

**ALEXANDRA AMIN LINEBURGER**

**EFEITO DO EXERCÍCIO DE ALTA INTENSIDADE E  
SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA NO PERFIL  
LIPÍDICO E INFLAMATÓRIO DE HOMENS COM  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA:  
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Ciências do Movimento Humano, no Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, da Universidade do Estado de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências do Movimento Humano, na área de atividade física e saúde.

Orientador: Prof. Dr. Magnus Benetti

**FLORIANOPOLIS  
2014**

L754e

Lineburger, Alexandra Amin

Efeito do exercício de alta intensidade e  
suplementação de testosterona no perfil lipídico e  
inflamatório de homens com insuficiência cardíaca :  
um ensaio clínico randomizado / Alexandra Amin  
Lineburger. -- 2014.

p. : il. ; 21 cm

Orientador: Magnus Benetti

Dissertação (mestrado)-Universidade do Estado de  
Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências  
do Movimento Humano, 2014

Bibliografia

1. Insuficiência cardíaca - Pacientes -  
Reabilitação. 2. Exercícios físicos - Aspectos  
fisiológicos. 3. Testosterona. 4. Lipídios -  
Metabolismo. I. Benetti, Magnus. II. Universidade do  
Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação  
em Ciências do Movimento Humano. III. Título.

CDD: 616.129 - 20.ed.

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca do CEFID/UDESC

**ALEXANDRA AMIN LINEBURGER**

**EFEITO DO EXERCÍCIO DE ALTA INTENSIDADE E  
SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA NO PERFIL LIPÍDICO  
E INFLAMATÓRIO DE HOMENS COM INSUFICIÊNCIA  
CARDÍACA:  
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação de mestrado aprovada como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Ciências do Movimento Humano, na área de Atividade Física e Saúde, no Curso de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano da Universidade do Estado de Santa Catarina.

**Banca Examinadora**

Orientador: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Magnus Benetti

Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

Membros

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Tales de Carvalho

Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Lourenço Sampaio de Mara

Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Edson Luiz da Silva

Universidade Federal de Santa Catarina- UFSC

**Florianópolis, 30 de maio de 2014.**



Ao pequeno Gabriel, “o enviado de Deus”, pelo amor incondicional que me leva a percorrer o caminho da vida sempre em busca de crescimento pessoal, profissional e espiritual.



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder serenidade e saúde para conciliar meus compromissos familiares, maternos, profissionais, acadêmicos e domésticos.

A toda a equipe do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício (NCME) e principalmente ao Prof. Dr. Tales de Carvalho pela oportunidade de aprender com sua longínqua experiência, por permitir minha participação nos projetos de reabilitação cardíaca e por idealizar esse tema de pesquisa. Agradeço em especial ao Dr. Lourenço Sampaio de Mara, pelo exemplo profissional, pelo incentivo e suporte em diversos momentos e por me ensinar a ver o lado positivo das coisas sempre!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Magnus Benetti por confiar a mim a realizar esse trabalho e me acolher em seu grupo de pesquisa.

Aos professores do PPGCMH pelos ensinamentos. À Prof Dra Giovana por mostrar a importância de fazer tudo com amor, e ao Prof Dr. Francisco, por acreditar no meu potencial. Sou muito grata também às queridas secretárias do programa: Solange e Mariza pelo auxílio nos assuntos burocráticos com carinho.

Ao prof Dr. Raul Maranhão, do Laboratório de Metabolismo de Lípidos do InCor/USP por apresentar seu método e compartilhar um pouco de seu amplo conhecimento a respeito dos lípidos.

Ao professor Dr. Edson Luiz da Silva, do Laboratório de Lípidos, Antioxidantes e Aterosclerose da UFSC, pelo auxílio em diversas etapas desse trabalho, pela paciência, gentileza e disponibilidade de compartilhar conhecimentos.

Aos voluntários pela assiduidade e aceitação em participar do estudo com alegria.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Santa Catarina –FAPESC, pelo suporte financeiro ao projeto. Ao Laboratório Santa Luzia pelo auxílio nas coletas sanguíneas.

Aos colegas do programa de pós graduação: Rafaela Zulianello e Cícero Augusto pelos desabafos e pela troca de conhecimentos e à Salma Hernandez, pela disponibilidade de me auxiliar nesse trabalho.

À minha família, especialmente meus pais, Zeny de Mesquita Amin Lineburger e Edio Lineburger, por oportunizarem minha educação e me ensinarem valores que levo comigo onde quer que eu esteja. Pelo apoio nas minhas decisões e por me ajudarem a colocá-las em prática, cuidando e zelando pelo meu maior bem, junto com minha irmã. Vocês são os anjos que guiam e clareiam meus caminhos!

Ao Mauro Amorim Filho, por ser sempre um porto seguro, pela parceria incondicional e por apoiar meus projetos profissionais. Ao meu filho Gabriel, por tentar compreender os momentos em que a mamãe não pôde brincar porque precisava estudar no “tatador” (computador), sem cobrar minhas ausências e dentro de sua inocência infantil entender meu deveres.

Todos vocês tem a minha gratidão!

Alexandra Amin Lineburger

## RESUMO

**LINEBURGER, Alexandra Amin. Efeito do exercício de alta intensidade e suplementação de testosterona no perfil lipídico e inflamatório de homens com insuficiência cardíaca: um ensaio clínico randomizado, 2014.** Dissertação (Mestrado em Ciências do Movimento Humano) – Universidade do Estado de Santa Catarina. (Programa de Pós Graduação em Ciências do movimento Humano, Florianópolis, 2014)

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença de acometimento sistêmico, pois além do comprometimento cardíaco causa disfunções cardiorrenais, hemodinâmicas e neurohormonais que contribuem para agravar o catabolismo e a intolerância ao exercício impactando na qualidade de vida. Neste contexto, a alta prevalência de hipotestosteronemia está associada ao aumento de eventos cardiovasculares e mortalidade em homens com IC. A prática regular de exercícios físicos, especialmente o de alta intensidade, e a suplementação de testosterona são opções terapêuticas no manejo da doença, devido à redução de fatores de risco como a dislipidemia e a inflamação de baixo grau. O objetivo do presente estudo foi analisar os efeitos do exercício de alta intensidade e terapia de suplementação de testosterona (TST) no perfil lipídico e inflamatório de homens com IC. O estudo é caracterizado como ensaio clínico controlado randomizado, com 17 homens participantes de um programa de reabilitação cardiopulmonar, portadores de IC classe funcional II e III (NYHA), com frequência de ejeção < 45 % e níveis de testosterona < 400 ng/dl, sendo 8 pacientes submetidos a exercício de alta intensidade (EAI) e 9 pacientes que receberam suplementação hormonal com undecanoato de testosterona (Nebido 1000 mg) e realizaram exercício de alta intensidade

(grupo EAIT). O protocolo de exercícios físicos foi realizado por 12 semanas e a suplementação de testosterona foi aplicada na primeira e na sexta semana. Foi analisado o perfil lipídico (LDL-c, HDL-c, triglicerídeos e colesterol total) e os níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios (TNF- $\alpha$  e PCR) antes e após a intervenção. Os resultados mostraram aumento significativo de 26,7% do nível de HDL-c ( $p=0,04$ ) no grupo EAI. Na comparação entre os dois grupos, houve diferença estatística para as variações dos níveis de triglicerídeos ( $p = 0,03$ ). Tanto o grupo EAI quanto o EAIT apresentaram redução nos níveis plasmáticos de TNF-  $\alpha$ , respectivamente de 47,7% ( $p=0,02$ ) e 43,7% ( $p=0,04$ ) sem diferença estatística entre os grupos. Com base nestes resultados sugere-se que o exercício físico de alta intensidade influenciou positivamente o perfil lipídico e inflamatório, sem efeitos adicionais quando associado à terapia de suplementação de testosterona.

**Palavras-chave:** Reabilitação cardíaca, testosterona, lipoproteínas, citocinas pró-inflamatórias.

## **ABSTRACT**

LINEBURGER, Alexandra Amin. Effect of high intensity exercise and testosterone supplementation on lipid and inflammatory profile in men with heart failure: a randomized clinical trial. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências do Movimento Humano) – Universidade do Estado de Santa Catarina. (Programa de Pós Graduação em Ciências do movimento Humano, Florianópolis, 2014).

Heart failure (HF) is a disease with systemic involvement, because in addition to cardiac involvement it causes cardiorenal, hemodynamic and neurohormonal dysfunctions contributing to aggravate the catabolism and exercise intolerance and impacting on quality of life. In this context, the high prevalence of hypotestosteronemia is associated with increased cardiovascular events and mortality in men with HF. Regular physical exercise, especially high intensity, and testosterone supplementation are therapeutic options in the management of the disease due to the reduction of risk factors such as dyslipidemia and low-grade inflammation. The aim of this study was to analyze the effects of high intensity exercise and testosterone supplementation therapy (TST) on lipid and inflammatory profile of men with HF. The study is characterized as a randomized controlled trial, with 17 men participants of cardiopulmonary rehabilitation program, HF functional class II and III (NYHA) with ejection fraction <45% and testosterone levels <400ng/dl, with 8 patients undergoing high intensity exercise (EAI) and 9 patients who received hormonal supplementation with testosterone undecanoate (Nebido 1000mg) and performed high-intensity exercise (EAIT group). The physical exercise protocol was carried out for 12 weeks and testosterone

supplementation was applied in the first and sixth week. Lipid profile (LDL-c, HDL-c, triglycerides and total cholesterol) and plasma levels of inflammatory mediators (TNF- $\alpha$  and CRP) were analyzed before and after the intervention. The results showed significant increase of 26.7% from the level of HDL-C ( $p = 0.04$ ) in the EAI group. In comparing the two groups, there were statistically significant differences for the variations in the levels of triglycerides ( $p = 0.03$ ). Both the EAI group as EAIT decreased plasma levels of TNF- $\alpha$ , respectively 47.4% ( $p = 0.02$ ) and 43.7% ( $p = 0.04$ ) with no statistically significant difference between groups. Based on these results it is suggested that high intensity exercise positively influence lipid and inflammatory profile without additional effects associated with supplementation of testosterone therapy.

**Key words:** Cardiac rehabilitation, testosterone, lipoproteins, pro-inflammatory cytokines.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURA 1: FLUXOGRAMA DO ESTUDO[1] .....                                                        | 47 |
| FIGURA 2: DESENHO DO ESTUDO .....                                                              | 53 |
| FIGURA 3: VARIAÇÃO DE VALORES DOS MEDIADORES<br>INFLAMATÓRIOS PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO.....       | 57 |
| FIGURA 4: VARIAÇÃO DE VALORES DOS PARÂMETROS DO PERFIL<br>LIPÍDICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO. .... | 58 |



## **LISTA DE TABELAS**

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| TABELA 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASAIS E<br>COMORBIDADES..... | 55 |
| TABELA 2: PERFIL LABORATORIAL PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO .....        | 56 |
| TABELA 3: PERFIL LIPÍDICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO .....            | 58 |



## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

APO: apolipoproteína  
APO A-I: Apolipoproteína A-I  
APO B-100: Apolipoproteína B-100  
CEPT: proteína de transferência de éster de colesterol  
CT: colesterol total  
DAC: doença arterial coronariana.  
ETX: endotoxina  
HAS: Hipertensão arterial sistêmica.  
HDL: Lipoproteína de alta densidade  
HDL-c: Colesterol da lipoproteína de alta densidade  
IAM: infarto agudo do miocárdio  
IC: insuficiência cardíaca  
IDL: lipoproteína de densidade intermediária  
IL-1: interleucina 1  
IL-6: interleucina 6  
IL-10: interleucina 10  
iNOS: óxido nítrico sintetase indutível  
LCAT: enzima lecitina colesterol acetiltansferase  
LDL: Lipoproteína de baixa densidade  
LDL-c: Colesterol da lipoproteína de baixa densidade  
Lp(a): lipoproteína (a)  
NF- $\kappa$ B: fator nuclear kappa B  
NYHA: New York Heart Association  
ON: Óxido nítrico.  
PCR-us: Proteína C reativa ultra-sensível  
PSA: Antígeno prostático específico.  
RC: Reabilitação cardíaca.  
SHBG: Globulina ligadora aos hormônios sexuais.  
SUS: Sistema único de saúde.  
TBio: Testosterona biodisponível.  
TCP: Teste cardiopulmonar.  
TG: triglicerídeos

TL: Testosterona livre

TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral  $\alpha$ .

TRC: transporte reverso do colesterol

TST: terapia de suplementação de testosterona

TT: Testosterona total.

UT: Undecanoato de testosterona.

VLDL: Lipoproteína de densidade muito baixa

VO<sub>2</sub>: Consumo de oxigênio.

# SUMÁRIO

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>                                      | <b>21</b> |
| <b>1.1 PROBLEMA .....</b>                                     | <b>21</b> |
| <b>1.2 JUSTIFICATIVA .....</b>                                | <b>23</b> |
| <b>1.3 OBJETIVOS.....</b>                                     | <b>24</b> |
| 1.3.1 Objetivo Geral .....                                    | 24        |
| 1.3.2 Objetivos Específicos .....                             | 24        |
| <b>1.4 HIPÓTESE .....</b>                                     | <b>24</b> |
| <b>2. REVISÃO BIBLIOGRAFICA.....</b>                          | <b>25</b> |
| <b>2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (IC).....</b>                   | <b>25</b> |
| <b>2.2 FATORES DE RISCO PARA IC.....</b>                      | <b>27</b> |
| 2.2.1 Dislipidemias.....                                      | 27        |
| 2.2.2 Inflamação sistêmica crônica de baixa intensidade ..... | 32        |
| <b>2.3 REABILITAÇÃO CARDÍACA .....</b>                        | <b>34</b> |
| 2.3.1 Efeito do exercício físico no perfil lipídico .....     | 37        |
| 2.3.2 Efeito do exercício físico no eixo inflamatório .....   | 39        |
| <b>2.4 TERAPIA DE SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA NA IC..</b>   | <b>40</b> |
| <b>3 MATERIAIS E MÉTODO.....</b>                              | <b>45</b> |
| <b>3.1 CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA .....</b>                   | <b>45</b> |
| <b>3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....</b>                           | <b>45</b> |

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2.1 Critérios de inclusão .....                                 | 46        |
| 3.2.2 Critérios de exclusão .....                                 | 46        |
| <b>3.3 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS PARA COLETA DE DADOS .....</b>     | <b>48</b> |
| 3.3.1 Avaliação Clínica .....                                     | 48        |
| 3.3.2 Avaliação da Capacidade Cardiorrespiratória .....           | 48        |
| 3.3.3. Avaliação da Função Cardíaca .....                         | 49        |
| 3.3.4 Avaliação Bioquímica .....                                  | 49        |
| 3.3.4.1 Perfil Lipídico .....                                     | 49        |
| 3.3.4.2 Mediadores Inflamatórios .....                            | 50        |
| <b>3.4 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS .....</b>                 | <b>50</b> |
| 3.4.1 Avaliação inicial .....                                     | 51        |
| 3.4.2 Programa de Exercício Físico .....                          | 51        |
| 3.4.3 Terapia de suplementação de testosterona .....              | 52        |
| 3.4.4 Avaliação Final .....                                       | 52        |
| <b>3.5 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DE DADOS .....</b> | <b>53</b> |
| <b>4 RESULTADOS .....</b>                                         | <b>55</b> |
| <b>5 DISCUSSÃO .....</b>                                          | <b>59</b> |
| 5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....                                    | 69        |
| <b>6 CONCLUSÕES .....</b>                                         | <b>71</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                          | <b>73</b> |
| <b>ANEXO – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....</b>       | <b>99</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 PROBLEMA

A Insuficiência Cardíaca (IC) é o estado fisiopatológico em que o coração é incapaz de bombear o sangue dentro das necessidades dos tecidos metabolizantes ou pode fazê-lo apenas sob uma pressão de enchimento elevada (BRAUNWALD, 1999).

Essa síndrome possui diversos fatores etiológicos (Bocchi *et al.*, 2012), sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a doença arterial coronariana (DAC) os principais. A maioria dos estudos limita-se a investigações da IC cuja etiologia é a DAC, devido sua incidência e prevalência elevadas no ocidente, embora em 1/3 dos casos as causas permaneçam desconhecidas (COWIE; WOOD *et al.*, 1999).

Estudos apontam as lipoproteínas como importantes biomarcadores para a estratificação de risco, fator prognóstico e melhor entendimento fisiopatológico da IC (Lainscak *et al.*, 2007; Lainscak; Anker, 2009) e evidenciam sua relação com níveis elevados de mediadores inflamatórios no desenvolvimento da aterosclerose (LIBBY, 2002).

As doenças ateroscleróticas constituem o maior fator para a morbidade e a mortalidade relacionadas às doenças cardiovasculares e estão intimamente relacionadas às dislipidemias, isto é, ao perfil lipoprotéico desfavorável, que se caracteriza por altas concentrações de colesterol total, colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL – c) e de triglicerídeos (TG), como também por baixos níveis de colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL – c) (CAMBRI *et al.*, 2006; GUEDES *et al.*, 2007).

