



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DO ESPORTE – CEFID
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DO MOVIMENTO
HUMANO – PPGCMH**

TESE DE DOUTORADO

**INFLUÊNCIA DA INTENSIDADE DO EXERCÍCIO FÍSICO NO PERFIL
INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

ANDERSON ZAMPIER ULBRICH

FLORIANÓPOLIS - SC

2013

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DO ESPORTE – CEFID
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DO MOVIMENTO HUMANO –
PPGCMH

ANDERSON ZAMPIER ULBRICH

INFLUÊNCIA DA INTENSIDADE DO EXERCÍCIO FÍSICO NO PERFIL
INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

FLORIANÓPOLIS - SC

2013

ANDERSON ZAMPIER ULBRICH

**INFLUÊNCIA DA INTENSIDADE DO EXERCÍCIO FÍSICO NO PERFIL
INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência do Movimento Humano do Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências do Movimento Humano.

Orientador: Prof. Dr. Tales de Carvalho

Financiamento:  **FAPESC**

FLORIANÓPOLIS

2013

ANDERSON ZAMPIER ULBRICH

**INFLUÊNCIA DA INTENSIDADE DO EXERCÍCIO FÍSICO NO PERFIL
INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciência do Movimento Humano pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência do Movimento Humano do Centro de Ciências, da Saúde da Universidade do Estado de Santa Catarina.

Banca examinadora:

Orientador

Prof. Dr. Tales de Carvalho
Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC)

Membro

Prof. Dr. Paulo Ivo Homem de Bittencourt Junior
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Membro

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

Membro

Prof. Dr. Thiago Gomes Heck
Universidade Regional do Noroeste do estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI)

Membro

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

Florianópolis, 04 de março de 2013.

Dedico a Deus!

À minha esposa Renata, razão da minha vida e que sempre me amparou.

Aos meus pais e familiares que de longe me deram forças para suportar cada etapa.

A todas as pessoas envolvidas nesse projeto, em especial a todos os “Pacientes” que foram fonte de enriquecimento deste trabalho, pois acreditaram em nossa proposta.

Meu muito obrigado!!

AGRADECIMENTOS

Muitos dos objetivos particulares que alcancei em minha trajetória existencial foram alcançados com a contribuição de várias pessoas as quais estiverem ao meu lado. Assim, deixo registrado um enorme agradecimento a todos que, de alguma forma, foram extremamente significantes nesse longo caminho percorrido. OBRIGADO!!!!

À família, pelo apoio inestimável, auxiliando com afeto e paciência em todos esses anos de estudo e ausência. Em especial a meus pais Francisco Luiz Ulbrich e Vera Maria Zampier Ulbrich, mesmo distantes tiveram participação na minha formação, personalidade e conduta. Aos meus irmãos Luiz Cesar e Luciane, pelos ensinamentos, amizade e sinceridade na relação de irmão, distância que jamais interrompeu. Não posso esquecer os meus amados sobrinhos Leonardo, Rafael e Arthur que hoje ainda não compreendem bem a formação do tio, mas que tenho muito amor por eles.

Por toda a ajuda, do início ao fim deste estudo, agradeço e muito a pessoa com os olhos mais lindos e azuis, a boca mais especial, personalidade mais atraente, jeito mais carinhoso e pessoa mais espetacular que pude conhecer e me casar, a minha amada esposa Renata Labronici Bertin, futura mãe de meus filhos, mesmo antes deles virem ao mundo podem ter certeza que estão em meu pensamento, pois são fonte do meu crescimento. Esta linda mulher soube dedicar-se e empenhar-se incansavelmente, me dando forças e amparo quando necessitei e muito mais do que isso, me deu amor, carinho e paciência, te amo!!

Desta união, estendo meu agradecimento a minha sogra Liliana Maria Labronici, professora da UFPR, contribuiu com minha formação frente ao olhar de professora. Ao meu sogro Luís Augusto e a Glória Maria pelos momentos de alegria que tivemos desde que conheci a minha esposa. Votos de agradecimento que também direciono para a Fernanda Labronici Bertin e Marcio Sidney, pessoas bastante amáveis e que tem a Laura como seu fruto, a eles também não poderia deixar as minhas palavras de muito obrigado.

A Geni, minha querida mãe de luz!

A todos os meus grande amigos, vocês são e sempre serão as pessoas mais importantes que convirei. Em especial ao Maurício Gielinski que abriu as portas da sua casa para me hospedar nestes quatro anos e muito em ajudou nessa caminhada.

Mas não posso deixar de agradecer aos representantes desse documento, parte da minha família que me acolheu e me fez crescer profissionalmente. Ao Prof. Tales de Carvalho, mesmo não me conhecendo no início do doutorado, me concedeu a oportunidade desta realização, acreditando no meu potencial e passando os ensinamentos fundamentais nesta

etapa de doutoramento e por despertar a curiosidade do exercício como tratamento para doenças cardiovasculares.

A Família do Núcleo de Cardiologia que me acolheu nestes quatro anos: Mirele Quites, Fernanda Guidarini, Valéria, muito obrigado. Família que consta de pessoas especiais como os pós graduandos: Vitor Angarten, Lourenço Mara, Sabrina Stier, Tiago Panigas, Ana Gonzalez. Assim como pelos bolsistas Almir Netto, Nayara, Helena, Lonhana, Thays. Cada um de vocês teve importante colaboração na minha formação pessoal e profissional. Do início ao fim do projeto também agradeço ao Jamil Valente Filho que colaborou com a avaliação ecocardiográfica dos pacientes, dedicando seu tempo a pesquisa, assim como a enfermeira Ana Paula Cocco que nos ajudou nas coletas de sangue dos pacientes.

Ao Laboratório Santa Luzia, estendo meus agradecimentos pela parceria formada com o projeto desenvolvido. Outra família que também agradeço é a do laboratório de Lípidos do Prof. Edson Luiz da Silva da UFSC (Aline, Fernanda, Antônio), os quais me ajudaram no conhecimento sobre procedimentos laboratoriais. Destaco também a família que formei em Porto Alegre, no Laboratório de Fisiologia Celular (Fiscel), em especial ao professor Paulo Ivo Homem de Bittencourt Jr que cedeu o espaço físico de seu laboratório e seu conhecimento, para realização de parte desse estudo agradeço a Sofia, Aline, Rossana, Marciel que me ajudaram nos experimentos de forma incessante. Em especial aos amigos e professores Thiago Gomes Heck e Jadson Pereira, grande amizade formada e ajuda, vocês dois são pessoas extremamente especiais e que vou levar eternamente ao meu lado.

Aos professores da Pós Graduação que muito me prestigiaram de sua companhia e seu conhecimento. Aos funcionários da secretaria de Pós-Graduação, especialmente pelo atendimento prestado pela Solange e Mariza.

Não posso de deixar de agradecer a Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina – FAPESC pelo financiamento do projeto de pesquisa que foi representada pela coordenadora do projeto PPSUS, Fernanda Beduschi Antonioli que foi pró-ativa nas ações frente ao projeto. A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES pela bolsa cedida.

Por fim, agradeço imensamente a cada um dos pacientes do NCME, em especial aos que acreditaram na proposta e fizeram parte do estudo, uma vez que já abracei e brinquei muito com estes, pois sem eles este projeto não seria realidade.

Meu muito obrigado a cada um, meu coração sempre lembrará de vocês!!!!

*Ontem um menino que brincava me falou
Hoje é a semente do amanhã
Para de ter medo que este tempo vai passar
Não se desespere, nem pare de sonhar!
Nunca se entregue, nasça sempre com as manhãs
Deixe a luz do sol brilhar no céu do seu olhar
Fé na vida, fé no homem, fé no que virá!
Nós podemos tudo, nós podemos mais!
Vamos lá fazer o que será
(Nunca pare de sonhar)*

“Gonzaguinha”

*“O sofrimento é passageiro,
desistir é para sempre!!!”*

Autor Desconhecido

RESUMO

ULBRICH, Anderson Zampier. **Influência da intensidade do exercício físico no perfil inflamatório de pacientes com insuficiência cardíaca.** 2013. 189f. Tese (Doutorado em Ciência do Movimento Humano – Área: Atividade Física e Saúde) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-graduação em Ciência do Movimento Humano, Florianópolis, 2013.

Fundamentação: Evidências experimentais e clínicas apontam um estado gradativo de ativação imune-inflamatória em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Níveis elevados de diversas citocinas são encontrados na circulação e no músculo cardíaco de indivíduos com IC, correlacionando-se, invariavelmente, com o grau de gravidade da doença e agindo na disfunção endotelial, na indução de anemia, na apoptose miocitária e na perda gradativa de massa muscular esquelética. Existem controvérsias sobre a intensidade do exercício físico que mais favorece o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Tem sido sugerido que o exercício intervalado de alta intensidade poderia proporcionar melhores resultados em termos de qualidade de vida (QoL) e parâmetros fisiológicos. Neste contexto, pouco tem sido estudado sobre os inflamatórios. **Objetivo:** Verificar o efeito terapêutico do exercício físico agudo e crônico de diferentes intensidades no perfil inflamatório em pacientes com IC. **Método:** Ensaio clínico controlado randomizado, desenvolvido durante 12 semanas, com vinte dois pacientes homens diagnosticados com IC compensados, fração de ejeção menor que 45%, média de idade de $53,8 \pm 8$ anos, classe II e III da NYHA, aleatoriamente distribuídos em dois grupos: grupo submetido a exercício de moderada intensidade (GMI), exercitando-se com frequência cardíaca (FC) correspondente ao limiar aeróbio e grupo de exercício intervalado de alta intensidade (GAI), exercitando-se com FC correspondente ao limiar anaeróbio. Ambos os grupos realizaram exercício aeróbio em esteira rolante, três vezes por semana, durante 60 minutos de sessão de exercício. Foram feitas avaliações em quatro momentos: antes e após a primeira sessão de exercício e antes e após a última sessão (36°). Os marcadores inflamatórios circulantes foram determinados pela concentração plasmática de interleucinas (IL-1, IL-6, IL-10), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína solúvel sCD40, fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e proteína quimiotática de monócitos -1 (MCP-1), dosados por ELISA. A proteína de choque térmico de 70 kDa (HSP70) de células mononucleares foi dosada por *Western Blotting* e Kit por Elisa. Estas proteínas foram dosadas em nível plasmático (repouso) e em situação de exercício físico e choque térmico, intra, extracelular e a razão de ambas as situações. Antes e após o programa de exercício foram realizadas avaliações da: da função cardíaca e endotelial pelo ecodoppler (ECO); desempenho cardiorrespiratório por meio da ergoespirometria ($VO_{2\text{pico}}$) e teste de caminhada de seis minutos (6MWT); qualidade de vida (QoL) por Questionário de Minesota e SF-36. **Resultados:** Nas vias de sinalização inflamatórias, comparando o basal com à última sessão, verificou-se diminuição da IL-6 ($p < 0,001$) para ambos os grupos, com maior queda para o GAI, assim como para o TNF- α comparando o mesmo momento. Na sessão de exercício, a mudança aguda aconteceu na última sessão para o TNF- α , VEGF e IL-10 em ambos os grupos. A expressão HSP70 aumentou em ambos os grupos, antes e após a realização do exercício ($p < 0,01$). O GMI apresentou maior conteúdo intracelular de HSP70 com o exercício quando comparado com GAI, sendo que no nível de exportação extracelular, ambos os grupos apresentaram a mesma resposta. O treinamento proporcionou aprimoramento das respostas anti-inflamatórias verificadas pela razão intra e extra celular de HSP70. Houve melhora significativa da função diastólica do ventrículo esquerdo, avaliada pelo E/E', apenas para o GAI. O $VO_{2\text{pico}}$ aumentou significativamente em 8,3% e 11,2% para o GMI e GAI, respectivamente. Independente da intensidade de exercício, verificou-se melhora superior a 15% em todos os domínios da QoL. **Conclusão:** Em ambos os grupos foi verificado aprimoramento da resposta anti-inflamatória e citoprotetora ao exercício, aguda e cronicamente. Foram observados ganhos significativos na função diastólica de VE e endotelial, desempenho cardiorrespiratório e na QoL, sem diferenças estatística entre os grupos.

Palavras-chaves: disfunção cardíaca, função diastólica, citocinas, HSP70.

ABSTRACT

ULBRICH, Anderson Zampier. **Influence of intensity exercise on inflammatory profile in patients with heart failure.** 2013. 178f. Thesis (Doutorado em Ciência do Movimento Humano – Área: Atividade Física e Saúde) – Santa Catarina State University. Programa de Pós-graduação em Ciência do Movimento Humano, Florianópolis, 2013.

Background: Experimental and clinical evidence suggest a gradual state of immune-inflammatory activation in patients with heart failure (HF). High levels of several cytokines are found in the circulation and cardiac muscle of subjects with HF, and invariably with the degree of disease severity and acting on endothelial dysfunction, induction of anemia, myocyte apoptosis and the gradual loss of skeletal muscle mass. There are controversies about the intensity of exercise that most favors the treatment of patients with heart failure (HF). It has been suggested that high-intensity exercise could provide better results in terms of quality of life (QoL) and physiological parameters. In this context, little has been studied about inflammatory. **Objective:** To investigate the therapeutic effect of acute and chronic physical exercise of different intensities in the inflammatory profile in patients with HF. **Method:** A randomized controlled clinical trial, developed over 12 weeks, with twenty-two male patients diagnosed with compensated HF and ejection fraction less than 45%, mean age 53.8 ± 8 years, class NYHA II and III, randomized into two groups: group undergoing exercise of moderate intensity (GMI), exercising with a heart rate (HR) corresponding to the aerobic threshold and interval high intensity group (GAI), exercising with HR corresponding to the anaerobic threshold. Both groups performed aerobic exercise on a treadmill three times a week for 60-minute workout. Evaluations were made on four occasions: before and after the first exercise session and before and after the last session (36°). The circulating inflammatory markers were determined by serum interleukin (IL-1, IL-6, IL-10), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), soluble sCD40 protein, vascular endothelial growth factor (VEGF) protein and monocyte chemoattractant-1 (MCP-1) measured by ELISA. The heat shock protein 70 kDa (HSP70) of mononuclear cells was assayed by Western Blotting and by Elisa kit. These proteins were measured in plasma level (rest) and in situations of physical and thermal shock, intra, extracellular and reason for both situations. Before and after the exercise program evaluations were performed: the cardiac and endothelial function by ecodoppel (ECO); cardiorespiratory performance by spirometry (VO_{2peak}) testing and six-minute walk (6MWT), quality of life (QoL) by Minnesota Questionnaire and SF-36. **Results:** The inflammatory signaling pathways, compared with the baseline to the last session, there was a decrease of IL-6 ($p < 0.001$) for both groups, with the greatest drop in the GAI, as well as for TNF- α by comparing the same time. In the exercise session, the acute change happened in the last session for TNF- α , VEGF and IL-10 in both groups. HSP70 expression increased in both groups, before and after the exercise ($p < 0.01$). The GMI showed higher intracellular content of HSP70 with exercise compared with GAI, and in the extracellular level of exports, both groups showed the same response. The training provided enhancement of anti-inflammatory responses observed by reason intra and extra cellular HSP70. A significant improvement in left ventricular diastolic function, assessed by E/E', only for GAI. VO_{2peak} increased significantly by 8.3% and 11.2% for GMI, and GAI, respectively. Regardless of exercise intensity, there was improvement higher than 15% in all areas of QoL. **Conclusion:** In both groups was observed enhancement of the anti-inflammatory and cytoprotective exercise, acute and chronic. Significant gains were observed in LV diastolic function and endothelial cardiorespiratory performance and QoL, without statistical differences between groups.

Key words: cardiac dysfunction, diastolic function, cytokines, HSP70.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Número de internações no Brasil por IC com o passar da idade, para ambos os sexos e por região.	13
Figura 2 – Fluxograma de diagnóstico e da Etiologia da Insuficiência Cardíaca Crônica	17
Figura 3 - Efeitos hemodinâmicos do exercício físico crônico.	37
Figura 4 - Direcionamentos das alterações Patobiológicas induzidas pelo exercício físico em paciente com IC	37
Figura 5 - Fluxograma do recrutamento para participação dos pacientes.....	40
Figura 6 - Descrição da média, de ambos os Grupos, de todas as distâncias (m) percorridas nas 36 sessões.	66
Figura 7 - Diferença intra grupo nas distâncias percorridas a cada seis sessões.	67
Figura 8 - Média das velocidades das esteiras dos participantes do GMI e GAI descritas a cada nove sessões.....	67
Figura 9 - Média das velocidades das esteiras dos participantes do GMI e GAI descritas a cada nove sessões.....	68
Figura 10 - Efeito do programa de exercício na frequência cardíaca em ambos os grupos.....	69
Figura 11 - Qualidade de vida avaliada pelos vários domínios do questionário MLHFQ antes e depois de 12 semanas de intervenção para os GMI e GAI.....	72
Figura 12 - Qualidade de vida avaliada pelos vários domínios do questionário SF-36 antes e depois de 12 semanas de intervenção para os GMI e GAI.....	73
Figura 13 - Correlação entre a capacidade funcional com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.	77
Figura 14 - Distância Percorrida e velocidade (m/s) no 6MWT antes e depois de 12 semanas de intervenção para os GMI e GAI meses.....	78
Figura 15 - Correlações significativas entre a capacidade funcional (6MWT) com os domínios do SF36 (Estado Geral de Saúde e Saúde Mental).	80
Figura 16 - Consumo pico de oxigênio (VO ₂ pico), Produção pico de Dióxido de Carbono (VCO ₂ pico) e Frequência Respiratória pico (FR pico) pré e pós treinamento para ambos os grupos.....	85
Figura 17 - Efeito agudo e crônico do exercício físico de diferentes intensidades na IL-10 em pacientes com IC.....	87
Figura 18 - Efeito agudo e crônico do exercício físico de diferentes intensidades na IL-6 em pacientes com IC.....	88

Figura 19 - Efeito agudo e crônico do exercício físico de diferentes intensidades na IL-1 β em pacientes com IC.....	89
Figura 20 - Efeito agudo e crônico do exercício físico de diferentes intensidades na TNF- α em pacientes com IC.....	90
Figura 21 - Efeito agudo e crônico do exercício físico de diferentes intensidades nas citocinas de pacientes com IC.	91
Figura 22 - Conteúdo intracelular de HSP70 em mononucleares submetidos ao choque térmico, extraídos de pacientes com IC, submetidos a tratamento por meio do exercício físico (12 semanas) em diferentes intensidades.	93
Figura 23 - Conteúdo circulante de HSP70 dosados no plasma, extraídos de pacientes com IC, submetidos a tratamento por meio do exercício físico (12 semanas) em diferentes intensidades.	94
Figura 24 - Conteúdo circulante de HSP70 extracelular em meio de cultura de células mononucleares, extraídos de pacientes com IC, submetidos a tratamento por meio do exercício físico (12 semanas) em diferentes intensidades (GMI vs GAI).....	95
Figura 25 - Razão entre o conteúdo eHSP70 e HSP70, extraídos de pacientes com IC, submetidos a tratamento por meio do exercício físico (12 semanas) em diferentes intensidades (GMI vs GAI).	97

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação etiopatogênica da insuficiência cardíaca.....	15
Quadro 2 - Mediadores químicos da resposta neurohumoral na Insuficiência Cardíaca.....	18
Quadro 3 - Mecanismos biológicos pelo qual o exercício físico melhora a tolerância ao esforço em pacientes com IC.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Etiologia da Insuficiência Cardíaca Crônica.....	16
Tabela 2 - Prescrição comum de exercícios conforme estado clínico	27
Tabela 3 - Medidas dos valores máximos de consumo de oxigênio (VO_2 máx), produção de dióxido de carbono (VCO_2 máx), frequência cardíaca (FC máx) e pulso de oxigênio ($pulsoO_2$ máx), dos grupos I (trinta a 39 anos), II (quarenta a 49 anos), III (cinquenta a 59 anos) e IV (\geq sessenta anos), dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.	29
Tabela 4 – Medidas dos valores máximos de ventilação pulmonar (VE máx), equivalentes ventilatórios para o oxigênio (VEO_2 máx) e para o dióxido de carbono $VECO_2$ máx), e razão de trocas gasosas máximas (R máx), dos grupos I (trinta a 39 anos), II (quarenta a 49 anos), III (cinquenta a 59 anos) e IV (\geq sessenta anos), dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.	29
Tabela 5 – Resposta e efeitos do exercício físico agudo sobre o sistema imunológico.....	34
Tabela 6 - Efeito do exercício físico nas citocinas pró-inflamatórias.....	35
Tabela 7 - Delineamento experimental, parte específica do treinamento para os grupos.....	43
Tabela 8 - Informações ecocardiográficas para sujeitos com IC crônica.....	49
Tabela 9 - Proposta de classificação do consumo máximo de oxigênio e limiar anaeróbio de pacientes com ICC.....	53
Tabela 10 - Características basais demográficas e clínicas dos participantes.....	64
Tabela 11 - Lista de medicamentos dos pacientes.....	65
Tabela 12 – Efeito agudo do programa de exercício na PAS e PAD em ambos os grupos.....	70
Tabela 13 - Aspectos antropométricos e hemodinâmicos de repouso avaliados antes e depois de 12 semanas de intervenção para os GMI e GAI.....	71
Tabela 14 - Porcentagem dos pacientes, por classe funcional da NYHA, antes e após período de treinamento.....	71
Tabela 15 - Estrutura cardíaca, antes e depois do treinamento, para ambos os grupos.....	75
Tabela 16 - Volumes do ventrículo esquerdo e hemodinâmica em repouso para ambos os grupos.....	75
Tabela 17 - Função do ventrículo esquerdo em repouso na sístole e diástole em ambos os grupos.....	76
Tabela 18 – Avaliação da Função endotelial em estado de repouso (Basal, 60seg e 90seg), antes e depois do período do tratamento em pacientes com Insuficiência Cardíaca	77

