressão arterial sistêmica em repouso e sd-LDL pré e pós intervenções.

GMI			GAI		
Pré	Pós	$\Delta\%$	Pré	Pós	$\Delta\%$
Média (DP)	Média (DP)		Média (DP)	Média (DP)	

PA _s	114,22±	105,55±	-8	126,50±	111,25±	-12
(mmHg)	15,80	13,66		26,15	17,36*	
PA _d	75,77±	69,11±	-9	78,44±	72,22±	-8
(mmHg)	9,02	8,66		13,4	7,77	
sd-LDL	35,42±	23,53±	-32	43,68±2	35,87±	-8
(mg/dL)	12,57	11,09*		0,81	24,02	

GMC: grupo de moderada intensidade; GAI: grupo de alta intensidade; PA_s: pressão arterial sistólica; PA_d: pressão arterial diastólica; sd-LDL: LDL pequeno e denso. Para PA_s, GAI (p=0,021) e GMI (p>0,05). Para sd-LDL, GAI (p>0,05) e GMI (p= 0,049).

Qualidade de vida

A qualidade de vida (QV) melhorou em ambos os grupos em todos os domínios: físico, emocional e total (Tabela 7).

Tabela 7 - Qualidade de vida pré e pós intervenção								
	GMI				GAI			
	Pré	Pós	p	Δ%	Pré	Pós	p	Δ%
	Média	Média			Média	Média		
	(DP)	(DP)			(DP)	(DP)		
D. Físico	15,50±	8,30±	0,002	-46	12,20±	7,80±	0,028	-36
	6,34	5,65*			10,07	6,89*		
D.Emocional	9,20±	5,30±	0,042	-42	8,50±	4,80±	0,034	-43
	4,82	3,86*			7,13	6,71*		
D. Total	40,70±	21,80±	0,002	-46	33,50±	19,30±	0,005	-42
	11,89	12,21*			17,46	16,90*		

D: domínio

DISCUSSÃO

O método adotado para prescrever o treinamento intenso, neste estudo distingue-se de outros na literatura por utilizar os limiares

ventilatórios (LV), já que grande parte dos estudos utilizou percentuais picos de FC pico e VO_2 pico como controle da intensidade (ADAMS et al., 2013; FEIEREISEN et al., 2013; WISLOFF et al., 2007). Os limiares são pontos da relação entre o consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono que permitem a prescrição individualizada com maior precisão.

Como visto na literatura, o treinamento intervalado em alta intensidade intercalado com moderada intensidade, ao promover flutuações no consumo de oxigênio, proporciona maiores benefícios adaptativos em pacientes coronariopatas e com insuficiência cardíaca, com destaque para a aptidão cardiorrespiratória e qualidade de vida (CORNISH et al., 2010; DAUASSIN et al., 2008, WISLOFF et al., 2007).

Ações antioxidantes

O EO é mensurado por meio da ação de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. A cascata antioxidante que objetiva neutralizar espécies reativas de oxigênio (EROs) em água e oxigênio, inicia-se pela ação da enzima superóxido dismutase (SOD) e segue com a catalase (CAT) e glutational peroxidase (GPx) (HALLIWELL, GUTTERIDGE, 1999; POWERS et al., 1999).

Neste estudo, no GMI, o efeito sobre a SOD corrobora o resultado de Linke et al. (2005) que utilizou o treinamento de intensidade próxima ao limiar ventilatório 1 (70% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$) por 6 meses em pacientes com IC, sem apresentar alterações nos valores iniciais. Em nosso estudo, no GAI, ocorreu aumento de 57%, considerado significativo. Uma explicação para esse comportamento pode estar relacionada à intensidade muito elevada do exercício proporcionar o grande aumento da produção do ânion superóxido, fazendo com que o organismo eleve a produção da SOD que é responsável pela sua conversão em peróxido de hidrogênio, no intuito de reduzir a ação deletéria (OZTASAN, et al., 2004).

A CAT e GPx são responsáveis pelas ações subsequentes da cascata antioxidante enzimática. Neste estudo, no GAI constatou-se

elevação após o treinamento de 3 meses, o que sugere que o organismo pode se tornar apto a suportar grandes esforços, neutralizando consideravelmente as EROs, contribuindo assim para adaptações benéficas em diversos sistemas. Enquanto isso, no GMI, apenas a GPx aumentou significativamente. Dessa forma os resultados do GMI vão de encontro com os apresentados por Linke et al (2005) em seu grupo de moderada intensidade, já que esses resultados convergem com os nossos do GAI. Tais semelhanças entre os estudos são referentes ao treinamento de moderada intensidade, atividade da CAT (42%) e da GPx (41%).

Em relação aos fatores não-enzimáticos como a atividade antioxidante do soro, não encontramos alterações. Wisloff et al. (2007) estudaram a capacidade antioxidante total na IC sob intensidades de treinamento próximas às nossas, com grupos de alta intensidade intervalado (90-95% da FCpico durante 4 min com intervalos recuperativos de 3 min a 50-70% da FCpico) e moderada contínuo (70-75% da FCpico) constatando aumento significativo em 15%, o que indica um baixo nível de EROs, apesar do exercício de alta intensidade.

Outro antioxidante não enzimático estudado foi a GSH que pertence ao ciclo da glutathione e que, neste estudo, apresentou queda em ambos os grupos, -11% no GMI e 56% no GAI. Tais dados podem ser explicados pela alta conversão de ânion superóxido em peróxido de hidrogênio, necessitando, assim, de mais substrato para a formação da GPx (POWERS et al., 1999). No estudo de Linke et al. (2005), a GPx aumentou no músculo esquelético de pacientes com IC submetidos ao protocolo de moderada intensidade contínua, o que pode estar associado à restauração dos danos do tecido quando há queda de TNF- α (ISHII et al., 1992).

Mesmo com as diferenças entre os resultados enzimáticos e não enzimáticos de ambos os grupos, os dois protocolos de treinamento não permitiram observar a diminuição da lesão membranar celular por meio do TBARS e FOX. Somente no GMI ocorreu uma tendência na queda de hidroperóxidos (FOX) (-32%). O estudo de Linke et al. (2005) mostrou o que esperávamos: que o exercício moderado diminuiu significativamente (57%) a lipoperoxidação (TBARS) em 6 meses. Como nosso treinamento foi apenas de 3 meses, acreditamos que o tempo foi o fator limitante para não constataremos o mesmo.

Outro processo relacionado ao EO é a aterosclerose. A oxidação da LDL é considerada o evento chave para o seu desenvolvimento (LUCIANO, 2001; WITZTUM, STEINBERG, 2001). Mecanismos de oxidação da LDL envolvem sua modificação por meio de oxidantes produzidos pelas células arteriais, como espécies reativas de oxigênio (radicais hidroxilas) e nitrogênio (peroxinitrito) (GAUT; HEINECKE, 2001). O estudo randomizado de Wisloff et al. (2007) foi o único de alta intensidade em pacientes com IC que investigou essa variável. O LDL oxidado (oxLDL) diminuiu significativamente, provavelmente devido à redução das EROs no grupo de alta intensidade, aumentando a bioviabilidade do NO, algo proporcionado pelo “shear stress”. Em nosso estudo, não abordamos o oxLDL, mas sim o LDL pequeno e denso (sd-LDL) que representa a forma mais fácil de ser oxidada do LDL, sendo, portanto, sua fração aterogênica e parte do perfil lipídico. Diferentemente do estudo anteriormente citado, identificamos a redução da sd-LDL somente no GMI (-32%; $p=0,049$) e não no GAI (-8%). De acordo com os resultados, a queda pode significar uma diminuição na formação dos processos ateroscleróticos (GARDNER et al., 1996).

CAPACIDADE FUNCIONAL

Consumo pico de oxigênio (VO_2)

Em nosso estudo, ambos os protocolos testados (GAI e GMC) comprovaram aumentos significativos do VO_{2pico} , GMI=10,9% e GAI=13,6%. O maior ganho no VO_{2pico} observado em estudos com intensidades elevadas (WISLOFF et al., 2007) podem ser devido à capacidade funcional inicial dos nossos pacientes serem superiores (VO_{2pico} basal $19,73 \pm 3,7$ ml/kg/min), já que Freyssin et al. (2012) foi de $\approx 10,6$ ml/kg/min e Wisloff et al. (2007) $\approx 13,0$ ml/kg/min. O que destaca que o VO_{2pico} baixo inicial é facilmente modificável pelo treinamento que conduz a ganhos maiores. Por fim, encontramos correlação direta de $r=0,733$ ($p=0,016$) das diferenças pós e pré-treinamento, envolvendo as variáveis FEVE e VO_{2pico} no grupo GAI,

O estudo randomizado de 8 semanas realizado por Freyssin et al. (2012), em pacientes com IC, abordou o treinamento de moderada

intensidade no limiar ventilatório 1 sob a forma intervalada (12 repetições de 30 segundos em alta intensidade e 60 segundos de descanso completo), encontrando aumento de 27% no consumo de oxigênio pico. Enquanto isso, com trabalho intervalado próximo ao limiar ventilatório 2 (90-95% da frequência cardíaca pico), o estudo randomizado de Wisloff et al (2007) de 12 semanas, demonstrou aumento significativo de 46% no VO_{2pico} .