A relação entre níveis reduzidos de testosterona, ou hipotetosteronemia, amplamente descrita em pacientes com IC (Anker *et al.*, 1997; Kontoleon *et al.*, 2003; Moriyama *et al.*, 2000), e perfil lipídico desfavorável (Traish, Abdou; Kypreos, 2009) foi demonstrado por estudos epidemiológicos e ensaios envolvendo

pacientes tratados com este hormônio. Estudos transversais confirmam ainda que o colesterol total e LDL correlaciona-se inversamente com os níveis de testosterona (Simon *et al.*, 1997) e sugerem que o tratamento com testosterona propicia decréscimo no colesterol total e LDL apesar da correlação positiva entre os níveis de HDL com os de testosterona (FAHED, GHOLMIEH; AZAR, 2012).

Consensualmente, a prática de exercícios físicos contribui para a prevenção e o tratamento da IC, especialmente aquela relacionada à aterosclerose, sendo demonstrada a possibilidade inclusive de regressão de aterosclerose por ação exclusiva do exercício físico (HAMBRECHT *et al.*, 2000). A redução do risco cardiovascular por meio do exercício físico se dá, dentre outras razões, por propiciar mudanças significativas do metabolismo lipídico e perfil lipoproteico plasmático (Maryuama *et al.*, 2010; Yu *et al.*, 1999), além de influenciar os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (KASAPIS *et al* 2005).

De acordo com Jolliffe e Rees *et al.* (2001), programa de reabilitação baseado em exercício físico, reduziu significativamente fatores de risco como colesterol, tabagismo, e a mortalidade por causas cardíacas em pacientes com DAC. O treinamento de caráter aeróbio modula positivamente as concentrações de mediadores inflamatórios (Adamopoulos *et al.* 2002) e a concentração plasmática de HDL-c, porém as alterações nos níveis das lipoproteínas variam de acordo com o nível de condicionamento físico, a intensidade, o tipo e o volume do exercício (MARYUAMA *et al.*, 2010; YU *et al.*, 1999; SLENTZ *et al.*, 2007).

Em relação à intensidade, estudos recentes evidenciaram resultados mais efetivos do exercício de alta intensidade comparados com o exercício de moderada ou baixa intensidade em diversos desfechos relacionados a pacientes com IC (WISLOFF *et al.*, 2007; FREYSSIN *et al.*, 2012). Entretanto, a influência desse nível de intensidade no perfil lipídico e inflamatório de pacientes com IC permanece controversa, e os efeitos da associação da terapêutica de

reposição de testosterona e exercício físico de alta intensidade na reabilitação desta população são inexplorados cientificamente.

Portanto, diante da lacuna de pesquisas sobre a influência do exercício e terapia de suplementação de testosterona (TST) no comportamento das lipoproteínas plasmáticas, questionou-se: **quais são os efeitos do exercício físico de alta intensidade associado à suplementação de testosterona no perfil lipídico inflamatório em homens com insuficiência cardíaca?**

## 1.2 JUSTIFICATIVA

Atualmente, a IC é reconhecida como um importante problema de saúde pública, tendo como prevalência estimada de 23 milhões de pessoas no mundo. O aumento na incidência de IC está relacionado aos avanços terapêuticos no tratamento do IAM, da HAS e mesmo da IC, o que ocasiona maior sobrevida e, conseqüentemente, aumento da prevalência e de internações hospitalares por essa síndrome, gerando altos custos para países cuja população idosa é crescente, como no Brasil, onde há cerca de 2 milhões de pacientes com IC, e 240 mil casos diagnosticados por ano (NOGUEIRA *et al.*, 2010).

Dentre as opções terapêuticas não-farmacológicas, a reabilitação cardíaca, com ênfase em exercícios físicos é bem estabelecida, proporcionando significativa redução da morbidade e mortalidade, com relevante impacto econômico e social (PIEPOLI *et al.*, 2004).

A reposição hormonal com testosterona parece ser uma terapia promissora para melhorar a capacidade funcional em pacientes com IC, porém, apesar de não promover eventos cardiovasculares significativos, necessita de ensaios randomizados controlados adequadamente conduzidos para avaliar os benefícios e riscos da testosterona nesta população de alto risco incluindo o perfil lipídico e inflamatório (TOMA *et al.*, 2012)

Diante do grande interesse em identificar terapias capazes de reduzir a ocorrência de eventos cardiovasculares por doenças ateroscleróticas, justifica-se a realização de estudos associando a prescrição de exercícios físicos e a suplementação de testosterona para a melhora dos fatores de risco envolvendo parâmetros lipídicos e inflamatórios em pacientes com insuficiência cardíaca, elucidando, desta forma, seus efeitos para elaboração tanto de intervenções preventivas quanto de planejamento terapêutico.

### 1.3 OBJETIVOS

#### 1.3.1 Objetivo Geral

Analisar os efeitos do exercício físico intervalado de alta intensidade associado à suplementação de testosterona no perfil lipídico de homens com insuficiência cardíaca.

#### 1.3.2 Objetivos Específicos

Avaliar os efeitos do exercício físico intervalado de alta intensidade associado à suplementação de testosterona na

- Concentração sérica de variáveis do perfil lipídico (TG, CT, LDL-c e HDL-c)
- Concentração sérica de mediadores inflamatórios (TNF- $\alpha$  e PCR-us)

### 1.4 HIPÓTESE

Haverá efeitos benéficos adicionais em relação ao perfil lipídico e inflamatório de pacientes portadores de insuficiência cardíaca submetidos à intervenção de exercício físico de alta intensidade associado à suplementação de testosterona, em comparação aqueles que realizaram apenas exercício físico de alta intensidade.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRAFICA

### 2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (IC)

A doença cardiovascular permanece como a principal causa de morte na maioria dos países desenvolvidos, apesar dos avanços tanto na prevenção quanto no tratamento destas patologias. Ao mesmo tempo, as taxas de incidência da doença cardiovascular são muito diferentes entre os sexos, com os homens mais propensos à doença isquêmica cardíaca manifesta do que as mulheres (SCHWARCZ; FRISHMAN, 2010).

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada via final de várias doenças cardíacas (Bocchi *et al*, 2012) e pode ser definida como o estado fisiopatológico em que o coração é incapaz de bombear o sangue dentro das necessidades dos tecidos metabolizantes ou pode fazê-lo apenas sob uma pressão de enchimento elevada (BRAUNWALD, 1999).

Segundo a *American Heart Association* (2005), IC é a síndrome clínica que resulta de qualquer disfunção cardíaca estrutural ou funcional que dificulta a ação do ventrículo em se preencher ou ejetar sangue (SANTOS;BITTENCOURT, 2008).

Essa síndrome possui diversos fatores etiológicos (Bocchi *et al.*, 2012), sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a doença arterial coronariana (DAC) os principais. A maioria dos estudos limita-se a investigações da IC cuja etiologia é a DAC, devido sua incidência e prevalência elevadas no ocidente, embora em 1/3 dos casos as causas permaneçam desconhecidas (COWIE;WOOD *et al.*, 1999).

Trata-se de uma doença de acometimento sistêmico, pois além do comprometimento cardíaco causa disfunções cardiorrenais, hemodinâmicas e neurohormonais que contribuem para agravar o catabolismo e a intolerância ao exercício característicos da doença (MANN, 1999).

Várias alterações semiológicas podem estar presentes na IC, sendo os principais sintomas a dispnéia, especialmente aos esforços e acompanhada de edema periférico ou congestão pulmonar (Santos; Bittencourt, 2008), além de fraqueza muscular, fadiga precoce e intolerância aos exercícios que acarretam redução da capacidade funcional e baixa qualidade de vida (VENTURA-CLAPIER *et al.*, 2002).

Os sinais e sintomas, além da capacidade funcional, são parâmetros para classificar a severidade da IC e avaliar a resposta terapêutica. A classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) é um instrumento de classificação com validade e confiabilidade estabelecidas que permite estratificar o grau de limitação imposto pela doença às atividades cotidianas. Assim sendo, com base na classificação da NYHA, a IC pode ser classificada em: I – ausência de sintomas durante atividades cotidianas, com limitação para esforços semelhantes à espera em indivíduos saudáveis; classe II – sintomas desencadeados por atividades cotidianas; III – sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas; IV – sintomas em repouso (BOCCHI *et al.*, 2012).

O tratamento da IC exige otimização da terapia farmacológica e não farmacológica, sendo que este último deve incluir programa estruturado de exercício físico, o que proporciona significativa redução da morbidade e mortalidade, com relevante impacto econômico e social (PIEPOLI *et al.*, 2004).

## 2.2 FATORES DE RISCO PARA IC

### 2.2.1 Dislipidemias

#### 2.2.1.1 Estrutura e função das Lipoproteínas

Os lipídeos, como os ácidos graxos livres, triglicerídeos e o colesterol são substâncias geralmente hidrofóbicas e seu transporte no meio aquoso plasmático para os órgãos onde serão metabolizados é realizado pelas lipoproteínas plasmáticas (CHAMPE, 2006; THOMPSON, 2004).

As lipoproteínas são partículas esféricas constituídas por um núcleo de lipídeos neutros, apolares (ésteres de colesterol e triglicérides), envolvidos por uma monocamada polar de fosfolipídeos, colesterol livre e apolipoproteínas (apos), sendo as mais comuns classificadas como apo A (apo A-1, apo A-2 e apo A-4), apo B (apo B100 e apo B48), apo C (apo C-1, apo C-2 e apo C-3) e apo E. As apos variam quanto ao tamanho e composição química e desempenham quatro papéis principais: agregam e secretam as lipoproteínas, proporcionam integridade estrutural à lipoproteína, agem como co-ativadores de enzimas; ligam-se ou se ancoram aos receptores de proteínas específicas para a captação celular (LAS CASAS *et al.*, 2007).

As lipoproteínas diferem entre si conforme sua composição, tamanho e densidade (CHAMPE, 2006). Existem quatro grandes classes de lipoproteínas separadas em dois grupos: (I) as ricas em TG, maiores e menos densas, representadas pelos quilomícrons, e pelas VLDL (lipoproteínas de densidade muito baixa ou *very low density lipoprotein*); (II) as ricas em colesterol, que incluem as LDL (lipoproteína de densidade baixa ou *low density lipoprotein*) e HDL (lipoproteína de densidade alta ou *high density lipoprotein*); (III) existe ainda uma classe de lipoproteínas de densidade intermediária, a IDL (*intermediary density lipoprotein*) e (IV) a lipoproteína (a) - Lp(a), que resulta da

ligação covalente de uma partícula de LDL à apo-A, cuja função fisiológica apesar de não ser conhecida, tem sido associada à formação e progressão da placa aterosclerótica (SPOSITO *et al.*, 2007).

Os quilomicrons são as lipoproteínas de origem intestinal responsáveis pelo transporte dos lípidos absorvidos pelo intestino provenientes da dieta e da circulação entero-hepática (Maranhão, 2002). As lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) são sintetizadas no fígado na presença da apo B-100, sendo 60% da sua composição de TG e o restante de fosfolípidios (FL) e colesterol. Sua função é exportar os TG e colesterol endógenos para o músculo e o tecido adiposo (SCARTEZINE *et al.*, 2003). Pela ação da lipase lipoproteica, as VLDL são deslipidadas em lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e posteriormente em lipoproteína de baixa densidade (LDL), contendo relativamente poucos triglicerídeos, mas uma porcentagem grande de colesterol, que está associada às alterações nas paredes internas das artérias (SPOSITO *et al.*, 2007).

A apolipoproteína B (ApoB), é o principal componente de superfície necessário para a ligação do receptor de LDL-c no tecido periférico, o que está fortemente associada a um risco aumentado para DAC (THOMPSON, 2004).

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) têm sua estrutura constituída por 70%-80% de Apo A-I, além de componentes superficiais das lipoproteínas ricas em triglicerídeos. (PITANGA, 2001; SANTOS FILHO; MARANHÃO, 1999). Este complexo fosfolípideo-apolipoproteína, denominado de HDL-nascente capta colesterol livre pela ligação a um receptor das células periféricas conhecido como ABCA-1 (*ATP Binding Cassette A-1*) no hepatócito. A enzima lecitina colesterol acetiltransferase (LCAT) age na transformação da HDL-nascente em HDL<sub>3</sub>, partícula esférica, e também promove a conversão do colesterol livre em ésteres de colesterol, facilitando a sua migração para o núcleo das HDL<sub>3</sub> que, progressivamente,

aumentam de tamanho, transformando-se em HDL<sub>2</sub> (LEWIS; RADER, 2005).

Os ésteres de colesterol podem ser transferidos para outras lipoproteínas que contenham apo B, pela ação da proteína de transferência de éster de colesterol (*Cholesteryl Ester Transfer Protein* CETP). O éster de colesterol é trocado por triglicerídeos (TG) contidos nas lipoproteínas ricas em TG (quilomícrons, VLDL e remanescentes), reduzindo o conteúdo de colesterol das HDL. As HDL<sub>2</sub>, ricas em TG, são metabolizadas pela lipoproteína lípase hepática, favorecendo a remoção seletiva do colesterol esterificado de seu núcleo por receptores *scavenger* classe B, tipo I -SR-BI (CASELA FILHO *et al.*, 2011). Após a hidrólise dos TG, os componentes remanescentes das HDL, principalmente após, retornam ao interstício reiniciando o ciclo de retirada de colesterol da periferia ao fígado para ser eliminado na bile, processo denominado de transporte reverso do colesterol - TRC (LEWIS;RADER,2005, PITANGA, 2001; SANTOS FILHO; MARANHÃO, 1999).

Além do TRC, estudos recentes revelaram importantes efeitos pleiotrópicos da HDL que incluem propriedades antiinflamatórias, antioxidativas, antiagregantes, anticoagulantes e pró-fibrinolíticas (RADER, 2002).

### 2.2.1.2 Aspectos gerais das dislipidemias

O perfil lipídico é definido pelas determinações bioquímicas do CT, HDL-c, TG e LDL-c após jejum de 12 a 14 horas. O LDL-c pode ser calculado pela equação de Friedewald ( $LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$ ), onde TG/5 representa o colesterol ligado à VLDL ou VLDL-colesterol (VLDL-c), ou diretamente mensurado no plasma (SPÓSITO *et al.*, 2007).

A dislipidemia caracteriza-se pela alteração metabólica em qualquer fase do metabolismo lipídico, repercutindo nos níveis séricos das lipoproteínas plasmáticas e sua ocorrência é apontada

como o principal fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC), uma das principais causas de IC (NOGUEIRA *et al.*, 2010, SPOSITO *et al.*, 2007).

As dislipidemias podem ter origem genética ou ser consequência de outras doenças. Comumente, as alterações lipídicas ocorrem no aumento dos níveis de LDL-c, VLDL, TG e CT e reduções nas concentrações de HDL-c (Cambri *et al.*, 2006) de forma isolada ou combinada. Mudanças qualitativas, tais como a formação de partículas menores e mais densas de LDL em função do aumento dos níveis de TG, também podem ocorrer (SANTOS, 2001).

Conforme as alterações nos níveis séricos de lipídeos, a dislipidemia pode ser classificada em: hipercolesterolemia isolada (elevação isolada do LDL-c  $\geq 160$  mg/dL), hipertrigliceridemia isolada (quando os níveis de triglicerídeos estão  $\geq 150$  mg/dL), hiperlipidemia mista (com LDL-c  $\geq 160$  mg/dL TG  $\geq 150$  mg/dL) e HDL-c baixo (homens  $<40$  mg/dL e mulheres  $<50$  mg/dL) isolada ou em associação com aumento de LDL-c ou de TG) (SPOSITO *et al.*, 2007).

A concentração plasmática elevada da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) tem relação direta com o desenvolvimento da DAC, e a baixa concentração plasmática da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) tem sido apontada como um dos mais fortes fatores de risco independentes para a doença aterosclerótica coronariana. Novas evidências indicam que aumentos modestos nos triglicerídeos, aumentam o risco de eventos coronarianos e a progressão da doença arterial coronariana, como também a formação de novas lesões ateroscleróticas (SMITH *et al.*, 2004).

Quando a concentração de LDL está aumentada sua penetração no endotélio vascular encontra-se facilitada. A LDL é capaz de passar pela parede endotelial, penetrar na parede da artéria e sofrer oxidação na camada íntima desta. Como consequência temos a formação de placas de ateroma e o

desenvolvimento da DAC (RIFAI;WARNICK *et al.*, 1997). Em geral, 1% de diminuição nos níveis de LDL está associado a uma redução de 2-3% no risco de desenvolvimento de doenças cardíacas (Leon; Sanchez, 2001) e o aumento em cada 1 mg/dl do HDL-c reduz em aproximadamente 2% a 3% o risco para doenças coronarianas (Nambi; Ballantyne, 2005) diminuindo o risco de novos eventos em 15% (RUBINS *et al.*, 1999).

Os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL- C) são fortemente, inversamente e independentemente associados com doença arterial coronariana (DAC). Os distúrbios relacionados a baixos níveis séricos de HDL podem ocorrer em qualquer etapa do metabolismo dessa lipoproteína, incluindo alterações em receptores, enzimas e transportadores. Algumas medicações podem regular esses distúrbios seja potencializando o transporte reverso do colesterol ou acionando os demais efeitos pleiotrópicos advindos do aumento dos níveis séricos do HDL-C. Entretanto, fatores hereditários e ligados ao gênero, como também a dieta, obesidade e exercícios influenciam os níveis séricos de HDL-C (INEU *et al.*, 2006).