Tabela 19 - Respostas do teste cardiopulmonar no Limiar Aeróbio (L1) de exercício dos pacientes com IC.....	82
Tabela 20 - Respostas do teste cardiopulmonar no Limiar Anaeróbio ou Ponto de Compensação Respiratório (L2) de exercício dos pacientes com IC.	83
Tabela 21 - Respostas do teste cardiopulmonar no Limiar Anaeróbio ou Ponto de Compensação Respiratório (L2) de exercício dos pacientes com IC.	84
Tabela 22 - Correlação entre $VO_{2\text{pico}}$ e variáveis ecocardiográficas para o GMI e GAI, com os dados do pré e pós treinamento.	86

LISTA DE ABREVIATURAS

IC	Insuficiência Cardíaca
IM	Infarto do miocárdio
IL-1β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina -10
TNF-α	Fator Alfa de necrose tumoral
HSP70	Proteína de choque térmico de 70 kDa (incluindo HSP72 e HSP73)
eHSP70	Proteína de choque térmico extracelular de 70kDa
AE	Átrio esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
AHA	American Heart Association
NYHA	New York Heart Association
NCME	Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício
UDESC.	Universidade do Estado de Santa Catarina
CEFID	Centro de Ciências da Saúde e do Esporte
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
PCR	Proteína C Reativa
PTX3	Pentraxina Longa 3
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa
HSP-70	Heat Shot Protein
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VO₂pico	Consumo de Oxigênio Pico
LA1	Limiar Aeróbio
LA2	Limiar Anaeróbio

LISTA DE SÍMBOLOS

b.p.m	Batimentos por minuto
Cm	Centímetros
M	Metros
Kg	Quilograma
Kg/m²	Quilograma por metro quadrado
ml	Mililitro
MG	Miligramma
Mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
>	Maior
<	Menor
±	Mais ou menos
%	Por cento; porcentagem
μL	Microlitro
Mg	Micrograma
H	Horas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO, PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	7
1.2 OBJETIVOS	10
1.2.2 Objetivos Específicos	10
1.3 Hipótese	10
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 Definições da Insuficiência Cardíaca	11
2.1.1 Epidemiologia da insuficiência cardíaca	12
2.2 Etiologia da Insuficiência Cardíaca	14
2.2.1 Insuficiência cardíaca: mecanismos intervenientes segundo hipótese neurohormonal.....	17
2.2.1.1 Sistema Simpático, sua participação no avanço da Insuficiência Cardíaca	20
2.2.1.2 Alterações do Perfil Imunológico e citocinas na insuficiência cardíaca	23
2.2.1.3 Proteínas de choque (HSPs) na insuficiência cardíaca.....	25
2.2.2 Exercício físico para pacientes com Insuficiência cardíaca	26
3. MATERIAL E MÉTODOS	39
3.1 Amostra.....	39
3.2 Local da realização do estudo	41
3.3 Tipo da Pesquisa.....	41
3.4 Delineamento Experimental.....	41
3.5 Programa de Exercícios Físicos Aeróbios	42
3.6 Procedimentos e Instrumentos	44
3.7 Avaliações Antropométricas	44
3.8 Avaliação da Pressão Arterial	46
3.9 Frequência Cardíaca de repouso (FC_{rep})	46
3.10 Qualidade de Vida (QoL).....	46
3.11 Avaliação da Função Cardíaca	48
3.12 Função Endotelial	49
3.13 Capacidade Funcional.....	50
3.13.1 Teste de caminhada de 6 minutos (6MWT)	50
3.13.2 Teste Cardiopulmonar de Esforço (VO_{2pico}) com Eletrocardiografia	51
3.14 Protocolo de Coleta de Sangue.....	53

3.14.1 Protocolo de dosagem das Citocinas	55
3.14.2 Separação de mononucleares	56
3.14.3 Cultura de linfócitos para avaliação da expressão e exportação de HSP70 em resposta ao choque térmico	57
3.14.4 Protocolo de <i>Western Blot</i> para avaliação da HSP70 intracelular e de exportação	58
3.14.5 Medida da exportação de HSP70	59
3.14.6 Medida de HSP70 no plasma.....	59
3.15 Análise Estatística.....	60
4. RESULTADOS	63
4.1 Características demográficas da amostra na fase inicial do período experimental	63
4.2 Descrição do Treinamento	65
4.2.1 Distância Percorrida	65
4.2.2 Velocidade e inclinação da esteira	67
4.3 Efeitos do Treinamento Aeróbio de diferentes intensidades sobre a Pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC)	69
4.4 Efeitos do Exercício nos aspectos antropométricos	70
4.5 Efeito do Exercício na Qualidade de Vida (QoL)	72
4.6 Efeito do Exercício sobre a estrutura, volume e função cardíaca	74
4.6.1 Estrutura Cardíaca	74
4.6.2 Volume Ventricular e Hemodinâmica de Trabalho	75
4.6.3 Função Diastólica.....	76
4.7 Efeito do Exercício na Função Endotelial	77
4.8 Efeito do Exercício na Capacidade Funcional	78
4.8.2 Respostas Cardiopulmonares ao Teste Ergoespirométrico	81
4.9 Efeito Agudo e Crônico nas Citocinas.....	87
4.10 Expressão da HSP70.....	91
4.10.1 Conteúdo Intracelular de HSP70.....	91
4.10.2 Conteúdo Circulante no plasma de HSP70.....	94
4.10.3 Conteúdo extracelular de HSP70 (eHSP70)	95
4.10.3 Razão intra e extracelular de HSP70 em mononucleares	96
5. DISCUSSÃO	100
5.1 Programa de Reabilitação	100
5.2 Qualidade de Vida	104
5.3 Função Cardíaca e Endotelial.....	107

5.4 Capacidade Funcional.....	109
5.5 Sistema Inflamatório.....	111
5.5.1 Efeito do exercício físico no fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na IC	111
5.5.2 Efeito do exercício físico na interleucina 1 (IL-1) em pacientes com IC.....	113
5.5.3 Efeito do exercício físico na interleucina 6 (IL-6) em pacientes com IC.....	113
5.5.4 Efeito do exercício físico na interleucina 10 (IL-10) em pacientes com IC.....	115
5.5.5 Efeito do exercício físico no na proteína solúveis CD40L na IC	115
5.6 Exercício e resposta da HSP70.....	117
5.8 Limitações do Estudo	120
6. CONCLUSÃO.....	121
REFERÊNCIAS	122
ANEXOS.....	149

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO, PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA

A insuficiência cardíaca (IC) significa importante problema de saúde pública, estimando-se que 1% da população mundial seja portadora da síndrome, acometendo nos Estados Unidos 5.800.000 (SIDNEY et al., 2013), na Europa 10 milhões (DAVIS; HOBBS; LIP, 2000), e no Brasil 6,4 milhões de indivíduos (BOCCHI et al., 2012).

As taxas de mortalidade de pacientes com IC são altas (LLOYD-JONES et al., 2010), sendo que Jonsson et al. (2010) observaram que após um ano de seguimento, os percentuais de morte, segundo à classe funcional (CF) são de: 11% CF-I, 12% CF-II, 24% CF-III e 50% CF-IV. A sobrevida dos pacientes não tratados corretamente costuma ser de 1,7 anos e 3,2 anos para homens e mulheres respectivamente (GREENBERG et al., 2012), sendo que 59% dos homens e 45% das mulheres falecem em menos de 5 anos (LLOYD-JONES et al., 2010). Na América do Sul, de acordo com Bocchi, Guimarães, Tarasoutshi e colaboradores (2009), as taxa de mortalidade dos tratados corretamente situa-se entre 6,3% e 14,8%, e quando não tratados adequadamente entre 12,5 e 46%.

A IC crônica é considerada a via final de várias doenças cardíacas, sendo que sua etiologia pode ser principalmente isquêmica, hipertensiva, idiopática, valvular e chagásica (HO et al., 1993; KANNEL, 2000; MCMURRAY; STEWART, 2000; MARON et al., 2006; DELAHAYE et al., 2008; GREENBERG et al., 2012). Nesta doença verifica-se um desequilíbrio do sistema cardiovascular que ocasiona complexas modificações hemodinâmicas, anatômicas, funcionais e biológicas associadas, podendo ocorrer déficit contrátil e/ou de relaxamento do coração (MURRAY-THOMAS; COWIE, 2003; GO et al., 2013). Neste processo é desencadeada uma série de mecanismos compensatórios que se tornam ineficazes ao longo do tempo, contribuindo para agravar a incapacidade de bombeamento sanguíneo (BOCCHI et al., 2009; LLOYD-JONES et al., 2010; TAYLOR, 2012).

Dentre os mecanismos acionados na IC estão: ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS); alterações hemodinâmicas, com aumento das concentrações de proteína C reativa (PCR), baixa resposta vasodilatadora da parede endotelial, menor expressão da proteína de óxido nítrico sintetase (eNOS), remodelamento da massa ventricular esquerda ou direita, que provocam aumentos na expressão gênica pela produção de citocinas pró-inflamatórias e linfócitos (TNF- α , IL-1 β , IL-

6, IL-18, PCR), associado a aumentos de HSP 70 e HSP 60 derivados do NF κ B (ANKER et al., 1997; MELDRUM, 1998; ANKER; RAUCHHAUS, 1999; CHIARIELLO; PERRONE-FILARDI, 1999; HUNTER; CHIEN, 1999; ANKER; AL-NASSER, 2000; PETRETTA et al., 2000; SHARMA et al., 2003; LAINSCAK et al., 2009; LAINSCAK; ANKER, 2009; DRIES, 2010).

No tratamento da IC constam medidas terapêuticas farmacológicas, não farmacológicas e cirúrgicas (GIANUZZI; TAVAZZI; REABILITATION, 2001; HUNT, 2005). Atualmente o exercício físico tem sido indicado como parte dessa estratégia de tratamento por minimizar os fatores predisponentes da progressão da IC, sendo seguro, melhorando a qualidade de vida e o desempenho funcional, repercutindo nas taxas de morbimortalidade (GIANUZZI; TAVAZZI; REABILITATION, 2001; HUNT, 2005; SWEDBERG et al., 2005; CARVALHO et al., 2006; BOCCHI et al., 2009).

Estudos que enfatizam o exercício físico para portadores de IC suportam positivamente a prescrição de exercício aeróbio, de moderada intensidade, duração média de 30 minutos, frequência semanal entre três a cinco vezes por semana (COATS; ADAMOPOULOS, 1991; MEYER et al., 1997; BELARDINELLI et al., 1999; 2000; MEYER; LAEDERACH-HOFMANN, 2003; PINA et al., 2003; PIEPOLI et al., 2004; BELARDINELLI et al., 2006; TAI; MEININGER; FRAZIER, 2008; COATS, 2009; SPRUIT et al., 2009; PINA, 2010; PIEPOLI et al., 2011).

Neste contexto quadro, várias respostas ao treinamento moderado já foram observadas, como: melhora do consumo de oxigênio, da função respiratória, da função endotelial, nas características histológicas e bioquímicas da musculatura esquelética, atenuação do remodelamento ventricular cardíaco, melhora da ação neuroendócrina e maior controle autonômico com reforço para atividade vagal (HAMBRECHT et al., 2000b; GIANUZZI; TAVAZZI; REABILITATION, 2001; HAMBRECHT et al., 2005; CONRAADS; BECKERS, 2010; DAVIES et al., 2010; MEYER et al., 2010; HAYKOWSKY et al., 2011). Têm sido ainda constatado maior tolerância ao esforço com diminuição da dispneia, fadiga, distúrbio no sono e fraqueza muscular GIANUZZI; TAVAZZI; REABILITATION, 2001.

Tem sido descrito que o exercício físico influencia a interleucina 10 (IL-10) e o fator de transformação do crescimento (TGF), exercendo o papel de modulação anti-inflamatória por meio dos macrófagos e linfócitos (NUNES et al., 2008), que leva a diminuição dos níveis de TNF- α , IL-1, IL-6 e de seus receptores (ADAMOPOULOS et al., 2001; CONRAADS et al., 2002; NIEBAUER, 2008), assim como diminuição de marcadores periféricos da disfunção endotelial como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (LeMAITRE et al., 2004).

O TNF- α é transcricionalmente modulado pelo sistema NF- κ B (I κ B α) e aumento na fosforilação da enzima que degrada o complexo proteico I κ B (IKK), sendo que o exercício físico influi estes elementos (EKSTROM et al., 2010). Em pacientes com IC foi demonstrado em estudo com exercício de moderada intensidade que a proteína C reativa não se eleva após um período de 12 semanas de treinamento (PIERCE et al., 2008), mas que em estudo com treinamento de alta intensidade em ratos foi verificada diminuição da concentração da PCR (CROFT et al., 2009).

Foi demonstrado o papel citoprotetor da proteína de choque térmico (HSP), que exerce ação imunomodulatória pela afinidade com citocinas pró-inflamatórias e pelo sistema NF- κ B. Milne e Noble (2008) descrevem que por meio do exercício moderado ocorre aumento intracelular da sua concentração, que por sua vez esta relacionada à maior ação cardioprotetora e menor ação apoptótica (QUINDRY et al., 2007).

Por outro lado, somente no estudo de Wisloff et al. (2007) foi descrito efeito mais efetivo na reversão do remodelamento do ventrículo esquerdo, aumento da capacidade cardiorrespiratória, função endotelial e qualidade de vida decorrente do treinamento de alta intensidade, na comparação com o de moderada intensidade.

Mas, mesmo nestes estudos, nada foi estudado sobre o efeito de diferentes intensidades de exercício físico no perfil inflamatório de pacientes com IC. Portanto, existe uma lacuna na literatura sobre este tema.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Verificar o efeito do exercício físico agudo e do treinamento físico de diferentes intensidades no perfil inflamatório de pacientes com insuficiência cardíaca.

1.2.2 Objetivos Específicos

Avaliar em pacientes com insuficiência cardíaca crônica os efeitos do treinamento físico de diferentes intensidades sobre:

- a) a produção dos marcadores pró e anti-inflamatórios;
- b) a função cardíaca;
- c) a função endotelial;
- d) a avaliação da aptidão cardiorrespiratória;
- e) a avaliação da qualidade de vida.

1.3 Hipótese

A hipótese a ser testada na presente pesquisa é que pacientes com insuficiência cardíaca submetidos a programa de exercício intervalado de alta intensidade apresentam mudanças mais significativas na capacidade cardiorrespiratória e na função endotelial, relacionados à melhora da atividade anti-inflamatória.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Definições da Insuficiência Cardíaca

Ao longo dos últimos cinquenta anos foram apresentados várias definições de Insuficiência Cardíaca (IC), que simplistamente pode ser considerada como o estado fisiológico no qual o coração é incapaz de atender às necessidades dos tecidos metabolizantes (BRAUNWALD, 1999; POOLE-WILSON 1997 citado por DICKSTEIN et al. 2010). A exemplo do estudo de Davis et al. (2000) com definições da IC, datadas de 1933 a 1995, como: a condição em que o coração falha em descarregar seu conteúdo adequadamente (THOMAS LEWIS, 1933); o estado que o coração é incapaz de manter a adequada circulação para as necessidades do organismo apesar da pressão de enchimento elevada (PAUL WOOD, 1950); estado patofisiológico de anormalidade da função cardíaca responsável pela falência do coração em bombear o sangue na medida comensurada com o requerimento dos tecidos metabolizantes (BRAUNWAULD, 1980); síndrome clínica causada pela anormalidade do coração e reconhecida por características padrões de respostas hormonal, neural, renal e hemodinâmica (POOLE-WILSON, 1985); síndrome de disfunção cardíaca associada com redução da tolerância ao exercício, alta incidência de arritmias ventriculares e diminuição da expectativa de vida (COHN, 1988); função anormal do coração causando limitação da capacidade de exercitar-se; disfunção ventricular sintomática de afecção limitante (STEWART et al; 1989).

A Sociedade Europeia de Cardiologia (1995) definiu a IC pela presença de dispneia e fadiga em repouso e ao esforço, diante da evidência assim como, a evidência de disfunção cardíaca (TFESC, Task Force of the Europe Society of Cardiology, 1995). A II Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (BATLOUNI et al., 1999) propõe ser a IC uma síndrome complexa que causa limitação funcional, cursando com a falência do miocárdio e alterações estruturais hemodinâmicas centrais (inadequado Débito Cardíaco) e periféricas (prejuízo da circulação venosa), não contemplando a necessidade metabólica dos tecidos. Ademais, a IC desencadeia ativação de complexos sistemas neurohormonais, humorais, causando hiperatividade simpática e adrenérgica, que agravam as alterações cardíacas, autócrinas e parácrinas, com consequente disfunção endotelial e anormalidades das citocinas, comprometendo a biologia do cardiomiócito (BATLOUNI et al., 1999).

A IC é um estado patológico das fases avançadas das cardiopatias, que reflete a falência da hipertrofia e dilatação miocárdica em manter o desempenho cardíaco (disfunção

ventricular sistólica) e distúrbios no relaxamento e complacência (disfunção ventricular diastólica) (GUIMARÃES et al., 2002). Hunt et al. (2005) destacam a desordem no pericárdio, miocárdio, endocárdio, grandes vasos, mas o que prevalece na maioria dos casos é a deterioração da função do miocárdio ventricular esquerdo.

A literatura destaca algumas formas clínicas e fisiopatológicas da IC como: Insuficiência Cardíaca Aguda; Insuficiência Cardíaca Crônica; Insuficiência Cardíaca Direita, esquerda e biventricular; Insuficiência Cardíaca de alto débito e de baixo débito; Insuficiência Cardíaca Sistólica; Insuficiência Cardíaca Diastólica; Insuficiência Cardíaca Anterógrada e Retrógrada e Insuficiência Cardíaca compensada e descompensada (OLIVEIRA; PORTO; 1998). Os sintomas e sinais clínicos podem ser decorrentes da disfunção sistólica, diastólica ou de ambas, acometendo um ou ambos os ventrículos, mas que não devem ser encaradas de forma independente (DICKSTEIN et al., 2010). Aproximadamente 60% dos casos estão associados à disfunção ventricular esquerda sistólica e o restante à disfunção diastólica, devendo ser realçado que esta vem sendo mais observada com o aumento da expectativa de vida da população estudada e relacionada ao envelhecimento (BOCCHI et al., 2009).

Dickstein et al. (2010) resumem a IC nos seguintes sinais: dispneia em repouso ou durante o exercício, fadiga, cansaço, inchaço do tornozelo; taquicardia, taquipnéia, derrame pleural, pressão venosa jugular elevada, edema periférico, hepatomegalia; cardiomegalia, “galope cardíaco”, concentração elevada do peptídeo natriurético atrial (PNA).

Portanto, a complexa interação dos fatores hemodinâmicos, ativação neuro-hormonal sistêmica e local além de alterações circulatórias e tissulares periféricas, caracterizam a IC como: síndrome de caráter progressivo; não homogênea; de múltiplas causas; sendo a via final comum de várias doenças cardiovasculares (OLIVEIRA; PORTO; 1998; RAMOS; FABRI; MANSUR, 2009).

2.1.1 Epidemiologia da insuficiência cardíaca

Levantamentos epidemiológicos nos Estados Unidos estimam que um a cada três sujeitos apresentem uma ou mais doenças cardiovasculares (DCV), ou seja, 81 milhões de americanos adultos estão acometidos por estas doenças (BOCCHI et al., 2009; LLOYD-JONES et al., 2010).

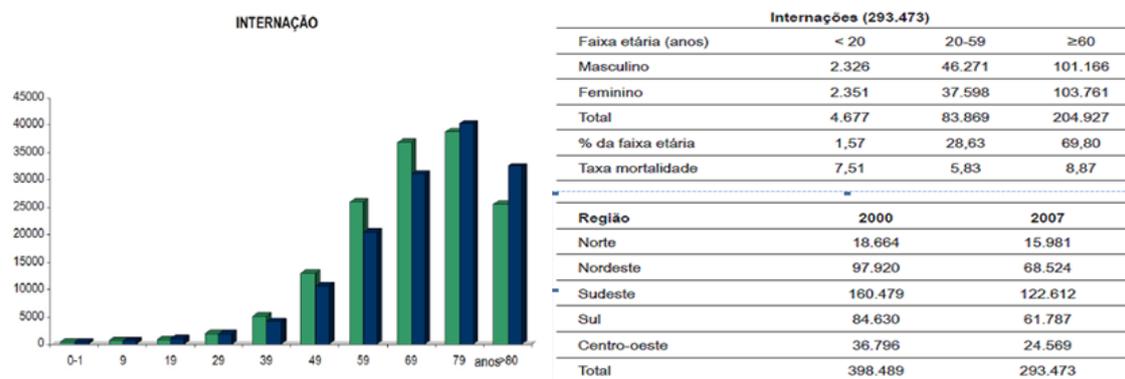
Na última década, a IC tornou-se a mais prevalente das doenças cardíacas no mundo, associada com o infarto do miocárdio, como também com os casos de obesidade e diabetes, que vêm crescendo (CAMPBELL, 2003; LLOYD-JONES et al., 2010). Tal prevalência,

principalmente nos países em desenvolvimento, é devido à redução da mortalidade por todas as doenças cardiovasculares (GEBER et al., 2006 citado por BOCCHI et al., 2009). A contribuição no aumento da prevalência global da IC, além do envelhecimento das populações, está associado aos melhores resultados no tratamento da doença coronária e da própria IC, além da elevada prevalência da hipertensão arterial não controlada (FÁTIMA CEIA et al., 2005).

Campbell (2003) descreve que tanto a incidência como a prevalência da IC aumenta com a idade, e que a IC entre 65 e 74 anos acomete um de cada 35 sujeitos, aumentando de um para 15 na idade entre 75 e 84 anos, sendo que acima dos 84 anos a ocorrência é de um para cada sete sujeitos. O risco é maior entre os homens do que entre as mulheres, em todas as idades (CAMPBELL, 2003).