Fração de ejeção e Frequência cardíaca repouso

A primeira modificação a ocorrer, devido ao treinamento físico, é a queda da frequência cardíaca repouso (FCrep) por controle do sistema nervoso autônomo e, de forma crônica, devido à melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (BRUM et al., 2004).

Uma diminuição na FCrep decorreria da melhora da FEVE. Em nosso estudo, encontramos significância sobre esse dado de forma exclusiva. O GMI apresentou queda da FCrep, enquanto que a FEVE aumentou significativamente no GAI. Wisloff et al. (2007) com seu protocolo de exercício de alta intensidade, já apresentado anteriormente, teve êxito quanto à diminuição de 15% da FC no limiar anaeróbio, o que representa também uma adaptação ao treinamento. Contudo, nesse mesmo grupo, a FC de repouso não apresentou uma queda significativa. Corroboramos para o seu resultado referente à FEVE no grupo de alta intensidade, apresentando aumento significativo (de 28.0 ± 7.3 para 38.0 ± 9.8) e maior que o nosso (de $34,81 \pm 6,86$ para $39,75 \pm 8,1$), algo não confirmado por outro estudo (WISLOFF et al., 2007) com resultados mais modestos.

A FC e a FEVE determinam o débito cardíaco. Almeja-se que o treinamento físico contemple uma progressão inversamente proporcional dessas variáveis em repouso (JAKOVLJEVIC et al., 2010; CLAUSEN, 1977), juntamente com a elevação do VO_{2pico} , evidenciando maior eficiência cardiorrespiratória. Em nosso estudo, não conseguimos comprovar nenhuma correlação entre FCrep e FEVE, contudo, com o VO_{2pico} e FEVE, no grupo GMI, foi demonstrado uma forte correlação positiva ($r=0,733$; $p=0,016$). Isso se deve, provavelmente, ao fato de os pacientes estarem beta bloqueados, com FC já diminuída pelo fármaco.

Remodelamento do Ventrículo Esquerdo

O exercício físico, por melhorar as funções sistólica e diastólica, é uma forma efetiva de reverter o remodelamento negativo do coração insuficiente (GODFREY et al., 2013; WISLOFF et al., 2007; MOORE, PALMER, 1999). Wisloff et al. (2007), constataram uma grande queda no proBNP, o que se relacionou com o efeito de remodelação positiva do ventrículo esquerdo, com redução do diâmetro final diastólico (-12%) e sistólico (-15%), representado pelo aumento da fração de ejeção. Nossos resultados não conseguiram corroborar esse estudo. Mensuramos a massa ventricular, que diminuiu significativamente somente no GMI (-9,5%), enquanto que no GAI não ocorreu praticamente nenhuma alteração (-1,75). Em treinamentos mais prolongados são esperadas mudanças mais expressivas (HAMBRECHT et al., 1999).

FUNÇÕES CIRCULATÓRIAS

Função endotelial, Pressão Arterial Sistêmica e comportamento bioquímico

A FE é influenciada por diversos fatores, como: a sd-LDL, devido a sua facilidade em tornar-se oxidada e afinidade de aderência ao vaso (GOLDBERG et al., 2001; DULLAART, 1995); ânion superóxido (O_2^-) por ser capaz de converter o óxido nítrico (NO), principal vasodilatador, em peroxinitrito (ZOU, SHI, COHEN, 2002; BECKMAN, KOPPENOL, 1996); e ação do sistema antioxidante, em particular a SOD que possui a função de converter o O_2^- em H_2O_2 , aumentando, assim, a bioviabilidade do NO (MORIKAWA et al., 2003; SHIMOKAWA et al., 2005); dentre outros.

Como visto anteriormente, em nosso GAI ocorreu aumento significativo da atividade enzimática da SOD, o que pode representar um excesso de produção do ânion superóxido (JI, 1999). Contudo, não houve alterações na quantidade de sd-LDL (-8%), o que refletiu diretamente na dilatação mediada por fluxo (FMD), pois manteve os valores (6%).

Em contrapartida, no GMI não ocorreu alteração da atividade da SOD e diminuiu significativamente o sd-LDL (-32%). Esses resultados podem ter influenciado positivamente FMD, que foi alterada significativamente pelo treinamento (pré: 2% de dilatação; pós: 7% dilatação, entre o momento 0 seg e 60 seg).

No estudo de Edwards et al. (30) que treinou pacientes com doença arterial coronariana (DAC), foi encontrado aumento na atividade da SOD (12%), redução significativa do sd-LDL (7%) e alteração na FMD (11%). Corroborando em partes com nosso GMI, pois apresentamos diminuição da sd-LDL e, conseqüentemente aumento significativo da FMD. Encontramos resultados opostos na literatura em relação ao GMI que obteve a FMD alterada pelo treinamento positivamente, divergindo dos resultados do estudo de Kitzan et al. (31), e os de Kobayashi et al (32), sendo que ambos estudos não observaram alterações significativa. Contudo o resultado da atividade da SOD em nosso estudo não apresentou diferença significativa. Somado a isso nossos resultados do GMI corroboram com os de Linke et al (6) que estudou pacientes com IC submetidos ao treinamento de moderada intensidade por 6 meses, dos quais não obtiveram mudança significativa na atividade da SOD. Sugerindo que houve a diminuição da produção do O_2^- .

Na busca de um estudo a respeito da FE, sistema antioxidante e exercício de alta intensidade na IC, conseguimos encontrar apenas um, Wisloff et al. (2007). As variáveis antioxidantes estudadas pelo grupo de autores foram o LDL oxidado (oxLDL) e a capacidade antioxidante total, sendo a primeiro diretamente relacionado ao processo aterosclerótico (COMINACINI et al., 2001). Esse protocolo randomizado de alta intensidade intervalada (95% da FCpico) proporciona resultados diferentes dos nossos, causando maior aumento na FMD do que o treinamento contínuo (70% da FCpico), sugerindo que

o treinamento elevou a biodisponibilidade do óxido nítrico já que a oxLDL diminuiu.

A FE, juntamente com a frequência cardíaca, influencia diretamente na pressão arterial sistêmica (PADILLA et al., 2013). Em nosso estudo, foi encontrada uma diminuição significativa da PAs no GAI. Assim, corroboramos para o estudo de Hambrecht et al. (2000) que apresentou dados parecidos em seu grupo de treinamento em moderada intensidade, sendo hipotetizado que isso se deve aos primeiros reflexos do treinamento no sistema catecolaminérgico, assim como na resistência vascular periférica, já que o efeito no volume sistólico do coração pelo exercício é considerado secundário por ser mais lento.

Em outro estudo randomizado de 12 semanas com intensidade aproximada ao LV1 (75-80% da FC de reserva) de forma intervalada, foi observada diminuição signficante na pressão arterial sistólica e diastólica devido ao processo de vasodilatação estimulado pelo aumento do shear stress que aumentou a biodisponibilidade de NO (IELLAMO et al., 2013).

No GAI, as variáveis envolvidas foram a FEVE e a FE ($p=0,055$; $r= 0,656$), apresentando uma forte tendência em se correlacionarem. Para tal, sugere-se que o coração mais efetivo irá produzir menos EROs que comprometam a FE. No GMI, a FEVE e a PAs se correlacionaram inversamente e significativamente ($p=0,046$; $r=-0,676$), sugerindo que o coração que bombeia o sangue necessário para a demanda do corpo não exige demasiadamente alta pressão arterial, o que proporciona menores valores de frequências cardíacas, proporcionando contração mais efetiva (HAMBRECHT et al., 2000; LINKE et al., 1999).

Qualidade de vida

Em nosso estudo, os domínios investigados pelo QQVM estavam todos comprometidos em ambos os grupos. Após a intervenção, ambos os protocolos testados, proporcionaram melhora da qualidade de vida (WIELENGA et al., 1998; RADZEWITZ et al., 2002; MORGAN, MCGEE, SHELLEY, 2007; BOCALINI; DOS SANTOS; SERRA,

2008; NAVEIRO-RILO et al., 2012). Investigações que compararam a alta intensidade com exercício de moderada intensidade ou intervenção padrão, apresentaram resultados favoráveis ao esforço elevado (NILSSON et al., 2008; WISLOFF et al., 2007) devido aos ganhos superiores relacionados à capacidade funcional dos pacientes com IC crônica. Mas, em nosso estudo, não observamos diferenças nas distintas intensidades.

CONCLUSÃO

O TAI foi capaz de aumentar a atividade das enzimas e antioxidantes não enzimáticos que, por sua vez, pode ter contribuído para os resultados positivos quanto à fração de ejeção e consumo de oxigênio pico. Já o TMI não modificou os níveis de grande parte das enzimas antioxidantes, assim como de condicionamento físico. Ressalta-se ser este o primeiro resultado na literatura sobre o EO em pacientes com IC submetidos ao treinamento de alta intensidade.