O Controle das dislipidemias deve ser realizado no intuito de evitar o aumento da incidência de IC (BOCCHI *et al.*, 2012). Porém, grandes estudos tem consistentemente demonstrado que a estratégia terapêutica para prevenir a aterosclerose centrada na redução plasmática agressiva das lipoproteínas aterogênicas resultou em uma redução somente de 30 a 40% do risco relativo dos principais eventos cardiovasculares (CASELLA – FILHO *et al.*, 2011).

Apesar dos níveis elevados de colesterol estarem associados ao aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular da população em geral, em pacientes com IC, parece indicar um melhor prognóstico da doença (RAUCHHAUS *et al.*, 2003). Urbano *et al.* (2012) não encontraram associação entre o risco de morte e os níveis de triglicerídeos, LDL e HDL, porém, os altos

níveis de colesterol total foram correlacionados significativamente com melhor sobrevida no acompanhamento de pacientes com IC.

### **2.2.2 Inflamação sistêmica crônica de baixa intensidade**

Nas últimas décadas, ensaios têm comprovado a existência de um eixo inflamatório, conhecido com “hipótese das citocinas”, que visa auxiliar a compreensão do surgimento e evolução da insuficiência cardíaca, além das alterações mecânicas e neuro-hormonais da síndrome (MOREIRA, VIEIRA; GOTTSCHALL, 2010).

Dessa forma, o aumento na expressão gênica e na produção de citocinas pró-inflamatórias, além de outros marcadores inflamatórios plasmáticos, músculo- esqueléticos e cardíacos culminam na ativação inflamatória local e sistêmica envolvidas nas alterações deteriorativas que acompanham a progressão da insuficiência cardíaca (LARSEN *et al.*, 2002). Além disso, parecem atuar diretamente no aparecimento das manifestações periféricas da síndrome da IC, demonstrando relação com a diminuição da massa muscular e alterações funcionais (GIELEN *et al.*, 2005). Alterações nos níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias apresentam correlação com vários marcadores de disfunções características da IC, conferindo-as importante papel como fatores prognósticos e de severidade da doença (ANKER; VON HAEHLING, 2004, SMART; STEELE, 2011).

O baixo débito cardíaco, característico da IC, causa perfusão reduzida dos músculos esqueléticos que, cronicamente resulta em hipóxia tecidual e consequente aumento de radicais livres estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias (GIELEN *et al.*, 2005).

Dentre as principais citocinas implicadas na ativação inflamatória da insuficiência cardíaca, Candia *et al.* (2007) destacam o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1

(IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator nuclear- $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), proteína C reativa (PCR).

O TNF- $\alpha$  é produzido principalmente nos macrófagos ativados, porém outras fontes como fibroblastos, neutrófilos, células endoteliais, músculo liso vascular e o cardiomiócito ocorrem sob estímulo de hipóxia, estresse mecânico e presença de endotoxina (ETX) derivada de bactérias intestinais em pacientes com IC (Mann, 2002). Suas ações biológicas são mediadas por dois tipos de receptores: TNF-R1 e TNF- R2, sendo que através do primeiro ocorrem importantes estímulos diretos sobre a proliferação fibroblástica, síntese de prostaglandinas E2 e superóxido-dismutase, entre outros (TORRE-AMIONE *et al.*, 2005).

A IL-1 tem efeito pró-inflamatório por meio da síntese de prostaglandinas, enquanto a IL-6 promove proliferação e maturação de linfócitos, hipertrofia de cardiomiócitos e estímulo da síntese de caspases e mediadores hepáticos de resposta aguda, como a PCR (ADAMOPOULOS *et al.*, 2001).

Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 promovem uma cascata de eventos que consiste na expressão da enzima óxido nítrico sintetase indutível (iNOS), relacionada à apoptose do músculo esquelético e perda de massa muscular (Larsen *et al.*, 2002; Anker ;Von Haehling, 2004), justificando a perda de área seccional transversa e a força muscular periférica dos pacientes com IC (NIEBAUER, 2000). Também estão relacionados à classificação da NYHA e a outros parâmetros da intolerância ao exercício na IC (GIELEN *et al.*, 2003).

O NF- $\kappa\beta$  é um fator que regula diversas substâncias pró-inflamatórias, dentre elas a TNF, em resposta a estímulos, como hipóxia, espécies reativas de O<sub>2</sub>, ETX bacteriana (Anker *et al.*, 1997) e citocinas (MANN, 2002). Sua ativação está aumentada em pacientes com IC e se correlaciona à severidade da doença

revelada pela classificação da NYHA, ao baixo  $\text{VO}_2$  pico e à presença de edema periférico (JANKOWSKA *et al.*, 2004).

A proteína C-reativa é uma das proteínas de fase aguda cujos níveis se apresentam aumentados durante inflamações sistêmicas, infecções ou lesão tecidual. A PCR é utilizada no meio clínico para monitorar doenças cardiovasculares, já que é considerada um marcador sistêmico de inflamação (CASAS *et al* 2008). Sua síntese é hepática e regulada por citocinas pró inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  (CASAS *et al* 2008; GABAY e KUSHNER, 1999). Sua meia vida plasmática é de 19 horas em humanos e sua concentração sérica em indivíduos saudáveis situa-se abaixo de 1,0 mg/L (CASAS *et al* 2008). Candia *et al* (2007) analisaram o valor prognóstico da dosagem sérica de PCR em 119 pacientes com IC descompensada, classe funcional III e IV (NYHA). Após 1 ano de seguimento, o melhor ponto de corte para a PCR foi de 3 mg/dl. Assim,  $\text{PCR} \geq$  a este valor sugere maior risco ao paciente com IC, cuja mortalidade após 12 meses alcançou 49%.

### 2.3 REABILITAÇÃO CARDÍACA

A reabilitação cardíaca é definida pela Organização Mundial de Saúde como o somatório de atividades necessárias para fornecer aos cardiopatas melhores condições física, mental e social de forma que eles consigam, pelo seu próprio esforço, retomar o seu lugar na vida da comunidade e levar uma vida ativa e produtiva (WHO, 1964).

Kubilius *et al* (2012) propuseram um programa de reabilitação cardíaca incluindo intervenções para cessação do tabagismo, perda de peso, reeducação dietética e exercício físico e avaliaram o impacto deste na manifestação de fatores de risco em pacientes com IC. Após 6 meses, houve redução significativa da pressão sanguínea, colesterol total, LDL-c, TG, glicemia, IMC e

todos os 70 pacientes que aderiram à reabilitação cessaram o fumo e mudaram seus hábitos alimentares.

Associada ao tratamento farmacológico otimizado, a reabilitação cardíaca baseada em programas de exercícios físicos ativos e regulares é apontada como estratégia segura e efetiva na prevenção e tratamento da IC (Jessup *et al.*, 2006; Selig *et al.*, 2010), especialmente aquela relacionada à aterosclerose (JESSUP *et al.*, 2006).

Os exercícios físicos têm sido recomendados para melhorar a condição clínica e a capacidade funcional de pacientes estáveis em classe funcional (NYHA) II – III, sendo considerado custo efetivo (JESSUP *et al.*, 2006). Sua prática regular e contínua é apontado como estratégia para combater a alta morbidade e mortalidade (Bochi *et al.*, 2012; Davies; Moxham *et al.*, 2010; Selig *et al.*, 2010), melhorando a capacidade funcional, a força muscular e a qualidade de vida (BECKERS *et al.*, 2008; MCKELVIE *et al.*, 2002).

A metanálise ExTraMACH incluiu nove estudos, totalizando 801 pacientes, sendo 395 do grupo exercício e 406 controles. Durante o seguimento houve 88 óbitos dos quais 22% atingiram o grupo exercício e 26% o grupo controle. Os resultados indicaram que o exercício físico reduz significativamente a mortalidade por qualquer causa e as internações hospitalares (PIEPOLI *et al.*, 2004).

Diversos estudos evidenciam melhora dos sintomas, como a persistente intolerância ao esforço físico em pacientes com IC crônica tratada farmacologicamente (Belardinelli *et al.*, 1992; Belardinelli *et al.*, 1996; Bochi *et al.*, 2012; Coats *et al.*, 1992; Piepoli *et al.*, 2004; Taylor *et al.*, 2012) e a qualidade de vida de pacientes portadores de IC inseridos em programa de exercícios supervisionados (Belardinelli *et al.*, 1996; Piepoli *et al.*, 2004; Selig *et al.*, 2010; Taylor *et al.*, 2012), pela capacidade de reverter parcialmente algumas má-adaptações cardíaca e músculo-esqueléticas evidentes na IC.

Nunes e Dall'ago (2008) relataram que os benefícios dos programas de reabilitação cardíaca em pacientes com síndrome clínica de IC estão amplamente documentados na literatura, e demonstraram, principalmente, a melhora da capacidade para o exercício físico e para as atividades de vida diária, da qualidade de vida, do consumo de oxigênio, da mortalidade, da função ventricular esquerda, do estado pró-inflamatório e do estresse oxidativo.

Jolliffe e Rees *et al.*, (2001) verificaram que o programa de reabilitação baseada em exercício físico reduziu fatores de risco como colesterol elevado, tabagismo, e significativamente a mortalidade por causas cardíacas em pacientes com DAC.

A intensidade do exercício físico para a reabilitação de pacientes com IC não é consensualmente definida. Estudos sugerem que o exercício de alta intensidade tem sido mais eficaz, quando comparado ao de moderada intensidade, promovendo benefício na recuperação da função contrátil do ventrículo esquerdo, aumento da capacidade cardiorrespiratória, correção da disfunção endotelial e na melhora da qualidade de vida em pacientes com IC (FREYSSIN *et al.*, 2012; WISLOFF *et al.*, 2007). Recentemente, Koufaki *et al* (2014) verificaram que o treinamento intervalado de baixo volume e alta intensidade é uma modalidade viável e bem tolerada em ambientes de reabilitação cardíaca, porém não é mais eficaz do que o treinamento por meio de exercício aeróbico contínuo.

Meyer *et al* (2012) compararam as respostas cardiopulmonares agudas de quatro diferentes protocolos de exercícios aeróbicos intervalados de alta intensidade (Hiie) para homens com insuficiência cardíaca estável, sendo todos os protocolos (A, B, C e D) com intensidade fixado em 100% da potência de pico (PPO), porém para A e B o intervalo de duração foi de 30 segundos e para C e D de 90 segundos e a recuperação em A e C foi passiva enquanto em B e D foi ativa (50% de PPO). Apesar de todos os protocolos terem se mostrado seguros, a

tolerância ao exercício foi superior durante protocolo, o que levou os autores a concluir que dentre os quatro protocolos Hiie testados, aquele com intervalos curtos e recuperação passiva (A) parecia ser superior.

### **2.3.1 Efeito do exercício físico no perfil lipídico**

A prática de exercícios físicos aeróbios é recomendada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia como medida auxiliar para o controle das dislipidemias e tratamento da doença arterial coronária, inclusive para pacientes que tenham sofrido eventos cardiovasculares (SPOSITO *et al.*, 2007).

A redução do risco cardiovascular por meio do exercício físico pode ser atribuída, dentre outras razões, por propiciar mudanças significativas do metabolismo lipídico e perfil lipoproteico plasmático (MARYUAMA *et al.*, 2010; YU *et al.*, 1999). A prática de exercícios físicos aeróbios promove redução dos níveis plasmáticos de TG, aumento dos níveis de HDL-c, porém sem alterações significativas nas concentrações de LDL-c (SPOSITO *et al.*, 2007).

Diante de evidências da influência do exercício no perfil lipoproteico, pouco se sabe sobre quanto tempo esses benefícios persistem diante do destreinamento, ou como a duração desses efeitos é afetada pela intensidade ou volume de treinamento físico (SLENTZ *et al.*, 2007).

Conforme estudo realizado por Kodama *et al.* (2007), exercício aeróbio praticado regularmente promove o aumento modesto dos níveis de HDL-c, sendo necessário um volume mínimo de exercício para que esta alteração seja significativa. Adicionalmente, a duração da atividade por sessão realizada constitui-se o elemento mais importante na prescrição do exercício.

Estudo comparando as modulações dos níveis plasmáticos do HDL-c pelo treinamento aeróbio de alta e baixa intensidade,

concluiu que há maior efetividade no aumento dos níveis plasmáticos de HDL-c no caso de intensidades mais elevadas de exercício, levando em consideração o gasto calórico promovido pela realização de atividade aeróbia em uma faixa maior de frequência cardíaca e consumo de oxigênio ( $\text{VO}_2$ ) máximo mais elevado (MARYUAMA *et al.*, 2010).

Slentz *et al.* (2007) compararam indivíduos inicialmente sedentários, com sobrepeso, em quatro grupos, sendo (a) um praticante de exercícios aeróbios de alto volume e intensidade, outro (b) de baixo volume, porém de alta intensidade e o último (c) de baixo volume e moderada intensidade, além do grupo controle (d). Os indivíduos que permaneceram inativos (grupo d) demonstraram significativo aumento dos níveis de LDL pequena densa e LDL-c. No grupo c, não foram evidenciadas essas alterações e, adicionalmente, o exercício moderado a intenso resultou numa redução sustentada das VLDL por 15 dias após destreinamento. Indivíduos submetidos ao exercício de alta intensidade obtiveram significativa melhora quantitativa e qualitativa dos níveis de HDL-c, a qual se manteve por 15 dias após o término da rotina de exercícios. Concluiu-se que exercício intenso tem efeito benéfico superior em relação ao exercício moderado no metabolismo do HDL-c.

Yu *et al.* (1999) ressaltam que o exercício não apenas induz a mudanças agudas das concentrações de lipoproteínas entre seus subtipos, mas também afeta favoravelmente o risco de DAC, independentemente das concentrações totais de lipoproteínas séricas.

Além do efeito nos níveis plasmáticos, a melhora das propriedades funcionais da HDL em pacientes com síndrome metabólica submetidos ao treinamento físico aeróbio foi demonstrado por Casella - Filho *et al.* (2011). Os autores propuseram um protocolo de treinamento físico de moderada intensidade em bicicleta ergométrica por 3 meses, e verificaram decréscimo dos níveis plasmáticos de TG, sem repercussão nos

níveis de HDL-c, apesar do aumento da capacidade antioxidante das subfrações da HDL e da atividade da paraxonase-1.

Vaisberg *et al.* (2012) demonstraram que maratonistas apresentaram concentrações plasmáticas de HDL-c maiores que indivíduos sedentários, apesar dos níveis de LDL e triacilgliceróis serem semelhantes em ambos os grupos. Verificaram ainda que a transferência de colesterol não esterificado, fosfolipídeos e triacilglicerol foi mais alta nos maratonistas enquanto a transferência de colesterol esterificado foi semelhante nos maratonistas e nos sedentários.

### **2.3.2 Efeito do exercício físico no eixo inflamatório**

O exercício físico desempenha reconhecido papel na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares, tendo como um de seus mecanismos a redução da inflamação (KASAPIS *et al* 2005). Esse efeito antiinflamatório é mais evidente em quadros patológicos caracterizados pela inflamação sistêmica crônica de baixa intensidade, nos quais os níveis de citocinas pró-inflamatórias e PCR apresentam aumento sistêmico de duas a três vezes, como na IC (FISCHER *et al.*, 2007).

O exercício físico tem sido reportado como estratégia eficiente para atenuar a estimulação neurohormonal, a produção de citocinas pró-inflamatórias e peptídeo natriurético (NIEBAUER *et al.*, 2005; SMART E STEELE, 2011).

O efeito crônico do exercício físico também parece diminuir os níveis de PCR (Kasapis *et al* 2005), um marcador sistêmico de inflamação, utilizado para monitorar doenças cardiovasculares (CASAS *et al.*, 2008).

Neste sentido, um estudo de revisão sobre atividade física e este marcador inflamatório, indicou que indivíduos mais treinados apresentam níveis mais baixos de PCR em comparação com indivíduos menos treinados, enquanto indivíduos com níveis mais elevados de PCR que participaram de estudos prospectivos

de treinamento físico apresentaram redução nas concentrações séricas de PCR após o período de treinamento (KASAPIS *et al.*, 2005).

Em pacientes com IC, os efeitos do treinamento físico sob as citocinas pro-inflamatórias permanecem controversos. Entretanto, Adamopoulos *et al.* (2002) observaram redução dos níveis das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-6 e de seus receptores após um protocolo de exercício físico de 12 semanas. Gielen *et al.* (2003) relataram redução dos níveis de TNF- $\alpha$  muscular após o exercício, sem detectar alterações das concentrações plasmáticas desta citocina. Estes autores sugerem que a modulação dos mediadores inflamatórios local preceda o efeito antiinflamatório sistêmico na IC.

## 2.4 TERAPIA DE SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA NA IC

A testosterona é um hormônio anabólico com diversos efeitos benéficos à saúde masculina (TRAISH *et al.*, 2009). Sua influência na doença cardiovascular é uma questão discutida recentemente (PAYER; BANÁROVÁ, 2010).

A testosterona tem efeitos benéficos sobre diversos fatores de risco cardiovascular, que incluem o colesterol, a disfunção endotelial e a inflamação: os principais mediadores da aterosclerose (KELLY; JONES, 2013). É um hormônio que modula a reatividade vascular o que gera impacto sobre a função endotelial, a produção de citocinas pró-inflamatórias e perfil lipídico (Payer; Banárová, 2010) e atua como um dos principais determinantes do metabolismo da gordura e da composição corporal, uma vez que inibe a absorção de triglicérides e aumenta a mobilização de lipídios da gordura visceral, fator associado ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, doença arterial coronariana, hipertensão, e diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia aterogênica (BHASIN *et al.*, 2007).