Atualmente, a IC acomete cumulativamente no mundo 23 milhões (MCALISTER et al., 1999 citado por RAMOS, 2009), nos EUA 5.800.000 (AHA, 2010), na Europa 10 milhões de indivíduos (DAVIES et al., 2010). No Brasil, existem aproximadamente 6,4 milhões ou mais de pacientes com IC, sendo que do total de internações, 39,4% está associada à IC. Já na terceira diretriz de Insuficiência Cardíaca Crônica (BOCCHI et al., 2009), as doenças cardiovasculares representaram a terceira causa de internações no SUS, sendo a IC a mais frequente delas (**Figura 1**).

Figura 1 – Número de internações no Brasil por IC com o passar da idade, para ambos os sexos e por região.



Fonte: Bocchi et al., (2009)

Os dados epidemiológicos da IC registrados para a população brasileira são provenientes de dados do sistema único de saúde (SUS). As informações existentes baseiam-se em dados oficiais relativos às hospitalizações referentes a 2/3 da população atendida pelo

SUS (DATASUS) e reflete parte da morbidade. Por esses dados, verifica-se que o percentual de internações por IC aumenta com a idade sendo maior no grupo entre 70 e 79 anos em homens e mulheres. Houve um aumento do número de internações em quatro das cinco macrorregiões do Brasil no período de 1984 a 1997 e um descenso de 1997 a 2001.

Mas os estudos epidemiológicos referentes à IC são dificultados devido às distintas definições diferentes, critérios vigentes sem consensos e múltiplas etiologias (COWIE, WOOD et al., 1999; DAVIS, HOBBS et al., 2000).

Neste contexto epidemiológico, as maiores taxas de mortalidade aumentam com a idade e grau desta doença (HUNT et al., 1985). Isto foi corroborado por Jonsson et al., (2010), os quais em um ano de seguimento descreveram taxas de mortalidade de 11% na classe funcional I, 12% na classe II, 24% na classe III e 50% na classe IV.

O tempo de sobrevida pode chegar a 1,7 anos para os homens e 3,2 anos para as mulheres após o diagnóstico da IC, sendo que 59% dos homens e 45% das mulheres falecem em menos de cinco anos (LLOYD-JONES et al., 2010). Na América do Sul, as porcentagens de mortalidade para indivíduos sob tratamento apresentam taxa de mortalidade entre 6,3% e 14,8%, mas, quando o tratamento não é correto, a taxa de mortalidade varia de 12,5 a 46% de morte (BOCCHI et al., 2009). Entretanto, atualmente tem-se verificado uma tendência de queda da taxa de mortalidade, decorrente do melhor diagnóstico e tratamento de sujeitos com IC (GOLDACRE et al., 2005; NAJAFI et al., 2006; GAUI et al., 2010).

Foi desenvolvido modelo de previsão de sobrevida sem considerar os procedimentos terapêuticos, em pacientes com IC crônica, segundo o *Heart Failure Survival Score* (HFSS) por meio da seguinte equação: $[(0,0216 \times \text{frequência cardíaca em repouso}) + (-0,0255 \times \text{pressão arterial sistêmica média}) + (-0,0464 \times \text{fração de ejeção de ventrículo esquerdo}) + (-0,047 \times \text{sódio sérico}) + (-0,546 \times \text{consumo de oxigênio durante exercício máximo}) + (0,6931 \times \text{presença de doença coronariana})]$. O risco foi considerado baixo quando o valor situa-se acima de 8,10, médio entre 7,2 e 8,09, e alto risco quando valores abaixo de 7,19 (LEVY et al., 2006).

2.2 Etiologia da Insuficiência Cardíaca

A perda ou lesão do músculo cardíaco, isquemia aguda ou crônica, maior resistência vascular como ocorre na hipertensão, ou desenvolvimento de taquiarritmia estão entre as causas mais comuns da IC (DICKSTEIN et al., 2009). Doença que é considerada síndrome comum e debilitante, correspondente ao resultado final comum de numerosas condições

cardíacas, mas estando principalmente relacionada à doença arterial coronariana e à hipertensão arterial (BOCCHI et al., 2009). A síndrome curso com piora progressiva da capacidade funcional do paciente, sendo que há múltiplos mecanismos potencialmente responsáveis pela piora da capacidade de exercitar-se ou tolerar a esforços físicos (APSTEIN et al., 2003).

Dentre as anormalidades que ocorrem na IC destacam-se: distúrbios da contratilidade ventricular, sobrecargas de pressão e volume e distúrbios do enchimento ventricular, diminuição do fluxo sanguíneo periférico com anormalidades músculo esqueléticas, disfunção endotelial, disfunções ventilatórias, anormalidades da função do sistema nervoso autônomo e disfunções neuroendócrinas (MCKELVIER et al. 1985; BATLOUNI et al., 1999) (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Classificação etiopatogênica da insuficiência cardíaca

I. Distúrbios da contratilidade ventricular (lesão miocárdica primária)	
Cardiopatía isquêmica	Cardiopatía idiopática
Cardiomiopatías específicas	Miocardite
II. Sobrecarga de pressão	
Hipertensão arterial	Coartação da aorta
Estenose valvar aórtica e pulmonar	Estenose da via de saída ventricular
III. Sobrecarga de volume	
Insuficiências valvares	Lesões congênitas com shunts
Síndromes hipercinéticas e hipervolêmicas (IC de alto débito):	
Hipertireoidismo	Anemia
Beribéri	Doença de Paget
Fístulas arteriovenosas	
IV. Distúrbios do enchimento ventricular (disfunção diastólica)	
a) Anomalias do relaxamento:	
Cardiomiopatía hipertrófica	Hipertrofias ventriculares
Isquemia miocárdica (assincronia de contração)	
b) Aumento da rigidez da câmara (redução da complacência):	
Processos infiltrativos (amiloidose)	Endomiocardiofibrose
Cardiopatía isquêmica	Cardiopatía do idoso
c) Interferências mecânicas ao desempenho diastólico ventricular:	
Estenose mitral	
Diminuição da distensibilidade ventricular secundária a compressões extrínsecas (pericardite, tamponamento cardíaco, mixoma)	

Fonte: Bocchi et al., (2009)

Com relação a etiologia da IC, Organizações Americanas [*Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO)*] e *Centers for Medicare and Medicaid*

Services (CMS)] se utilizam de códigos (**Tabela 1**) para facilitar o tratamento, assim como, a observação de dados epidemiológicos e o uso dessas informações para implementação de políticas públicas (BONOW et al., 2005).

Tabela 1 - Etiologia da Insuficiência Cardíaca Crônica.

Etiologia	Situação Clínica
Doença Isquêmica	Especialmente na presença de fatores de risco, angina ou disfunção segmentar
Hipertensão Arterial	Associada frequentemente a Hipertrofia Ventricular e à fração de Ejeção preservada
Doença da Chagas Cardiomiopatia	Presença de dados epidemiológicos sugestivos e BRD/BDAS Hipertrofica, dilatada, restritiva e displasia arritmogênica do VD
Drogas	Bloqueadores do canal de Cálcio, agentes citotóxico
Toxinas	Álcool, cocaína, microelementos (mercúrio, cobalto e arsênio)
Doenças endócrinas	Diabetes, hipo/ hipertireodismo, <i>Cushing</i> , Insuficiência adrenal, feocromocitoma, hipersecreção hormônio de crescimento
Nutricional	Deficiência de Selênio, tiamina, carmitina, obesidade, caquexia
Infiltrativa	Sarcoidose, amiloidose, hemocromatose
Doença Extra-cardíaca	Fistula arterio-venosa, beribéri, doença de Paget, anemia
Outras	Periparto, miocardiopatia do HIV, doença renal crônica

Fonte: BOCCHI et al., (2009).

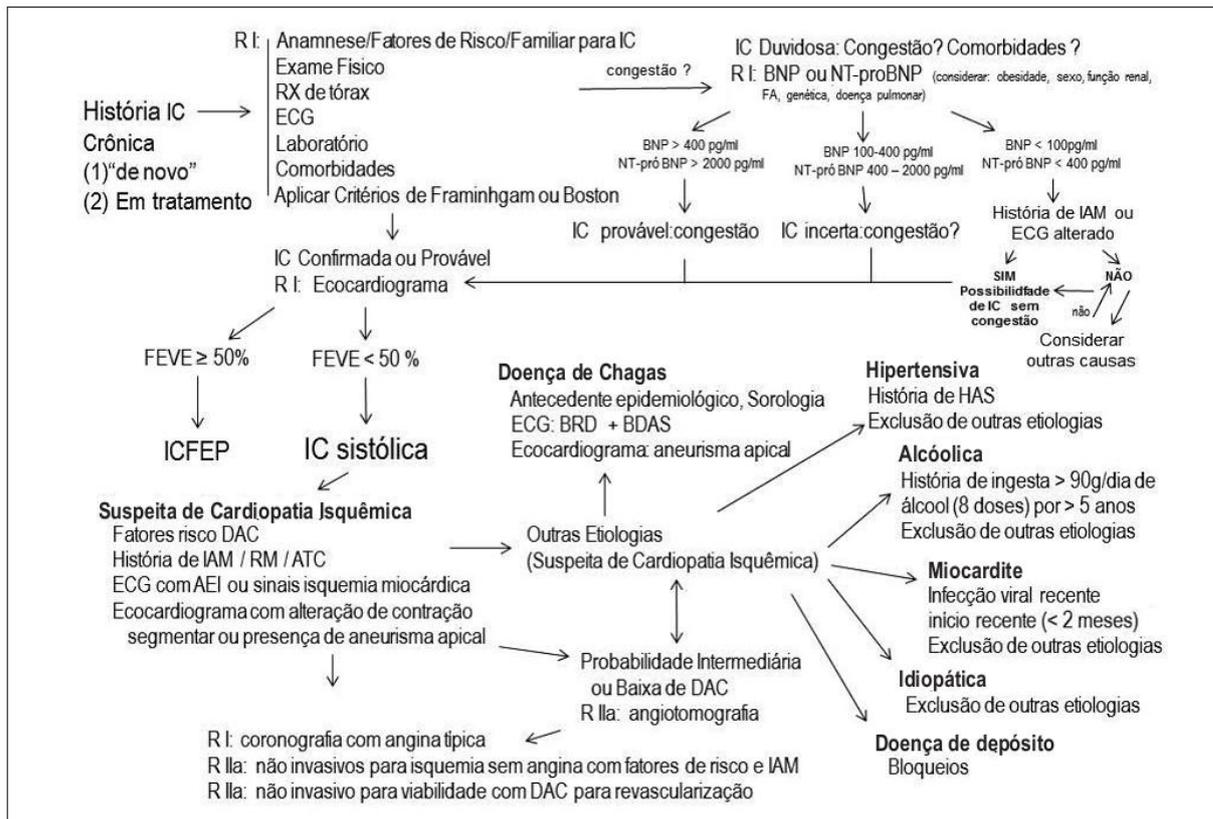
Segundo Bocchi, Guimarães, Tarasoutshi et al. (2009) a IC acarreta grandes encargos para a saúde pública na América do Sul. A principal etiologia da IC é a cardiopatia isquêmica crônica associada à hipertensão arterial e em determinadas regiões do país e em áreas de baixas condições sócio-econômicas, ainda existem formas de IC associadas à doença de Chagas, endomiocardiofibrose e a cardiopatia valvular reumática crônica, que são situações especiais de IC em nosso meio (BOCCHI, GUIMARÃES, TARASOUTSHI et al., 2009).

Na III Diretriz de Insuficiência Cardíaca Crônica consta a origem múltipla da síndrome da IC (**Tabela1**). Dickstein et al., (2009) também relatam que a IC é derivada em 70% dos casos das doenças do miocárdio, principalmente a arterial coronariana, em 10% das miocardiopatias e doenças vavulares, sendo os 20% restantes relacionados a várias etiologias associadas.

As miocardiopatias têm sido recentemente estudadas do ponto de vista genético (DICKSTEIN et al., 2009). Na tentativa de explicar a etiologia da IC por meio de genes da hemocromatose hereditária, Møller et al (2010) não encontraram nenhuma associação de mortalidade como também de mudanças genéticas em 667 pacientes com IC, o que reforça a complexidade da doença.

Em resumo, a identificação etiológica da IC crônica deve ser pesquisada com base no diagnóstico, na busca de fatores precipitantes, para estimativa do prognóstico e adoção de terapêuticas específicas (**Figura 2**) (BOCCHI et al., 2012).

Figura 2 – Fluxograma de diagnóstico e da Etiologia da Insuficiência Cardíaca Crônica



Legenda: IC significa insuficiência cardíaca; R, classe de recomendação; RX, radiografia de tórax; BNP, brain natriuretic peptide; FEVE, fração de ejeção de ventrículo esquerdo; ICFEP, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; DAC, doença arterial coronariana; IAM, infarto agudo do miocárdio; RM, revascularização miocárdica; ECG, eletrocardiograma; AEI, área inativa; BRD, bloqueio de ramo direito; BDAS, bloqueio divisional anterossuperior; HAS, hipertensão arterial sistêmica. **Fonte:** (BOCCHI et al., 2012)

2.2.1 Insuficiência cardíaca: mecanismos intervenientes segundo hipótese neurohormonal

Os distúrbios hemodinâmicos estão associados a alterações sistêmicas, do miócito, apoptose, remodelação cardíaca e do interstício, disfunção endotelial, ativação neurohormonal (angiotensina II, catecolaminas, endotelina, aldosterona), pró-inflamatória, fatores do crescimento, revelando a complexidade do caráter progressivo da IC (GUIMARÃES et al., 2002).

O caráter progressivo da IC deve-se a retenção hidrossalina, à vasoconstrição arteriolar e ao aumento da estimulação cardíaca, os quais são os componentes principais da reação de defesa mediada por cascatas de sinalização, controladas por mensageiros extracelulares que atuam não só no coração, mas também nos rins, vasos sanguíneos e músculo esquelético. Os diferentes mediadores químicos (**Quadro 2**) intervenientes dessas respostas reguladoras objetivam a homeostasia a curto-prazo, ainda que deletérias a longo-prazo podendo condicionar respostas semelhantes, muitas vezes sobrepostas e até contra reguladoras, como promoção da diurese, relaxamento vascular, redução da estimulação cardíaca e inibição do crescimento celular (CERQUEIRA GOMES, 2004).

Quadro 2 - Mediadores químicos da resposta neurohumoral na Insuficiência Cardíaca

COMPONENTES	
REGULADORES	CONTRARREGULADORES
Catecolaminas (efeito periférico)	Catecolaminas (efeito centrais)
Angiotensina II	Peptídeos natriuréticos
Aldosterona	Óxido Nítrico
Arginina Vasopressina	Bradicinina
Endotelina	Dopamina
Tromboxano	Prostaglandina
	Adrenomedulina

Fonte: KATZ (2000) citado por SEIXAS-CAMBÃO; LEITE-MOREIRA (2009)

A resposta neuro-humoral compreende elementos fundamentais: reação hemodinâmica de defesa (visa manter a pressão de perfusão de órgãos nobres e o débito cardíaco); resposta inflamatória (o coração e outros órgãos parecem atuar como se reagissem a agentes estranhos); e resposta hipertrófica com remodelagem ventricular. Inicialmente esses mecanismos são benéficos, mas em longo prazo, afiguram-se como deteriorantes dos cardiomiócitos em sobrecarga (SEIXAS-CAMBÃO; LEITE-MOREIRA, 2009). Serna (2010) corrobora com esta hipótese e descreve sua relação com o aumento da ativação do Sistema Nervoso Simpático; aumento do estímulo do sistema renina-angiotensina; aumento do retorno venoso; hipertrofia cardíaca ventricular com diminuição contrátil dos cardiomiócitos e menor complacência cardíaca; produção de peptídeos natriuréticos; alteração endotelial; aumento da produção de citocinas.

Com a retenção inapropriada de sódio verifica-se alteração hemodinâmica renal, com a constrição das arteríolas que gera aumento da pressão intraglomerular e conseqüentemente da taxa de filtração glomerular. As alterações resultantes nas pressões oncótica e hidrostática

intra-renais promovem a reabsorção de sódio (KATZ, 2000 citado por SEIXAS-CAMBÃO; LEITE-MOREIRA, 2009).

Alguns mediadores são intervenientes na retenção hidrossalina no contexto da IC como a ativação do sistema renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático, como também ações da endotelina a nível renal, com efeitos vasoconstritores (WILSON; FOSTER; KRONENBERG, 2003).

A aldosterona, hormônio esteroide que aumenta sua secreção no nível da glândula supra-renal, estimula a retenção de sódio pelo rim, ao nível dos túbulos distais. Na IC existe regulação pelos mediadores neuro-hormonais que vão diferindo ao longo do tempo, agindo inicialmente nas catecolaminas, vasopressina e endotelina e posteriormente a Angiotensina II (Ang II), quando já ocorre ativação do sistema renina-angiotensina (FRANCIS, 1990). Por consequência aumenta a retenção de sódio, sendo verificada maior excreção de potássio, o que provoca alcalose metabólica frequente em casos graves de IC. Outros efeitos da aldosterona são a hipertrofia e fibrose miocárdica, por ações mitogênicas que condicionam a remodelagem vascular. Entre os contrareguladores da aldosterona esta a esporonolactona que previne a fibrose e remodelagem vascular (KARL, WEBER, 2001).

A arginina-vasopressina é hormônio com ações vasoconstritora e dilatadora, sendo seus níveis determinados pela redução do enchimento arterial e também pelo aumento da Angiotensina II (WILSON; FOSTER; KRONENBERG, 2003). Os diuréticos causam liberação na liberação de ambos os sistemas supracitados (BOCCHI et al., 2009) e podem levar a hiponatremia de diluição. Portanto, os inibidores dos receptores são importantes no controle, mas o real efeito dessa atuação a longo prazo ainda é pouco conhecido (MEHRA et al., 2008).

A musculatura cardíaca funciona como órgão endócrino por meio de grânulos nos cardiomiócitos com propriedades diuréticas e natriuréticas (De BOLD, 1979 citado por SEIXAS-CAMBÃO; LEITE-MOREIRA, 2009) O coração sintetiza e segrega quatro peptídeos natriuréticos – tipo A (ANP), tipo B (BNP), tipo C (CNP) e tipo D (DNP) geneticamente diferentes. Precocemente verificam-se níveis elevados desses peptídeos natriuréticos devido à sobrecarga hemodinâmica que excita a codificação de seus genes (BETTENCOURT, AZEVEDO, 2004).

Os peptídeos natriuréticos desempenham papel de agentes contrarreguladores da IC em virtude dos seus efeitos diurético, natriurético e vasodilatador e exprimem efeitos inibitórios sobre o sistema nervoso simpático no controle dos níveis de adrenalina. O ANP e o BNP a nível cardiovascular têm ainda atividade antimitogénica. Mas, principalmente na IC

grave, verifica-se atenuação do efeito natriurético do ANP e do BNP por meio dos fatores em nível de perfusão e atividade simpática renal, pelo sistema renina-angiotensina e diminuição da expressão e atividade dos receptores. Cabe destacar que os níveis de BNP estão sendo utilizados para diagnóstico da IC, o que é importante na prática clínica (BETTENCOURT, AZEVEDO, 2004).

2.2.1.1 Sistema Simpático, sua participação no avanço da Insuficiência Cardíaca

A IC se caracteriza pelo aumento da resistência vascular periférica, ou seja, da pós-carga, juntamente com redução do débito cardíaco e consequente maior consumo de energia pelo coração (GUIMARÃES et al., 2002). Alterações do estado contrátil decorrem da diminuição do volume minuto de sangue ejetado, exigindo aumento dos estímulos do Sistema Nervoso Simpático, sendo a hiperatividade deste sistema uma das primeiras observações na IC (PACKER, 1988; BRUM et al., 2002; WHELLAN et al., 2010)

A hiperatividade simpática causa efeitos tóxicos nos cardiomiócitos por afetar o balanço excitatório e inibitório sobre a adenilatociclase, prejudicando a reposta inotrópica, resultando em diminuição da contratibilidade, desbalanço eletrolítico com alterações das concentrações de cálcio intracelular, fazendo com que a musculatura cardíaca aumente o consumo de oxigênio pelo aumento do seu trabalho e gravidade das arritmias consequentes (XIANG; KOBILKA, 2003). Neste contexto, a interação das catecolaminas aos receptores β -adrenérgicos promovem taquicardia e aumento da contratibilidade cardíaca, estando associados com à deteriorização da função cardíaca (WALLUKAT, 2002).

Quando Cohn et al. (1984) documentaram que portadores de IC com concentração plasmática de noradrenalina elevadas ($>800\text{ng/ml}$) tinham tempo de sobrevivência diminuída, e que quanto maior a atividade desse sistema, maior a gravidade da doença, prestaram grande contribuição para o avanço do prognóstico (ROVEDA et al., 2003) pois estas respostas podem acelerar a falência de órgãos, principalmente nos estágios finais da IC (MØLLER et al., 2010).

Entre os mediadores vasoconstritores e os contrarreguladores dessa resposta “desadaptativa” temos: sistema renina-angiotensina (SRA); endotelina; apelina; óxido nítrico; bradicinina e adrenomedulina (NICKENIG, HARRISON, 2002).

A renina é uma protease que catalisa a hidrólise da proteína inativa (angiotensinogênio) em angiotensina I, que no nível dos pulmões é convertido pela enzima conversora de angiotensina para angiotensina II (Ang II), potente vasoconstritor (NICKENIG,

HARRISON, 2002). A Ang II se forma no coração e em outros locais, tendo atuação parácrina e autócrina e a literatura destaca seu envolvimento na apoptose e controle da proliferação e migração celular, na inflamação, na síntese e libertação de outros mediadores (endotelina-1) e da formação da matriz extracelular, principalmente por meio dos seus receptores AT-1 e o de ação oposta, que é o AT-2 (MATSUBARA, 1998; TOUYS, SCHIFFRIN, 2000).

Tem sido observada redução expressão da AT-1 a nível cardíaco e aumento da AT-2, o que embora isto esteja associado como efeito cardioprotetor, mas pode ser visto como prejudicial, pois implica na disfunção contráctil após a isquemia-reperusão cardíaca, na progressão da fibrose intersticial, na hipertrofia e remodelagem ventriculares (MATSUBARA, 1998; CASTRO-CHAVES P, LEITE-MOREIRA, 2004).