REFERÊNCIAS

- ADAMS et al. **Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure Promotes Restoration of HDL Functional Properties**. Circ Res. 2013.
- ANBER V, GRIFIN BA, MCCONNELL M, PACKARD CJ, SHEPHERD J. **Influence of plasma lipid and LDL: subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans**. Atherosclerosis 1996;124:261–71.
- ANDRADE, J. P.; TAVARES, A.; BRANDÃO, A. A.; SANJULIANI, A. F.; NOGUEIRA, A. R.; MACHADO, C. A., et al. **[VI Brazilian Guidelines on Hypertension]**. Arq Bras Cardiol, v. 95, n. 1 Suppl, p. 1-51, 2010.

AUSTIN MA, BRESLOW JL, HENNEKENS CH, et al. **Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction.** JAMA 1988;260:1917–21.

BECKMAN JS, KOPPENOL WH. **Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly.** Am J Physiol 271: C1424-1437, 1996.

BJORNHEDEN T, BABYI A, BONDJERS G, WIKLUND O. **Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determined in an in vitro perfusion system.** Atherosclerosis 1996;123:43–56.

BOCALINI, D. S.; DOS SANTOS, L.; SERRA, A. J. **Physical exercise improves the functional capacity and quality of life in patients with heart failure.** Clinics (São Paulo), v. 63, n. 4, p. 437-442, 2008.

CAMPOS H, GENEST JR JJ, BLIJLEVENS E, et al. **Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease.** Arterioscler Thromb1992;12:187–95.

BRUM P, et al. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. Rev. paul. Educ. Fís., São Paulo, v.18, p.21-31, ago. 2004.

CORRETTI, M. C.; ANDERSON, T. J.; BENJAMIN, E. J.; CELERMAJER, D.; CHARBONNEAU, F.; CREAGER, M. A., et al. **Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force.** J Am Coll Cardiol, v. 39, n. 2, p. 257-265, 2002.

CARVALHO VO, MEZZANI A. **Aerobic exercise training intensity in patients with chronic heart failure: principles of assessment and prescription.** European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 18:5; 2011.

CLAUSEN JP. Effect of physical training on cardiovascular adjustments to exercise in man. *Physiol Rev* 1977;57:779-815.

CRISOLM, G.M; STEINBERG, D. **The oxidative modification hypothesis of atherogenesis:** an overview. *Free Radic Biol Med*, v. 28, n. 12, p. 1815-26, 2000.

COMINACINI L, et al. **The Binding of Oxidized Low Density Lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL Receptor-1 Reduces the Intracellular Concentration of Nitric Oxide in Endothelial Cells through an Increased Production of Superoxide.** *Journal of Biological Chemistry*, 276, 13750-13755.

CORRÀ U, BENZER W, et al. **Secondary prevention through cardiac rehabilitation:** from knowledge to implementation. A position paper from the cardiac rehabilitation section of the European Association of cardiovascular prevention and rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1–17.

CORNISH AK, BROADBENT S, CHEEMA BS. **Interval training for patients with coronary artery disease:** a systematic review. *Eur J Appl Physiol* 2010;111:579-89.

DAUSSIN FN, ZOLL J, DUFOUR SP, et al. **Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions:** relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295:R264-72.

DEANFIELD J, DONALD A, 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 endothelin factors of the European society of hypertension. *J Hypertens*, 23;1:7-17;2005.

DHALLA AK, et al. **Role of Oxidative Stress in Transition of Hypertrophy to Heart Failure.** *JACC* 28, 2:506-14;1996.

DEVEREUX R, ALONSO D, LUTAS E, et al. **Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison with necropsy findings.** Am J Cardiol 1986; 57: 450-8.

DOUGLAS, P. S.; GARCIA, M. J.; HAINES, D. E.; LAI, W. W.; MANNING, W. J.; PATEL, A. R., et al.
CCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011.
Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. J Am Coll Cardiol, v. 57, n. 9, p. 1126-1166, 2011.

DULLAART RP. **Plasma lipoprotein abnormalities in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus.** Neth J Med. 1995;46:44-54.

DHALLA AK, et al. **Role of Oxidative Stress in Transition of Hypertrophy to Heart Failure.** JACC 28, 2:506-14;1996

EHSANI AA, HEATH GW, HAGBERG JM, SOBEL BE, HOLLOSZY JO. **Effects of 12 months of intense exercise training on ischemic ST-segment depression in patients with coronary artery disease.** Circulation 1981;64:1116-24.

EDWARDS DG, et al. **Effect of Exercise Training on Endothelial Function in Men With Coronary Artery Disease.** Am J Cardiol 2004;93:617–620.

ERBS S, HOLLRIEGEL R, LINKE A, 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.* 2010;3:486-494.

FEIEREISEN P, et al. **Effects of different training modalities on circulating anabolic/catabolic markers in chronic heart failure.** *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2013

FREYSSIN et al. **Cardiac Rehabilitation in Chronic Heart Failure:** Effect of an 8-Week, High-Intensity Interval Training Versus Continuous Training. *Arch Phys Med Rehabil Vol 93,* August 2012.

GARDNER CD, et al. **Association of Small Low-Density Lipoprotein Particles With the Incidence of Coronary Artery Disease in Men and Women.** *JAMA.* 1996;276(11):875-881.

GAUT JP, HEINECKE JW. **Mechanisms for oxidizing low-density lipoprotein:** insights from patterns of oxidation products in the artery wall and from mouse models of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.* 2001;11:103–112.

GIALLAURIA F, CIRILLO P, LUCCI R, PACILEO M, DE LORENZO A, D'AGOSTINO M, et al. **Left ventricular remodelling in patients with moderate systolic dysfunction after myocardial infarction:** favourable effects of exercise training and predictive role of terminal pro-brain natriuretic peptide. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:113–8.

GIORDANO FJ. **Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure.** *J Clin Invest* 115:500–508. 2005.

BORER JS, et al. **Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure:** the SHIFT Study. *Eur Heart J.* 2012 Sep 12.

SINGH N, DHALLA A, SENEVIRATNE C, SINGAL P - **Oxidative stress and heart failure**. Moll Cell Biochem 1995; 147: 77-81.

GODFREY R, et al. **The effect of high-intensity aerobic interval training on postinfarction left ventricular remodelling**. BMJ Case Reports 2013.

GOLDBERG RB, CAPUZZI D. **Lipid disorders in type 1 and type 2 diabetes**. Clin Lab Med 2001;21:147-72.

GUIRAUD T, et al. **High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation**. Sports Med 42:7: 587-605; 2012.

HAMBRECHT R, NIEBAUER J, FIEHN E, KALBERRE B, et al. **Physical training in patients with stable chornic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles**. Jacc, vol 25, no 6, 239-49, 1995.

HAMBRECHT R, et al. **Effects of Exercise Training on Left Ventricular Function and Peripheral Resistance in Patients With Chronic Heart Failure A Randomized Trial**. JAMA. 2000;283(23):3095-3101.

HAYKOWSKY MJ, et al. **Meta-Analysis of Aerobic Interval Training on Exercise Capacity and Systolic Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fractions**. Am J Cardiol. 2013;111:1466e1469

HO JE, LYASS A, et al. **Predictors of New-Onset Heart Failure Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction**. Circulation: Heart Failure 6: 279-286; 2013.

IELLAMO F, et al. **Effect of High-Intensity interval training versus moderate continuous training on 24-h blood pressure profile and insulin resistance in patients with chronic heart failure.** Intern Emerg Med DOI 10.1007/s11739-013-0980-4, 2013.

IELLAMO F, et al. **Matched dose interval and continuous exercise training induce similar cardiorespiratory and metabolic adaptations in patients with heart failure.** International Journal of Cardiology (2012).

ISHII Y, PARTRIGE CA, DEL VECCHIO PJ, MALIK AB. 1992. **Tumor necrosis factor- α -mediated decrease in glutathione increases the sensitivity of pulmonary vascular endothelial cells to H₂O₂.** J Clin Invest 89:794±802.

JAKOVLJEVIC DG, et al. **Comparison of Cardiac Power Output and Exercise Performance in Patients With Left Ventricular Assist Devices, Implanted (Recovered) Patients, and Those With Moderate to Severe Heart Failure.** The American Journal of Cardiology 105:12,1780–1785; 2010.

JI L. **Antioxidants and Oxidative Stress in Exercise.** Exp Biol Med (Maywood) December 1999 vol. 222 no. 3 283-292.

KATZ D, et al. **Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes Associated With Eccentric Versus Concentric Left Ventricular Hypertrophy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.**

LAMARCHE B, ST-PIERRE AC, RUEL IL, et al. **A prospective, populationbased study of low density lipoprotein particle size as a risk factor for ischemic heart disease in men.** Can J Cardiol 2001;17:859–65.

LEVINE RL, GARLAND D, OLIVER CN, AMICI A, CLIMENT I, LENZ A, et al. **Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins.** Methods Enzymol 1990;186: 464 – 78.

LEWIS GF, CARPENTIER A, ADELI K, GIACCA A. **Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes.** *Endocr Rev.* 2002;23:201–29.

LIM KM, YANG SH, SHIM EB. **Systemic modelling of human bioenergetics and blood circulation.** *IET Syst. Biol.*, 2012, Vol. 6, Iss. 5, pp. 187–195.

LINKE A, et al. **Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure:** systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):392-397.

LINKE A, et al. **Antioxidative Effects of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure:** Increase in Radical Scavenger Enzyme Activity in Skeletal Muscle. *Circulation* 2005, 111:1763-1770.