O hipogonadismo é uma condição comum especialmente entre homens idosos, que geralmente cursa sem diagnóstico e tratamento adequados. Pode ser associada a diversos sinais e sintoma que afetam a saúde e a qualidade de vida masculina, incluindo sentimentos de pouca energia e fadiga, decréscimo do desejo e performance sexual, redução da massa e da força muscular e da densidade mineral óssea, aumento da gordura corporal, principalmente na região abdominal (Miner, Canty; Shabsigh, 2008), obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e mortalidade em homens idosos (PAYER; BANÁROVÁ, 2010).

Estudos epidemiológicos têm mostrado uma alta prevalência de hipotestosteronemia em homens com doença cardiovascular e associam baixos níveis séricos de testosterona com aumento de eventos cardiovasculares e mortalidade (KELLY; JONES, 2013).

De acordo com Traish *et al.* (2009), a deficiência androgênica é um fator que contribui tanto para o início quanto para a progressão da doença cardiovascular. Além disto, nos homens, os níveis de testosterona estão inversamente associados ao grau de aterosclerose carotídea e aórtica (KAPOOR; JONES, 2008).

Baixos níveis de testosterona, atribuídos ao hipogonadismo ou à privação da terapia com andrógenos, produzem efeitos adversos à saúde cardiovascular com implicações na função endotelial, hipertensão, resposta inflamatória e principalmente no perfil lipídico. A deficiência androgênica é associada a níveis aumentados de colesterol total, LDL, fatores pró-inflamatórios e maior espessura da parede arterial que contribui para a disfunção endotelial.

Os níveis baixos de testosterona circulantes também foram diretamente relacionados com a diminuição do pico de consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) e com pico de pulso de oxigênio, e ainda foi o único preditor da magnitude da deterioração do pico do  $VO_2$  e da

capacidade de exercitar-se (JANKOWSKA; FILIPPATOS *et al.*, 2009).

Neste contexto, a reposição hormonal em homens é uma estratégia para normalização dos níveis de testosterona após o diagnóstico de hipogonadismo (Potenza; Shimshi, 2008). Porém, o papel da testosterona na saúde cardiovascular masculina não é completamente compreendido e são necessários estudos adicionais para explicar o seu efeito na aterosclerose e suas complicações (SCHWARCZ; FRISHMAN, 2010). Deve ser enfatizado ainda, que a terapia de reposição androgênica necessita de monitoramento médico cuidadoso para as doenças da próstata (TRAISH *et al.*, 2009).

A utilização de esteróides anabolizantes andrógenos (EAA) é aprovada pela Food and Drugs Administration (FDA) com fins terapêuticos, sob rigorosa supervisão médica e têm sido administrados no tratamento das deficiências androgênicas como o hipogonadismo (BHASIN *et al.* 1997). Recomenda-se avaliar os níveis de testosterona quando um homem adulto com idade de 40 a 50 anos exibe sinais de hipogonadismo. É necessário a realização de exames médicos para estabelecer parâmetros basais e discutir a possibilidade de TRT com os pacientes sintomáticos, avaliando a resposta do paciente e os efeitos da suplementação a cada três ou seis meses com possíveis ajustes (MINER, CANTY; SHABSIGH, 2008).

O uso terapêutico de testosterona continua a ser assunto muito debatido por uma série de razões, incluindo o suposto risco de câncer de próstata (MEIRELLES; HOHL, 2009; TRAISH *et al.*, 2009). Entretanto, a relação entre reposição hormonal de testosterona e o câncer de próstata não obteve amparo científico em diversos estudos (MINER, CANTY; SHABSIGH, 2008; MORGENTALER, 2006). Além disto, Severi *et al* (2006) demonstraram que altos níveis de testosterona estão associados com risco reduzido de câncer de próstata agressivo.

A testosterona injetável surgiu no mercado em 1954, porém, apenas recentemente trabalhos científicos bem delineados e com metodologia confiável demonstraram que a deficiência de testosterona não só influencia reconhecidamente a libido, mas também apresenta relação com problemas de saúde como a síndrome metabólica, com consequências cardiovasculares. Ademais, a recuperação de níveis fisiológicos de testosterona possibilita a melhora dos sintomas anginosos e aqueles associados à insuficiência cardíaca (MEIRELLES; HOHL, 2009).

Os primeiros estudos de intervenção de curto prazo têm demonstrado que a terapia de reposição de testosterona tem efeito benéfico sobre a obesidade visceral, a sensibilidade à insulina, o controle glicêmico e o perfil lipídico em homens diabéticos com hipogonadismo diagnosticado devido ao seu importante papel regulador do metabolismo de lipoproteínas (TAN *et al*, 1998). O efeito da terapia de testosterona masculina na aterogênese é desconhecido, no entanto, estudos em modelos animais mostraram que a testosterona é ateroprotetora e pode melhorar o grau de aterosclerose, uma vez que é vasodilatador arterial e melhorou a isquemia do miocárdio em homens com doença da artéria coronária. (POTENZA; SHIMSHI, 2008).

A suplementação de testosterona restaura a vasoreatividade arterial, reduz as citocinas pró-inflamatórias, os níveis de colesterol total e triglicérides e melhora a função endotelial, porém pode reduzir os níveis de HDL-c (PAYER; BANÁROVÁ, 2010; TRAISH *et al.*, 2009).

Também foram demonstradas propriedades imunomodulatórias e supressão da expressão das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , interleucina-1 beta, e interleucina-6 que mediam o desenvolvimento e as complicações associadas à aterogênese em casos de níveis elevados de colesterol total e potencializa a expressão da citocina antiinflamatória interleucina-10 beneficiando o tratamento de homens hipogonádicos (MALKIN *et al.*, 2004).

Page *et al.* (2005) estudaram os efeitos da testosterona exógena em 70 idosos com baixos níveis de testosterona (< 350 ng/dl) e verificaram, após 36 meses, melhora significativa do desempenho funcional, aumento da força de preensão manual, aumento da massa corporal magra, diminuição da gordura corporal, e redução significativa dos níveis de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade e leptina, sem afetar a lipoproteína de alta densidade, a adiponectina ou os níveis de insulina em jejum.

Em pacientes com IC moderada à grave, a suplementação de testosterona melhora a capacidade de exercício e os índices metabólicos, se mostrando uma terapia promissora (TOMA *et al.*, 2012).

Stout *et al.* (2012) investigaram os efeitos da suplementação de testosterona durante a reabilitação por exercício físico em pacientes com IC e níveis de testosterona abaixo de 420 ng/dl. Após 12 semanas, foi verificado aumento significativo do VO<sub>2</sub>, melhora dos sintomas depressivos, sem alterações significativas das dimensões e funções cardíacas e dos níveis dos marcadores inflamatórios TNF- $\alpha$  e interleucinas e do BNP.

### 3 MATERIAIS E MÉTODO

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA

O estudo caracteriza-se como um ensaio clínico controlado randomizado (CERVO; BERVIAN, 2002).

Neste tipo de pesquisa o investigador aplica um tratamento, denominado intervenção, e observa seus efeitos sobre um desfecho. O ensaio clínico é o delineamento mais poderoso na área da saúde para responder questões referentes à eficácia de novas drogas ou tratamentos comparados ao de outros já conhecidos (GIL, 2010).

A randomização teve caráter aleatório e não-cego (GIL, 2010).

#### 3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Os pacientes foram recrutados nos serviços de cardiologia do setor público e privado da grande Florianópolis (SC). Inicialmente foram analisados os prontuários médicos com o intuito de determinar os pacientes elegíveis para o estudo. Estes foram convidados para participar da pesquisa por meio de contato telefônico com a explicação dos procedimentos.

Também foram incluídos os pacientes que procuraram espontaneamente o Programa de Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica (RCPM) no núcleo de cardiologia e medicina do esporte (NCME) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Estado de Santa Catarina (CEFID/UDESC), conforme os critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Fizeram parte da pesquisa 17 pacientes randomizados em dois grupos: (EAI) pacientes submetidos a exercício de alta intensidade (n=8) e (EAIT) pacientes submetidos a exercício de alta intensidade e suplementação de testosterona (n=9), conforme o fluxograma a seguir (ver figura 1).

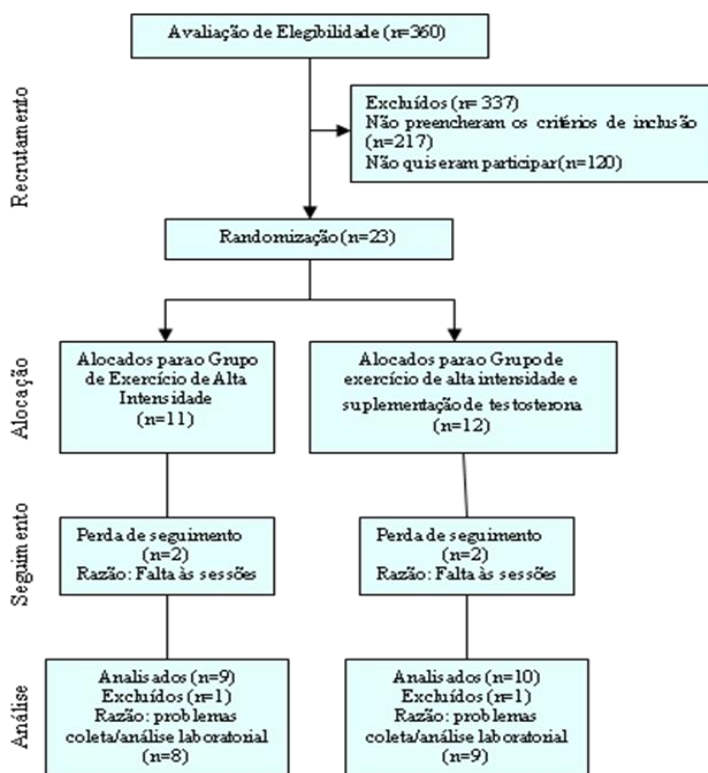
### **3.2.1 Critérios de inclusão**

Indivíduos do sexo masculino, com idade igual ou superior a 40 anos, diagnosticados com insuficiência cardíaca (IC) de etiologia isquêmica, hipertensiva ou idiopática, com classificação funcional entre II e III segundo a *New York Heart Association* – NYHA, clinicamente estáveis por mais de um mês, função sistólica ventricular esquerda comprometida com FE < 45 %, níveis de testosterona < 420 ng/dl, ausência de disfunção urológica baixa, ortopédica ou neurológica que limite a participação no programa de exercícios, sem alteração de medicação por pelo menos três meses e que não tenham praticado regularmente exercício físico programado nos últimos seis meses.

### **3.2.2 Critérios de exclusão**

Descompensação clínica com ou sem hospitalização, ajuste medicamentoso durante o período de intervenção, ausência nas avaliações ou em mais de 20% das sessões de exercício.

**Figura 1: Fluxograma do estudo[1]**



Fonte: produção da própria autora, 2014. <sup>[1]</sup>Baseado em: CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials (Schulz *et al*, 2010)

### 3.3 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS PARA COLETA DE DADOS

#### 3.3.1 Avaliação Clínica

Os participantes passaram por uma avaliação médica inicial.

#### 3.3.2 Avaliação da Capacidade Cardiorrespiratória

A capacidade cardiorrespiratória foi avaliada pelo teste cardiopulmonar em esteira rolante (Centurion 200 fabricada pela Micromed Brasília, DF- Brasil), juntamente com eletrocardiograma de três derivações (Elite fabricado pela Micromed Brasília, DF - Brasil). A análise da troca de gases ocorrerá por meio de sistema de espirometria, respiração a respiração, computadorizado, de circuito aberto (Metalyzser 3B, fabricado por Córtes Biophysik, Leipzig - Alemanha) acoplado ao software Ergo PC Elite (Micromed®, Brasília, Distrito Federal, Brasil). Foi aplicado o protocolo de rampa individualizado que permitiu a realização do teste entre 8 a 12 minutos com monitoração da pressão arterial manualmente a cada 2 minutos durante o esforço e recuperação. Os testes possibilitaram a identificação dos limiares ventilatórios 1 (limiar anaeróbio) e 2 (ponto de compensação respiratória) para a prescrição do exercício físico como intervenção do estudo e preencheram os critérios estabelecidos pelas Diretrizes de Teste Cardiopulmonar, sendo interrompidos devido à fadiga ou dispnéia. Nenhum paciente apresentou limitação por angina.

### **3.3.3. Avaliação da Função Cardíaca**

O exame ecocardiográfico ou Doppler-ecocardiografia constitui modalidade de diagnóstico não invasivo completo e abrangente dos aspectos estruturais e funcionais do coração e grandes vasos e foi realizado por cardiologista experiente para avaliar a função cardíaca.

Foi utilizado sistema de ultrassom bidimensional GE Vivid E, transdutor setorial 3S de 1,5-4,0 MHz e transdutor linear 9L de 3,3-10,0 MHz. Os sujeitos serão posicionados em decúbito lateral esquerdo.

O ecodopplercardiografia é um método de imagem estabelecido como a melhor opção para identificar a anormalidade estrutural desencadeadora de IC, além de permitir a mensuração da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (MESQUITA *apud* RYCEMBEL *et al.*, 2013).

### **3.3.4 Avaliação Bioquímica**

Foi coletado 10 ml de sangue venoso de cada paciente participante do estudo através de punção da fossa cubital do membro superior com sistema a vácuo em tubos secos ou com ácido etileno diaminoacético (EDTA) para posterior análise do perfil lipoproteico, hormonal e dos mediadores inflamatórios.

Após centrifugação do sangue (1000 x g, 15 min), o soro foi utilizado para a imediata análise do perfil lipídico, enquanto uma alíquota de soro e o plasma foram armazenados a -80 °C para posterior análise dos marcadores inflamatórios.

#### **3.3.4.1 Perfil Lipídico**

As coletas sanguíneas para análise do perfil lipídico ocorreram no primeiro dia do início e no final (até 72 horas) do programa de exercícios. Foi solicitado que o paciente estivesse em

jejum de 12-14 horas. O sangue coletado foi processado e devidamente estocado até a análise bioquímica dos níveis de triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), HDL-c e LDL-c em parceria com o Laboratório Santa Luzia.

As concentrações séricas de colesterol total e triglicerídeos foram determinadas por métodos enzimáticos e colorimétricos (reação de Trinder) enquanto o HDL-colesterol foi quantificado por método colorimétrico homogêneo (Motta, 2003). O LDL-colesterol foi determinado pela equação de Friedewald:  $LDL = CT - (HDL-c + TG/5)$  (SPOSITO *et al.*, 2007). Todas as análises foram feitas em equipamento automatizado (Cobas-Mira Plus - Roche, Basel, Suíça) utilizando-se reagentes Labtest (Lagoa Santa - MG).

### 3.3.4.2 Mediadores Inflamatórios

Foram avaliadas as concentrações de **PCR-us** e **TNF-  $\alpha$** . A concentração da PCR-us foi quantificada em amostras de soro por nefelometria (**Dade Behring – Marburg, Alemanha**) e a de **TNF-  $\alpha$**  foi determinada por citometria de fluxo (Método Luminex® 200, xMAP technology, Austin, Texas, EUA), utilizando o kit comercial HCYTOMAG-60K-08 (Milliplex Map, **Millipore, Missouri, EUA**). Os resultados das citocinas foram expressos em picogramas/mL.

## 3.4 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Estado de Santa Catarina, respeitando os aspectos éticos (número de referência 1892010) – ANEXO.

Todos os participantes foram informados e esclarecidos previamente sobre todos os procedimentos relativos ao protocolo de pesquisa. A assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido precedeu a coleta de dados e o sigilo dos mesmos foi

mantido, conforme preconiza a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

### **3.4.1 Avaliação inicial**

Os participantes foram submetidos a três dias de avaliações: no primeiro dia foi realizada a avaliação clínica e da função cardíaca por ecocardiografia com Doppler. No segundo dia, foi feita a coleta de sangue para a realização dos exames laboratoriais e no terceiro a avaliação da função cardiorrespiratória.

Todas as avaliações foram realizadas no período matutino, em local cuja temperatura se manteve entre 18° e 22° C. Os pacientes avaliados foram instruídos a comparecer às avaliações trajando roupas confortáveis e adequadas para a prática de atividade física.

### **3.4.2 Programa de Exercício Físico**

O programa de exercícios teve a frequência de 3 vezes por semana, consistindo de 1 semana de adaptação seguida de 12 semanas de intervenção. Todas as sessões foram supervisionadas e tiveram duração de aproximadamente 1 hora. A atividade aeróbia foi realizada por meio de caminhada na esteira ergométrica (EMBREX modelo 570 pró), com aumento progressivo de intensidade nos primeiros 3 a 5 minutos após os quais os pacientes foram estimulados a atingirem e manterem o máximo possível ao longo de 40 minutos a zona alvo de frequência cardíaca correspondente ao segundo limiar ventilatório (ponto de compensação respiratória), determinado pelo teste cardiopulmonar (cerca de 90% do consumo máximo de oxigênio -  $\text{VO}_2 \text{ max.}$ ). Caso não fosse possível manter a intensidade alvo, os pacientes recebiam a orientação de diminuir a intensidade de esforço abaixo do limiar anaeróbio ( $<75\% \text{ VO}_2 \text{ máx}$ ) por três minutos e

em seguida estimulados a se manterem próximo da frequência cardíaca preconizada novamente.