A interação com outras vias perpetua o ciclo vicioso da síndrome, pois Ang II, em resposta hemodinâmica de defesa, estimula a secreção de aldosterona, vasopressina, catecolaminas, endotelina, quimase, a catepsina G e a carboxipeptidase que tem seu papel significativo na IC (KATZ, 2000 citado por SEIXAS-CAMBÃO; LEITE-MOREIRA, 2009).

Dentre os vasoconstritores destaca-se a endotelina 1, que é estimulada pela Ang II, sendo sua elevação, isolada ou em conjunto com a proteína quinase C, de grau relevante para o agravo da IC (TEERLINK, 2002).

A forte afinidade da endotelina 1 com receptores ETA presentes na musculatura lisa vascular também causam a vasoconstrição e estimulam a hipertrofia dos cardiomiócitos. Estudo com a endotelina 1 relatou propriedades cardiotóxicas e arritmogênicas, potentes indicadores de morte celular cardíaca (GALTIUS-JENSEN, 1996).

Outro peptídeo vasoativo, a apelina, também localizado no miocárdio, pulmão, no endotélio de pequenas artérias de vários órgãos e coronárias (CHEN et al., 2003), vincula-se à disfunção endotelial na IC (CHEN et al., 2003). A extensa distribuição da apelina, quando ativa, aumenta o inotropismo, reduz a pós-carga e causa vasodilatação periférica dependente do endotélio por meio da ação conjunta com o óxido nítrico (FALCÃO-PIRES; LEITE-MOREIRA, 2005).

O óxido nítrico (NO), potente vasodilatador, é produzido e liberado para todas as células cardíacas para cumprir múltiplos efeitos autócrinos ou parácrinos neste órgão. No coração são verificadas as isoformas constitutivas (cNOS, NOS3 ou eNOS) e a induzida por mediadores inflamatórios, patológica (iNOS ou NOS2), que produz grandes quantidades de NO que podem representar toxicidade (BRÁS-SILVA, LEITE-MOREIRA, 2004).

Tem sido destacado a participação efetiva do NO na fisiopatologia e evolução da IC, como consequência da redução da síntese de eNOS que causa a redução dos níveis de NO e gera degradação endotelial. Em altas concentrações o NO tem ações distintas como: redução da contratilidade, inibição dos efeitos inotrópico e cronotrópico, promoção da excreção renal de sódio e inibição da proliferação celular (HERMES et al., 1999; BRÁS-SILVA, LEITE-MOREIRA, 2004). Hermes et al. (1999) no entanto relataram benefícios do NO na contração e relaxamento cardíaco, relacionados a redução da hipertrofia e dilatação cardíaca.

Mas tem sido relatado que níveis elevados de iNOS e NO, com posterior ação com radicais livres de oxigênio, gera peroxinitritos que desencadeiam efeitos deletérios no miocárdio, ou seja, na lesão mitocondrial, desregulação do cálcio, do aumento da apoptose, disfunção contrátil e regulação simpática de paciente com IC (SHAH, MACCARTHY, 2000; PACHER, BECKMAN, LIAUDET, 2007).

Ainda foi relatado que, a síntese de NO pode ser estimulada pela bradicinina, o que esta associada às respostas inflamatórias na IC. Em virtude disso, a bradicinina que tem ações cardiovasculares, pode ser mediada pela NOSc, fosfolípase A2 e adenilciclase, com ações inibitórias do crescimento celular e, também, com respostas vasodilatadoras. Essa molécula pode ser degradada e inativada pela enzima conversora de angiotensina (ECA) (SEIXAS-CAMBÃO; LEITE-MOREIRA, 2009).

Outro vasodilatador que tem relação de aumento com a IC é a adrenomedulina, que pode codificar mensageiros extracelulares para estimular inflamação, hipóxia, estresse oxidativo e mecânico, como também ativar o SRA e SNS, sendo indicador de prognóstico da síndrome (NAGAYA et al., 2000; POUSET et al., 2000). A adrenomedulina apresenta benefícios com a estimulação da produção de NO e inibição da apoptose. Constata-se que com a adrenomedulina ocorre dilatação das artérias coronárias e diminuição da pós-carga, o que aumenta o débito cardíaco em pessoas saudáveis e com IC (NAGAYA et al., 2000).

A família das prostaglandinas formadas por ciclo-oxigenases associadas à membrana presentes em vários locais oferecem ações neuro-humorais e também atuam de forma parácrina ou autócrina. A indução das ciclo-oxigenases tem papel ativo na resposta inflamatória (WU, 1998). Entre as vasodilatadoras, constam a prostaciclina e a prostaglandina E2, com papéis contrarreguladores na IC. Ações vasoconstritoras estão relacionadas com o tromboxano A2. As prostaglandinas medeiam o efeito vasodilatador da bradicinina (HUNT et al., 2005).

2.2.1.2 Alterações do Perfil Imunológico e citocinas na insuficiência cardíaca

Tem sido verificado que a progressão da IC não depende exclusivamente das alterações hemodinâmicas, neurohormonais e endócrinas, pois a ativação inflamatória local e sistêmica contribui para compensar a perda da capacidade de bombeamento cardíaco (ANKER, RAUCHHAUS, 1999b; ANKER et al., 2004; YNDESTAD et al., 2006).

Na IC verifica-se dois mecanismos de ativação imune: estimulação antigênica direta (ex:miocardite aguda e transplante cardíaco); e ativação secundária à lesão cardíaca que expõe novos antígenos a respostas imunológicas contra o coração, como por exemplo após infarto agudo do miocárdio (TORRE-AMIONE, 2005).

Coast et al. (1994) descrevem que, além das alterações cardíacas, na IC há concomitantemente diminuição de fluxo sanguíneo para os órgãos, resultando em hipóxia tecidual, que mantida por períodos longos causa aumento de radicais livres, que são fatores estimuladores de produção de citocinas pró-inflamatórias mediadas pelo fator nuclear kB (NF-kB), concomitantemente com a produção de óxido nítrico sintetase indutível, que por sua vez aumenta a apoptose celular (SPATE, SCHULZE, 2004; GIELEN et al., 2005b).

Tem sido demonstrado que mediadores inflamatórios podem contribuir para a progressão da alteração estrutural e funcional cardíaca, causando disfunção ventricular e fibrose do miocárdio, indução da morte celular por apoptose e ou necrose (FRANGOIANNIS et al., 2002), como também manifestações periféricas com modificações funcionais e perda de massa muscular esquelética (GIELEN et al., 2005b; TOTH et al., 2006).

As alterações degenerativas características da IC são parcialmente devido à ativação de uma série de mediadores, ou seja, citocinas pró-inflamatórias, sendo um grupo de proteínas (glicoprotéicas) que quando secretadas, principalmente por estímulos autócrinos e parácrinos, medeiam interações celulares por meio receptores específicos de superfície, causando crescimento desordenado de vários tipos celulares (SERNA, 2010).

Segundo Shan et al. (1997) as citocinas pró-inflamatórias mais estudadas na IC são o fator alfa de necrose tumoral (TNF- α), interleucinas 1 β (IL-1 β), 1(IL-1) e 6 (IL-6) em nível plasmático e muscular. Nishimura et al. (2007) relatam que os níveis elevados da citocina pró-fibrótica IL-13 na IC, apresentam correlação positiva com a BNP, a proteína C reactiva (PCR) e a baixa fração de ejeção ventricular esquerda. Negoro et al. (2001) descrevem que a IL-6, pela via IL-6 gp130, pode ter ação também protetora em nível cardiovascular, pois mantém a

homeostasia das células cardíacas com a diminuição da apoptose e prevenção da hipertrofia cardíaca nos estágios iniciais da doença

Dentre os efeitos observados pelas citocinas pró-inflamatórias na IC, destacam-se àqueles vinculados à função ventricular esquerda: inotropismo negativo, alterações no metabolismo cardíaco e remodelação ventricular, gerando hipertrofia dos cardiomiócitos, necrose, apoptose e alterações na matriz extracelular do miocárdio. As citocinas também contribuem para a caquexia e sarcopenia dos músculos esqueléticos (MANN, 2001; TORRE-AMIONE, 2005; HUNT, 2005).

No início, é verificada rápida ativação da sinalização celular, interrelacionada com fosfolípidos, eNOS e vias dependentes do NO, o que pode ser cardioestimulador ou depressor, dependendo do estado oxidativo e metabólico, da magnitude das respostas adaptativas periféricas e dos efeitos contrarreguladores das demais citocinas atuantes (SEIXAS-CAMBÃO; LEITE-MOREIRA, 2009; SERNA, 2010).

A atribuição da isquemia cardíaca como sobrecarga na expressão das citocinas pró-inflamatórias (TORRE-AMIONE et al., 1996), também esta associada com outros estímulos de estresse que por sua vez são desencadeados por células nucleadas do miocárdio, incluindo os cardiomiócitos, mas também por células imunes circulantes (MANN, 2001). A descompensação circulatória gerada na IC resulta no aumento da translocação de endotoxinas que produz tais citocinas (NIEBAUER et al., 1999). Outro fator que está associado ao agravamento da IC é à supressão central do SNP que tem propriedade de ativar respostas inflamatórias (VISTNES; CHRISTENSEN; OMLAND, 2010).

Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, e seus respectivos receptores, são indicadores mortalidade na IC, Villacorta et al. (2007) em estudo com a PCR, indicador útil para lesão imune tecidual, verificou que níveis acima de 3 mg/dl em pacientes com IC estavam associados às maiores taxas de mortalidade quando comparado por seus pares com valores inferiores a este. A PCR pode ser usada como marcador alternativo da ativação da IL-6 e complementar na IC, sendo de valor prognóstico quando associada com níveis elevados de BNP (TANNER et al., 2007).

Níveis elevados de citocinas são detectados em estágios precoces da IC, mesmo antes da ativação neurohormonal (TORRE-AMIONE et al., 1996). Recentemente, Vistnes et al. (2010) estudaram as alterações de 18 citocinas circulantes na etiologia da hipertrofia cardíaca em ratos induzidos à IC. Observaram que após uma semana da lesão do miocárdio (infarto) apenas a IL-18 aumentou substancialmente. Mas quando ocorria a IC, a IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p40, eotaxina, fator estimulante da colônia de granulócitos (G-CSF),

interferon gama, a proteína quimio-atrativa de monócito, proteína -1 de macrófago inflamatório se apresentavam com níveis elevados. Tal estudo concluiu que as citocinas são fatores dependentes da IC e responsáveis pela hipertrofia cardíaca e pelo agravamento da mesma.

Outro marcador de prognóstico é a pentraxina 3 (PTX3), que é produzida pelas células endoteliais, músculo liso e macrófagos, sendo considerada indicador de inflamação vascular. Em pacientes com IC foi observado que níveis aumentados de PTX3 em consonância com o agravamento da classe funcional, pode significar informação diagnóstica e prognóstica mais sensível do que a PCR (SUZUKI et al., 2008).

2.2.1.3 Proteínas de choque (HSPs) na insuficiência cardíaca

As células respondem a uma grande variedade de situações de estresse por meio da transcrição e tradução de uma série de proteínas altamente conservadas, denominada proteínas de estresse (LOCKE, et al., 1990). O estresse térmico e químico induz a expressão de genes, que estimulam as células estressadas na produção de grande quantidade de uma determinada classe de proteínas, denominadas *Heat Shock Proteins* (HSP), ou proteínas do choque térmico. O processo de estresse ficou conhecido como *Heat Shock Response* (HSR), ou resposta ao choque térmico, o que acontece em todos os seres vivos (MEYER; SILVA, 1999).

Esta resposta caracteriza-se pelo aumento rápido da expressão de um grupo seletivo de proteínas, as HSP, não somente após exposição ao calor, mas quando as mesmas ficam expostas a determinadas alterações metabólicas, sendo que diferentes mecanismos podem induzir sua expressão (WELCH, 1993). As proteínas são agrupadas em famílias: HSP-27, HSP-47, HSP-60, HSP-70, HSP-90 e HSP-1103, conforme suas sequências de aminoácidos e pesos moleculares, que por sua vez são ativadas de formas distintas (PEETERMANS, 1995). A família HSP-70, a mais conservada filogeneticamente, juntamente com a família HSP-60 estão entre as mais ligadas ao processo geral de desdobramento de proteínas nas células (WYNN, 1994). Essas células são fundamentais para sobrevivência e manutenção das células, não apenas em condição de estresse, que está associado com o aumento de síntese de proteínas e a reparação do dano celular, mas também no transporte e enovelamento de proteínas de formação (TERLECKY, 1994; STUART, 1994).

Dentre as proteínas protetoras, destaca-se a HSP70, cujo aumento em nível plasmático gera maior proteção das células cardíacas (LOCKE, 1997), algo que ocorre por meio das atividades estabilizadoras das chaperonas e preservação das mitocôndrias, o que no coração proporciona até a diminuição da apoptose (SOTI, CSERMELY, 2007).

Na IC a HSP70 estabiliza macromoléculas, duplica e não duplica proteínas, regula as atividades das enzimas, como a eNOS. Pesquisa demonstrou em ratos induzidos a IC apresentaram aumento da TNF- α pela atividade mediada do NF-kB, que por sua vez fez aumentar a expressão da HSP60, mas não da HSP70 (WANG et al., 2010). Tão como a gravidade da IC também esta associada a níveis elevados de HSP70, particularmente em pacientes com sinais de caquexia, devido ao fato da inflamação sistêmica repercutir na sua atividade intra e extracelular (GENTH-ZOTZ et al., 2004). Outro estudo demonstrou que a HSP70 pode servir como um "sinal de danos" para o sistema inflamatório estando relacionado positivamente com a ligação com o receptor *Toll-like* (TLR) 4, e com a síntese de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6). Este mesmo estudo demonstrou também que quanto maior a fração de ejeção de pacientes com IC, menor são os níveis de HSP70 (SATOHI et al., 2006).

Além de apresentar um papel de disfunção cardíaca, a HPS70 tem ação microvascular nas coronárias, tendo associação com o papel patogênico infeccioso metabólico (GIANNESSI et al., 2007). E outra pesquisa demonstrou que na IC, principalmente na cardiomiopatia hipertrófica, é um estímulo específico para a indução de HSP72 no coração e fígado, mas não nos pulmões e músculos periféricos. Destacam ainda que a indução de HSP70 representa um marcador intracelular de reação ao estresse que pode persistir cronicamente (COMINI et al., 1996).

2.2.2 Exercício físico para pacientes com Insuficiência cardíaca

Os primeiros estudos sobre os benefícios do exercício datam da década de 1970 e início dos anos 80 do século passado, pois até então se recomendava que pacientes com IC ficassem em repouso absoluto, acamados. No entanto, nos últimos 15 anos pesquisas têm fornecido e reforçado informações que o treinamento físico contribui para reduzir a intolerância ao esforço em pacientes com IC. Desde então os estudos relatam consistentemente melhora da dispneia e fadiga com redução dos desfechos clínicos (MCKELVIE et al., 1995; KETEYIAN et al., 1996; BELARDINELLI et al., 1999; BJÖRNSTAD et al., 2001; LLOYD-WILLIAMS; MAIR; LEITNER, 2002; MCKELVIE et al., 2002; PIEPOLI et al., 2004; SMART; MARWICK, 2004).

A literatura sugere que de acordo com a classificação da NYHA têm-se os seguintes estágios e sua liberação para realização de exercício físico (WILLIAMS et al., 1995):

Classe I (leve): sem limitações para a atividade física. Atividade física habitual não causa fadiga inapropriada, palpitação ou dispneia;

Classe II (leve): Limitação discreta para a atividade física. Confortável em repouso, mas atividade física habitual resulta em fadiga, palpitação e dispneia;

Classe III (moderada): limitação marcante da atividade física. Confortável em repouso, mas atividades mais leves que as habituais resultam em fadiga, palpitação e dispneia;

Classe IV (grave): Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca no repouso. Quando iniciado qualquer atividade física o desconforto se agrava.

Apesar disto, a prescrição regular de exercícios em programa de reabilitação não tem sido uma prática rotineira destinada a estes pacientes (NIEDERSEER, 2007), o que vai de encontro com o princípio da reabilitação que é a integração de intervenções, denominadas ações não farmacológicas no sentido de assegurar melhores condições físicas, psicológicas e sociais para o paciente com doença cardiovascular, pulmonar e metabólica (CARVALHO, 2005).

Somando às recomendações, Niebauer (2008) sugere formas de prescrição de exercício aeróbio e resistido para pacientes com IC (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Prescrição comum de exercícios conforme estado clínico

NYHA	VO ₂ max (ml/kg/min)	Frequência das Sessões		Intensidade Do VO ₂ (%)	Treinamento de força
		Por semana (x/sem)	Duração (min.)		
I	>25	3-7	30-60	70-80	Opcional
II	20-25	3-5	20	60	Opcional
III	<20	3-5	10	60	Resistência
IIIb	<15	3	<10	50-60	Intervalado

Fonte: NIEBAUER (2008)

Contudo, assim como ocorre em muitas doenças crônicas degenerativas, a IC pode apresentar uma pobre correlação entre sintomas e grau de comprometimento cardíaco e também entre sintomas e prognóstico da doença (HULSMANN; PACHER, 2002). Em estudo de meta-análise os autores afirmam que são necessários 17 pessoas praticarem exercício físico regularmente para evitar a morte de um paciente em dois anos, mas os mesmos autores afirmam que o mecanismo de sobrevivência é desconhecido (PIEPOLI et al., 2004). A aderência à prática de exercício físico de pacientes com IC avançada é baixa, mas quando realizada de

forma regular proporciona boa evolução clínica, maior independência, melhora em 30% no desempenho funcional e ganhos na qualidade de vida (EVANGELISTA et al., 2010; CONRAADS et al., 2012).

O treinamento com exercício tem sido efetivo na reabilitação de pacientes cardiopatas com doença coronariana, sendo que meta-análises (OLDRIDGE, 1996; PAPADAKIS et al., 2005) demonstram uma significativa redução da mortalidade por causa cardiovascular e todas as causas em geral, associadas aos aspectos econômicos.

Revisão sistematicamente também demonstrou a efetividade da intervenção baseada no exercício comparado com cuidados médicos usuais, na redução da mortalidade, morbidade, promovendo melhora na capacidade de exercitar-se e na qualidade de vida de pacientes com IC classe funcional II e III. A revisão incluiu ensaios clínicos conduzidos por curto prazo de tempo de treinamento, em pacientes com grau moderado de IC. Os programas de exercício apresentavam diferentes abordagens, mas eram semelhantes quanto à intensidade dos exercícios aeróbios e de treinamento de resistência (DAVIES et al., 2010). Outro estudo demonstrou a importância de manter os níveis de atividade física em pacientes, que por sua vez colabora com a sustentação das atividades da vida diária na IC (HUGHES; MUTRIE; MACINTYRE, 2007). Outros desfechos verificados pelo programa de exercício são os aumentos consumo de oxigênio (VO_2), da duração do exercício, da capacidade de trabalho, da distância percorrida no teste de seis minutos e melhora da qualidade de vida, sendo constatado que o treinamento com exercício reduz a taxa de mortalidade e internações hospitalares (BELARDINELLI et al., 2000).

O estudo de Piepoli et al. (2004) corrobora com os desfechos supracitados, em especial quanto a sobrevida de pacientes com IC. O treinamento com exercício reduziu 65% (RR: 0,65, IC 95%, 0,46 a 0,92) a mortalidade e 72% (RR 0,72; IC 95% 0,56 a 0,93) o número de internações e sem evidências de risco para com aos exercícios físicos aplicadas aos paciente (PIEPOLI et al., 2004).

Apesar da IC ser definida por vezes como meramente uma disfunção central, as desordens vão além, envolvendo vários órgãos e os sistemas periféricos que contribuem para intolerância ao esforço (SEIXAS-CAMBAO; LEITE-MOREIRA, 2009). Pacientes em classe funcional II e III têm pico de consumo de oxigênio entre 12 e 19 ml/kg/min ou 40 a 55% abaixo dos sujeitos considerados aparentemente saudáveis, considerando a mesma idade (WILLAMS et al., 1995), sendo esta capacidade baixa, independentemente da idade, para pacientes diagnosticados com IC (CASTRO CÉSAR et al., 2006). **(Tabela 3 e 4)**

Tabela 3 - Medidas dos valores máximos de consumo de oxigênio (VO_2 máx), produção de dióxido de carbono (VCO_2 máx), frequência cardíaca (FC máx) e pulso de oxigênio ($pulsoO_2$ máx), dos grupos I (trinta a 39 anos), II (quarenta a 49 anos), III (cinquenta a 59 anos) e IV (\geq sessenta anos), dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

	VO_2 máx (l/min)		VCO_2 máx (l/min)		FC máx (bpm)		pulso O_2 máx (ml/bat)	
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão
Grupo I (n = 12)	1,27	0,40	1,37	0,41	141,2	27,1	9,2	3,1
Grupo II (n = 18)	1,26	0,40	1,40	0,47	140,6	21,7	9,1	2,9
Grupo III (n = 17)	1,22	0,40	1,34	0,43	141,2	22,6	8,7	3,0
Grupo IV (n = 7)	1,25	0,50	1,40	0,54	137,9	23,1	9,1	3,3
	p = 0,984		p = 0,980		p = 0,990		p = 0,979	

Fonte: CASTRO CÉSAR et al., 2006

Contudo, a maioria dos estudos randomizados avaliaram o efeito do exercício aeróbio de baixa a moderada intensidade nestes pacientes e relataram a melhora da capacidade de exercitar-se em 15 a 40% (COHEN-SOLAL, 1989; HAMBRECHT et al., 1995; HAMBRECHT; GIELEN; SCHULER, 1999; FLOREA et al., 2000; ROVEDA et al., 2003; GIELEN; HAMBRECHT, 2005; MYERS et al., 2007; SPRUIT et al., 2009; SMART; DIEBERG; GIALLAURIA, 2011).