LULIANO, L. **The oxidant stress hypothesis of atherogenesis.** *Lipids*, v. 36, p.41-44, 2001.

MOORE RL, PALMER BM. **Exercise training and cellular adaptations of normal and diseased hearts.** *Exercise and Sport Sciences Reviews*, vol. 27, pp. 285–315, 1999.

MORGAN, K.; MCGEE, H.; SHELLEY, E. **Quality of life assessment in heart failure interventions:** a 10-year (1996-2005) review. *Eur J. Cardiovasc Prev Rehabil*, v. 14, n. 5, p. 589-607, 2007.

MORIKAWA K, SHIMOKAWA H, MATOBA T, KUBOTA H, AKAIKE T, TALUKDER MA, HATANAKA M, FUJIKI T, MAEDA H, TAKAHASHI S, AND TAKESHITA A. **Pivotal role of Cu,Zn-superoxide dismutase in endothelium-dependent hyperpolarization.** *J Clin Invest* 112: 1871-1879, 2003.

NAVEIRO-RILO, J. C.; DIEZ-JUAREZ, M. A.; FLORES-ZURUTUZA, L.; NYHA. **Guidelines for the evaluation and management of heart failure.** Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure), 1995.

NILSSON BB, et al. **Effects of group based high intensity aerobic interval training in patients with chronic heart failure.** Heart Failure, vol 102; 10:1361-1365, 2008.

O'COONOR GT, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. Circulation 1989;80:234-244).

OZTASAN N, et al. **Endurance training attenuates exercise-induced oxidative stress in erythrocytes in rat.** Eur J Appl Physiol (2004) 91: 622–627.

PADILLA J, JENKINS NT, LAUGHLIN MH, FADEL PJ. **Blood pressure regulation VIII:** resistance vessel tone and implications for a pro-atherogenic conduit artery endothelial cell phenotype. Eur J Appl Physiol. 2013 Jul 17.

PINA IL, APSTEIN CS, BALADY GJ, et al. **Exercise and heart failure.** A statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. Circulation 2003;107:1210–25.

POWERS SK, JI LL, LEEUWENBURGH C. **Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity:** a brief review. Med Sci Sports Exerc. 1999;31:987–997.

RADZEWITZ, A.; MICHE, E.; HERRMANN, G.; NOWAK, M.; MONTANUS, U.; ADAM, U., et al. **Exercise and muscle strength training and their effect on quality of life in patients with chronic heart failure.** Eur J Heart Fail, v. 4, n. 5, p. 627-634, 2002.

RODRIGUEZ-GARCIA, M. A.; REBOLLO-GUTIERREZ, F.; ROMERO BLANCO, A. **Quality of life in patients with heart failure: the perspective of primary health care.** Gac Sanit, v., n., p., 2012.

ROGNMO O, HETLAND E, HELGERUD J, et al. **High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease.** Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004 Jun; 11 (3): 216-22.

SAWYER DBM COLUCCU WS. **Mitochondrial Oxidative Stress in Heart Failure: "Oxygen Wastage" Revisited.** Circulation Research 2000, 86:119-120.

SCHEFFER PG, BOS G, VOLWATER HG, et al. **Associations of LDL size with in vitro oxidizability and plasma levels of in vivo oxidized LDL in Type 2 diabetic patients.** Diabet Med 2003;20:563–7.

SHIMOKAWA H, AND MORIKAWA K. **Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans.** J Mol Cell Cardiol 39: 725-732, 2005.

SINGAL PK, et al. **The role of oxidative stress in the genesis of heart disease.** Cardiovascular Research 40 (1998) 426 –432

SLIVKA DR, HALIES WS, et al. **Effects of 21 Days of Intensified Training on Markers of Overtraining.** Journal of Strength & Conditioning Research 24;10:2604-2612; 2010.

SMART NA, ISMAIL H. **Is It Safer and More Beneficial to Work Heart Failure Patients Harder?** An Editorial Commentary. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI:10.1002/clc.22179 © 2013 Wiley Periodicals, Inc.

STAMPFER MJ, KRAUSS RM, MA J, et al. **A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction.** JAMA 1996;276:882–8.

STROZECKI, P.; POLAK, G.; MANITIUS, J. **Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV**. Nephrol Dial Transplant, v. 23, n. 12, p. 4085, 2008.

TABET J, MEURIN P, DRISS AB, et al. **Benefits of exercise training in chronic heart failure**. Arch Cardiovasc Dis 2009;102:721-30.

WARBURTON DE, MCKENZIE DC, HAYKOWSKY MJ, et al. **Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease**. Am J Cardiol 2005 May 1; 95 (9); 1080-4.

WAGNER PD. **Muscle intracellular oxygenation during exercise: optimization for oxygen transport, metabolism, and adaptive change**. Eur J Appl Physiol (2012) 112:1–8.

WARBURTON DE, MCKENZIE DC, HAYKOWSKY MJ, et al. **Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease**. Am J Cardiol 2005 May 1; 95 (9); 1080-4.

WIELENGA, R. P.; ERDMAN, R. A.; HUISVELD, I. A.; BOL, E.; DUNSELMAN, P. H.; BASELIER, M. R., et al. **Effect of exercise training on quality of life in patients with chronic heart failure**. J Psychosom Res, v. 45, n. 5, p. 459-464, 1998.

WITZTUM JL, STEINBERG D. **The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans?** Trends Cardiovasc Med. 2001;11:93-102.

ZOU MH, SHI C, COHEN RA. **Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite**. J Clin Invest 109: 817-826., 2002.

ANEXO A - GRÁFICOS

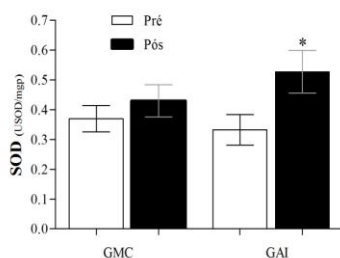


Fig. 9 - Atividade da SOD em eritrócitos; Resultados em media e desvio padrão; *. diferença significativa entre pré e pós intervenção para GAI (↑57%).

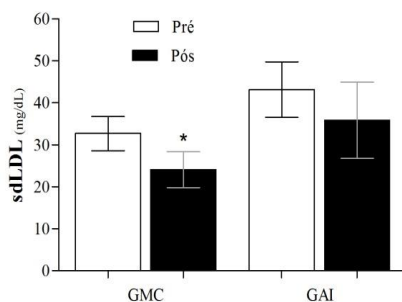


Fig. 10 - Sd-LDL no plasma. Resultados em media e desvio padrão; *. diferença significativa entre pré e pós intervenção para GMI (-32%).

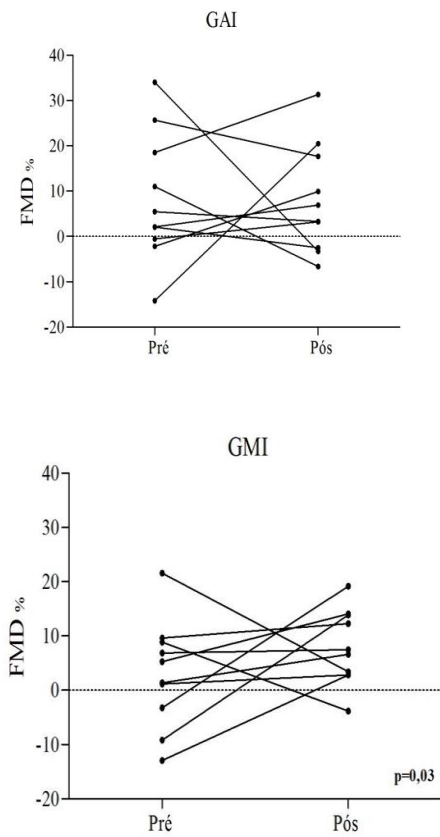


Fig. 11 - Dilatação mediada por fluxo como FMD (%); linhas representam valores Individuais; diferença significativa entre momentos (pré e pós) (7%) no GMI.

ANEXO B - RESUMO DOS RESULTADOS

Tabela 8 - Resumo dos Resultados

	Antiox	Apop	Econom	VO ₂ pico	FEVE
GAI	●			●	●
GMI		●	●		

	Mass V.	PAS	F end	Ateros	QV
GAI		●	●		●
GMI	●		●	●	●

Antiox: sistema antioxidante; apop: apoptose celular; econom: economia de trabalho em repouso; VO₂pico: consumo de oxigênio pico; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Mass V.: massa ventricular; F. end.: função endotelial; Ateros: processo aterosclerótico pelo sd-LDL; QV: qualidade de vida; ● :Resposta significativa ao treinamento.

ANEXO C - Versão em português do Minnesota living with heart failure Questionnaire.