As sessões do programa proposto foram precedidas por exercícios de aquecimento global e de desaquecimento seguido de alongamento após a sessão de treinamento.

Os pacientes foram monitorados quanto à assiduidade no programa, comportamento da frequência cardíaca e pressão arterial. A pressão arterial foi monitorada no início e no final de cada sessão de exercício. A frequência cardíaca foi monitorada com o uso de um monitor cardíaco de pulso (Polar modelo RS800 CX) a cada cinco minutos durante a sessão de exercício.

Com o intuito de registrar os dados monitorados de frequência cardíaca, pressão arterial, assiduidade do pacientes e possíveis intercorrências/observações em cada uma das sessões de exercício físico, foi elaborada uma ficha de controle e acompanhamento das sessões de exercício físico.

### **3.4.3 Terapia de suplementação de testosterona**

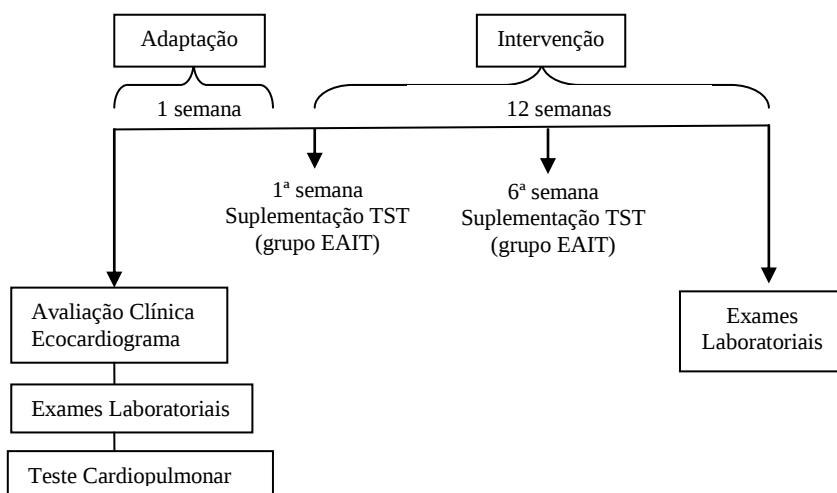
Os pacientes participantes randomizados no grupo EAIT além de realizarem exercício intervalado de alta intensidade receberam terapia de suplementação de testosterona (Undecanoato de testosterona- Nebido<sup>®</sup> 1000 mg -Laboratório Bayer-Schering, Berlin, Germany) por meio de aplicação intramuscular profunda, na primeira e na sexta semana do período do programa de exercício físico.

### **3.4.4 Avaliação Final**

Após a realização do protocolo de pesquisa proposto os pacientes passaram por uma reavaliação seguindo os procedimentos descritos nas avaliações iniciais.

Os resultados destas avaliações foram registrados nos prontuários dos participantes e mantidos em sigilo, sendo entregues aos pacientes após o estudo.

**Figura 2: Desenho do estudo**



Fonte: produção da própria autora.

### 3.5 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DE DADOS

Os dados coletados foram armazenados em planilhas do programa Excel do *Microsoft Office Acess 2007* para posterior análise estatística com utilização do programa *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows* (versão 15.0), sendo os resultados apresentados em tabelas e gráficos.

Por meio da estatística descritiva, as variáveis contínuas foram expressas em médias e desvios padrão da média, enquanto

as variáveis categóricas foram expressas em valores percentuais e absolutos.

Na estatística inferencial, inicialmente a normalidade da distribuição das variáveis foi verificada pelo teste de *Shapiro - Wilk*. Os dados quantitativos que não apresentaram distribuição normal foram transformados logaritmicamente e a análise de normalidade foi repetida.

Após a caracterização dos dados basais dos participantes, para análise das variáveis contínuas paramétricas e não paramétricas intra grupo foram aplicados, respectivamente, o teste *t* pareado ou teste de *Wilcoxon*. Para as comparações entre os grupos foi aplicado o teste *t* para amostras independentes, no caso dos dados paramétricos, ou o teste *U* de *Mann-Whitney* para dados não-paramétricos. Foi considerado um nível de significância menor que 5% ( $p < 0,05$ ).

## 4 RESULTADOS

As características clínicas basais e comorbidades são apresentadas na tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos dados iniciais.

**Tabela 1: Características clínicas basais e comorbidades.**

| Variáveis                | GRUPO EAI (n=9) | GRUPO EAIT (n=8) |
|--------------------------|-----------------|------------------|
| Idade (anos)             | 58 ± 10,41      | 57,88 ± 6,71     |
| Peso (Kg)                | 86,1 ± 20,7     | 83,0 ± 16,1      |
| Altura (m)               | 1,72 ± 6,9      | 1,66 ± 8,6       |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 28,9 ± 6,1      | 29,9 ± 5,0       |
| FEVE                     | 35,9 ± 9,1      | 33,4 ± 6,4       |
| Classe funcional (NYHA)  |                 |                  |
| II                       | 8 (88,9%)       | 7 (87,5%)        |
| III                      | 1 (11,1%)       | 1 (12,5%)        |
| Etiologia Isquêmica      | 4 (44,4%)       | 5 (62,5%)        |
| Etiologia não-isquêmica  | 5 (55,6%)       | 3 (37,5%)        |
| Comorbidades             |                 |                  |
| DAC                      | 4 (44,4%)       | 4 (50%)          |
| HAS                      | 6 (66,7%)       | 8 (100%)         |
| Tabagismo                | 2 (22,2%)       | 1 (12,5%)        |
| Obesidade                | 3 (33, 3%)      | 3 (37,5%)        |
| Dislipidemia             | 2 (22,2%)       | 5 (62,5%)        |
| IM                       | 2 (22,2%)       | -                |
| DM II                    | 1 (11,1%)       | 3 (37,5%)        |

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão. EAI: Exercício de alta intensidade; EAIT: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona. IMC = Índice de massa corporal. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo em porcentagem. DAC: doença arterial coronariana; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IM: infarto do miocárdio; DM II: diabetes melitus tipo 2.

## 4.2 Perfil laboratorial

A tabela 2 apresenta os resultados das características hormonais e inflamatórias dos participantes (n=17), sem diferença basal significativa entre os grupos. É possível observar que apenas o grupo EAIT apresentou aumento significativo dos níveis séricos de testosterona total, livre e biodisponível após a intervenção.

Em relação aos parâmetros inflamatórios, também não houve diferença significativa nos níveis basais entre os grupos. Porém, após a intervenção houve redução significativa das concentrações de TNF-  $\alpha$  nos grupos EAI e EAIT, respectivamente de 47,7% (-2,2 pg/mL;  $p = 0,02$ ) e 43,7% (-2,1 pg/mL;  $p=0,04$ ), sem diferença estatística entre eles.

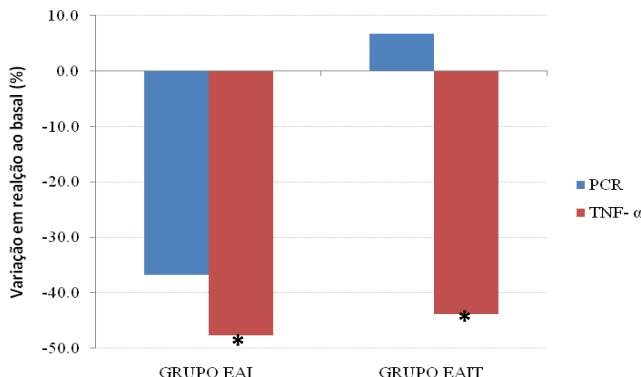
Além disso, houve redução não significativa de 36,6% (-2,2 pg/mL) dos níveis de PCR-us no grupo EAI (figura 3).

**Tabela 2: Perfil laboratorial pré e pós intervenção**

|                           | GRUPO EAI (n=9)  |                            | GRUPO EAIT (n=8) |                                |
|---------------------------|------------------|----------------------------|------------------|--------------------------------|
|                           | Pré              | Pós                        | Pré              | Pós                            |
| TT (ng/dl) <sup>b</sup>   | 290,7 $\pm$ 93,5 | 312,5 $\pm$ 129,8          | 266,6 $\pm$ 96,9 | 516,5 $\pm$ 149,1 <sup>c</sup> |
| TL (pg/mol) <sup>b</sup>  | 6,9 $\pm$ 1,8    | 7,7 $\pm$ 3,0              | 6,1 $\pm$ 2,0    | 12,4 $\pm$ 3,5 <sup>c</sup>    |
| TBio (ng/dl) <sup>b</sup> | 162,5 $\pm$ 42,7 | 182,1 $\pm$ 70,2           | 144,8 $\pm$ 48,4 | 291,7 $\pm$ 82,3 <sup>c</sup>  |
| SHBG                      | 22,6 $\pm$ 7,1   | 21,1 $\pm$ 7,5             | 24,0 $\pm$ 8,5   | 26,7 $\pm$ 11,0                |
| PSA                       | 1,1 $\pm$ 1,0    | 0,9 $\pm$ 1,0              | 0,9 $\pm$ 0,8    | 1,3 $\pm$ 0,9 <sup>c</sup>     |
| PCR-us (pg/mL)            | 6,0 $\pm$ 4,7    | 3,8 $\pm$ 3,2              | 4,5 $\pm$ 6,0    | 4,8 $\pm$ 2,1                  |
| TNF- $\alpha$ (pg/mL)     | 4,4 $\pm$ 3,3    | 2,3 $\pm$ 1,9 <sup>c</sup> | 4,8 $\pm$ 2,1    | 2,7 $\pm$ 1,1 <sup>c</sup>     |

Os resultados estão expressos como média  $\pm$  desvio-padrão. EAI: Exercício de alta intensidade; TT: testosterona total; TL: Testosterona Livre; TBio: Testosterona Biodisponível; EAIT: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona. SHBG: Globulina ligadora de hormônios sexuais; PSA: antígeno prostático específico; PCR-us: proteína C reativa de alta sensibilidade; TNF-  $\alpha$  fator de necrose tumoral alfa. (<sup>a</sup> = diferença entre grupos no momento pré experimento; <sup>b</sup> = comparação entre grupos no momento pós experimento; <sup>c</sup> = comparação intragrupos;  $p \leq 0,05$ ).

**Figura 3: Variação de valores dos mediadores inflamatórios pré e pós intervenção.**



Os resultados estão expressos em variação percentual em relação ao valor basal. \*  $p \leq 0,05$  na comparação intragrupos em relação aos respectivos valores basais (Teste *t* pareado de Student). EAI: Exercício de alta intensidade; EAIT: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona.

A Tabela 3 e a figura 4 apresentam os resultados da avaliação laboratorial do perfil lipídico dos participantes ( $n=17$ ). O protocolo de exercício físico intervalado de alta intensidade promoveu aumento significativo de 26,7% (8,3 mg/dL;  $p = 0,04$ ) na concentração de HDL-c (grupo EAI). Na comparação entre os dois grupos, houve diferença estatística para as variações dos níveis de triglicerídeos ( $p = 0,03$ ). A suplementação de testosterona associado ao exercício físico reduziu os níveis de triglicerídeos em 19,2% (34,6 mg/dL), com diferença estatística para a variação dos níveis de triglicerídeos entre os dois grupos ( $p=0,03$ ).

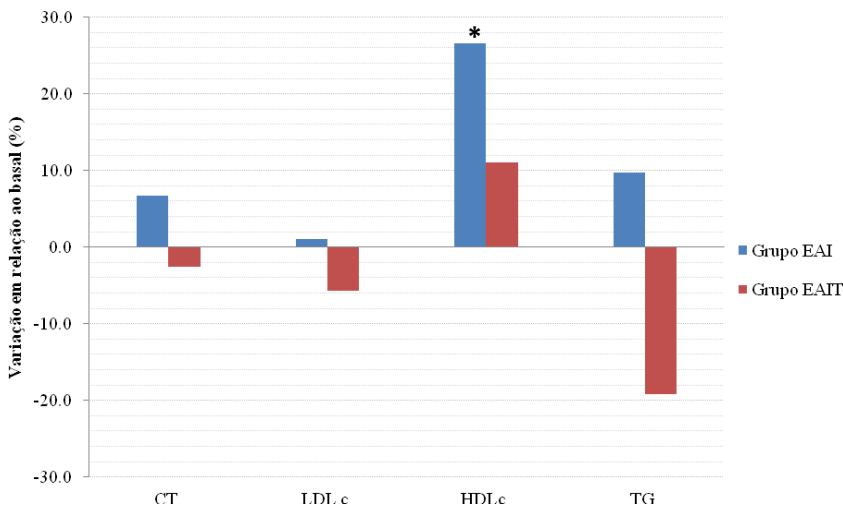
Não foram observadas variações significativas nos valores de CT e LCL-c em ambos os grupos.

**Tabela 3: Perfil lipídico pré e pós intervenção**

|               | GRUPO EAI (n=9) |                          | GRUPO EAIT (n=8) |              |
|---------------|-----------------|--------------------------|------------------|--------------|
|               | Pré             | Pós                      | Pré              | Pós          |
| CT (mg/dl)    | 159,0 ± 28,3    | 169,6 ± 43,4             | 183,6 ± 47,0     | 178,8 ± 41,8 |
| LDL c (mg/dl) | 98,8 ± 18,9     | 99,8 ± 24,0              | 121,2 ± 42,3     | 114,2 ± 29,4 |
| HDLc (mg/dl)  | 31,2 ± 4,4      | 39,5 ± 10,4 <sup>c</sup> | 33,6 ± 8,8       | 37,3 ± 12,5  |
| TG (mg/dl)    | 201,7 ± 123,4   | 221,3 ± 147,2            | 180,0 ± 143,2    | 145,4 ± 74,2 |

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão. EAI: Exercício de alta intensidade; EAIT: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona. CT: colesterol total; LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: colesterol de lipoproteína de alta densidade. TG: triglicerídeos; Δ = variação (valor pós-valor pré). (<sup>a</sup> = diferença entre grupos no momento pré experimento; <sup>b</sup> = comparação entre grupos no momento pós experimento; <sup>c</sup> = comparação intragrupos;  $p \leq 0,05$ )

Figura 4: Variação de valores dos parâmetros do perfil lipídico pré e pós intervenção.



Os resultados estão expressos em variação percentual em relação ao valor basal. \*  $p \leq 0,05$  na comparação intragrupo em relação aos respectivos valores basais (Teste *t* pareado de Student). EAI: Exercício de alta intensidade; EAIT: Exercício de alta intensidade com suplementação de testosterona.

## 5 DISCUSSÃO

Neste trabalho investigaram-se os efeitos do exercício físico de alta intensidade e o possível efeito sinérgico da suplementação de testosterona no perfil lipídico e inflamatório de pacientes com IC, considerando a influência destes desfechos no processo aterosclerótico.

Dessa forma, inicialmente observamos aumento significativo nos níveis de testosterona total (7,5%;  $p=0,006$ ), testosterona livre (16,6%;  $p=0,006$ ) e testosterona biodisponível (12,3%;  $p=0,005$ ), como resultado da intervenção do exercício físico e da TST (grupo EAIT), com diferença estatística destes níveis em relação ao grupo EAI. Estes resultados são semelhantes àqueles demonstrados por outros autores como Malkin *et al* (2004) e Carminit *et al.* (2009) que observaram aumento dos níveis de testosterona em pacientes submetidos à terapia de suplementação de testosterona. Por outro lado, um estudo recente incluindo 28 pacientes com insuficiência cardíaca (II e III NYHA) randomizados em 3 grupos (Treinamento - TR, Testosterona -T e Treinamento + Testosterona - TRT) observou aumento significativo dos níveis séricos de testosterona total e livre inclusive do grupo que realizou treinamento físico (grupo TR) sem reposição exógena de testosterona, sugerindo a capacidade do exercício físico de restaurar a via fisiológica de produção anabólica de testosterona (SANTOS, 2013). Essa discordância pode ser justificada em decorrência dos diferentes protocolos utilizados. Santos *et al* (2013) incluiu no regime de exercícios atividades resistidas que não foram contempladas em nosso estudo, e que são capazes de aumentar a síntese de diversos hormônios, como o hormônio do crescimento (GH), a testosterona, a tireotropina (TSH), entre outros (CRUZAT *et al.*, 2008).

Nosso estudo não registrou complicações decorrentes da aplicação intramuscular de testosterona e, após o protocolo de 3

meses, os aumentos dos níveis do antígeno prostático específico (PSA) do grupo EAIT foram compatíveis com os níveis fisiológicos (<4 ng/ml), conforme verificado por estudos prévios que abordaram a reposição de testosterona (COOPER *et al.*, 2006; GERSTENBLUTH *et al.*, 2002; RAYNAUD *et al.*, 2013).