Tabela 4 – Medidas dos valores máximos de ventilação pulmonar (VE máx), equivalentes ventilatórios para o oxigênio (VEO_2 máx) e para o dióxido de carbono ($VECO_2$ máx), e razão de trocas gasosas máximas (R máx), dos grupos I (trinta a 39 anos), II (quarenta a 49 anos), III (cinquenta a 59 anos) e IV (\geq sessenta anos), dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

	V_E máx (l/min)		VEO_2 máx		$VECO_2$ máx		R máx	
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão
Grupo I (n = 12)	61,0	22,3	50,5	10,4	45,3	8,5	1,12	0,08
Grupo II (n = 18)	62,9	16,7	54,2	14,4	47,7	11,2	1,13	0,11
Grupo III (n = 17)	58,6	16,9	51,1	10,2	45,1	7,7	1,14	0,12
Grupo IV (n = 7)	59,8	15,7	53,4	15,8	47,2	13,0	1,13	0,07
	p = 0,914		p = 0,836		p = 0,853		p = 0,948	

Fonte: CASTRO CÉSAR et al., 2006

Mas Wisloff et al. (2007) verificaram melhora de 30% na capacidade cardiorrespiratória quando exercitou pacientes com IC em intensidades elevadas, e isto foi evidenciado em outro estudo usando protocolo de alta intensidade observou maior eficiência da musculatura cardíaca atrelada com diminuição do consumo de O_2 (HAFSTAD et al., 2011). Esta proposta de

intensidades mais elevadas já tinha sido utilizada em estudos em pacientes com IC, sendo já recomendada sempre respeitando a individualidade de cada paciente (MEYER et al., 1997), embora as recomendações tenham partido de pacientes com doença arterial coronariana (MEDICINE, 1994). Recentemente foi demonstrado os benefícios do exercício realizado com intensidades entre 90 e 95%, sobre os cardiomiócitos, repercutindo na função contrátil, reversão da hipertrofia das fibras musculares cardíacas. Outros benefícios são observados na IC como melhor economia de energia, maior complacência das fibras musculares com aumento da fração de ejeção e aumento do VO_2 superior a intensidades mais baixas (WISLOFF; ELLINGSEN; KEMI, 2009). Corroborando, pesquisa de revisão sistemática afirma que exercícios realizados de forma vigorosa, acima de 6 METs, causam efeitos cardioprotetores quando comparados com exercícios moderados (SWAIN; FRANKLIN, 2006), mas limitações são destacadas quanto a aplicabilidade de exercício de alta intensidade para a IC (BEALE et al., 2011). Os mecanismos pelos quais o exercício físico física pode melhorar a tolerância ao exercício do paciente com insuficiência cardíaca (IC) estão listados no **Quadro 3**.

Quadro 3 - Mecanismos biológicos pelo qual o exercício físico melhora a tolerância ao esforço em pacientes com IC.

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

Fonte: (SEIXAS-CAMBAO; LEITE-MOREIRA, 2009)

O exercício físico também causa adaptações hemodinâmicas centrais com melhora da perfusão cardíaca (BELARDINELLI, 1998), com aprimoramento da função cardíaca tanto em repouso como no esforço, em virtude da própria ação cardíaca em conjunto com a ação muscular periférica (OKADA; TOTH; VANBUREN, 2008), algo associado à menor resposta cronotrópica decorrente do aprimoramento da função autonômica (SOARES-MIRANDA et al., 2011).

A função ventricular esquerda também melhora significativamente com o treinamento físico, como também melhora na função diastólica (KITZMAN et al., 2010; TOMCZAK et al., 2011). Interessante estudo demonstrou melhora da fração de ejeção e melhora parcial no remodelamento cardíaco evidenciado por decréscimo de 5% no volume diastólico final e 7% no volume sistólico final, em pacientes com IC, submetidos a exercício 3 a 5 vezes semana durante 6 meses (GIANUZZI et al., 2001).

Foi reportado em paciente com IC submetidos a programa de exercício aumento de 2,7 l.min⁻¹ (19%) no débito cardíaco e 14 ml/sístole⁻¹ (15%), sendo que concomitantemente os pacientes apresentaram uma melhora na resposta cronotrópica e aumento de 5% na fração de ejeção (HAMBRECHT et al., 2000b). Corroborando com esta resposta, a diminuição do pico de frequência cardíaca se relacionou positivamente a mudança do consumo pico de oxigênio foi responsável de 40% na melhora para realizar exercício (KETEYIAN et al., 1999).

Corroborando com os efeitos positivos centrais do exercício físico, outros estudos relatam melhora no débito cardíaco máximo associado a um modesto aumento de 4-8% no pico da frequência cardíaca (BELARDINELLI et al., 1995; CRIMI et al., 2009) e discreto aumento no volume ejetado (KIILAVUORI et al., 1996) e da taxa de enchimento diastólico (BELARDINELLI et al., 1996).

Ainda em paciente com IC tem sido descritas anormalidades no fluxo sanguíneo muscular, aliadas às alterações histoquímicas que contribuem para piora da tolerância ao exercício (LUNDE et al., 2001; HUNT et al., 2009). Mas efeitos positivos do treinamento físico são observados na musculatura esquelética periférica, com a verificação de efeitos reversos na miopatia da musculatura esquelética na IC pela reestruturação da massa muscular esquelética, assim como mudanças no metabolismo, observado por alterações no estado redox e no fenótipo muscular (BACURAU et al., 2009; BUENO et al., 2010). Essas informações corroboram em pesquisa que observou alterações nos filamentos de miosina do músculo esquelético como exercício, os autores consideraram a prática um fator contribuinte para manutenção das funções das estruturas musculares (OKADA; TOTH; VANBUREN, 2008).

Com a melhora da estrutura e função muscular e a hiperventilação induzida pelo esforço, com conseqüente melhora da tolerância à atividade física, alterações na redução da produção de lactato, melhora da capacidade aeróbia, redução do tônus simpático e aumento do tônus vagal (HAMBRECHT et al., 1999; HAMBRECHT et al., 2000b; HAMBRECHT, 2002; CORRA et al., 2005; GIELEN et al., 2005; HAMBRECHT et al., 2005; ERBS et al., 2010), melhora nos parâmetros ventilatórios, no pico de consumo de oxigênio e do limiar anaeróbio (GORDON et al., 1997; TYNI-LENNE et al., 1998; TYNI-LENNE et al., 1999). Foi reportado por Hambrecht

et al. (1995) melhoras no fluxo sanguíneo e consumo de VO_2 na ordem de 28% e 45%, respectivamente. Atribui-se a melhora do fluxo sanguíneo à diminuição do efeito direto e indireto do sistema nervoso simpático na função arteriolar, somada à restauração da função endotelial, no qual ocorre não somente de forma localizada, como por exemplo, no membro exercitado, mas sim de forma sistêmica (LINKE et al., 2001; HAMBRECHT et al., 2003; ROVEDA et al., 2003).

Ocorrem ainda na IC, classe funcional II e III, reduções na densidade capilar, na atividade de enzimas oxidativas (DUSCHA et al., 1999), associados a perda de força e desempenho muscular e relativo decréscimo nas isoformas I de miosinas de cadeia pesada (MINOTTI et al., 1992), sendo que estudo associou a apoptose de miócitos esqueléticos com a piora da capacidade funcional em 47% de 34 pacientes com IC (ADAMS et al., 1999).

Apesar de alguns estudos de treinamento de resistência, relatarem aumento da força muscular entre 20 e 40%, e do desempenho em mais de 200% (DELAGARDELLE et al., 2002; DELAGARDELLE; FEIEREISEN, 2005), aliados aos benefícios do exercício aeróbio, os aumento da atividade oxidativa, há ainda aspectos que merecem maiores investigações, em especial no que se refere aos efeitos do exercício, tanto aeróbio quanto anaeróbio (DUSCHA et al., 2008). Em relação ao aspecto da melhora da tolerância ao esforço na IC, deve-se considerar as respostas individuais, sendo que nem todos pacientes em treinamento apresentam melhora nas avaliações, mas alguns fatores como etiologia da doença, sexo, classe funcional, aderência ao tratamento, presença de comorbidades (fibrilação atrial, síndrome anêmica) e limitações genéticas devem ser considerados, pois comumente acompanham o quadro de IC e influem no transporte de oxigênio (PIEPOLI et al., 2011; BIGOT, 2012).

Os estudos têm avaliado a efetividade do exercício na qualidade de vida (QoL) (GIANUZZI et al., 2001; SANTOS; PLEWKA; BROFMAN, 2009; PINA, 2010), e evidenciam ser o tratamento por meio do exercício físico adjunto ao tratamento farmacológico uma das formas de melhora da QoL (BELARDINELLI et al., 2000; BELARDINELLI et al., 2006; MORGAN; MCGEE; SHELLEY, 2007; BOCALINI; DOS SANTOS; SERRA, 2008; TSAROUHAS et al., 2011; CANO DE LA CUERDA et al., 2012; NAVEIRO-RILO et al., 2012). Contudo outros estudos demonstraram melhora da QoL sem necessariamente haver aumento na tolerância ao exercício, achados sugerem que outros fatores, que não fisiológicos, estão envolvidos na melhora da QoL destes n IC(WIELENGA et al., 1998). E em estudo de revisão sistemática, ficou ainda mais evidente que em 120 estudos analisados, a QoL se mostrou positiva com o tratamento utilizado(MORGAN; MCGEE; SHELLEY, 2007), e estudo de seguimento de 10 anos em pacientes com IC demonstrou a manutenção de todos os domínios

perceptivos da QoL de pacientes que continuaram o programa de reabilitação (BELARDINELLI et al., 2012).

2.2.2.1 Efeitos do treinamento físico na Inflamação de pacientes com IC

Em relação aos possíveis mecanismos fisiológicos da ação do exercício na IC, o estudo de Myers et al. (2000) relatam melhora no pico de VO_2 e melhor prognóstico na doença, mecanismos que incluem mudanças na função autonômica, no perfil inflamatório ou na ativação neuroendócrina (MYERS et al., 1998; MYERS, 2009).

A hiperatividade do sistema nervoso simpático e a parassimpática deprimida são típicas de pacientes com IC, sendo este desbalanço associado com morte súbita, mas a diminuição em 22% da atividade simpática foi observada em pacientes submetidos a 180 min./semana de treinamento físico, sendo que não houve diferença da atividade quando comparado com sujeitos saudáveis (ROVEDA et al., 2003).

Os efeitos deletérios das citocinas inflamatórias na progressão da IC têm sido crescentemente estudados (MUNGER et al., 1996; ANDERSON, 2000; ADAMOPOULOS; PARISSIS; KREMASTINOS, 2001; MANN, 2002; GULLESTAD; AUKRUST, 2005; AUKRUST et al., 2006; VISTNES; CHRISTENSEN; OMLAND, 2010). Estudo de revisão sistemática apontou crescente aumento de estudos relacionados à temática da IC, inflamação e exercício e começaram a mostrar que o treinamento pode atenuar os efeitos nocivos das citocinas (SMART; STEELE, 2011). Concentrações musculares do TNF- α , IL-6 e IL-1 β diminuíram 37%, 42%, 48%, respectivamente, em pacientes com IC submetidos a exercícios regulares (GIELEN et al., 2003; LEMAITRE et al., 2004).

Entre os efeitos adaptativos e positivos do treinamento físico sobre parâmetros inflamatórios, a intensidade do exercício é um importante fator de determinação leucocitária, que abrangem a subpopulação de linfócitos, podendo este marcador aumentar a contagem inicial de 50 a 100% (PETERSEN; PEDERSEN, 2005) (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Resposta e efeitos do exercício físico agudo sobre o sistema imunológico.

	Durante Exercício	Após Exercício
Contagem de neutrófilos	↑	↑↑
Contagem de monócitos	---	↑
Contagem de linfócitos	↑	↓
Contagem células T+CD4	↑	↓
Contagem células T+CD8	↑	↓
Contagem de células B +CD19	↑	↓
Contagem de células NK+CD16+56	↑	↓
Apoptosi linfócitos	↑	↑
Resposta proliferativa aos mitógenos	↓	↓
Resposta dos anticorpos in vitro	↓	↓
IgA da saliva	↓	↓
Atividade das células NK	↑	↓
Atividade das células LAK	↑	↓
Proteína C-reativa	---	↑
Concentração plasmática de TNF- α	↑	↑
Concentração plasmática de IL-1	↑	↑
Concentração plasmática de IL-6	↑↑	↑
Concentração plasmática de IL-1ra	↑↑	↑
Concentração plasmática de IL-10	↑	↑
Concentração plasmática de TNF-R	↑	↑

↑- Aumento; ↓- Declínio; ↑↑- Aumento acentuado;

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral- α ; TNF-R: Fator de Necrose Tumoral receptor; IL: Interleucina; MIP: Proteína Inflamatória Macrófago.

Fonte: (PETERSEN; PEDERSEN, 2005)

A IL-10 modula o processo anti-inflamatório por meio da supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a TNF- α , o qual é transcricionalmente modulada pelo sistema NF- κ B. Em ratos foi demonstrado que o exercício aeróbio aumenta a ativação desse sistema, notadamente via redução dos níveis de I κ B α (proteína inibitória do sistema NF- κ B) e aumento na fosforilação da IKK (enzima que degrada o complexo protéico I κ B) (SPANGENBURG et al., 2006), embora não nenhum estudo tenha sido encontrado avaliando o efeito do treinamento em condições de ativação do sistema NF- κ B como ocorre com o exercício na IC segundo (BATISTA et al., 2009).

Niebauer (2008) destaca algumas alterações de mediadores inflamatórios que o exercício causa para pacientes com IC (**Tabela 6**).

Tabela 6 - Efeito do exercício físico nas citocinas pró-inflamatórias

Variáveis	Efeitos Negativos/Associações	Efeito Crônico do Exercício
TNF- α	Inotropismo negativo Superior a classe NYHA Descompensação pior prognóstico	↕
IL-6	Inotropismo negativo Superior a classe NYHA pior prognóstico	↕
IGF-1	Apoptose Perda de massa e força muscular Pior Prognóstico	↑ IGF local (músculo) ↕ sistêmica
iNOX	Inibir enzimas aeróbias Apoptose Reduz o pico de consumo de oxigênio	↓

Fonte: (NIEBAUER, 2008)

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda, considerada marcador padrão-ouro para inflamação. Sua medida é um indicador útil para lesão imune tecidual, aterosclerose e é um preditor independente de mortalidade cardiovascular em pacientes com IC descompensada (JUG et al., 2009; CASACLANG-VERZOSA et al., 2010). Ao analisar o efeito crônico do exercício, estudo prospectivo verificou redução média de 52 % ($p=0,002$) na concentração dos níveis de PCR ultra-sensível em pacientes com IC submetidos a 6 meses de treinamento físico supervisionado (FERRAZ et al., 2004). Outros estudos corroboram o efeito benéfico do exercício em programas de reabilitação, na redução da proteína C reativa em cardiopatas (RAHIMI et al., 2005; MOBIUS-WINKLER et al., 2010).

Além dos marcadores inflamatórios, a *Heat Shock Protein 70* (HSP70) também tem associação com a IC, uma vez que níveis elevados dessa chaperona em nível intracelular, considerada citoprotetora, caracterizam severidade na doença associada à caquexia, apresentando baixa FEVE e VO_2 , com aumento de citocinas pró-inflamatórias (GENTH-ZOTZ et al., 2004).

Acredita-se que o aumento intracelular de HSP70, pelo exercício, pode explicar em parte a proteção do miocárdio associada ao exercício físico (POWERS; LOCKE; DEMIREL, 2001), sendo que a HSP70 é capaz de inibir a atividade do NF- κ B em diferentes níveis, inibindo assim a indução de apoptose pela produção de TNF- α (RAN et al., 2004). Por outro lado, a presença de níveis elevados de HSP70 extracelular está associada a processos inflamatórios intensos, como no remodelamento cardíaco (CAI et al., 2010), eventos isquêmicos (ZOU et al., 2008) e diminuição do lúmen arterial (MATSUMOTO et al., 2008), sendo coadjuvante na perda funcional do próprio sistema cardiovascular. O aumento de HSP70 extracelular vem sendo constantemente associado ao grau de severidade, ou ao estágio de muitas doenças, como a baixa sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca (GENTH-ZOTZ et al., 2004). Desta forma a

atividade física poderia atenuar o processo catabólico associado com a progressão da IC através dos baixos níveis de HSP e citocinas pró-inflamatórias, porém há necessidade de estudos que determinem em que extensão o catabolismo muscular ou caquexia podem ser revertidos.

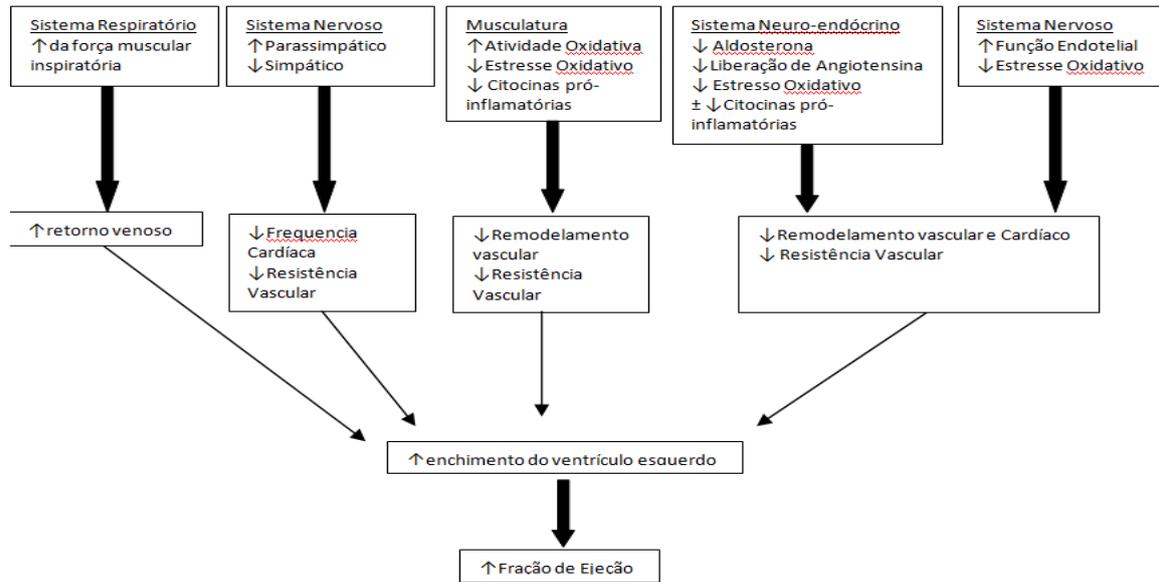
Ao observar as alterações causadas pelo exercício físico na HSP70 na IC, Demirel et al. (2001) verificaram em ratos que se exercitaram em 3 e 5 dias de exercício por 60 min./dia obtiveram aumento do conteúdo intracelular de HSP72 no ventrículo esquerdo em aproximadamente 200 a 400%, respectivamente, quando comparados ao controle. Reportaram também, que apenas os grupos com maiores níveis de HSP72 apresentaram menores níveis de pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo, taxa máxima de pressão desenvolvida e de declínio de pressão pós-isquemia com boa correlação com o desempenho contrátil do miocárdio após 30min de reperfusão (DEMIREL et al., 2001). Outro estudo envolvendo modelos animais induzido a doença cardiovascular, também após período de treinamento aumentos intracelular em 348% o conteúdo de HSP70 no coração (LAWLER et al., 2006).

Taylor et al. (1999) também demonstraram que o aumento do fluxo cardíaco foi maior nos ratos que se exercitaram entre 1 e 3 dias consecutivos (100 min./dia) com elevação de aproximadamente 12 vezes nos níveis de HSP 72, sem correlação com a função mecânica (TAYLOR; HARRIS; STARNES, 1999). E outro estudo, foi observou o acúmulo da HSP72 no ventrículo esquerdo logo após 60 minutos de atividade moderada (SKIDMORE et al., 1995).

Em pacientes com IC ocorre aumento de aldosterona, angiotensina II, vasopressina, peptídeo natriurético, pela hiperativação do sistema neuroendócrino, sendo a diminuição da ação destes hormônios alvo de novas terapias medicamentosas. Pacientes com IC submetidos a 16 semanas de exercícios físicos evoluíram com melhora dos níveis hormonais e do perfil neuroendócrino de repouso (BRAITH; EDWARDS, 2003).

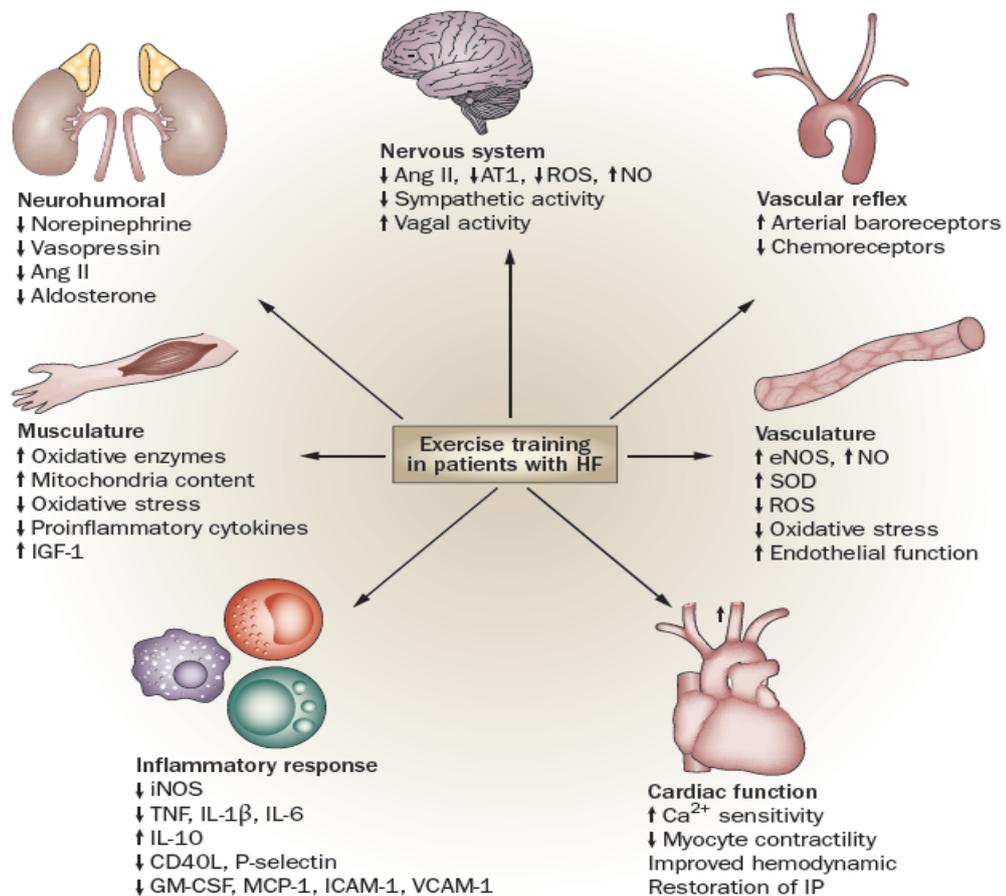
Como as evidências científicas revelam a complexidade da fisiopatologia da IC, por sua vez o exercício é um fator que pode reverter os desfechos dos diversos sistemas que estão esquematicamente apresentados na **Figura 3 e 4** (NIEBAUER, 2008; CRIMI et al., 2009).