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

	Pré	5m	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 D - COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

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

Florianópolis, 01 de julho de 2010. Nº de Referência: 117/2010

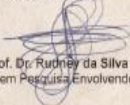
A(o) Pesquisador(a):
Prof. Tales de Carvalho

Analizamos o projeto de pesquisa intitulado **"Efeito do treinamento aeróbio de diferentes intensidades sobre parâmetros anti e pró-inflamatórios de portadores de insuficiência cardíaca congestiva"** enviada previamente por V. S.^a. Desta forma, comunicamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos tem como resultado à **Aprovação** 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

Av. Madre Benvenuta, 2007 – Itacorubi – Florianópolis – SC
08075-001 – Telefone/Fax (48) 3321 – 6195

ANEXO E: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

	UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO – PROPPG COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - CEPHS
---	--

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Efeito do treinamento aeróbio em diferentes intensidades sobre parâmetros anti e pró-inflamatórios de portadores de insuficiência cardíaca congestiva

O senhor _____ está sendo convidado a participar do estudo que avalia o efeito do exercício físico em pacientes com Insuficiência Cardíaca do Programa de Reabilitação Cardiorrespiratória e Metabólica em 12 semanas de tratamento. O objetivo é verificar os aspectos gerais sobre a qualidade de vida, função sexual, estado de humor, registro alimentar, sistema locomotor, excesso de treinamento, aptidão cardiorrespiratória (capacidade de realizar exercício físico), função do miocárdio (desempenho do coração) e parâmetros imunológicos (sistema de defesa do organismo).

Para chegarmos aos objetivos do estudo, precisaremos avaliá-lo duas vezes (no início do estudo e na décima segunda semana) o(a) senhor(a).

A avaliações envolvem questionários sobre atividades de vida diária, medida de sua composição corporal ou avaliação antropométrica (peso, altura, circunferência abdominal), monitoração das atividades de vida diária (gasto energético diário), avaliação da capacidade física por meio da avaliação da quantidade de oxigênio consumido e de gás carbônico produzido durante o exercício para poder determinar a intensidade máxima que poderá realizar exercício físico e poder auxiliar na prescrição de treinamento físico e por fim a medida de coleta sanguínea para avaliar o seu sistema de defesa.

Para a execução destes testes será previamente combinado data e horário, conforme protocolo do programa, no qual todos os procedimentos utilizados serão previamente informados e realizados por profissionais qualificados. Estas medidas serão realizadas na Clínica Cardiosport e no Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício do Centro de Ciências da Saúde - CEFID/UEDESC. As avaliações serão realizadas na primeira e décima segunda semana do programa de exercícios físicos. Não é obrigatório responder a todas as perguntas.

Os riscos destes procedimentos serão altos, por envolver medidas invasivas (coleta de sangue semelhante ao que o(a) senhor(a) já deve ter realizado várias vezes em sua vida nos laboratórios de sua cidade) e não-invasivas (avaliação de medidas corporais como peso, estatura e perímetro da cintura, assim como testes de capacidade cardiorrespiratória, ou seja, capacidade de realizar exercícios como caminhada ou corrida).

A sua identidade será preservada pois cada indivíduo será identificado por um número.

Os benefícios e vantagens em participar deste estudo serão a melhoria na qualidade de vida, melhor independência do paciente com relação a autonomia para a prática de exercícios físicos, melhoria no aspecto social, devido ao contato com demais pacientes e profissionais, e melhoria no aspecto motor e nos parâmetros imunológicos ou seja de defesa do organismo.

As pessoas que estarão acompanhando serão estudantes de graduação da área da educação física (Regiane Rosso), professor de educação física especialista (Mirele Porto Quites), professores Mestres da área da Educação Física (Anderson Zampier Ulbrich) a enfermeira Ana Valéria de Souza, fisioterapeuta (Sabrina W Sties) e o professor responsável e orientador (Prof. Dr Tales de Carvalho).

O(a) senhor(a) poderá se retirar do estudo a qualquer momento.

Solicitamos a vossa autorização para o uso de seus dados para a produção de artigos técnicos e científicos. A sua privacidade será mantida através da não-identificação do seu nome.

Agradecemos a vossa participação e colaboração.

Paciente:

Florianópolis, ____ de ____ de 20 ____

Contato:

Prof Tales de Carvalho – (48) 9983 0721

Prof Anderson Zampier Ulbrich – (47) 9196-3968

Endereço –

Rua Paschoal Simone, 358. CPE: 88.080-350. Coqueiros- Florianópolis, SC.

ANEXO F - ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO

CAPACIDADE FUNCIONAL COMO PREDITOR DE QUALIDADE DE VIDA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Functional capacity as a predictor of quality of life in heart failure

Anderson Zampier Ulbrich¹,
Almir Schmitt Netto²,
Vitor Giatte Angarten³,
Thais Marques⁴,
Sabrina Weis Stiers Sties⁵,
Tales de Carvalho⁷.

¹ Mestre em Educação Física, Doutorando em Ciência do Movimento Humano, Bolsista CAPES, Universidade do Estado de Santa Catarina (CEFID/UDEC); pesquisador do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício (NCME), Florianópolis, SC- Brasil, anderson_u@hotmail.com

² Graduando em Bacharelado em Educação Física, Universidade do Estado de Santa Catarina (CEFID/UDEC); Bolsista Iniciação Científica do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício (NCME), Florianópolis, SC- Brasil, e-mail: almirsn@hotmail.com

³ Especialista em Educação Física, Mestrando em Ciência do Movimento Humano, Bolsista PROMOP, Universidade do

Estado de Santa Catarina (CEFID/UDEC); pesquisador do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício (NCME), Florianópolis, SC- Brasil, e-mail: vigangarten@gmail.com

⁴ Graduanda em Bacharelado em Fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina (CEFID/UDEC); Bolsista Iniciação Científica do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício (NCME), Florianópolis, SC- Brasil, e-mail: thati_pg@hotmail.com

⁵ Especialista em Fisioterapia, Mestranda em Ciência do Movimento Humano, Bolsista PROMOP, Universidade do Estado de Santa Catarina (CEFID/UDEC); pesquisadora do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício (NCME), Florianópolis, SC- Brasil, e-mail: sabrinasties@yahoo.com.br

⁶ Especialista em Educação Física, pesquisador do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício (NCME) da Universidade do Estado de Santa Catarina (CEFID/UDEC), Florianópolis, SC- Brasil, e-mail: mirele.quites@udesc.br

⁷ Médico, Doutor em Medicina, Universidade de São Paulo (USP), professor associado do Centro de Ciência da Saúde e do Esporte (CEFID) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), coordenador do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício (NCME), Florianópolis, RN - Brasil, e-mail: tales@cardiol.br

Resumo

Introdução: A insuficiência Cardíaca (IC) prejudica a qualidade de vida (QV), enquanto a reabilitação cardiopulmonar e metabólica (RCPM) de pacientes com a síndrome proporciona melhora da capacidade funcional (CF) e QV. **Objetivos:** Determinar a relação dos domínios da QV com a CF de pacientes com IC assim como propor pontos de corte dos domínios da QV por meio da CF. **Materiais e métodos:** Avaliou-se 57 pacientes com IC, classe funcional II e III, sendo 37 ingressantes (GI) no programa de RCPM e 20 participantes (GP) com mais de três meses de programa. A QV foi avaliada pelo questionário de Minnesota por meio dos domínios físicos, emocionais, e dimensões gerais. A CF foi determinada por meio do teste de caminhada de seis minutos (TC6'), tendo pontos de corte definidos conforme proposta na literatura. Utilizou-se teste *t* de Student, correlação de Pearson e análise da curva ROC para responder os objetivos da pesquisa, considerando significância de 5%. **Resultados:** participantes da RCPM apresentaram melhores escores da QV quando comparado aos ingressantes. Correlações significativas foram observadas entre o Domínio Emocional e TC6' para ambos os grupos. Verificou-se pontos de corte significativos dos domínios da QV advindos da CF, com destaque ao domínio emocional (sensibilidade/especificidade) para ambos os grupos. **Conclusão:** Os portadores de IC com mais de três meses de RCPM apresentaram melhor QV e capacidade funcional do que os iniciantes. O domínio emocional do questionário de Minnesota se mostrou um bom preditor de ponto de corte da capacidade funcional.

Palavras-chave: Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica. Disfunção Ventricular. Estilo de Vida.

Abstract

Background: Heart failure (HF) affects the quality of life (QoL), while metabolic and cardiopulmonary rehabilitation program (MCRP) of patients with the syndrome provides improved functional capacity (FC) and QoL. **Aims:** To determine the relationship of the QoL domains with CF in patients with HF and propose cutoff points of the QoL domains by CF. **Materials and methods:** We evaluated 57 patients with HF functional, class II and III, with 37 beginners (GI) in MCRP and 20 participants (GP) with more than three-month program. QoL was evaluated by the Minnesota through the physical, emotional, and general dimension domains. The CF was determined by testing the six-minute walk (6MWT), with cutoffs defined as proposed in the literature. We used the Student t test, Pearson correlation and ROC curve analysis to answer the research objectives, considering a 5% significance. **Results:** Participants of RCPM showed better QoL scores when compared to beginners. Significant correlations were observed between the Emotional Domain and 6MWT for both groups. There were significant cutoffs of domains of QoL arising from CF, highlighting the emotional domain (sensitivity / specificity) for both groups. **Conclusion:** Patients with HF with more than three months MCRP showed better QoL and functional capacity than beginners. The emotional domain of Minnesota questionnaire proved to be a good predictor of cutoff point of functional capacity.