A atividade aumentada de mediadores inflamatórios foi descrita previamente como um fator importante da progressão da IC (NIEBAUER, 2000; SMART E STEELE, 2011). Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como a TNF- $\alpha$  e IL-6 são capazes de modular as funções cardiovasculares induzindo a apoptose de células endoteliais e de miócitos cardíacos (Ferrari *et al.*, 1998; Meldrum, 1998) o que configura sua atuação como fatores catabólicos envolvidos na patogênese da caquexia cardíaca e da perda de massa muscular (Anker; Von Haehling, 2004) reduzindo a área de seção transversa muscular e a força muscular periférica (NIEBAUER, 2000).

A PCR-us é um dos mediadores inflamatórios mais estudados como fator prognóstico de risco cardiovascular (Ridker *et al.*, 2000; Blake e Ridker, 2001; Blake e Ridker, 2002; Li e Fang, 2004), especialmente quando se trata da relação entre inflamação e aterosclerose devido ao seu efeito modulatório pró-aterogênico, por aumentar a secreção da proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) (Pasceri *et al.* 2001), estimulando a migração e infiltração de monócitos/macrófagos (Deshmane *et al.* 2009), reduzir a bioatividade do óxido nítrico (Verma *et al.*, 2002), cuja ação vasodilatadora inibe a adesão e agregação plaquetária (Kinlay *et al.* 2001) e induzir moléculas de adesão tais como: VCAM-(molécula de adesão vascular 1), ICAM-1 (molécula de adesão intercelular 1) e E-selectina (PASCERI *et al.* 2000).

O nível elevado de PCR-us é comum em pacientes com IC (Rajendiran *et al.*, 2014) e está associado a risco aumentado para infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular (BLAKE e RIDKER, 2001).

No presente estudo, não verificamos alterações significativas nos níveis de PCR-us dos pacientes dos grupos estudados, apesar da redução de 36,7% no grupo EAI.

Porém, tem sido demonstrado que o exercício físico tem efeito benéfico na defesa contra doenças crônicas associadas à inflamação de baixo grau, como as doenças cardiovasculares (PETERSEN E PEDERSEN, 2005). Confirmando esses achados, Ferraz *et al* (2004) verificaram significativa redução de 52% na concentração de PCR-us no estudo prospectivo controlado de pacientes com IC submetidos a 6 meses de treinamento físico supervisionado (FERRAZ; SALVARANI, 2004). Resultados semelhantes foram confirmados por Milani *et al.* (2004), que evidenciaram diminuição significativa de 41% dos níveis de PCR em pacientes com DAC participantes da fase II de um programa de reabilitação formal. Ahmad *et al.* (2014) não verificaram alterações nos níveis de PCR-us como efeito do exercício físico em pacientes com insuficiência cardíaca, corroborando com os resultados.

Recentemente, dois estudos duplo-cego, randomizados e controlados investigaram os efeitos da TST em pacientes com IC e baixos níveis de testosterona inseridos em programa de reabilitação cardíaca (Santos, 2013; Stout *et al.*, 2012). Somente um deles (Stout *et al.*, 2012) investigou os níveis da PCR no desfecho inflamatório, sem evidenciar alterações significativas, concordando com nosso resultado.

Diversos estudos buscaram estabelecer associação entre os níveis endógenos de testosterona e a concentração de PCR, com resultados conflitantes. Estudos prévios demonstraram que os níveis de testosterona em idosos estão inversamente relacionados às concentrações de marcadores inflamatórios como a PCR-us (Laughlin *et al.*, 2008; Soisson *et al.* 2012) e fibrinogênio (SOISSON *et al.* 2012), que apresentam papel ativo no desenvolvimento de aterosclerose. De forma semelhante, foram encontradas associações significativamente negativas entre os

níveis endógenos de testosterona e PCR-us em portadores de síndrome metabólica (Laaksonen *et al.* 2003), diabéticos tipo 2 (Bhatia *et al.*, 2006; Kapoor *et al.*, 2007) e em homens saudáveis (KUPELIAN *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2013). Em contrapartida, vários autores negaram qualquer associação entre os níveis de testosterona e os de PCR (HARING *et al.*, 2012; MAGGIO *et al.*, 2006; NAKHAI *et al.*, 2007).

Os efeitos da reposição de testosterona nos mediadores inflamatórios também são conflitantes. Guler *et al.* (2006) demonstraram que o efeito da testosterona no curto prazo de três semanas promoveu redução de PCR-us e IL-6 em homens com DAC. Aversa *et al.* (2010) obtiveram resultados semelhantes com a reposição de testosterona em homens hipogonádicos com síndrome metabólica.

Sugerindo um efeito antiinflamatório da TST, Kalinchenko *et al.* (2010) verificaram significativa redução dos níveis de IL-1 $\beta$ , PCR-us e TNF- $\alpha$  em homens com síndrome metabólica que receberam 1000 mg de undecanoato de testosterona na primeira, sexta e décima oitava semana de estudo.

Porém, outros autores não encontraram redução significativa dos mediadores inflamatórios PCR-us (Singh *et al.*, 2002; Kapoor *et al.*, 2007) e TNF- $\alpha$  (Kapoor *et al.*, 2007) como efeito da reposição de testosterona.

Em relação às concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$ , nosso estudo verificou redução significativa intragrupos tanto no EAI (47,7%;  $p=0,02$ ) quanto no EAIT (43,7%;  $p=0,04$ ), sem diferença significativa entre os grupos. Esses resultados sugerirem que a redução dos níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$  tenha ocorrido pelo exercício físico.

Por outro lado, Stout *et al* (2012) não obtiveram alterações significativas nas respostas do marcador inflamatório TNF- $\alpha$  em pacientes com IC submetidos à reabilitação cardíaca e suplementação de testosterona por três meses, indo de encontro aos achados do presente estudo. Estes achados divergentes podem

ser devido à intensidade do exercício adotado nos protocolos experimentais, de moderada intensidade dos autores supracitados e de alta intensidade neste estudo.

Reforçando esta hipótese, verificamos que o estudo placebo controlado realizado por Pugh *et al* (2005) não encontrou alteração significativa nos níveis de TNF- $\alpha$  em pacientes com IC submetidos apenas à TST. Resultados opostos foram demonstrados por Malkin *et al* (2006), que relataram redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-1 e aumento da citocina anti-inflamatória IL-10 em homens hipogonádicos que receberam terapia por testosterona exógena.

Os efeitos do treinamento físico nas citocinas pró-inflamatórias têm sido estudados amplamente, porém os resultados permanecem controversos (SMART *et al.*, 2011).

Diversos estudos evidenciaram a capacidade de reduzir as concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$  por meio do exercício físico, tanto em indivíduos saudáveis (ZADILVAR *et al.*, 2006) quanto em pacientes com insuficiência cardíaca (ADAMOPOULOS *et al.*, 2002; FEIEREISEN *et al.*, 2013; LARSEN *et al.*, 2001; XU *et al.*, 2002).

De fato, nosso estudo demonstrou que o protocolo de exercício físico intervalado de alta intensidade reduziu significativamente as concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$  em 47,7% ( $p < 0,05$ ) após 12 semanas de intervenção no grupo EAI.

Alguns autores sugerem que o exercício físico tenha ação antiinflamatória em cardiopatas (Adamopoulos *et al.*, 2002; Smart *et al.*, 2011), porém estes mecanismos não estão totalmente desvendados. Conraads *et al* (2002) verificaram baixos níveis de receptores de TNF- $\alpha$  em pacientes com cardiopatia isquêmica submetidos a exercícios aeróbios e resistidos.

Ademais, níveis mais baixos de citocinas inflamatórias como o TNF- $\alpha$  reduziriam a expressão do gene VCAM-1 nas células endoteliais, mediado pelo fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)

(Jankowska *et al.*, 2004; Libby, 2002), o que pode sugerir um efeito aterioprotetor.

Outra comorbidade que pacientes com IC apresentam frequentemente é a dislipidemia, amplamente relacionada a eventos miocárdicos, cujas sequelas podem contribuir para o desenvolvimento do processo patológico de IC (Sposito *et al.*, 2007), inclusive pela sua íntima relação aos níveis elevados de mediadores inflamatórios no desenvolvimento aterosclerótico (KHAN *et al.*, 2013; LIBBY, 2002).

Tem sido enfatizada a prática de exercícios físicos como estratégia terapêutica tanto para a prevenção quanto para o tratamento das dislipidemias.

No presente estudo foi demonstrado que o exercício físico aeróbio intervalado de alta intensidade teve efeito benéfico no nível de HDL-c em pacientes com insuficiência cardíaca, promovendo aumento de 26,6%, sem diferenças significativas nos níveis de TG, LDL-c e CT.

Estudos relacionaram o aumento das concentrações séricas de HDL-c por meio do exercício físico à redução do risco e da mortalidade por doença coronariana aterosclerótica (COUILLARD *et al.*, 2001; DURSTINE *et al.*, 2001; GINSBURG *et al.*, 1996; HALVESTADT *et al.*, 2007; KODAMA *et al.*, 2007; KOKINOS *et al.*, 1999; MILLER, 2003;), sendo relatados aumento de até 30% nas concentrações séricas de HDL-c como efeito da prática regular de exercício físico (*National Cholesterol Education Program – NCEP*, 2002).

Concordando com nossos achados, na metanálise de Leon e Sanchez (2001), 28 dos 51 artigos analisados observaram como efeito comum do exercício físico associado ou não à dieta por pelo menos 12 semanas, aumento dos níveis de HDL-c e redução menos frequentes nas concentrações de LDL-c, CT e TG.

Atualmente, estratégias terapêuticas para aumentar os níveis de HDL-c tem sido amplamente investigadas, uma vez que os níveis reduzidos desse colesterol constituem a dislipidemia

mais frequente em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estabelecida, conforme verificado em nosso trabalho. A baixa concentração plasmática de HDL-c (<40 mg/dl) é considerado um fator de risco independente para DAC (Penalva *et al.*, 2008) e o aumento nos níveis séricos de HDL-c, da ordem de 1 mg/dl, produz redução de 2%-3% na incidência de DAC (BROWN *et al.*, 2001).

Além disto, recentemente Adams *et al.* (2013) revelaram que o exercício físico melhorou efeitos vasculares mediados pela HDL, pelo estímulo às células endoteliais e liberação de óxido nítrico, geralmente prejudicados em pacientes com IC. Este pode ser um mecanismo pelo qual o exercício físico exerce efeitos benéficos nessa população.

Foi sugerido ainda, que os níveis de HDL-c influenciam a função sistólica do ventrículo esquerdo em pacientes cardiopatas, por mecanismos não ateroscleróticos (WANG *et al.*, 1999).

As alterações benéficas nos níveis de HDL-c, LDL-c e suas subfrações por meio do exercício físico atingem tanto indivíduos normolipêmicos como dislipidêmicos e podem ser explicadas pelo estímulo de processos enzimáticos do metabolismo lipídico, envolvendo a lipase lipoprotéica, lecitina-colesterol-acetil-transferase e a lipase hepática (PRADO; DANTAS, 2002).

A hipótese de que o exercício físico aeróbio aumenta a atividade da enzima lipase lipoproteica é amplamente difundida. Este mecanismo envolve o aumento das proporções de fibras musculares de contração lenta e da densidade capilar da musculatura esquelética, induzida pelo exercício físico, o que aumentaria a síntese e atividade desta lipase cuja função principal é catalisar a hidrólise de TG, dos quilomícos e das VLDL na superfície endotelial e subendotelial dos capilares reduzindo os níveis plasmáticos de TG enquanto aumenta os de HDL-c (BAGBY; 1986; HASKELL, 1984; HAMILTON *et al.*, 1998; GOLDBERG, 1996; JEFFREY *et al.*, 2000).

Outro mecanismo proposto para justificar níveis aumentados de HDL-c é pela diminuição de sua degradação relacionada a menor atividade da enzima triacilglicerol lipase hepática (HTGLA), que hidrolisa fosfolipídios e TG da HDL<sub>2</sub> possibilitando a liberação de seus ésteres de colesterol para o fígado permitindo que esta se torne mais densa e permaneça mais tempo na circulação captando TG e colesterol, revelando um efeito benéfico do exercício físico (BERG *et al.*, 1994).

Estudos revelam ainda que o exercício físico modula a ativação do fator de transcrição nuclear (PPAR $\alpha$ -*peroxisome proliferator-activated receptor alfa*), envolvido no controle do metabolismo lipídico. Estudos mostraram sua proteção contra a aterogênese e seu efeito sobre os níveis séricos de TG (CHEN, JIA; YANG, 2014; WEI *et al.*, 2005).

O metabolismo da HDL-c está interligado ao das lipoproteínas ricas em triglicerídeos, geralmente quando a concentração de HDL aumenta, a de TG diminui devido às trocas de lipídios entre essas duas classes de lipoproteínas, já que essas transferências de lipídios tendem a enriquecer a HDL com TG diminuindo o conteúdo de colesterol da HDL (DURSTINE *et al.*, 2001; KONTUSH; CHAPMAN, 2006).

O estudo de Ranković *et al.* (2012) confirmou essas relações. Os autores demonstraram que o programa de reabilitação cardiovascular com treinamento físico aeróbico em pacientes com DAC induziu adaptações favoráveis no perfil de lipoproteínas, promovendo redução significativa da concentração de TG e aumento da HDL-c.

Entretanto, verificamos que o exercício físico de alta intensidade não promoveu redução dos níveis de triglicerídeos no presente estudo, o que nos leva a inferir que possivelmente outros mecanismos influenciaram o aumento da concentração de HDL-c no grupo EAI. Como hipóteses, sugerimos que o exercício físico possa ter aumentado a síntese de apo A-I, alterado a expressão dos receptores ABCA1 (Khabazian *et al.*, 2009; Leança *et al.*, 2010) e

ainda, aumentado a atividade da LCAT, no processo de esterificação do colesterol livre, que migra para o núcleo da partícula de HDL-c (BAUMSTARK *et al.*, 1993).

Além de aumentar os níveis de HDL-c, Halverstadt *et al.* (2007) obtiveram redução de CT, TG e LDL-c. Em outro estudo, a reabilitação cardíaca por 3 meses se mostrou efetiva na redução da relação LDL-C/HDL-C e dos níveis de LDL-C em pacientes obesos com DAC (LAVIE; MILANI 1996). Estudos recentes observaram que o exercício físico pode aumentar a remoção de LDL-c pelo estímulo de receptores, reduzindo seus níveis plasmáticos e sua suscetibilidade à oxidação (FICKER *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2011). Estas adaptações verificadas em outros estudos, porém não confirmadas em nosso trabalho, também podem ser consideradas ateroprotetoras, pois a concentração elevada de LDL-c apresenta relação direta com o desenvolvimento da DAC (PENALVA *et al.*, 2008).

Contudo, houve redução de 19,4 % dos níveis de triglicerídeos no grupo EAIT, com diferença estatística da variação de TG entre este grupo e o EAI ( $p=0,03$ ). A concentração plasmática de TG como fator de risco independente para o desenvolvimento da DAC e sua associação ao aumento da mortalidade independente dos níveis de CT (Austin *et al.*, 2000; Egger *et al.*, 1999; Jeppensen *et al.*, 1998) tem sido questionada devido às suas grandes variações inter e intraindividuais. Além disto, as lipoproteínas ricas em TG são considerados altamente heterogêneas em tamanho, densidade e composição, podendo ainda apresentar derivados originários do fígado, como a VLDL, contendo ApoB-100e seus remanescentes, o que pode trazer divergências quanto à relação direta entre seus níveis e DAC (TWICKLER *et al.*, 2004).

Metanálises que relacionam os efeitos da suplementação de testosterona aos níveis plasmáticos de lipoproteínas, demonstraram que este hormônio não afetou significativamente os níveis de triglicerídeos em homens sem doença cardiovascular

(Fernandez-Balsells *et al*, 2010), em pacientes com doenças crônicas (Haddad *et al.*, 2007) e em homens com hipogonadismo (WHITSEL *et al*, 2001).

O estudo realizado por Malki *et al* (2004) concluiu que um mês de reposição de testosterona em homens com hipogonadismo promoveu redução do colesterol total e de TG e diminuição não significativa dos níveis de LDL-c. Também não resultou em efeitos significativos dos níveis de HDL-c.

Em estudo clínico randomizado, Marthur *et al.* (2009) avaliaram o efeito do tratamento da terapia com testosterona (Nebido), em homens com baixos níveis de testosterona e angina, durante 12 meses. Verificou-se que a testosterona foi capaz de aumentar o tempo para isquemia induzida pelo exercício e de modificar os fatores de risco cardiovasculares, reduzindo o índice de massa corporal e os níveis de triglicérides. Entretanto, não houve efeitos significativos no antígeno específico prostático, colesterol total e HDL-c.

Em oposição a estes resultados, Srinivasan *et al.* (2010) não encontraram diferenças significativas nos níveis plasmáticos das lipoproteínas em idosos participantes de um estudo randomizado de dois anos com terapia de reposição de testosterona.

Em homens, a interação entre os níveis de testosterona, o metabolismo dos lípides e o risco cardiovascular é complexa e não está completamente estabelecida (COHEN, 2001). Porém, sabe-se que baixos níveis de testosterona total influenciam o perfil lipídico, contribuindo para o aparecimento de resposta inflamatória e consequente ação trombótica (ZMUDA *et al.*, 1997).