Figura 3 - Efeitos hemodinâmicos do exercício físico crônico.



Fonte: NIEBAUER (2008)

Figura 4 - Direcionamentos das alterações Patobiológicas induzidas pelo exercício físico em paciente com IC



Fonte: CRIMI et al. (2009)

Em revisão sistemática Swain e Franklin (2006), demonstraram que o exercício físico em intensidade moderada traz benefícios cardioprotetores e que o exercício intenso ainda se mostra controverso, sendo pouco explorado em pacientes com IC.

Wisloff et al. (2007) demonstraram que o exercício de alta intensidade foi mais eficaz, quando comparado ao de moderada intensidade, na recuperação da função contrátil do ventrículo esquerdo, aumento da capacidade cardiorrespiratória, correção da disfunção endotelial e na melhora da qualidade de vida.

Portanto a intensidade ideal do exercício a ser utilizada no tratamento de pacientes com IC, ainda não está bem estabelecida, dando margem a controversas. Quando se trata dos aspectos relacionados à inflamação, tal dúvida se faz mais presente, havendo uma grande lacuna na literatura.

Tendo em vista os excelentes resultados, do ponto de vista funcional, advindos do exercício intenso, torna-se plausível a hipótese de que também em relação à inflamação ele oferece melhores resultados, ou seja, o exercício intenso proporcionará melhores desfechos na resposta na inflamatória e em suas repercussões.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Amostra

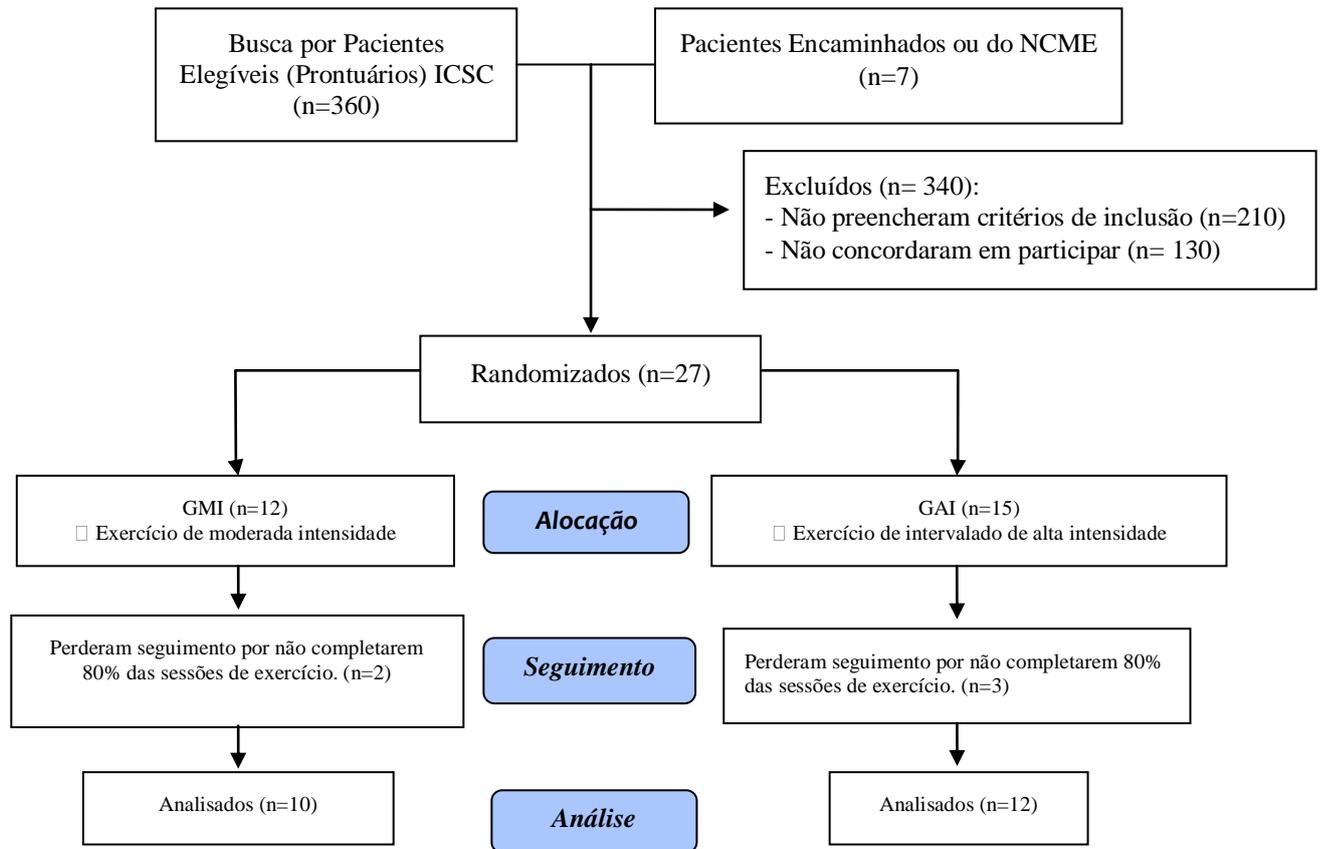
Foram avaliados 22 pacientes do sexo masculino diagnosticados com Insuficiência Cardíaca Crônica (IC) de etiologia isquêmica, hipertensiva ou idiopática, com idade igual ou superior a 40 anos, clinicamente estáveis e classificados como classe funcional II e III (WILLAMS et al., 1995).

Critérios de inclusão para participação da presente pesquisa foram: fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 45%; quadro clínico estável por mais de 30 dias; não estar participando de programa estruturado de exercício físico regular nos últimos seis meses.

Critérios de exclusão: descompensação clínica com ou sem hospitalização; ter sofrido algum evento coronariano (infarto agudo do miocárdio, angina instável) há menos de 30 dias; reformulação da medicação de uso corrente; hipertensão pulmonar primária; infecções pulmonares ativas ou tromboembolismo pulmonar; limitações ortopédicas ou locomotoras e neurológicas (acidente vascular encefálico).

Os pacientes foram recrutados no Instituto de Cardiologia de Santa Catarina/ICSC e na Clínica *Cardiosport*, ambas da cidade de Florianópolis (SC). Foram incluídos também os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e que espontaneamente procuravam o Programa de Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica (RCPM) do CEFID/UFSC (Figura 5). Os prontuários do ICSC foram avaliados e dos pacientes elegíveis apenas 360, mas 210 prontuários constavam informações que excluía o sujeito da pesquisa. Todos os elegíveis (n=150) depois da primeira avaliação nos prontuários foram contatados por telefone para serem convidados à participar da pesquisa, com a explicação dos procedimentos da mesma, porém muitos se recusaram a participar (130). Apenas 20 pacientes do ICSC vieram espontaneamente participar da pesquisa, e outros sete foram encaminhados por outros médicos (Figura 5).

Figura 5 - Fluxograma do recrutamento para participação dos pacientes.



Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Estado de Santa Catarina e aprovado (n° do protocolo: 117/2010; Plataforma Brasil: CAEE: 09140812.8.0000.0118) (ANEXO A) em sessão realizada no dia 01 de julho de 2010. Todos os pacientes foram informados e esclarecidos previamente sobre todos os procedimentos relativos ao protocolo de pesquisa, sendo o sigilo dos dados mantido, e a participação na pesquisa iniciada após obtida assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B), conforme preconiza a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos com intensidades diferentes de exercício dinâmico [Grupo de moderada intensidade (GMI) e Grupo de Alta Intensidade (GAI)]: os pacientes receberam um número de identificação que foi usado para o delineamento experimental, sendo o paciente “cegado” quanto à intensidade de exercício.

3.2 Local da realização do estudo

O estudo foi realizado no setor de Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício (NCME) do Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC). O local onde as atividades foram desenvolvidas possui área própria para realização de exercício físico com 12 esteiras da marca da *Embrex* modelo 570 Pró (Brusque, Santa Catarina – Brasil), 10 cicloergômetros da marca *Movement*, uma pista de atletismo de 200 metros com piso emborrachado; 30 monitores da marca Polar (modelo RS800); e dois desfibriladores.

3.3 Tipo da Pesquisa

A pesquisa é caracterizada como ensaio clínico controlado, opção metodológica que possibilita determinar a eficácia de uma intervenção. O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>).

3.4 Delineamento Experimental

O programa de exercícios físicos dinâmicos iniciou imediatamente após o paciente ter sido submetido às avaliações pré-estabelecidas. Foram realizadas no começo e no final do treinamento: avaliações ecocardiográficas (função ventricular cardíaca e endotelial), teste cardiopulmonar de exercício [consumo pico de oxigênio ($VO_{2\text{pico}}$) com limiar ventilatório e teste de caminhada de 6 minutos (6MWT)], e avaliação da qualidade de vida (QoL). Foram coletadas amostras sanguíneas para avaliar o perfil inflamatório e citoprotetor no início e final do programa de exercício, antes (pré) e depois (pós) da 1^o e da última (36^o) sessão de exercício, sendo assim verificado o efeito agudo e crônico do perfil inflamatório. Em cada sessão de exercício foram coletadas as variáveis hemodinâmicas: frequência cardíaca de repouso (FC_{rep}), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) inicial (i) e final (f). Além disso, também foram coletadas informações do treinamento como: velocidade média em quilômetros por hora (km/h), média da inclinação da esteira (%) e distância percorrida na sessão em cada sessão.

A duração do treinamento foi de 12 semanas com frequência semanal de três dias, com aproximadamente sessenta minutos e no período matutino (**Figura 6**). Os treinamentos foram supervisionados por professores de educação física, fisioterapeutas, estagiários de ambas as

profissões, enfermeira e médico. As sessões de atividades foram compostas por exercícios de relaxamento, exercícios dinâmicos de moderada intensidade (GMI) (1º limiar ventilatório) ou alta intensidade intervalado (GAI) (2º limiar ventilatório) (ANEXO C).

3.5 Programa de Exercícios Físicos Aeróbios

Depois das anamneses iniciais, os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois tipos de intervenção por meio do treinamento dinâmico supervisionado, com distintas intensidades de exercício [Grupo de Exercício Contínuo de Moderada Intensidade referente ao 1º limiar ventilatório (GMI) e Grupo de Exercício Intervalado de Alta Intensidade referente ao 2º limiar ventilatório (GAI)]. As sessões de exercício ocorreram em três vezes por semana, durante 12 semanas. Cada sessão de exercício foi composta por dez minutos de aquecimento, 40 minutos de caminhada em esteira, com monitoramento da intensidade de exercício pela FC e dez minutos de exercícios de relaxamento ao final da sessão.

Antes de iniciar as atividades dinâmicas em todas as sessões, sempre era realizada a medida da pressão arterial sistólica e diastólica em repouso, seguindo-se de exercícios de relaxamento, realizados como atividades prévias de aproximadamente dez minutos, destinados aos grandes grupos musculares e posteriormente para os menores grupamentos. Em seguida, ambos os grupos iniciavam a parte de exercícios de cunho aeróbio na esteira da marca *Embrex*, Modelo 570 Pró (Brusque, Santa Catarina – Brasil), sendo no começo do exercício verificado em todas as sessões as frequências cardíacas (FC), observadas nos monitores cardíacos (Polar RS800). As sessões iniciavam com aumento progressivo da intensidade (velocidade e inclinação, quando era o caso) nos primeiros três a sete minutos, até atingir a FC do limiar aeróbio (L1) ou Limiar anaeróbio, conforme o grupo.

Durante a parte específica do treinamento dinâmico, o GMI (n=12) realizou treinamento contínuo de Moderada Intensidade equivalente a FC referente ao limiar aeróbio (L1) do teste cardiopulmonar. Ao grupo que realizou o exercício de alta intensidade, GAI (n=10), foi proposto treinamento Intervalado de Alta Intensidade, em que os pacientes atingiram a FC correspondente ao limiar de compensação respiratória (L2), sendo o paciente orientado a permanecer nesta intensidade o maior tempo possível. De início, o tempo de atividade variou entre dois e cinco minutos, respeitando a individualidade de suportar a alta intensidade que poderia ser pela velocidade ou inclinação da esteira. Mas no decorrer das sessões os pacientes conseguiram prolongar as atividades. A fase de recuperação compreendia intervalo ativo próximo ao L1 por no máximo três minutos. Os sujeitos tiveram

aproximadamente de quatro a seis estímulos de alta intensidade por sessão. As sugestões de treinamento para ambos os grupos estão destacadas na **Tabela 7**.

As intensidades desses exercícios foram controladas por monitor cardíaco RS800 CX, da marca Polar. Em todos os treinos foram anotadas as frequências cardíacas, a velocidade e inclinação da esteira, a distância final e a pressão arterial pré e pós exercício (ANEXO D).

Tabela 7 - Delineamento experimental, parte específica do treinamento para os grupos.

		Semanas				
		1	2-4	5-6	7-9	10-12
GRUPOS	GMI	LA1	LA1	LA1	LA1	LA1
		T: 40 min	T: 40 min	T: 40 min	T: 40 min	T: 40 min
	GAI	LA 1: 4min	LA 1: 4min	LA 1: 4min	LA 1: 4min	LA 1: 4min
		LA2: 1min	LA2: 1-3min	LA2: 2-3min	LA2: >3min	LA2: >3min
	T: 40 min	T: 40 min	T: 40 min	T: 40 min	T: 40 min	

Legenda: GC: Treinamento moderada intensidade; GI: Treinamento Intervalado de Alta intensidade; T: tempo total de exercício por dia de treino; LA1: limiar aeróbio; LA2: limiar anaeróbio ou ponto de compensação respiratória;

Os tempos de exercício físico foram mantidos iguais para ambos os grupos como sendo de 40 minutos. As diferenças dos treinamentos em ambos os grupos correspondeu à intensidade de exercício físico dinâmico, sendo que cada sujeito recebia a informação de que deveria respeitar a FC estipulada pelo teste de esforço ergoespirométrico. Para ambos os grupos, no final de cada sessão, os pacientes foram submetidos a três a cinco minutos de atividade de baixa intensidade (40% da FC_{pico}).

Os pesquisadores/colaboradores não foram cegados quanto ao tipo de treinamento que cada paciente realizou, pois prescreviam e monitoravam o treinamento, sendo informados das intensidades a que os pacientes seriam submetidos. Os pacientes recebiam informações somente da FC que deveriam atingir. No caso dos pacientes do GAI, como os estímulos eram variados quanto ao aumento e diminuição da velocidade ou inclinação da esteira, era dito que deveriam atingir a FC referente ao L2, e quando o mesmo não conseguisse sustenta-la deveriam diminuir a velocidade ou inclinação para a FC de recuperação, que para eles era no L1.

3.6 Procedimentos e Instrumentos

Durante o desenvolvimento da pesquisa foram realizados procedimentos avaliativos que envolveram avaliadores treinados e neutros, que foram cegados quanto à natureza do grupo de treinamento ao que pertencia o paciente. As avaliações para verificar o efeito crônico do tratamento foram realizadas em estado de repouso, e ocorreram no início e final do período de treinamento. As avaliações eram realizadas sempre em dois dias sucessivos, sendo que no primeiro dia realizaram-se as seguintes avaliações:

- 1) Medidas antropométricas;
- 2) Função cardíaca e endotelial por meio da Ecocardiografia com Doppler;
- 3) Capacidade funcional por meio do teste de seis minutos;
- 4) Qualidade de vida por meio de questionários geral e específicos para IC;

No segundo dia foram realizadas as seguintes avaliações:

- 1) Capacidade cardiorrespiratória com determinação dos limiares ventilatórios, por meio do Teste ergoespirométrico;
- 2) Laboratoriais para avaliar o perfil inflamatório e citoprotetor.

Outra avaliação laboratorial (coleta de sangue) era realizada na primeira (1^os) e última (36^os) sessão de exercício, antes (pré) e após (pós) para verificar o efeito agudo do exercício no perfil inflamatório.

Os pacientes foram instruídos a comparecer às avaliações trajando roupas confortáveis e adequadas para a prática de exercício físico (camiseta, calção/bermuda, meia e tênis). Na busca de evitar quaisquer variações circadianas intraindividuais (CALLARD, et al., 2000), todas as avaliações foram realizadas em um mesmo horário (matutino: entre 07:00 e 12:00 horas). A temperatura laboratorial onde ocorreu a coleta de dados foi mantida em uma variação entre 18° e 22° Celsius com uma umidade relativa menor do que 60%.

Os procedimentos aconteceram no Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício do Centro de Ciências da Saúde CEFID /UDESC, local onde estão armazenadas em prontuários. Os resultados obtidos durante o desenvolvimento da pesquisa estão mantidos em sigilo, sendo os mesmo entregues aos participantes após conclusão da pesquisa. O processamento da análise bioquímica aconteceu no laboratório de Lípidos e Doença Cardiovascular da Universidade Federal de Santa Catarina.

3.7 Avaliações Antropométricas

As variáveis antropométricas utilizadas foram: massa corporal (kg), estatura em pé (cm) e perímetro da cintura (cm).

A massa corporal foi mensurada com balança digital (FILIZOLA), com resolução de 0,1 quilogramas, em que todos os avaliados foram mensurados em pé, descalços e vestindo apenas roupas leves. A medida procedeu com o avaliado posicionado sobre o centro da plataforma da balança e de costas para a escala de medida, em posição anatômica, com massa corporal distribuída igualmente em ambas as pernas, com postura ereta, olhar direcionado horizontalmente sob um ponto a sua frente (CRAWFORD, 1996. p 26).

A estatura foi avaliada por estadiômetro portátil fixado a parede (WCS), com resolução de 0,1 centímetros. Os indivíduos foram avaliados descalços e posicionados em pé, com os pés unidos sobre a base do estadiômetro, formando um ângulo reto com a borda vertical do aparelho (CRAWFORD, 1996. p 28). Alguns pontos anatômicos de referência foram verificados durante a medida, como: calcanhares unidos, quadril (região glútea), a parte superior das costas através das escápulas (porção torácica), os braços deveriam estar livremente soltos ao longo do tronco com palmas voltadas para as coxas, e cabeça centralizada e posicionada anatomicamente na posição de Frankfurt (CRAWFORD, 1996. p 28). Foi mensurada a maior distância entre a região plantar e o vértex do crânio utilizando-se de um ângulo reto para realizar a medida com o avaliado fazer apneia inspiratória (CRAWFORD, 1996. p 28; ROCHA, 1997).

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado utilizando a razão da medida da massa corporal (kg) pela estatura ao quadrado (m^2). Valores de classificação do IMC foram propostos pela Organização Mundial da Saúde (2002): Faixa de Normalidade: valores entre $18,5 \text{ kg/m}^2$ a $24,9 \text{ kg/m}^2$; Sobrepeso: valores entre 25 kg/m^2 a $29,9 \text{ kg/m}^2$; Obesidade Moderada: valores entre 30 a $39,9 \text{ kg/m}^2$; Obesidade Mórbida: IMC de 40 kg/m^2 (TRITSCHLER, 2003).

O perímetro da cintura (PC) foi mensurado no ponto médio entre último arco costal e arco superior da crista ilíaca valendo-se de uma fita flexível da marca SANNY, com resolução de medida 0,1cm (CRAWFORD, 1996. p 38). O avaliado ficou na posição em pé, em posição anatômica, braços cruzados e cotovelos elevados a frente do peito, com massa corporal distribuída igualmente em ambas às pernas unidas e olhar em um ponto fixo horizontalmente a sua frente (CRAWFORD, 1996. p 38). Durante a medida, a pressão realizada pela fita métrica não ultrapassou um cm depois da fita apoiada sobre a pele. O tempo de leitura da medida ocorreu em no máximo 2 segundos, sendo duas medições executadas, com a

utilização do menor valor. Caso houvesse diferença superior a 0,2cm, novas medidas foram tomadas.

3.8 Avaliação da Pressão Arterial

A medida da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi realizada e classificada segundo os pressupostos estabelecidos nas “VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão”. Todas as medidas da pressão arterial foram realizadas com o indivíduo na posição sentada, com o braço direito apoiado na altura da região do coração após permanecer cinco minutos na posição sentada, as pernas descruzadas. Aferiu-se a PAS e PAD por meio dos equipamentos de esfigmomanômetro aneróide e estetoscópio. Foi considerado PAS, fase I de *Korotkoff*, o início dos ruídos auscultatórios e com e a extinção dos ruídos auscultatórios, considerou-se como PAD (ANDRADE et al., 2010).

As coletas da PAS e PAD foram realizadas também nas sessões de exercício físico, sendo realizada no início e ao final da sessão de exercício.