Keywords: Cardiopulmonary and Metabolic Rehabilitation. Ventricular Dysfunction. Lifestyle.

Introdução

O constante aumento da prevalência de doenças crônicas degenerativas não transmissíveis está influenciado pelo envelhecimento populacional. Neste contexto, a insuficiência cardíaca (IC) se destaca pelo aumento da sua incidência a cada década de vida (1), sendo uma das principais causas de hospitalização (2). As principais características da síndrome são complexas modificações hemodinâmicas, anatômicas, funcionais e biológicas que progressivamente se agravam, estabelecendo-se um ciclo vicioso (3, 4). Como consequência, ocorre crescentes limitações físicas, psicológicas e sociais, que dificultando a realização das atividades cotidianas (5) e da qualidade de vida (QV) (6). Sendo assim, a reabilitação cardiopulmonar e metabólica (RCPM) configura-se como tratamento decisivo para a melhora da QV (7-11), principalmente por aumentar a tolerância aos esforços (12, 13).

Dentre os benefícios proporcionados pela RCPM em pacientes com IC, destacam-se as melhoras da circulação sanguínea periférica (12), estrutura muscular esquelética, capacidade funcional (CF) (10, 11, 13), o retorno precoce ao trabalho, o aumento da capacidade aeróbia e os benefícios no

âmbito social (14, 15). Convém ressaltar que o exercício promove melhora da disfunção endotelial e da capacidade oxidativa do músculo esquelético (16, 17), aumento do consumo de oxigênio pico (9, 16, 18), da potência aeróbica máxima e redução da exacerbação neuro-humoral, que são aspectos de grande relevância na fisiopatologia da síndrome (13, 15).

Tendo em vista o exposto, este estudo teve como objetivo relacionar os domínios da QV com a capacidade funcional de pacientes com IC e determinar os pontos de corte dos domínios da QV por meio da CF.

Materiais e Métodos

Sujeitos e Delineamento

Pesquisa com característica de estudo transversal descritivo, com avaliação de 57 pacientes diagnosticados com Insuficiência Cardíaca (IC), com idade superiores a 40 anos, clinicamente estáveis e classificados como classe funcional II e III segundo a *New York Heart Association* (NYHA) (19). Todos os sujeitos do estudo fazem parte do programa de

RCPM do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício da Universidade do Estado de Santa Catarina, sendo considerados ingressantes (n=37) (GI) os indivíduos que estavam se inserindo no programa e participantes (n=20) (GP) os sujeitos que frequentavam o programa há pelo menos três meses.

Todos os pacientes tiveram o devido esclarecimento sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento, autorizando a utilização dos dados. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado de Santa Catarina (nº117/2010) e cumpre os termos da resolução 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde.

Considerou-se como critérios de inclusão: quadro clínico estável por mais de 30 dias e não ter participado de programa estruturado de exercício físico regular nos últimos três meses para os ingressantes. Foram excluídos os sujeitos que apresentassem hipertensão pulmonar primária; infecções pulmonares ativas ou tromboembolismo pulmonar; angina instável e limitações ortopédicas ou neurológicas, que prejudicassem a realização dos exercícios físicos.

Instrumentos e procedimentos

Inicialmente, os sujeitos responderam um questionário semi-estruturado para caracterização da amostra. A condição sócio-econômica foi verificada baseada por meio de questionário (20). Na avaliação antropométrica foi utilizado estadiômetro de resolução de 1cm para aferir estatura, balança Filizola® com resolução de 100g para determinar a massa corporal e fita antropométrica de metal Sanny® com precisão de 0,1cm para determinação da circunferência abdominal (21).

Questionário de Qualidade de Vida – Minnesota (MLHFQ)

O questionário de Minnesota (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* - MLHFQ) traduzido para a versão em português (22), avalia as percepções dos pacientes nos aspectos físicos e psicológicos relacionados à IC (23), por meio de 21 itens com escala de resposta de seis pontos (0-5). O resumo do escore total (escore global) pode variar de 0 a 105, sendo os escores mais baixos o reflexo da melhor QV. Os itens são subdivididos em três domínios como dificuldades físicas (questões n°. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12 e 13); emocionais (questões n°. 17, 18, 19, 20 e 21) e os outros itens estão relacionados a considerações financeiras, efeitos colaterais de medicamentos e

estilo de vida, que são classificados como dimensões gerais (questões n°. 1,8,9,10,11,14,15,16).

Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6')

Foi utilizado para verificar a CF, seguindo todos os critérios estabelecidos pela *American Toracic Society* (ATS) (24, 25). Todos os sujeitos inicialmente realizaram teste de aprendizado. Após 30min de descanso, o teste válido foi realizado em pista de 30 metros de comprimento, com acompanhamento do pesquisador, recebendo apenas orientações padronizadas a cada minuto. Para execução do teste, o sujeito estava munido de monitor cardíaco da marca Polar, modelo *RS800cx*. Antes de iniciar o teste a frequência cardíaca de repouso foi considerada com o sujeito sentado confortavelmente por 10 minutos e ao final deste tempo foi mensurada a pressão arterial (esfigmomanômetro de coluna de mercúrio marca Sankey® e estetoscópio marca Litmann®) seguindo as recomendações da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2). Após estes procedimentos, o paciente foi instruído sobre como executar o teste, no qual deveria caminhar a maior distância possível, tentando não parar ou

reduzir a marcha, sendo que o sujeito poderia interromper o teste a qualquer momento. Durante o teste, o avaliador se posicionou de forma que não interferisse no ritmo do paciente. A cada minuto do teste a frequência cardíaca foi relatada pelo paciente por meio da visualização do monitor cardíaco, assim como a percepção de esforço, dispnéia e dor em escala de zero (fácil) a dez (difícil) (26). Ao final dos seis minutos foram aferidos os mesmos parâmetros iniciais e verificado quantos metros o paciente percorreu. Após três minutos de repouso em posição sentada, realizaram-se todos os procedimentos iniciais.

A classificação utilizada no TC6' foi baseada na distância percorrida, conforme o proposto por Bittner et al. (24), Opaschi et al. (25); e Rubim et al. (27), em que consideram como distâncias ideais para pacientes com IC, valores superiores à 134m, 300m, 343m, 375m, 404m, 450m e 520m.

Análise Estatística

Os dados gerados foram tabulados e analisados no programa estatístico SPSS 18.0. Verificou-se a normalidade do conjunto de dados das variáveis independentes pelo teste

Kolmogorov-Smirnov. Para caracterização da amostra empregaram-se medidas de tendência central (média e desvio-padrão) por meio da estatística descritiva, sendo a amostra subdividida nos dois grupos (ingressantes e participantes). Foi utilizada estatística paramétrica para análise de comparação entre os grupos pelo teste *t* de *Student* para variáveis independentes (FC de repouso e a cada minuto do TC6'; PAS e PAD antes e após do TC6'; distância percorrida e velocidade média atingida no TC6; e domínios da QV). Utilizou-se também análise de frequência para verificar a porcentagem de sujeitos por nível sócio econômico, assim como a quantidade de sujeitos que estão acima e abaixo das distâncias consideradas como pontos de corte no TC6' (134m, 300m, 343m, 375m, 404m, 450m e 520m) (24, 25, 27). Para cada categoria (ingressante e participante) foi realizado a correlação de *Pearson* (*r*) entre as os escores dos domínios da QV com a distância no TC6'.

O poder preditivo dos pontos de Corte do TC6' (24, 25, 27) para os valores dos escores da QV foram determinados por meio das curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC), frequentemente utilizadas para a determinação de pontos de

corte em testes diagnósticos ou de triagem (28). Foi identificada a área total sob a curva ROC entre os escores dos domínios da qualidade de vida (físico, emocional e total) e os pontos de referência da distância no TC6'. Quanto maior a área sob a curva ROC, maior o poder discriminatório dos escores da qualidade de vida para a maior distância no TC6' dos pacientes com IC. O intervalo de confiança de 95% (IC95%) determina se a capacidade preditiva do indicador dos escores da QV, sendo que seu limite inferior não deve ser menor do que 0,50 (29). Para identificar a diferença das áreas sob as curvas ROC, utilizou-se o teste do qui-quadrado.

Por conseguinte, foram identificados os pontos de corte para os escores dos domínios da QV que obtiveram áreas significativas sob a curva ROC, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade. Consideraram-se critério para obtenção dos pontos de corte dos escores de QV como preditores de maior distância no TC6' os valores de sensibilidade e especificidade mais próximos entre si e não inferiores a 60%.

Resultados

Características dos Participantes

A maioria dos pacientes (68,4%) são pertencentes à classe sócio-econômica alta/média e 31,6% (n=18) baixa. O perfil antropométrico foi semelhante entre os grupos. Quanto ao estado nutricional 31,6% (n=18) e 49,1% (n=28) dos participantes e ingressantes, respectivamente foram considerados acima do peso. A FC de repouso se mostrou mais baixa para o grupo participante do RCPM ($p=0,031$), e no TC6' a resposta da FC foi semelhante entre os grupos, bem como a PAS e PAD, pré e pós teste. No entanto, foi verificada maior distância no TC6' e melhor QV para os participantes do RCPM quando comparados com os ingressantes (Tabela 1).