Diversos estudos têm sugerido uma associação positiva entre os níveis de HDL-c (Mäkinen, 2008; Muller *et al*, 2003; Saad *et al.*, 2008; Zmuda *et al.*, 1997) e relação inversa com as concentrações de CT, LDL e TG (Mäkinen, 2008; Muller *et al*, 2003) pelo aumento da produção hepática de apolipoproteína A-I

(ZMUDA *et al.*, 1997). Zgliczynski *et al* (1996) demonstraram que a TST pode ter efeito benéfico no metabolismo lipídico diminuindo o CT e fração aterogênica do LDL-colesterol, sem alterações significativas nos níveis de HDL-colesterol ou de suas subfrações HDL2-c e HDL3-c. Por outro lado, vários autores relataram redução da concentração de HDL-c em homens submetidos à TST (Matsumoto, 2002; Haider *et al*, 2007), sendo os mecanismos responsáveis por esta alteração a indução de enzimas como a triglicerídeo-lipase hepática, envolvidas no catabolismo da HDL (GLAZER, 1991).

Tan *et al.* (1998) investigaram os efeitos da TST com 250 mg por via intramuscular, em intervalos de 4 semanas em homens com hipogonadismo. Os autores não observaram alterações nos níveis de CT, TG, LDL-c, apo B e apo (a) após 12 semanas. Houve queda nos níveis plasmáticos da apo A-I, HDL3 - C e leve aumento do HDL2, sem mudança significativa na CETP plasmática e na atividade da lipoproteína lipase após a reposição de testosterona. A atividade da lipase hepática aumentou e foi correlacionada com a diminuição nos níveis de HDL, principalmente em HDL<sub>3</sub>, sugerindo que a ação da testosterona sobre o perfil lipídico possa ser mediada por essa enzima.

## 5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo, apesar de randomizado não foi cego nem placebo controlado, o que pode comprometer as conclusões e interpretação dos resultados em cada grupo.

O pequeno tamanho amostral avaliado pode ter limitado o poder estatístico do estudo e pode ter influenciado na falta de significância estatística e na não correlação entre variáveis estudadas.



## 6 CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que a TST associada ao programa de exercício físico intervalado de alta intensidade em homens com insuficiência cardíaca proporcionou:

- Melhora do perfil inflamatório, independente da suplementação de testosterona.
- Melhora do perfil lipídico, com diferença estatística da variação dos níveis de TG entre os grupos, porém com aumento nos níveis de HDL-c independente da suplementação de testosterona.
- Diante destas constatações, sugere-se que o exercício físico de alta intensidade possa minimizar a inflamação sistêmica crônica de baixa intensidade e a dislipidemia relacionados à IC.



## REFERÊNCIAS

- ADAMS V, BESLER C, FISCHER T, *et al.*  
Exercise training in patients with chronic heart failure promotes restoration of high-density lipoprotein functional properties. **Circ Res.** 2013 Dec 6;113(12):1345-55.
- ADAMOPOULOS S, PARISSIS T, KREMASTINOS DT. A glossary of circulating cytokines in heart failure, **Eur J Heart Fail**, 2001; 3: 517-26.
- ADAMOPOULOS S, PARISSIS T, KARATZAS D. Physical training Modulates Proinflammatory Cytokines and the soluble Fas Ligand System in Patients With Chronic Heart Failure. **JAAC**, 2002;v 3 (4): 517-26.
- AHMAD T, FIUZAT M, MARK DB, *et al.* The effects of exercise on cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure. **Am Heart J.** 2014 Feb;167(2):193-202.
- ANKER, SD, CHUA, TP, *et al.* Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. **Circulation**, v.96, n.2, Jul 15, p.526-34. 1997.
- ANKER, SD, EGERER K, VOLK H *et al.* A elevated soluble receptors and altered cytokines in chronic failure. **Am J Cardiol.** 79: 1426-30.
- ANKER, SD, VON HAEHLING S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. **Heart.** 2004;90: 464-70.

AUSTIN MA, MCKNIGHT B, EDWARDS KL, *et al.*  
Cardiovascular disease mortality in familial forms  
of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study.  
**Circulation**. 2000 Jun 20;101(24):2777-82.

AVERSA A, BRUZZICHES R, FRANCOMANO D, *et al.*  
Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors  
and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset  
hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month,  
randomized, double-blind, placebo-controlled study. **J Sex  
Med**. 2010 Oct;7(10):3495-503.

BAGBY GJ, JOHNSON JL, BENNETT BW, *et al.* Muscle  
lipoprotein lipase activity in voluntarily exercising rats Journal of  
Applied Physiology Published 1 May 1986 **Vol.** 60 **no.** 1623-1627

BAUMSTARK MW, FREY I, BERG A, *et al.* Acute and delay  
effects of prolonged exercise on serum lipoproteins. **Eur J Appl  
Physiol** 1993; 66 (6): 526-30.

BHATIA V, CHAUDHURI A, TOMAR R, *et al.* Low  
testosterone and high C-reactive protein concentrations predict  
low hematocrit in type 2 diabetes. **Diabetes Care**. 2006  
Oct;29(10):2289-94.

BECKERS PJ, DENOLLET J, POSSEMIERS NM, *et al.*  
Combined endurance-resistance training vs. endurance training in  
patients with chronic heart failure: a prospective randomized  
study. **Eur Heart J** 2008; 29:1858-66.

BELARDINELLI R. *et al.* Effects of aerobic training in patients  
with moderate chronic heart failure. **G Ital Cardiol**, v.22, n.8,  
Aug, p.919-30. 1992.

BELARDINELLI R, GEORGIU D, *et al.* Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction. **Am Heart J**, v.132, n.1 Pt 1, Jul, p.61-70. 1996.

BERG A, BAUMSTARK MW, HALLE M, *et al.* Physical activity and lipoprotein lipid disorders. *Sports Med.* 1994; 17(1): 6-21.

BHASIN S, PARKER RA, SATTTLER F, *et al.* Effects of Testosterone Supplementation on Whole Body and Regional Fat Mass and Distribution in Human Immunodeficiency Virus-Infected Men with Abdominal Obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, March 2007, 92(3):1049–1057.

BLAKE GJ, RIDKER PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. **Circ Res.** Oct., 2001;89:763-771.

BLAKE GJ, RIDKER PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. **J Intern Med.** 2002 Oct;252(4):283-94

BOCCHI, EA, MARCONDES-BRAGA FG, BACAL F, *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

BRAUNWALD., E., Ed. Tratado de Medicina Cardiovascular. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca. São Paulo: Roca, v.1, p.27, Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca. 5ed. 1999.

BROWN BG, ZHAO XQ, CHAIT A, *et al.* Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the Prevention of coronary disease. **HATS. N Engl J Med.** 2001; 345: 1583-92.

CAMBRI LT, SOUZA M, MANRICH G, *et al.* Perfil lipídico, dislipidemias e exercícios físicos. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum** 8 (3): 100-106, 2006.

CANDIA AM, VILLACORTA JÚNIOR H, MESQUITA *et al.* Ativação Imune-inflamatória na insuficiência cardíaca. **Arq Bras Cardiol** 2007; 89 (3): 201-208.

CAMINITI G, VOLTERRANI M, IELLAMO F, *et al.* Effect of longacting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance and baroreflexsensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. **J Am Coll Cardiol**. 2009 Sep 1;54(10):919-27.

CASAS JP, SHAH T, *et al.* C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. **J Intern Med** 2008, 264 (4): 295-314.

CASELLA-FILHO A, CHAGAS ACP, MARANHÃO RC; *et al.* Effect of Exercise Training on Plasma Levels and Functional Properties of High-Density Lipoprotein Cholesterol in the Metabolic Syndrome. **Am J Cardiol** 2011; 107: 1168-1172.

CERVO AL, BERVIAN PA. Metodologia científica. 5. ED. São paulo: Makron books, 2002.

CHAMPE, P C. Bioquímica ilustrada. 3ª Ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006, 533p.

CHEN L, JIA Z, YANG G. PPARs and Metabolic Syndrome. **PPAR Research** 2014. Editorial.

COATS AJS, ADAMOPOULOS S, RASAELLI A, *et al.* Controlled trail of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. **Circulation**. 1992; 85:2119-31.

COHEN PG. Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogenic-disease and aging conection. **Med Hypothesis**. 2001;56:702-8.

CONRAADS VW, BECKERS P, BASMANS J, *et al.* Combined endurance/resistence training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. **Eur Heart J**. 2002; 23:1854-1860.

COOPER CS, MACINDOE JH, PERRY PJ, *et al.* The effect of exogenous testosterone on total and free prostate specific antigen levels in healthy young men. **J Urol**. 1996;156:438-41

COUILLARD C, DESPRÉS JP, LAMARCHE B, *et al.* Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 2001;21(7):1226-32.

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

CRUZAT VF, DONATO JÚNIOR J, TIRAPEGUIET J, *et al.* Hormônio do Crescimento e Exercício Físico: considerações atuais. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 44 (4) São Paulo oct/dec. 2008.

DAVIES, E. J., T. MOXHAM, *et al.* Exercise based rehabilitation for heart failure. **Cochrane Database Syst Rev**, v.4, 2010.

DESHMANE SL, KREMLEV S, AMINI S, *et al.* Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. **J Interf Cytok Res**, 2009, 29: 313–326.

DURSTINE JL, GRANDJEAN PW, DAVIS PG, *et al.* Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. **Sports Med.** 2001; 31 (15): 1033-62.

EGGER M, SMITH GD, PFLUGER D, *et al.* Triglyceride as a risk factor for ischaemic heart disease in British men: effect of adjusting for measurement error. **Atherosclerosis.** 1999 Apr;143(2):275-84.

ERBANO B O, SOUZA D C, KOGA F B, *et al.* Lipid profile and mortality after discharge of patients admitted with decompensated heart failure. **International Journal of Cardiology**, augt. 2013, 167 (3); 1066-1068.

FAHED, A C., GHOLMIEH, J M.; AZAR, S T. Connecting the Lines between Hypogonadism and Atherosclerosis. **International Journal of Endocrinology**, Volume 12, FEV 2012, p 1-12.

FEIEREISEN P, VAILLANT M, GILSON G, *et al.* Effects of different training modalities on circulating anabolic/catabolic markers in chronic heart failure. **J Cardiopulm Rehabil Prev.** 2013 Sep-Oct;33(5):303-8.

FERNANDEZ-BALSELLS MM, MURAD MH, LANE M, *et al.* Adverse effects of testosterone therapy in adult men: A systematic review and meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab**

2010;95:2560–75.

FERRARI, R. Tumor necrosis factor in CHF: a double facet cytokine.

**Cardiovascular Research.** 1998;37:554–559

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

FICKER ES, MARAHÃO RC, CHACRA APM, *et al.* Exercise training accelerates the removal from plasma of LDL-like nanoemulsion in moderately hypercholesterolemic subjects. **Atherosclerosis** 2010 (212): 230-236.

FISCHER C, BERNTSEN A, PERSTRUP L, *et al.* Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. **Scand J Med Sci Sports.** 2007; 17 (5): 580-7.

FREYSSIN C, VERKINDT C, PRIEUR F, *et al.* Cardiac Rehabilitation in Chronic Heart Failure: Effect of an 8-Week, High-Intensity Interval Training Versus Continuous Training. **Arch Phys Med Rehabil.** 2012 Mar 21.

GABAY C, KUSHNER I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. **N Eng J Med.** 1999; 340:448-53.

GIL, Antonio Carlos. Como elaborar projetos de pesquisa. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

GERSTENBLUTH RE, MANIAM PN, CORTY EW, *et al.* Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. **J Androl.** 2002;23:922-6.

GIELEN S, ADAMS V, MOBIUS-WINKLER S, *et al.* Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol.** 2003; 42: 861-868.

GINSBURG GS, AGIL A, RIMM E, *et al.* Effects of a single bout of ultraendurance exercise on lipid levels and susceptibility of lipids to peroxidation in triathletes. **JAMA**, 1996, Jul 17; 276 (3): 221-5.

GLAZER G. Atherogenic effects of anabolic steroids on serum lipid levels: a literature review. **Arch Intern Med.** Oct,1991: 151: 1925-1933.

GOLDBERG, I J . Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. **J Lip Res** 37: 696-707, 1996.

GULER N, BATYRALIEV T, DULGER H, *et al.* The effects of short term (3 weeks) testosterone treatment on serum inflammatory markers in men undergoing coronary artery stenting. **Int J Cardiol.** 2006 May 24;109(3):339-43.

HADDAD RM, KENNEDY CC, CAPLES SM, *et al.* Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Mayo Clin Proc.** 2007 Jan;82(1):29-39.

HAIDER A, YASSIN A, SAAD F, *et al.* Effects of androgen deprivation on glycemic control and on cardiovascular

biochemical risk factors in men with advanced prostate cancer with diabetes. **Aging Male**. 2007;10:189-96.

HALVESTADT A, PHARES DA, WILUND KR, *et al*. Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. **Metabolism**. 2007. Apr; 56 (4): 444-50.

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

HAMILTON MT, ETIENNE J, MCCLURE WC, *et al*. Role of local contractile activity and muscle fiber type on LPL regulation during exercise. **Am J Physiol**. 1998 Dec;275: 1016-22.

HARING R, TEUMER A, VOLKER U, *et al*. Mendelian randomization suggests non-causal associations of testosterone with cardiometabolic risk factors and mortality. **Andrology**, 2013, 17–23.

HASKELL, W.L. The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, 1984 (12): 205-244,

INEU ML, MANENTI E, COSTA JLV, *et al*. Manejo da HDL: Avanços recentes e perspectivas além da redução de LDL. **Arq Bras Cardiol**, v. 6, n. 87, p. 788-794, 2006.

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

JANKOWSKA EA, VON HAEHLING S, CZARNY A, *et al.* Activation of the NF- $\kappa$ B system in peripheral blood leukocytes from patients with chronic heart failure. **The European Journal of Heart Failure**, 2005 (7): 984 – 990.

JEFFREY S. GREIWE, JOHN O. HOLLOSZY, CLAY F. SEMENKOVICH. *et al.* Exercise induces lipoprotein lipase and GLUT-4 protein in muscle independent of adrenergic-receptor signaling **Journal of Applied Physiology**. 2000, july, (9): 176-181.

JEPPENSEN J, *et al.* Triglyceride concentration and ischemia heart disease an eight year follow-up in the Copenhagen male study. **Circulation**. v. 91, p 1029-1036, 1998.

JESSUP M, BANNER N, BROZENA S, *et al.* Optimal pharmacologic and non-pharmacologic management of cardiac transplant candidates: approaches to be considered prior to transplant evaluation: International society for heart and lung transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates 2006. **J Heart Lung Transplant**. 2006;25:1003-23.

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

KALINCHENKO SY, TISHOVA YA, MSKHALAYA GJ, *et al.* Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2010 Nov;73(5):602-12.

KAPOOR D, CLARKE S, STANWORTH R, *et al.* The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. **Eur J Endocrinol.** 2007 May;156(5):595-602.

KAPOOR D, JONES TH. Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for intervention? **Drugs Aging.** 2008;25(5):357-69.

KASAPIS C, THOMPSON PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers. **JAAC** 45 (10): 1563-9.

KELLY DM, JONES TH. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. **J Endocrinol.** 2013 May 7;217(3):47-71.

KHABAZIAN BM, GHANBARI-NIAKI A, SAFARZADEH-GOLPORDESARI A, *et al.* Endurance training enhances ABCA1 expression in rat small intestine. *Eur J Appl Physiol* 2009;107(3):351–8.

KHAN HA, ALHOMIDA AS, SOBKI SH. Lipid profile of patients with acute myocardial infarction and its correlation with systemic inflammation. **Biomark Insights** 2013 Jan 8:1-7.

KINLAY S, CREAGER MA, FUKUMOTO M, *et al.* Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. **Hypertension.** 2001 Nov;38(5):1049-53.

KODAMA, S, TANAKA S, SAITO K, SHU M, *et al.* Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. **Arch Intern Med.** 2007;167(10):999-1008.

KOKINOS, P.F. & FERNHALL B. Physical activity and high density lipoprotein cholesterol levels: what is the relationship? *Sports Medicine*, 28, (5): 307-314, 1999.

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

KONTUSH A, CHAPMAN MJ. Antiatherogenic small, dense HDL-guardian angel of the arterial wall? **Nat Clin Pract Cardiovasc Med** 2006; 3; 144-53.

KOUFAKI P, MERCER TH, GEORGE KP, *et al.* Low-volume high-intensity interval training vs continuous aerobic cycling in patients with chronic heart failure: a pragmatic randomised clinical trial of feasibility and effectiveness. **J Rehabil Med**. 2014 Apr;46(4):348-56.

KUBILIUS R, JASIUKEVICUIENE L, GRIZAS V, *et al.* The impact of Complex Cardiac Rehabilitation on Manifestation of Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease. **Medicina (Kaunas)** 2012; 48 (3): 1666-73.

KUPELIAN V, CHIU GR, ARAUJO AB. *et al.* Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2010 April ; 72(4): 527–533.

LAAKSONEN DE, NISKANEN L, PUNNONEN K, *et al.* Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. **Eur J Endocrinol**. 2003 Dec;149(6):601-8.

LAINSCAK M, ANKER SD. Prognostic factors in chronic heart failure. A review of serum biomarkers, metabolic changes, symptoms, and scoring systems. **Herz**. 2009 Mar;34(2):141-7.