3.9 Frequência Cardíaca de repouso (FC_{rep})

A avaliação da Frequência Cardíaca de repouso (FC_{rep}) consistiu da medida dos registros dos batimentos cardíacos por minuto, sendo considerado o menor batimento. Na posição deitada, decúbito dorsal, sobre uma maca confortável, o paciente permaneceu pelo tempo de 10 minutos, em ambiente silencioso e sala climatizada. Avaliações sempre realizadas no período da manhã, para que as alterações relacionadas às variações circadianas da FC fossem minimizadas (STROZECKI; POLAK; MANITIUS, 2008).

3.10 Qualidade de Vida (QoL)

A avaliação da qualidade de vida (QoL) foi realizada por meio de entrevista sendo utilizado o questionário Minnesota para Pacientes com Insuficiência Cardíaca (MLHFQ) (ANEXO E) específico para esta doença, validado para o português (CARVALHO et al., 2009). Instrumento composto de 21 questões relativas a limitações que frequentemente estão associadas com a doença, impedindo que os pacientes vivessem como realmente gostariam de viver. Deve-se considerar o último mês para responder aos questionamentos. A escala de

respostas para cada pergunta oscila de zero (não) a cinco (demais), na qual o “0” corresponde a nenhuma limitação e “5” a limitação máxima.

Estas questões envolvem uma dimensão física (de 1 a 7, 12 e 13), altamente relacionadas com a dispneia e fadiga; uma dimensão emocional (de 7 a 21), outras questões remanescentes (do número 8, 9, 10, 11, 14, 15 e 16) e a dimensão total que se formam pela soma de todas as respostas (CARVALHO et al., 2009).

Por conseguinte foi utilizado questionário genérico de avaliação de saúde de fácil administração e compreensão, porém sem ser tão extenso, o questionário *The Medical Outcomes Study 36- item Short Form Health Survey* (SF-36) (WARE; SHERBOURNE, 1992; MCHORNEY et al., 1994). Instrumento constituído de 36 questões que avaliam conceitos de saúde que representam valores humanos básicos relevantes à funcionalidade e ao bem-estar de cada um, divididas nos seguintes domínios:

1. Capacidade funcional (dez itens): avalia a presença e a extensão das limitações impostas à capacidade física;
2. Aspectos físicos ou limitação por aspectos físicos (dois itens);
3. Aspectos emocionais ou limitações por aspectos emocionais (três itens);
4. Dor (dois itens): baseados numa questão do questionário SF-20 sobre a intensidade da dor, acrescido da interferência da dor nas atividades de vida diária;
5. Estado Geral de Saúde (cinco itens): derivados do questionário General Health Rating Index;
6. Vitalidade (quatro itens): considera o nível de energia, com a fadiga sendo derivado do questionário *Mental Health Inventory* (MHI);
7. Aspectos sociais (dois itens): analisam a integração do indivíduo em atividades sociais.
8. Saúde mental (cinco itens): investigam as dimensões de ansiedade, depressão, alteração do comportamento ou descontrole emocional e bem-estar psicológico. Resumem os 38 itens do questionário de avaliação de Saúde Mental (MHI-38).

Cada escala recebe um escore que varia de zero a cem, que corresponde do pior ao melhor estado de saúde (SHMUELI, 1998). Esse instrumento avalia os aspectos negativos (doença) como os positivos (bem-estar). O cálculo do SF-36 foi feito transformando as questões em domínios, sendo que para cada domínio existe um cálculo diferente que varia de zero a cem. O resultado é chamado de *Raw Scale* porque o valor final não apresenta nenhuma unidade em medida. Cada escala recebe um escore que varia de zero a cem, que corresponde do pior ao melhor estado de saúde (SHMUELI, 1998). Cada domínio corresponde um escore

final no qual o intervalo de 0 a 20 representa uma qualidade de vida péssima, de 20 a 40 ruim, de 40 a 60 moderada de 60 a 80 boa e de 80 a 100 ótima (WARE et al., 1998).

3.11 Avaliação da Função Cardíaca

O exame ecocardiográfico ou doppler-ecocardiografia (ECO) constitui na modalidade de diagnóstico não invasivo e abrangente dos aspectos estruturais, de volume e funcionais do coração e grandes vasos. A avaliação da função cardíaca foi avaliada por meio de ecocardiograma bidimensional GE com Doppler (Aloka- Tóquio, Japão) de ultra-sonografia, modelo Vivid E®, transdutor setorial 3S de 1,5-4,0 MHz e transdutor linear 9L de 3,3-10,0 MHz. Foram realizadas pelo menos três medidas de cada parâmetro investigado, calculando-se a sua média.

Os procedimentos avaliativos do ecocardiograma procederam com o paciente em posição decúbito dorsal, em local reservado, sendo controlada a temperatura do local entre 20°C a 25°C.

A verificação por meio do corte paraesternal esquerdo longitudinal foram obtidos os diâmetros: da aorta (AO) ao nível dos seios de Valsalva; anteroposterior do átrio esquerdo (AE); diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo (VDFVEs e VSFVEs), via de saída ventricular direita, e espessuras do septo ventricular (S) e parede posterior ventricular esquerda na diástole final (PP).

No corte apical, quatro câmaras foram obtidas por Doppler espectral na via de entrada ventricular esquerda média de 3 amostras das velocidades de pico das ondas E e A, e do tempo de desaceleração da onda E. No mesmo corte, através de Doppler tecidual, foram obtidas média de 3 amostras das velocidades de pico da onda E' junto ao anel mitral nas regiões septal (E'S) e lateral (E'L). O volume atrial esquerdo foi aferido pelo método de Simpson no corte apical 4 câmaras. Volumes diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo foram obtidos método de Simpson no corte apical quatro câmaras na presença de hipocinesia de difusa das paredes. (DOUGLAS et al., 2011) Na presença de disfunção sistólica segmentar foi usado o método biplanar de Simpson. Através desses dados capturados, foram calculados a fração de ejeção ventricular esquerda, massa ventricular esquerda, relações E/E'S e E/E'L, e relação E/A. As medidas expressas em milímetros (mm), mililitros (ml) e porcentagem (%) (DOUGLAS et al., 2011). Para todas as medidas realizadas, serão utilizados os valores de referência da Tabela 8.

Tabela 8 - Informações ecocardiográficas para sujeitos com IC crônica.

Medida	Achado	Implicação Clínica
Diâmetro diastólico do VE	> 5,5 cm	Dilatação ventricular
FEVE	< 45-50%	Disfunção sistólica
Espessuras parietais	≥ 12-13 mm	Difuso → cardiopatia hipertensiva e estenose aórtica Segmentar → miocardiopatia hipertrófica
Contratilidade segmentar	Hipocinesia, Acinesia e Discinesia	Cardiopatia isquêmica, miocardite
	Aneurisma apical	Cardiopatia isquêmica, doença de Chagas
Átrio esquerdo	> 40mm	Aumento de pressão atrial esquerda. Deve se avaliar valvulopatia mitral e fibrilação atrial
Estrutura e função valvular	Dilatação do anel Folhetos com textura normal	Regurgitação funcional
	Espessamento, degeneração, calcificação e fusão comissural	Valvulopatia primária. Considerar prolapso valvular ou cardiopatia de origem reumática
Pericárdio	Espessamento e calcificação	Pericardite aguda ou crônica
Velocidade de pico da regurgitação tricúspide	< 2,5 m/seg	Pressão arterial pulmonar normal
	> 3,0 m/seg	Hipertensão arterial pulmonar
Fluxo diastólico mitral	Relação E/A > 2, TD < 130 ms	Padrão restritivo indica pressões de enchimento elevadas e prognóstico reservado
	Relação E/A < 1	Déficit de relaxamento, não implica em aumento de pressão atrial esquerda
Relação E/E'	< 8	PAE normal
	8-15	Achado inconclusivo
	> 15	PAE elevada
Diâmetro da VCI e sua variação respiratória	Pequena (< 1,5 cm) Colabamento > 50%	PAD = 0-5 mm Hg
	Normal (1,5-2,5 cm) Colabamento > 50%	PAD = 5-10 mm Hg
	Normal (1,5-2,5 cm) Colabamento < 50%	PAD = 10-15 mm Hg
	Dilatada (>2,5cm) Colabamento < 50%	PAD = 15-20 mm Hg
	Dilatação das VHS. Sem colabamento inspiratório	PAD = >20 mm Hg
Fluxo de veias pulmonares	Onda S > D	PAE baixa
	Onda D > S	PAE elevada
Integral velocidade-tempo do fluxo aórtica	Reduzido (< 15 cm)	Débito cardíaco reduzido

FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAE - pressão atrial esquerda; PAD - pressão atrial direita; VCI - veia cava inferior; VHS - veias hepáticas; TD - tempo de desaceleração.

Fonte: III Diretrizes de IC Crônica (BOCCHI et al., 2009).

3.12 Função Endotelial

A função endotelial foi analisada pela avaliação do fluxo mediado do diâmetro horizontal da artéria braquial do braço esquerdo com transdutor linear de 7,5 MHz, no mesmo aparelho de Ecocardiografia (CORRETTI et al., 2002). O paciente estava em repouso. A análise foi realizada pelo mesmo examinador experiente no início e final do treinamento, cegado quanto às características de cada avaliado. Os exames ocorreram em ambiente com temperatura controlada e refrigerada variando entre 22° a 25°C e todos os pacientes em exame em jejum de 8 horas, deitados na posição supina e de forma relaxada, com descanso de 10 minutos antes de iniciar o exame.

Os pacientes foram monitorados com três eletrodos cutâneos. O esfigmomanômetro é posicionado no braço em posição anatômica. É visualizada a artéria braquial, com o transdutor dois a quatro centímetros acima da prega cubital. Demarca-se o ponto com lápis demográfico, para evitar a mudança de posição no local da insonação. Os acidentes anatômicos foram utilizados para demarcar o ponto de medida. Após a escolha do local, aferiu-se os diâmetros intimo intima basais, em 3 a 6 locais diferentes quando possível. As medidas foram realizadas no início do complexo QRS, na diástole final (CORRETTI et al., 2002).

Realizado o clampeamento da artéria braquial com manguito aneroide do esfigmomanômetro e inflado até 250mmHg, sustentando-se por cinco minutos. Após desclampeamento da artéria são capturadas três imagens (após 60 e 90 segundos) da artéria braquial. Em modo *off-line*, aferem-se os diâmetros intimo intima basais, em 3 a 6 locais diferentes quando possível, em cada uma das imagens (CORRETTI et al., 2002). É então calculada a variação da média dos diâmetros intimo intima após o período isquêmico, fase denominada de endotélio dependente ou fase da vasodilatação do fluxo mediada (VFM).

3.13 Capacidade Funcional

3.13.1 Teste de caminhada de 6 minutos (6MWT)

O teste de caminhada de seis minutos (6MWT) constitui um instrumento seguro de avaliação da capacidade funcional de pacientes cardiopatas, em especial na IC, em que as complicações decorrentes deste são baixas e normalmente não se correlaciona com eventos graves (BITTNER et al., 1993).

O 6MWT foi realizado na pista de atletismo de piso emborrachado, plano, ambiente aberto e distância demarcada com trena métrica de 30 metros, uma vez que distâncias inferiores a esta exigiu maior número de voltas e conseqüentemente redução da distância atingida. Nas extremidades foram posicionados banquetas como ponto de referência para os avaliados.

Antes de iniciar o 6MWT algumas situações foram observadas. Os pacientes estarem com roupas confortáveis, tênis adequado para caminhada e não terem ingerido alimentos nas duas horas prévias ao teste. Todos foram orientados a não suspender medicamento de uso corrente (BELLET; ADAMS; MORRIS, 2012).

Devido à vulnerabilidade do sujeito algumas condições absolutas para não executar o 6MWT foram: angina instável recente, frequência cardíaca de repouso superior a 120 batimentos por minuto; pressão arterial de repouso superior a 180mmHg (sistólica) e/ou 100mmHg (diastólica); arritmia cardíaca não controlada; falta de colaboração por parte do avaliado em qualquer momentos do teste (BELLET; ADAMS; MORRIS, 2012). Causas imediatas de interrupção do 6MWT foram: dor precordial; dispneia intolerável; câimbras musculares; marcha claudicante; mal-estar ou vertigens; palidez ou diaforese súbita (BELLET; ADAMS; MORRIS, 2012).

O sujeito foi munido de monitor cardíaco da marca polar, modelo RS800cx. Antes e ao final do teste a pressão arterial em repouso e após esforço foi avaliada. Após estes procedimentos, o mesmo foi instruído como executar o teste, o qual deveria ser realizado com o paciente caminhando a maior distância possível, tentando não parar ou reduzir a marcha. Nos pontos de retorno, ponto demarcado (banquetas), era solicitado que o mesmo executasse a caminhada mantendo o ritmo seguro (BELLET; ADAMS; MORRIS, 2012). Caso houvesse necessidade, o paciente poderia interromper o teste a qualquer momento. Durante o teste, o paciente foi acompanhado a curta distância pelo avaliador. O avaliado foi questionado minuto a minuto sobre como se encontrava em termos de percepção de esforço (dispnéia e fadiga), segundo os valores correspondentes a uma escala perceptiva de esforço que varia de zero a dez, fácil a difícil, respectivamente (FAGGIANO et al., 2004).

3.13.2 Teste Cardiopulmonar de Esforço ($VO_{2\text{pico}}$) com Eletrocardiografia

O consumo de oxigênio de pico ($VO_{2\text{pico}}$) foi determinado pelo teste de esforço em esteira rolante motorizada (Centurion 200 fabricado pela Micromed Brasília, DF- Brasil) juntamente com Eletrocardiograma (ECG) de 3 derivações (Elite fabricado pela Micromed Brasília, DF - Brasil). A análise do $VO_{2\text{pico}}$ foi determinada mediante a sistema de espirometria, de análise respiração-respiração, computadorizado de circuito aberto (METALYZSER 3B, fabricado por Córtes Biophysik, Leipzig - Alemanha).

Esse sistema era calibrado no dia da avaliação, com verificação dos valores de pressão, volume e gases e a cada avaliação. Os valores da pressão eram auto-calibrados pela pressão atmosférica ambiente com valores próximos a 1atm. Na sequência era realizada a observação da concentração dos gases ambiente (Oxigênio (O_2): 20,93 ; Dióxido de Carbono (CO_2): 0,03) e no cilindro (concentrações O_2 : 12,20 \pm 0,04%; CO_2 : 4,83 \pm 0,02%; e

Nitrogênio: Balanço; Empresa: White Martins Praxair Technology Inc, Brasil). O volume ventilatório de gás era calibrado usando uma seringa de 3L (marca Hans Rudolph, modelo 5530, Kansas City, Missouri, EUA). A calibração do equipamento foi realizada sempre previamente ao exame, pois algumas variáveis desta avaliação eram analisadas em presença de vapor d'água em condições denominadas de *body temperature pressure saturated* (BTPS), a exemplo do volume expiratório (VE), a frequência respiratória (FR) e o volume corrente (VC).

Outros parâmetros como o consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2) foram analisados em condições denominadas de *standard temperature pressure and dry* (STPD), que corresponde a situação de zero graus Celsius (0°C) de temperatura, pressão de 760mmHg ao nível do mar e em condições de ausência de vapor de água, ou seja, a seco.

O $VO_{2\text{pico}}$ foi mensurado na forma de análise direta de gases, sistema que permite medidas das trocas gasosas a cada ciclo respiratório (respiração por respiração- do inglês *breath by breath*) pelo equipamento Metalyser 3B (Cortex Biophysik; Leipzig, Germany), sendo as variáveis coletadas pelo *software* acoplado Ergo PC Elite (Micromed[®], Brasília, Distrito Federal, Brasil) juntamente com análise de Eletrocardiografia em repouso e em esforço (ECG).

Antes do início do teste de esforço, os indivíduos ficavam sentados por cinco minutos com os equipamentos acoplados, no qual era avaliada a frequência cardíaca de repouso (FCrep) em batimentos por minuto (bpm); pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em milímetros de mercúrio (mmHg); Fração expirada de Oxigênio (FEO_2) e Fração expirada de dióxido de carbono ($FECO_2$); equivalentes ventilatórios do consumo de oxigênio VO_2 absoluto (L/min) e relativo ao peso corporal (ml/kg/min), dióxido de carbono (VCO_2); equivalentes ventilatórios do oxigênio (VE/VO_2) e do gás carbônico (VE/VCO_2); ventilação pulmonar (VE).

Decorrido os cinco minutos, foi iniciado o teste de esforço pelo protocolo de rampa, sendo realizado aumento progressivo e constante de velocidade de inclinação da esteira a cada minuto, com cargas individualizadas para cada paciente. Este procedimento foi realizado para determinar também o limiar aeróbio (LA1) e anaeróbio (LA2) ou ponto de compensação respiratório, o quociente respiratório (RQ ou $R = VCO_2/VO_2$) e o consumo máximo ou pico de oxigênio do avaliado ($VO_{2\text{pico}}$ ou $VO_{2\text{max}}$).

O limiar aeróbio (LA1) foi determinado na ocorrência de pelo menos duas das seguintes variáveis: perda da linearidade entre a fração de dióxido de carbono (VCO_2) e o

consumo de oxigênio (VO_2) (LA1); menor valor da pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($PetO_2$) antes do seu aumento progressivo; e valor mais baixo do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) antes do seu aumento progressivo (LA2). O LA2 será determinado a partir do $R = 1$ e o VO_{2max} será considerado o momento em que o sujeito não conseguiu mais realizar o teste por exaustão, ou valor do R superior a 1,15 ou platô da curva do VO_2 após o R estar acima de 1.

Todos os sujeitos foram encorajados a realizar o exercício até que os sintomas de fadiga, dispneia ou angina progressiva impedissem a continuação do teste. A presença de sinais de alteração eletrocardiográfica de forma significativa também era observada para interrupção do teste. O período de recuperação pós-teste foi de 5 minutos, com carga inferior a inicial.

Outra classificação funcional dos pacientes portadores de IC crônica foi baseada nas respostas de limiar aeróbio (LA) e VO_{2max} . (WEBER et al., 1985; WILLIANS et al., 1995) (Tabela 9).

Tabela 9 - Proposta de classificação do consumo máximo de oxigênio e limiar anaeróbio de pacientes com ICC.

Classe Funcional (NYHA)	Classe Funcional Weber; Janicki	VO_{2max} (ml/kg/min)	Limiar de lactato (ml/kg/min)
I	A	> 20	> 14
II	B	16 – 20	11 – 14
III	C	10 – 15	8 – 11
IV	D	< 10	< 8

Fonte: BATLOUNI et al. 1999.

Foi também avaliada durante todo o teste a pressão arterial pelo método auscultatório, com aferições a cada dois minutos de exercício, assim como no final do teste. A frequência cardíaca era continuamente mensurada pelo sinal eletrocardiográfico e registrada no final de cada período do exercício e repouso.

Os sujeitos foram orientados a se apresentarem nos testes descansados, medicados, alimentados e hidratados e a não realizarem esforços intensos nas últimas 48h. Os testes foram realizados em sala climatizada com temperatura entre 20 a 23°C e umidade relativa do ar entre 60 a 65%.

3.14 Protocolo de Coleta de Sangue

Foi realizada a coleta de material biológico, sangue venoso, sempre no período matutino, nos horários entre 8 e 9 horas. Foram realizadas coletas no início e final do programa, primeira e última sessão de exercício, as quais foram realizadas com o paciente em repouso e após a sessão de exercício, que totalizou quatro coletas, sendo utilizados os mesmos procedimentos. Foram coletados quatro tubos de sangue com EDTA, capacidade de 4,9ml, sendo dois tubos centrifugados para ser separado o plasma no qual foram quantificados os marcadores inflamatórios (citocinas) e os outros dois tubos foram utilizados para separação de células mononucleares (leucócitos) as foram utilizadas para avaliar proteínas de choque térmico (HSP).

O procedimento de coleta sanguínea foi executado por profissional (enfermeiro) certificado e qualificado, respeitando as normas de biossegurança, com a utilização de materiais estéreis e de boa qualidade, seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial de outubro de 2005.

As informações dos procedimentos pertinentes às coletas sanguíneas foram repassadas aos pacientes com uma semana de antecedência, assim como no dia antecedente a mesma, realçando alguns cuidados que deveriam tomar antes de participar da coleta sanguínea, conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial de outubro de 2005.

Alguns cuidados foram tomados durante a coleta para aumentar a segurança dos dados seguindo: Posição do avaliado durante a coleta; Duração do tempo do torniquete.

O material biológico foi preparado e armazenado sob resfriamento (-80°C). O material depois de coletado foi transportado, armazenado em gelo seco, via aérea em mãos pelo responsável para posterior análise dos seguintes marcadores (hemograma, citocinas e *heat shock proteins*-HSP).

Para a análise do hemograma completo foi realizada em Laboratório particular (Santa Luzia). As demais foram realizadas em parceria com o Laboratório de Fisiologia Celular (FisCel) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Laboratório de Biologia Celular da UFSC; Laboratório Genesis (SP).

3.14.1 Protocolo de dosagem das Citocinas

As dosagens das citocinas do plasma como a Interleucina 1 beta (IL-1 β) IL-6; IL-10; Fator de Necrose tumoral alfa (TNF- α) proteína quimiotática de monócitos-1(MCP-1) e Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e sCD40L, foram quantificadas por meio da metodologia Luminex, pelo kit da Milliplex (Millipore), MPXHCYTO-60K, com a técnica *Enzime-linked Immunosorbent Assay*, Elisa. Foi utilizado o equipamento de leitura MagPix (Equipamento MagPix Analyser) com software Xponente versão 4.2 / Anális.