Tabela 1 - Características antropométricas, hemodinâmicas, CF e escores dos domínios da QV em média e desvio padrão.

		Ingressantes (n=37)	Participantes (n=20)		
Variáveis		X ± DP	X ± DP	T	P valor
Dados Pessoais	Idade (anos)	54,15 ±10,2	56,57±9,19	- 0,880	0,383
	Peso (kg)	84,08±18,0	83,66±17,2	0,086	0,932
	Estatura (cm)	169,55± 8,2	170,75±8,3	- 0,523	0,603
	IMC (kg/m ²)	29,11 ±5,0	28,47±4,1	0,484	0,630
TC6	PAS inicial TC6 (mmHg)	121,3±23,1	112,68±22,9	1,332	0,189
	PAD inicial TC6 (mmHg)	78,19±11,7	72,15±12,0	1,798	0,078
	PAS final TC6 (mmHg)	129,91±27,2	124,05±26,9	0,748	0,458
	PAD final TC6 (mmHg)	78,58±13,5	74,83±12,2	0,990	0,327
	FC rep (bpm)	87,27±20,3	75,84±13,0*	2,215	0,031
	FC 1min (bpm)	100,94 +18,9	99,15±17,8	0,339	0,736
	FC 2min (bpm)	105,63 ±17,8	111,36±22,0	- 1,042	0,302
	FC 3min (bpm)	108,66±17,5	113,31±25,6	- 0,792	0,432
	FC 4min (bpm)	112,08±22,4	115,26±25,6	- 0,476	0,636
	FC 5min (bpm)	113,27±21,4	116,00±26,5	- 0,413	0,681
	FC 6min (bpm)	114,66±22,3	121,26±23,2	- 1,026	0,310
	FC 1min recup. (bpm)	104,17±28,7	98,88±20,7	0,705	0,484

	FC 3min recup. (bpm)	93,38±30,3	85,10±25,7	1,013	0,316
	Distância (m)	454,25±65,7	568,63±80,9*	- 5,657	0,000
	Velocidade (km/h)	4,54±0,6	5,68±0,8*	- 5,657	0,000
	Domínio Físico	13,56±8,1	6,25±6,0	3,529	0,001
QVD	Domínio Emocional	7,75±5,4	3,95±5,1	2,559	0,013
	Qualidade de Vida Total	33,24±15,2	15,85±14,7	4,160	0,000

* $p < 0,05$; t : teste t de *student* para medidas independente; FC: frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm); PAS: Pressão Arterial Sistólica em milímetros de mercúrio (mmHg); PAD: Pressão Arterial Diastólica em milímetros de mercúrio (mmHg); TC6: teste de caminhada de 6 minutos com distância em metros (m); IMC: índice de massa corporal em quilogramas por metro ao quadrado (kg/m^2).

Ao considerar as distâncias do TC6', em relação à distância acima de 450m destacada por Bittner et al. (24), 65,5% ($n=36$) conseguiram superá-la ($X^2=7,406$; $p=0,006$), sendo 52,8% ingressantes do RCPM. Entretanto quando comparado o ponto de corte de Rubim et al. (27), somente 34,5% ($n=19$) ultrapassaram esta meta, sendo a maioria composta de participantes (68,4%) ($X^2=14,732$; $p=0,000$). A tabela 2 entretanto demonstra para ambos os grupos a porcentagem de sujeitos que superou as distâncias propostas.

Tabela 2 – Frequência de pacientes de ambos os grupos que ultrapassaram as distâncias dos pontos de corte propostos no TC6'. GI: grupo ingressante; GP: grupo participante; TC 6': teste de caminhada de 6 minutos; %: porcentagem de sujeitos referente a toda a amostra; n: número absoluto de sujeitos.

Distâncias do TC'6						
	<300m	≥300 a <343	≥343 a <375	≥375 a <404	≥404 a <450	≥450 a <520
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
GI	-	1,8 (1)	3,6 (2)	9,1(5)	16,4 (9)	23,6 (13)
GP	-	-	-	1,8 (1)	1,8 (1)	7,3 (4)

GI: grupo ingressante; GP: grupo participante; TC 6': teste de caminhada de 6 minutos; %: porcentagem de sujeitos referente a toda a amostra; n: número absoluto de sujeitos.

Com base nestes resultados, foi realizada a correlação da distância percorrida no TC6' com os domínios da QV (Tabela 3) para os ingressantes e participantes da RCPM, sendo o domínio emocional moderadamente correlacionado com a distância percorrida no TC 6' para ambos os grupos.

Tabela 3 - Correlação (r) entre os domínios da qualidade de vida e distância no TC6' para iniciantes e ingressantes.

		Domínios QV		
		Físico	Emocional	Total
Distância TC6	Ingressantes	0,106	0,490*	0,290
	Participantes	0,327	0,457*	0,467*

QV: qualidade de vida; TC6': teste de caminhada de seis minutos; * $p < 0,05$

Os valores dos pontos de corte dos domínios da qualidade de vida como preditores da distância do TC6' e suas respectivas, sensibilidade e especificidade, são apresentados na Tabela 4. Para as distâncias mais baixas (134m, 300m, 343m) nenhum sujeito ficou abaixo desses valores. Nota-se que o domínio emocional da QV obteve percentuais de sensibilidade e especificidade significativos para discriminar a menor distância do TC6', tanto para os ingressantes quanto para os participantes, assim como a distância de 450m para os participantes. Sendo o domínio total significativo para os participantes, quando referido com a distância superior a 520m.

Tabela 4 - Pontos de corte, sensibilidade e especificidade, dos domínios da QV com predição do teste de caminhada de 6 min.

Domínios da QV.	Ingressantes			Participantes		
	Ponto de Corte	Sensibilidade e (%)	Especificidade de (%)	Pontos de Corte	Sensibilidade e (%)	Especificidade de (%)
375m [#]	Físico	>0	96,9	25	-	-
	Emocional	>4*	65,6	75	-	-
	Total	>21	81,2	50	-	-
404m ^ψ	Físico	≥9	40,7	77,8	-	-
	Emocional	>7	59,3	77,8	-	-
	Total	>22	81,5	44,4	-	-
450m [#]	Físico	>17	42,1	70,6	>4	47,1
	Emocional	>7*	68,4	70,6	>1*	61,5
	Total	>40	47,4	82,4	>8*	61,5
520m [§]	Físico	>8	100	33,3	0	92,3
	Emocional	>7	100*	60*	<2	61,5*
	Total	>41	66,7*	76,7*	<16	38,5

Pontos de corte do Teste de caminhada de 6 minutos (TC6') proposto por: [#] Bittner et al, (1993) (24), [§] Rubim et al., (2006) (27) e ^ψ Opasich et al (2001) (25). QV: Qualidade de Vida;* valores dos pontos de corte significativos para a sensibilidade e especificidade.

As áreas sob a curva ROC dos domínios da qualidade de vida (emocional, físico e total), como preditores da distância do TC6' para ingressantes e participantes, e os respectivos intervalos de confiança (IC 95%) podem ser observados na Tabela 5. Os domínios emocional e total da QV obtiveram áreas significativas sob a curva ROC. Todavia, o domínio total para os ingressantes foi o que assumiu maior área.

Tabela 5 - Áreas sobre a curva e seus respectivos intervalos de confiança (IC) que comparam os domínios da QV como discriminadores do teste de TC 6' para ingressantes, participantes e todos os sujeitos do programa de RCPM.

		Área sob a curva			
Domínios		375m	404m	450m	520m
Ingressantes		0,496	0,574	0,485	0,656
	Físico	(0,326- 0,667)	(0,399- 0,737)	(0,315- 0,650)	(0,479- 0,805)
		0,664	0,669	0,693	0,769
	Emocional	(0,488- 0,812)	(492- 0,816)	(0,518- 0,836)	(0,599- 0,893)
		0,590	0,562	0,590	0,686
	Total	(0,414- 0,750)	(0,387- 0,726)	(0,414- 0,750)	(0,510- 0,830)

Participantes		--	--	0,721	0,571
	Físico			(0,481-	(0,328-
				0,897)	0,790)
		--	--	0,750	0,763
	Emocional			(0,502-	(0,515-
				0,916)	0,923)
		--	--	0,809	0,583
	Total			(0,566-	(0,339-
				0,948)	0,800)

Discussão

O propósito do estudo foi relacionar a QV com a CF, assim como encontrar pontos de corte da QV a partir da CF de pacientes com IC. Na interpretação do questionário MLHFQ (22), quanto mais alto o escore, pior é a QV.

Com os sintomas físicos diminuídos por meio do exercício físico, ocorre melhora emocional decorrente da maior sensação de segurança e independência e da menor sensação de medo e tristeza (6-8, 30). Situação evidente nos nossos achados, em que pacientes já pertencentes ao programa de RCPM, além de apresentaram maior CF, têm melhores escores de QV em todos os domínios em sintonia com estudos de revisão sistemática (31, 32) e guidelines (33, 34), **que**

demonstraram que a RCPM com ênfase no exercício físico proporciona redução da morbimortalidade e das taxas de internações e ganhos de CF e QV.