LAINSCAK M, VON HAEHLING S, SPRINGER J, *et al*. Biomarkers for chronic heart failure. **Heart Fail Monit**. 2007;5(3):77-82.

LARSEN AL, AUKRUST P, AARSLAND T, *et al*. Effect of aerobic exercise training on PLASMA LEVELS OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA IN PATIENTS with chronic heart failure. **Am J Cardiol**. 2001; 88:805-808.

LARSEN AL, LINDAL S, AUKRUST P, *et al*. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. **Int J Cardiol**. 2002; 83:25-32.

LAS CASAS FR, SANTOS LF, THOMAZI MC *et al*. Avaliação do risco coronário: importância das apolipoproteínas. **Rev bras med**. 2007, abr; 64 (4): 182-89.

LAUGHLIN GA, BARRETT-CONNOR E, BERGSTROM J. Low serum testosterone and mortality in older men. **J Clin Endocrinol Metab**. 2008 Jan;93(1):68-75.

LAVIE CJ, MILANI RV. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training in obese patients with coronary artery disease. **Chest**. 1996 Jan;109(1):52-6.

LEANÇA CC, PASSARELLI M, NAKANDAKARE EDRQ. HDL: o ying-yang da doença cardiovascular. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2010; 54/9: 777-784.

LEON AS, SANCHEZ O. Meta-analysis of the effect of aerobic exercise training on blood lipids. **Circulation**. 2001;104 Suppl II:II-414-II415.

LEWIS GF, RADER DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. **Circ Res**. 2005; 96: 1221-32.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**. 2002 Dec 19-26;420(6917):868-74.

LI JJ, FANG CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. **Med Hypotheses**. 2004;62(4):499-506.

MAGGIO M, BASARIA S, BLE A, *et al*. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. **J. Clin. Endocrinol. Metab**. 2006; 91: 345-347.

MÄKINEN JI, PERHEENTUPA A, IRJALA K, PÖLLÄNEN P, MÄKINEN J, HUHTANIEMI I, RAITAKARI OT. Endogenous testosterone and serum lipids in middle-aged men. **Atherosclerosis**. Apr, 2008;197:688-93.

MALKIN C J, PUGH PJ, JONES RD, *et al*. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. **J Clin Endocrinol Metab**. 2004 Jul;89(7):3313-8.

MANN D L. Mechanisms and Models in Heart Failure : A Combinatorial Approach. **Circulation** August 31, 1999, p. 999-1008.

MANN DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present na the foreseeable future. **Circ Res**. 2002; 91: 988-98.

MARANHÃO RC. Metabolismo dos quilomícrons e risco de desenvolvimento de doença arterial coronária. **Atheros** 2002; 13 (3): 73-76

MARANHÃO RC, FREITAS FR, STRUNZ CMC, *et al.* Lipid transfer to HDL are predictors of precocious clinical coronary heart disease. **Clinica Chimica Acta**, 2011.

MARYUAMA M, SILVA JCP, LIMA WPL. Comparação entre as modulações dos níveis plasmáticos da lipoproteína de alta-densidade-colesterol induzida pelo treinamento aeróbico de alta e baixa intensidade. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, v. 9; n. 3; julho/setembro, 2010.

MATHUR A, MALKIN C, SAEED B, MUTHUSAMY *et al.* Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. **Eur J Endocrinol**. 2009 Sep;161(3):443-9.

MATSUMOTO AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:M76-99.

MCKELVIE, R. S., TEO, K. K., ROBERTS *et al.* Effects of exercise training in patients with heart failure: the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). **Am Heart J**, v.144, n.1, Jul, p.23-30. 2002.

MEIRELLES, R M R; HOHL, A. Saúde masculina: tão negligenciada, principalmente pelos homens. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2009;53/

MELDRUM, D. R. Tumor necrosis factor in the heart. **Am J Physiol**, v. 274, n. 3 Pt 2, p. R577-595, 1998.

MEYER P, NORMANDIN E, GAYDA M, *et al.* High-intensity interval exercise in chronic heart failure: protocol optimization. **J Card Fail.** 2012 Feb;18(2):126-33.

MILLER M. Raising an isolated low HDL-c level: Why, how and when? **Cleveland Clinic Journal of Medicine.** v.70 (6), jun, 2003.

MILANI RV, LAVIE C J, MEHRA MR, *et al.* Reduction in C-Reactive Protein Through Cardiac Rehabilitation and Exercise Training. **JACC** v. 43, n. 6, mar 17, 2004: 1056-1061.

MINER M, CANTY DJ, SHABSIGH R. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men: assessing benefits, risks, and best practices. *Postgrad Med.* 2008 Sep;120(3):130-53.

MOREIRA DM, VIEIRA JL, GOTTSCHALL CAM. Inflamação na insuficiência cardíaca. **RBM Especial Clínica Geral**, 2010. Ago:67: 28-32.

MORGENTALER A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. **Eur Urol.** 2006 Nov; 50(5):935-9.

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

MULLER M; VAN DER SCHOUW, YT; THIJSEN, JHH; *et al.* Endogenous Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Men. **J Clin Endocrinol Metab**, november ,2003, 88(11):5076–5086.

NAKHAI PHR, GROBBEE DE, EMMELOT-VONK MH, *et al.* Oral testosterone supplementation and chronic low-grade

inflammation in elderly men: a 26-week randomized, placebo-controlled trial. **Am Heart J.** 2007 Dec;154(6):1228.

NAMBI V, BALLANTYNE C M. Fat, fit, and leading the charge. The evaluation of measuring high-density lipoprotein subpopulations. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** v.25, p. 2013-5, 2005.

NCEP - National Cholesterol Education Program. Autoria não referida. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel iii) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.

NIEBAUER J. Inflammatory mediators in heart failure *Int J Cardiol*, 2000. Fev 15; 72 (3): 209-13.

NIEBAUER j, CLARK AL, WEBB-PEPLOE *et al.* Exerciser training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. **Eur J Heart Fail.** 2005; 7: 189-193.

NOGUEIRA, I. D. B. *et al.* Correlação entre qualidade de vida e capacidade funcional na insuficiência cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** 2010; 95(2) : 238-243.

NUNES, RB; DALL'AGO, P. A resposta funcional e o efeito antiinflamatório do exercício físico na insuficiência cardíaca *ConScientiae Saúde*, 2008;7(1):15-22.

PAGE ST, AMORY JK, BOWMAN FD, *et al.* Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. **J Clin Endocrinol Metab.** 2005 Mar;90(3):1502-10.

PASCERI V, CHANG J, WILLERSON JT, *et al.* Modulation of C-Reactive Protein–Mediated Monocyte Chemoattractant Protein-1 Induction in Human Endothelial Cells by Anti-Atherosclerosis Drugs. **Circulation**. 2001;103:2531-2534 .

PASCERI V, WILLERSON JT, YEH ETH, *et al.* Direct proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells. **Circulation**. 2000;102:2165-2168.

PAYER J, BANÁROVÁ A. V. The influence of testosterone on cardiovascular disease in men. **Vnitr Lek**. 2010 Jul;56(7):702-8.

PENALVA RA, HUOYA MO, CORREIA LCL, *et al.* Perfil lipídico e intensidade da doença aterosclerótica na síndrome coronariana aguda. **Arq Bras Cardiol** 90 (1): 24-30, 2008.

PETERSEN AM, PEDERSEN BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Apr;98(4):1154-62.

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

PITANGA, F.J.G. Atividade física e lipoproteínas plasmáticas em adultos de ambos os sexos. **Rev. Bras. Ciên. e Mov.** 9 (4): 25-31, 2001.

POTENZA M, SHIMSHI M. Male hypogonadism: The unrecognized cardiovascular risk factor. **J Clin Lipidol**. 2008 Apr;2(2):71-8.

PRADO ES, DANTAS EH. Efeitos dos exercícios físicos aeróbio e de força nas lipoproteínas HDL, LDL e Lipoproteína (a). **Arq Bras Cardiol**, v. 79, n. 4, 429-33, 2001.

PUGH PJ, JONES RD, WEST JN, *et al.* Testosterone treatment for men with chronic heart failure. **Heart**. 2004;90:446-7.

RADER DJ. High-density lipoproteins and atherosclerosis. **Am J Cardiol**. 2002; 90 (Suppl. 8A): 62i–70i.

RAJENDIRAN KS, ANANTHANARAYANAN RH, SATHEESH S, *et al.* Elevated levels of serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure. **Biomed Sci**. 2014;71(1):29-32.

RANKOVIĆ G, DJINDJIĆ N, RANKOVIĆ-NEDIN G, *et al.* The effects of physical training on cardiovascular parameters, lipid disorders and endothelial function. **Vojnosanit Pregl**. 2012 Nov;69(11):956-60.

RAUCHHAUS M, CLARK A L, DOEHNER W, *et al.* The Relationship Between Cholesterol and Survival in Patients With Chronic Heart Failure. **J Am Coll Cardiol**, Vol. 42, No. 11, 2003.

RAYNAUD JP, GARDETTE J, ROLLET J, *et al.* Prostate-specific antigen (PSA) concentrations in hypogonadal men during 6 years of transdermal testosterone treatment. **BJU Int**. 2013;111:880-90.

RIDKER PM, HENNEKENS CH, BURING JE, *et al.* C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N Engl J Med**. 2000 Mar 23;342(12):836-43.

RIFAI, M.; WARNICK, G.R. Measurement and clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol subclasses. *Handbook of Lipoprotein Testing*. Washington DC:AACC Press. 2 ed. Amer. Assoc. for Clinical Chemistry, 1997.

RUBINS, H. B.; ROBINS, S.J.; COLLINS, D. *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. **N Engl J Med.** v. 341, p.410-8. 1999.

SAAD F, GOOREN LJ, HAIDER A, YASSIN A. A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. **J Androl.** 2008;29:102-5.

SANTOS FILHO, R. D. S.; MARANHÃO, R. C. Hipertrigliceridemia e dislipidemia pós-prandial. **HiperAtivo**, v 6, n, 2, abril/junho de 1999.

SANTOS I DE S, BITTENCOURT MS. Insuficiência cardíaca. **Rev Med São Paulo.** 2008 out.-dez.;87(4):224-31.

SANTOS, MR. **Efeito do treinamento físico isolado ou associado à reposição de testosterona em pacientes com insuficiência cardíaca.** 2013. 86f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

SANTOS, RD. III Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol** 77 (3): 1-48, agosto, 2001.

SCARTEZINI, M. *et al.* Metabolismo de lipídes e lipoproteínas. In: MARTINEZ, T. L. R. (Org.). Manual de condutas clínicas em dislipidemias. Rio de Janeiro: **Med Line**, 2003. p. 23-33

SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **BMJ** 2010 340:c332.

SCHWARCZ MD, FRISHMAN WH. Testosterone and coronary artery disease. **Cardiol.** 2010 Sep-Oct; 18(5):251-7.

SELIG SE, LEVINGER I, WILLIAMS AD, *et al.* Exercise & Sports Science Australia Position Statement on exercise training and chronic heart failure. **Journal of Science and Medicine in Sport.** 2010 (13): 288-294.

SEVERI G, MORRIS HA, MACINNIS RJ, *et al.* Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2006 Jan;15(1):86-91.

SILVA JL, VINAGRE CGCM; MORIKAWA A, *et al.* Resistance training changes LDL metabolism in normolipidemic subjects: A study with a nanoemulsion mimetic of LDL. **Atherosclerosis** 2011, 219: 532-537.

SIMON, D., CHARLES, M.A., NAHOUL, K. *et al.* Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. **J Clin Endocrinol Metab.** 1997, 82: 682-685

SINGH AB, HSIA S, ALAUPOVIC P, *et al.* The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young

men. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 2002 (87):136–143.

SLENTZ, CA, HOUMARD JA, JOHNSON JL, *et al*. Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. **J Appl Physiol**. 2007;103(2):432-42.

SMART NA, STEELE M. The Effect of Physical Training on Systemic Proinflammatory Cytokine Expression in Heart Failure Patients: A Systematic Review. **Congest Heart Fail**. 2011; 17:110 –114.

SMART NA, LARSEN AI, LEMAITRE JP, *et al*. Effect of Exercise Training on Interleukin-6, Tumour Necrosis Factor Alpha and Functional Capacity in Heart Failure. **Cardiol Res Pract**. 2011; 27:1-6.

SMITH, S. C. *et al*. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the world heart and stroke forum. **Circulation**. v. 109, p.3112-21, 2004.

SPOSITO, AC *ET AL*. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol** 88 (Suplemento I), abril, 2007.

SRINIVASAN M, IRVING BA, FRYE RL, *et al*. Effects on lipoprotein particles of long-term dehydroepiandrosterone in elderly men and women and testosterone in elderly men. **J Clin Endocrinol Metab**. 2010 Apr;95(4):1617-25.

SOISSON V, BRAILLY-TABARD S, EMPANA JP, *et al.* Low plasma testosterone and elevated carotid intima-media thickness: importance of low-grade inflammation in elderly men.

**Atherosclerosis.** 2012 Jul;223(1):244-9

STOUT M, TEW GA; DOLL H, *et al.* Testosterone therapy during exercise rehabilitation in male patients with chronic heart failure who have low testosterone status: a double-blind randomized controlled feasibility study. **American Heart Journal.** Dec, 2012, 164 (6): 893-901.

TAN KC, SHIU SW, PANG RW, *et al.* Effects of testosterone replacement on HDL subfractions and apolipoprotein A-I containing lipoproteins. **Clin Endocrinol (Oxf).** 1998 Feb;48(2):187-94.

TAYLOR, RS, DAVIES EJ, DALAI HM, *et al.* Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. **Int J Cardiol,** 2012 Jun 2.

THOMPSON, P. D. O exercício e a cardiologia do esporte. 1 ed. São Paulo: Manole,2004.

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

TORRE-AMIONE G. Immune activation in chronic heart failure. **Am J Cardiol.** 2005; 95 (supl.): 3C-8C.

TRAISH AM, ABDOU R, KYPREOS KE. Androgen deficiency and atherosclerosis: The lipid link. **Vascul Pharmacol.** 2009 Nov-Dec;51(5-6):303-13.

TWICKLER TB, DALLINGA-THIE GM, COHN JS, *et al.* Elevated Remnant-like Particle Cholesterol Concentration: A Characteristic Feature of the Atherogenic Lipoprotein Phenotype. **Circulation**. 2004, v.109, p 1918-25.

VERMA S, WANG CH, LI, SH. A Self-Fulfilling Prophecy: C-Reactive Protein Attenuates Nitric Oxide Production and Inhibits Angiogenesis. **Circulation**. 2002;106:913-919.

VAISBERG M, BACHI ALL, LATRILHA C, *et al.* Lipid Transfer to HDL is Higher in Marathon runners than in Sedentary Subjects, but is Acutely Inhibited During the run. **Lipids**, 2012; 47: 670-686.

VENTURA-CLAPIER R, DE SOUSA E, VEKSLER V. Metabolic myopathy in heart failure. **News Physiol Sci**. 2002 Oct;17:191-6.

YU HH, GINSBURGGS, O'TOOLE L.; *et al.* R. Acute Changes in Serum Lipids and Lipoprotein Subclasses in Triathletes as Assessed by Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. **Journal of the American Heart Association**, 1999; 19:1945-1949.

WANG TD, LEE CM, WU CC, *et al.* The effects of dyslipidemia on left ventricular systolic function in patients with stable angina pectoris. **Atherosclerosis**. 1999 Sep;146(1):117-24.

WEI C, PENUMETCHA M, SANTANA N, *et al.* Exercise might favor reverse cholesterol transport and lipoprotein clearance: potential mechanism for its anti-atherosclerotic effects. **Biochim Biophys Acta**. 2005; 1723 (13):124-108.

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

WHITSEL EA, BOYKO EJ, MATSUMOTO AM, *et al.* Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. **Am J Med**. 2001 Sep;111(4):261-9.

WHO: World Health Organization Expert Committee on Disability, Prevention and Rehabilitation. Rehabilitation of patients with cardiovascular disease: report of a WHO expert committee. Geneva, 1964.

XU D, WANG B, HOU Y, *et al.* The effects of exercise training on plasma tumor necrosis factor-alpha, blood leucocyte and its components in congestive heart failure patients. **Zhonghua Nei Ke Za Zhi**. 2002; 41: 237-240.

ZALDIVAR F, WANG-RODRIGUEZ J, NEMET D, *et al.* Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. **J Appl Physiol**, 2006 Apr;100(4):1124-33.

ZGLICZYNSKI S, OSSOWSKI M, SLOWINSKA SJ, *et al.* Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. **Atherosclerosis**. 1996;121(1):35-43.

ZHANG Y, GAO Y, TAN A. *et al.* Endogenous sex hormones and C-reactive protein in healthy Chinese men. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2013 Jan;78(1):60-6.

ZMUDA JM; CAULEY JA; KRISKA,A; *ET AL*. Cardiovascular Disease Risk Factors in Middle-aged Men: A 13-Year Follow-up of Former Multiple Risk Factor Intervention Trial Participants. **Am J Epidemiol** 1997 Out: 146 (8): 608-17.

## ANEXO – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



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

Florianópolis, 21 de junho de 2011

Nº. de Referência: 189/2010- Emenda

A(o) Pesquisador(a),

**Prof. Tales de Carvalho**

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

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

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

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

Atenciosamente,

**Prof. Dr. Rudney da Silva**

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – UDESC