Fujita et al. (35) aplicou o MLHFQ em 80 pacientes divididos em dois grupos ($FC\ rep \leq 80$ bpm e $FC\ rep > 80$ bpm), constatando que pacientes com maior FC rep tinham maiores escores no domínio físico (16 vs. 10, $p = 0.02$) e QV total (36 vs. 20, $p = 0.003$), porém sem diferença no domínio emocional, concordando em parte com nosso estudo que obteve diferença entre todos os domínios e valores médios de FC rep para os participantes menores que 80 bpm e maiores para os ingressantes. Em nosso estudo, os escores de QV total de ingressantes ($33,24 \pm 15,2$) e participantes ($15,85 \pm 14,7$), revelando melhor QV e CF dos participantes, concorda com Meyer e Laederach-Hofman (36), que afirmam que valores entre 27,7 e 42,7 representam uma relação com a classe funcional proposta por NYHA I e II, concordando com os pacientes classe I, II e III de nosso estudo e os pacientes classe II e III do estudo de Nogueira et al (37).

Em nosso estudo, na investigação da relação entre a QV e CF, para os participantes, os domínios emocional e total

foram os que melhor se correlacionaram, o que não aconteceu tão fortemente com os ingressantes. Algo que vai ao encontro do estudo realizado por Gorkin et al., pois evidenciamos nos participantes moderadas correlações ($r=0,75$) entre o desempenho funcional e escala funcional. Tal evidência é sustentada por Santos e et al. (38), que encontraram em 101 pacientes classe I a III, não participantes de RCPM, que os piores escores do questionário de Minnesota estavam relacionados com pior desempenho no teste ergoespirométrico.

Nossos dados concordam com a pesquisa realizada por Kostis et al. (39), que avaliando pacientes com IC, constatou que aqueles submetidos a um programa de 12 semanas de exercício físico apresentavam uma relação positiva entre melhora na tolerância ao exercício no teste de esteira e desempenho no teste de 6 minutos ($80.1 \pm 17,8m$) com mudanças positivas de humor, melhora na escala de ansiedade de Hamilton (diminuiu $5,2 \pm 5,4$, $p < 0,05$) e diminuição de depressão (diminuiu $6,6 \pm 10,1$, $p < 0,05$) (40). De acordo Frasure-Smith e Prince (41), o estado de humor e o bem estar psicológico têm sido relacionados ao melhor prognóstico.

Conclusões

Assim concluímos que portadores de IC participantes da RCPM apresentam melhor qualidade de vida e capacidade funcional do que os ingressantes, que ainda não haviam iniciado programa estruturado de RCPM. Ademais, o domínio emocional mostrou-se relacionado com a capacidade funcional, sendo considerada uma importante preditora neste contexto.

Referências

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):188-97. Epub 2012/01/05.
2. Nobre F. [Introduction: Brazilian guidelines on hypertension VI. Brazilian Society of Cardiology, Brazilian Society of Hypertension, Brazilian Society of Nephrology]. *J Bras Nefrol*. 2010;32 Suppl 1:III. Epub 2010/09/01. Apresentacao: Diretrizes Brasileiras de Hipertensao VI. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensao, Sociedade Brasileira de Nefrologia.
3. Seixas-Cambao M, Leite-Moreira AF. Pathophysiology of chronic heart failure. *Rev Port Cardiol*. 2009;28(4):439-71. Epub 2009/07/29.
4. Balakumar P, Jagadeesh G. Multifarious molecular signaling cascades of cardiac hypertrophy: can the muddy waters be cleared? *Pharmacol Res*. 2010;62(5):365-83. Epub 2010/07/21.

5. Green GB. Heart failure and the emergency department: epidemiology, characteristics, and outcomes. *Heart Fail Clin.* 2009;5(1):1-7, v. Epub 2008/11/26.
6. Morgan K, McGee H, Shelley E. Quality of life assessment in heart failure interventions: a 10-year (1996-2005) review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(5):589-607. Epub 2007/10/11.
7. Saccomann IC, Cintra FA, Gallani MC. Health-related quality of life among the elderly with heart failure: a generic measurement. *Sao Paulo Med J.* 2010;128(4):192-6. Epub 2010/12/02.
8. Wielenga RP, Erdman RA, Huisveld IA, Bol E, Dunselman PH, Baselier MR, et al. Effect of exercise training on quality of life in patients with chronic heart failure. *J Psychosom Res.* 1998;45(5):459-64. Epub 1998/12/03.
9. Gary R. Exercise self-efficacy in older women with diastolic heart failure: results of a walking program and education intervention. *J Gerontol Nurs.* 2006;32(7):31-9; quiz 40-1. Epub 2006/07/26.
10. Ades PA, Green NM, Coello CE. Effects of exercise and cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes. *Cardiol Clin.* 2003;21(3):435-48, viii. Epub 2003/11/19.
11. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(4):373-83. Epub 2009/04/03.
12. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2005;111(3):369-76. Epub 2005/01/26.

13. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):854-60. Epub 2003/09/06.
14. Kennedy MD, Haykowsky M, Daub B, Van Lohuizen K, Knapik G, Black B. Effects of a comprehensive cardiac rehabilitation program on quality of life and exercise tolerance in women: A retrospective analysis. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2003;4(1):1. Epub 2003/05/09.
15. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, 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*. 1995;25(6):1239-49. Epub 1995/05/01.
16. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation*. 1996;93(5):940-52. Epub 1996/03/01.
17. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1780-91. Epub 2011/10/15.
18. Alves AJ, Ribeiro F, Goldhammer E, Rivlin Y, Rosenschein U, Viana JL, et al. Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(5):776-85. Epub 2011/10/19.
19. Larson LW, Gerbert DA, Herman LM, Leger MM, McNellis R, O'Donoghue DL, et al. ACC/AHA 2005 guideline update: chronic heart failure in the adult. *JAAPA*. 2006;19(4):53-6. Epub 2006/04/22.

20. ABEP. Associação Brasileira das Empresas de Pesquisa. Critério padrão de classificação econômica Brasil / 2008. São Paulo: ABEP; 2007.
21. Lohman T. Advances in body composition assessment. Champaign, IL: Human Kinetics; 1992.
22. Carvalho VO, Guimaraes GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1):39-44. Epub 2009/10/20.
23. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol.* 1993;71(12):1106-7. Epub 1993/05/01.
24. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA.* 1993;270(14):1702-7. Epub 1993/10/13.
25. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, Febo O, Riccardi PG, Capomolla S, et al. Reproducibility of the six-minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. *Am J Cardiol.* 1998;81(12):1497-500. Epub 1998/06/30.
26. Grant S, McMurray J, Aitchison T, McDonagh T, Christie J, Davie A, et al. The reproducibility of symptoms during a submaximal exercise test in chronic heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45(3):287-90. Epub 1998/03/28.
27. Rubim VS, Drumond Neto C, Romeo JL, Montera MW. [Prognostic value of the Six-Minute Walk Test in heart failure]. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(2):120-5. Epub 2006/02/28. Valor prognostico do teste de caminhada de seis minutos na insuficiencia cardiaca.
28. Erdreich LS, Lee ET. Use of relative operating characteristic analysis in epidemiology. A method for dealing with subjective judgement. *Am J Epidemiol.* 1981;114(5):649-62. Epub 1981/11/01.

29. Schisterman EF, Faraggi D, Reiser B, Trevisan M. Statistical inference for the area under the receiver operating characteristic curve in the presence of random measurement error. *Am J Epidemiol.* 2001;154(2):174-9. Epub 2001/07/12.
30. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(14):1451-9. Epub 2009/04/09.
31. Tai MK, Meininger JC, Frazier LQ. A systematic review of exercise interventions in patients with heart failure. *Biol Res Nurs.* 2008;10(2):156-82. Epub 2008/10/03.
32. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(4):CD003331. Epub 2010/04/16.
33. Conraads VM, Beckers PJ. Exercise training in heart failure: practical guidance. *Heart.* 2010;96(24):2025-31. Epub 2010/11/20.
34. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29(19):2388-442. Epub 2008/09/19.
35. Fujita B, Franz M, Goebel B, Fritzenwanger M, Figulla HR, Kuethe F, et al. Prognostic relevance of heart rate at rest for survival and the quality of life in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(9):701-7. Epub 2012/03/29.
36. Meyer K, Laederach-Hofmann K. Effects of a comprehensive rehabilitation program on quality of life in patients with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2003;18(4):169-76. Epub 2003/11/08.

37. Nogueira ID, Servantes DM, Nogueira PA, Pelcerman A, Salvetti XM, Salles F, et al. Correlation between quality of life and functional capacity in cardiac failure. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(2):238-43. Epub 2010/07/27.
38. Santos JJ, Plewka JE, Brofman PR. Quality of life and clinical indicators in heart failure: a multivariate analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(2):159-66. Epub 2009/10/20.
39. Kostis JB, Rosen RC, Cosgrove NM, Shindler DM, Wilson AC. Nonpharmacologic therapy improves functional and emotional status in congestive heart failure. *Chest.* 1994;106(4):996-1001. Epub 1994/10/01.
40. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-5. Epub 1959/01/01.
41. Frasure-Smith N, Prince R. The ischemic heart disease life stress monitoring program: impact on mortality. *Psychosom Med.* 1985;47(5):431-45. Epub 1985/09/01.