O protocolo utilizado segue o descrito abaixo:

- 1) Placas com 96 poços foram cobertas com 50 μ l/poço do anticorpo primário específico anti-IL-1 β (3 μ g/ml), anti-IL-6 (1 μ g/ml); anti-IL-10 (1 μ g/ml); anti-TNF- α (4 μ g/ml); anti-MCP-1 (1 μ g/ml); anti-VEGF e anti-sCD40L (1 μ g/ml) (Pharmigen, San Diego, CA, USA).
- 2) Os anticorpos foram diluídos em solução de ligação (*binding buffer*), ph 9,0 e as placas foram incubadas por 18 a 24 horas (overnight) a 4°C cobertos com adesivo (Simport-Can). Por conseguinte as placas foram retiradas da geladeira e foi realizado o procedimento de lavagem dos poços por três vezes com PBS/Tween 20 (0,05% OPD-Sigma).
- 3) Com o objetivo de bloquear as ligações não específicas do anticorpo, foram acrescentados 100 μ l/poço de solução contendo *Albumin Bovine Serum, fraction V*, (BSA, Sigma) e PBS 1%, sendo as mesmas adesivadas e mantidas em ambiente por duas horas, sendo novamente lavadas com Tween-20. Adicionalmente foram colocadas em cada poço as proteínas recombinantes humanas de cada uma das citocinas e nos 12 primeiros poços de cada placa foram utilizados para a curva padrão e o branco. Nos demais poços, 50 μ l de amostra de plasma foi colocada em cada poço. Foram utilizadas concentrações das proteínas da curva padrão para: IL-1 β (5000pg/ml), IL-6 (4000pg/ml); IL-10 (4000pg/ml); TNF- α (4000pg/ml); MCP-1 (4000pg/ml); VEGF (4000pg/ml); e sCD40L (4000pg/ml). Após esta etapa as placas foram cobertas e incubadas por mais 18 a 24 horas a 4°C e posteriormente lavadas com PBS/Tween. Na sequência foram adicionados mais 50 μ l/poço do segundo anticorpo, que foi o anticorpo humano monoclonal biotilado, específico para cada uma das citocinas.

- 4) As concentrações de cada citocinas foram: IL-1 β (0,2 μ g/ml), IL-6 (1,0 μ g/ml); IL-10 (1,0 μ g/ml); TNF- α (1,0 μ g/ml); MCP-1 (1,0 μ g/ml); VEGF (1,0 μ g/ml); e sCD40L (1,0 μ g/ml), e também incubadas por mais 1 hora.
- 5) Após, as placas foram novamente lavadas com PBS/Tween e o conjugado avidina-peroxidase, diluição de 1 μ l/5000 μ l do tampão com BSA, foi adicionado a cada poço. As placas foram incubadas por mais 20 minutos a temperatura ambiente e assim lavadas com PBS/Tween e 100 μ l do substrato *o-fenilenediamina-dihidrocloro* (OPD) (Sigma) em tampão substrato (ph:5,0), na concentração de 50 μ l/ml, foram adicionados.
- 6) Na sequência as placas foram incubadas por 15 a 20 minutos no escuro e em temperatura ambiente para que atingissem a coloração alaranjada, resultante da reação da peroxidase da avidina com o seu substrato OPD. Após a reação foi interrompida com 50 μ l/ml de H₂SO₄ (1M) e assim realizada a medida a 490 nm em espectrofotômetro.

Os resultados das citocinas foram expressos em picogramas /ml, sendo que todos os valores negativos foram considerados como zero, cuja presença da citocinas foi indetectável. Os limites de detecção estabelecidos a partir da curva padrão de cada citocina foram:

- ✓ IL-1 β : 0,8 a 1,0 pg/ml;
- ✓ IL-6: 0,9 a 1,3 pg/ml;
- ✓ IL-10: 1,1 a 1,6 pg/ml;
- ✓ TNF- α : 0,7 a 1,1 pg/ml;
- ✓ MCP-1: 1,9 a 3,4 pg/ml;
- ✓ VEGF: 26,3 a 47,9 pg/ml;
- ✓ sCD40L: 5,1 a 9,9 pg/ml.

3.14.2 Separação de mononucleares

Foi avaliada a expressão de HSP70 nas células mononucleares sanguíneas, aliquotadas pela técnica de separação isopícnica através de uma solução comercial Histopaque 1077 a partir de amostras de sangue periférico inteiro. Esta técnica baseia-se na separação de mononucleares do sangue periférico ou plasma rico em leucócitos pela centrifugação em gradiente descontínuo de polissacarose. Foram adicionados sete ml da solução em tubos

cônicos de plástico (Falcon) para centrifugação, de 15 ml. As amostras de sangue com anticoagulante EDTA foram depositadas sobre a camada da solução com o auxílio de um pipetador automático, sem misturar. Logo após, as amostras foram centrifugadas a 400x g por 30 minutos em centrífuga com rotor tipo swinging-bucket (Universal 320R – Hettich) à temperatura ambiente.

A camada opaca (contendo os mononucleares) da interface entre o plasma (camada superior) e a solução (camada média) foi coletada diretamente (sem aspirar o sobrenadante) com o auxílio de uma micropipeta monocanal (Labmate, HT) de 1 mL, com o cuidado de não aspirar a camada inferior (eritrócitos; granulócitos e histopaque). Os mononucleares foram transferidos para tubo de 50 ml (Falcon) e o conteúdo diluído com tampão salina fosfato (PBS, do inglês *phosphate buffer saline*) para um volume de cerca de 10 vezes o volume de mononucleares e centrifugados (swinging-bucket) a 250 x g por 15 minutos à temperatura ambiente para precipitar as células. A preparação final (após as lavagens com PBS) foi ressuspensa em 2 mL de meio de cultura RPMI 1640 (do inglês *Roswell Park Memorial Institute*)- modificado com 20 mM de HEPES e L-glutamia (Sigma) e colocado 1 mL em dois *ependorf* de polipropileno estéril estéreis e submetidas a cultura e choque térmico conforme descrição a seguir.

3.14.3 Cultura de linfócitos para avaliação da expressão e exportação de HSP70 em resposta ao choque térmico

Da suspensão de células de cada paciente foram aliqüotados 2 mL para avaliação da expressão da proteína HSP70. A aliqüota de 2 mL de suspensão de células foi centrifugada a 370 x g por 10 minutos e o precipitado celular foi lisado em sonicador por 30 segundos (0,5 pulsos/segundo a 75% da potência (Hielscher Ultrasound Technology) em 100 µL de solução SDS 0,1% (w/v) contendo inibidores de protease (2 µg/ mL leupeptina e PMSF 100 µM; concentrações finais). Outros 4 mL foram divididos em duas diferentes placas de 6 poços; uma submetida por duas horas ao banho-maria a 37 °C (controle) e outra submetida ao choque térmico (banho-maria a 42 °C por duas horas). Após este tratamento (controle ou choque térmico) uma aliqüota de 100 µL (10^6 linfócitos) o restante foi mantido nas placas, levadas à estufa de CO₂ e mantidas em cultura por mais 6 horas. Após esta cultura celular enquanto que o restante foi centrifugado a 370g por 10 minutos e o precipitado celular foi congelado a -80 °C.

As amostras foram posteriormente lisadas em sonificador por 30 segundos (0,5 pulsos/segundo a 75% da potencia (Hielscher Instrument) em 100 μ L de solução SDS 0,1% (w/v) contendo inibidores de protease (2 μ g/ mL leupeptina e PMSF 100 μ M) e congelado em freezer -80 °C. O sobrenadante foi centrifugado novamente a 15.000g por 1 minuto para evitar contaminação de amostra por presença de células na alíquota de meio de cultura que foi usada para avaliação da exportação de HSP70. Foi adicionado 1 μ L de cada inibidor de protease [PMSF (Fluoreto fenilmetilsulfonil do inglês, phenylmethylsulphonyl fluoride), Aprotinina, Leupeptina] a cada alíquota de meio de cultura antes do congelamento em freezer -80°C. Constituindo portanto as amostras para avaliação no T6h.

Em seguida à homogeneização, as amostras obtidas foram congeladas (-20 °C) para posteriormente serem submetidas à SDS-PAGE e *Western Blotting*.

3.14.4 Protocolo de *Western Blot* para avaliação da HSP70 intracelular e de exportação

O conteúdo intracelular de HSP70 foi verificado por meio da separação por eletroforese desnaturante de quantidades idênticas de proteínas carregadas em gel de poliacrilamida-dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE). De cada homogeneizado celular foi realizado a dosagem de proteína pelo método de Bradford (Bradford, 1976), homogeneizadas novamente (a uma razão mínima de 1:1) com tampão para eletroforese (50 mM Tris pH 6,8, SDS 10% (w/v), glicerol 10% (v/v), 2-mercaptoetanol 10% (v/v) e 2 mg/ mL azul de bromofenol) e fervidas por 5 minutos para desnaturação completa das proteínas. Quantidades iguais de proteína (~40 μ g por poço) foram alicadas no gel, para separação durante 4 h utilizando corrente elétrica constante a 15 mA por gel (ANEXO F).

Foi utilizado o sistema vertical Slab Gel BIO-RAD Mini-Protean TetraCell (BIO-RAD Laboratories, Richmond, CA, USA) preenchido com tampão contendo Tris a 25 mM e SDS a 1% (m/v), pH 8,3. Foi usado gel de entrada (empilhamento) a 4% e gel de separação a 10% (em termos de monômeros de acrilamida). Foi usado como marcador de peso molecular 5 μ L de mistura de proteínas recombinates pré-coloridas (RPN800E, GE Health Care) por gel. A escolha por este padrão de peso molecular deve-se a presença de marcação em 76 kDa (próximo a proteína de interesse, HSP70, com ~70kDa) além da marcação em 43kDa (peso aproximado ao da proteína actina, utilizado como normalizador).

Depois da separação pela corrida em gel de poliacrilamida, a porção referente ao gel de entrada foi descartada e a porção referente ao gel de separação foi submetida a eletrotransferência. Neste procedimento foi utilizado o sistema refrigerado BIO-RAD Blot Cell

a 100V constantes por 2 h para promover a transferências das proteínas e padrões coloridos do gel para uma membrana de nitrocelulose (GE Health Care-Amersham).

A confirmação dos procedimentos descritos acima foi confirmada pela coloração da membrana de nitrocelulose com Vermelho Ponceau S (Red Ponceau S, sal de sódio 0,3%, Sigma, em solução de ácido tricloroacético a 3%). Após este procedimento, as membranas foram descoradas com solução TEN (Tris-EDTA-NaCl a respectivamente 50, 5 e 150 mM)-Tween 0,1% (v/v).

A imunodeteção foi realizada por quimiluminescência com uso de Luminol, ácido p-coumárico e H₂O₂, sendo a quimiluminescência fotodocumentada (60 fotos, 1foto/10seg) em sistema automático e motorizado ImageQuant 350 (GE Health Care).

A análise do conteúdo celular de β -Actina que foi usado como normalizador, utilizando os mesmos métodos e instrumentos para a incubação com anticorpo anti β -actina contendo peroxidase (Sigma A3854, 1:000).

As imagens foram quantificadas com uso do ImageQuant 350, sendo os resultados expressos em unidades arbitrárias da razão HSP70/ β -actina. Após este procedimento os resultados foram expressos em momento a momento para cada grupo.

3.14.5 Medida da exportação de HSP70

Os meios de cultura (RPMI) coletados (2 mL) nos experimentos nos grupos foram novamente centrifugados a 15.000 x g por 1min para evitar contaminação de amostra por presença de células na alíquota de meio de cultura que foi usada para avaliação da exportação de HSP70. Foi adicionado 1 μ L de cada inibidor de protease (PMSF, Aprotinina, Leupeptina) a cada alíquota de meio de cultura antes do congelamento em freezer -80°C. As concentrações de HSP70 nos meios de cultura foram determinadas com o uso de Kit específico ultrasensível (HSP70 ELISA Kit, ENZO Life Sciences/Stressgen Biotechnologies, EKS-715) e o resultado foi normalizado pela quantidade de células em cada poço e pelo período de incubação, sendo expresso em ng/h/10⁸ células.

3.14.6 Medida de HSP70 no plasma

Os plasmas coletados (1mL) nos experimentos nos grupos foram usados para avaliação da HSP70 circulante. Foi adicionado 1 μ L de cada inibidor de protease (PMSF, Aprotinina, Leupeptina) a cada alíquota de plasma antes do congelamento em freezer -80 °C.

As concentrações de HSP70 nos meios de cultura foram determinadas com o uso de Kit específico ultrasensível (HSP70 ELISA Kit, ENZO Life Sciences/Stressgen Biotechnologies, EKS-715) e o resultado foi normalizado pela quantidade de células em cada poço e pelo período de incubação, sendo expresso em ng/h/10⁸ células.

Foi realizado a análise da razão intra e extra-celular de HSP70 para verificar o efeitos inflamatório, sendo considerado anti-inflamatório os valores abaixo do valor um e os pró-inflamatórios acima do mesmo.

3.15 Análise Estatística

Os dados foram tabulados e armazenados em banco de dados desenvolvido no programa *Microsoft Office Access 2007*. Todos os dados foram analisados no *software* estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 18.0)* para *Windows*, com um nível de significância estipulado em $p < 0,05$ para todas as análises.

Os resultados foram expressos em medidas de tendência central [média e desvio-padrão (DP) ou erro padrão de medida (EPM)] em todas as variáveis e em todos os grupos. Inicialmente foi utilizada a verificação da normalidade do conjunto de dados por meio do teste de *Shapiro Wilk*.

Por se tratar de um estudo experimental, com dois Grupos (GMI e GAI), foi realizada a caracterização basal dos participantes de cada grupo com medidas média±DP, sendo utilizado o teste *t* de *Student* para medidas independentes na comparação entre os grupos.

A análise de frequência foi realizada para as variáveis categóricas, foi utilizada o teste de qui-quadrado (χ^2) para avaliar a diferença entre as proporções de distribuição das medições entre o GMI e GAI.

Para verificar se houve diferenças significativas entre os diferentes momentos avaliados e para ambos os grupos (GMI e GAI), foi utilizado análise de variância (ANOVA) de duas vias (*two way*) (2x5) para medidas repetidas com interação (que testa a “diferença das diferenças”) e teste de comparação múltipla de *Tuckey* para testar as possíveis diferenças intra e inter grupos, tendo como fator “um” os grupos e o fator “dois” os diferentes momentos. Esta análise foi empregada para verificar se houveram diferenças nas variáveis no treinamento para:

- ✓ Distância percorrida em cinco diferentes sessões de exercício (1°, 9°, 18°, 27° e 36°);

- ✓ Velocidade da esteira (km/h) em cinco diferentes sessões de exercício (1°, 9°, 18°, 27° e 36°);
- ✓ Inclinação da esteira (%) em cinco diferentes sessões de exercício (1°, 9°, 18°, 27° e 36°);

A ANOVA *two way* para medidas repetidas (2x5) também foi empregada para verificar se houveram diferenças agudas ao exercício nas variáveis coletadas no treinamento para:

- ✓ Frequência cardíaca (bpm) em cinco diferentes sessões de exercício (1°, 9°, 18°, 27° e 36°);
- ✓ PAS e PAD (mmHg) em cinco diferentes sessões de exercício (1°, 9°, 18°, 27° e 36°);

A fim de verificar os efeitos crônicos do treinamento, variáveis foram coletadas no início e final do treinamento e esta diferença intra grupo (pré vs pós) foi testada por meio do teste *t* de *Student* para medidas repetidas. Sendo ainda nestes momentos, no pré ou no pós, verificado as diferenças inter grupos pelo teste *t* de *Student* para medidas independentes. Estas análises foram usadas para as seguintes variáveis:

- ✓ Domínios da qualidade de vida;
- ✓ Função cardíaca;
- ✓ Consumo máximo de oxigênio;
- ✓ Teste de caminhada de 6 minutos;

Além da comparação entre os momentos e os grupos, foi realizada para cada grupo separadamente, usando os dados do pré e pós treinamento, a análise de correlação binária de Pearson (*r*) para as variáveis paramétricas e de *Spearman* para as não paramétricas. As análises ocorreram entre:

- ✓ Domínios da Qualidade de vida com as variáveis do treinamento dos pacientes (média da distância percorrida; média da velocidade e média da inclinação);
- ✓ Domínios da Qualidade de vida com as variáveis do Ecocardiograma;
- ✓ Domínios da Qualidade de vida com 6MWT;
- ✓ VO_{2pico} com 6MWT;
- ✓ VO_{2pico} com variáveis do Ecocardiograma;

A ANOVA *two way* para medidas repetidas (2x3) também foi empregada para verificar se houveram diferenças crônicas ao exercício nas variáveis:

- ✓ Função endotelial pelo fluxo mediado nos diferentes tempos (basal, 60seg e 90seg);

E a ANOVA *two way* para medidas repetidas (2x4) também foi empregada para verificar se houveram diferenças crônicas e agudas ao exercício nas variáveis:

- ✓ Citocinas (IL-10; IL-6; IL-1; TNF- α ; MCP-1; sCD40; VEGF)
- ✓ HSP 70 intra, extra celular e a razão intra/extra.

4. RESULTADOS

4.1 Características demográficas da amostra na fase inicial do período experimental

O período de seleção e randomização dos pacientes começou em agosto de 2011 até julho de 2012. A entrada dos pacientes foi constante neste período, em que a cada semana vários pacientes foram convidados/ indicados pelos médicos pessoalmente nos hospitais ou via telefone por meio dos prontuários, mas devido as características do estudo, a maioria não concordou em participar (Figura 5). Dos que iniciaram o estudo, cinco pacientes não completaram seguimento proposto de 36 sessões de exercício, tendo adesão ao programa 81% dos pacientes que iniciaram e realizaram volumes de exercício aeróbio semanal acima de 120min por três meses. A média semanal de presença aos treinamentos foi de 2,4 dias/semana, sendo que o GAI foi quem mais aderiu, com 2,6 dias e 2,2 dias para GMI. Em caso da falta do paciente ao dia do treinamento, no mesmo dia era entrado em contato com o mesmo, via telefone, para verificar o que tinha acontecido, devido a vulnerabilidade do caso.

No início do estudo as características demográficas físicas, socioeconômicas, etnia, comorbidades associadas, classe funcional e etiologia dos grupos dos grupos foram semelhantes (Tabela 10).

Tabela 10 - Características basais demográficas e clínicas dos participantes.

	GMI (n=12)	GAI (n=10)	t	p
Idade (anos) (\pm DP)	54,02 \pm 9,9	53,15 \pm 7,0	0,231	0,820
Peso (kg) (\pm DP)	81,03 \pm 19,9	85,4 \pm 17,1	-0,543	0,593
Estatura (cm) (\pm DP)	170,73 \pm 17,1	169,3 \pm 8,8	0,415	0,683
IMC (kg/m ²) (\pm DP)	27,47 \pm 4,6	29,73 \pm 5,4	-1,047	0,307
PC (cm) (\pm DP)	100,76 \pm 16,0	101,06 \pm 14,4	-0,045	0,965
RCE (\pm DP)	0,58 \pm 0,07	0,59 \pm 0,08	-0,289	0,776
FEVE(%)	32,58 \pm 7,7	35,40 \pm 7,7	-0,793	0,439
VO ₂ (ml/kg/min)	19,64 \pm 4,3	21,29 \pm 4,1	-0,908	0,375
6MWT (m)	464,0 \pm 60,3	456 \pm 36,3	0,343	0,735
PAS (mm Hg)	113,63 \pm 14,3	130,00 \pm 25,5	-1,834	0,082
PAD (mm Hg)	73,9 \pm 9,3	79,3 \pm 12,8	-1,104	0,284
FCrep (bpm)	88,25 \pm 24,9	84,80 \pm 24,19	0,327	0,747
Classificação Econômica N(%)[§]				
Alta	1 (4,5%)	0 (0%)	0,917	0,632
Média	6 (27,6%)	5 (22,7%)		
Baixa	5 (22,7%)	5 (22,7%)		
Pacientes SUS N(%)[§]				
	11 (50%)	7 (31,8%)	1,721	0,190
Etnia N(%)[§]				
Branco	9 (40,9%)	8 (36,4%)	0,078	0,781
Pardo	3 (13,6%)	2 (9,1%)		
Co-morbidades associadas N(%)[§]				
DAC	7 (31,8%)	5 (22,7%)	0,153	0,696
HAS	6 (27,3%)	8 (36,4%)	2,121	0,145
Diabetes	-	2 (9,1%)	2,640	0,104
Dislipidemia	1 (4,5%)	2 (9,1%)	0,630	0,427
Fumante	4 (18,2%)	7 (31,8%)	2,933	0,087
Sobrepeso/obesidade	5 (22,7%) / 3 (13,6%)	3 (13,6%) / 5 (22,7%)	1,497	0,473
NYHA N(%)[§]				
II	11 (50%)	10 (45,5%)	0,873	0,350
III	1 (4,5%)	-		
Etiologia N(%)[§]				
Isquêmica	8 (36,4%)	7 (31,8%)	0,028	0,867
Não-isquêmica	4 (18,2%)	3 (13,6%)		

Legenda: [§] teste de qui-quadrado; Kg: quilogramas; cm: centímetros; IMC: índice de massa corporal expresso em quilograma por metro quadrado; PC: perímetro da cintura em centímetros; RCE: razão cintura por estatura; NYHA: classe funcional da New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo em porcentagem; 6MWT: teste de caminhada de 6 minutos e metros; SUS: Sistema Único de Saúde.

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

A lista de medicamentos dos pacientes de ambos os grupos se manteve a mesma do início ao final do tratamento, não sendo observada diferença entre os grupos quanto a proporção de medicamentos utilizados (Tabela 11).

Tabela 11 - Lista de medicamentos dos pacientes

Medicação N(%)	GMI (n=12)	GAI (n=10)	χ^2	P
iECA	11 (91,7%)	8 (80%)	0,630	0,427
Beta-Bloqueador	10 (83,3%)	10 (100%)	1,833	0,176
Digitálicos	7 (58,3%)	5 (50%)	0,153	0,696
Diurético	11 (91,7%)	9 (90%)	0,018	0,892
Nitrato	3 (25%)	3 (30%)	0,069	0,793
Anticoagulante	9 (75%)	5 (50%)	1,473	0,225
Antiarrítmico	2 (16,7%)	1 (10%)	0,206	0,650
Estatinas	4 (33,3%)	7 (70%)	2,933	0,087

Legenda: iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

4.2 Descrição do Treinamento

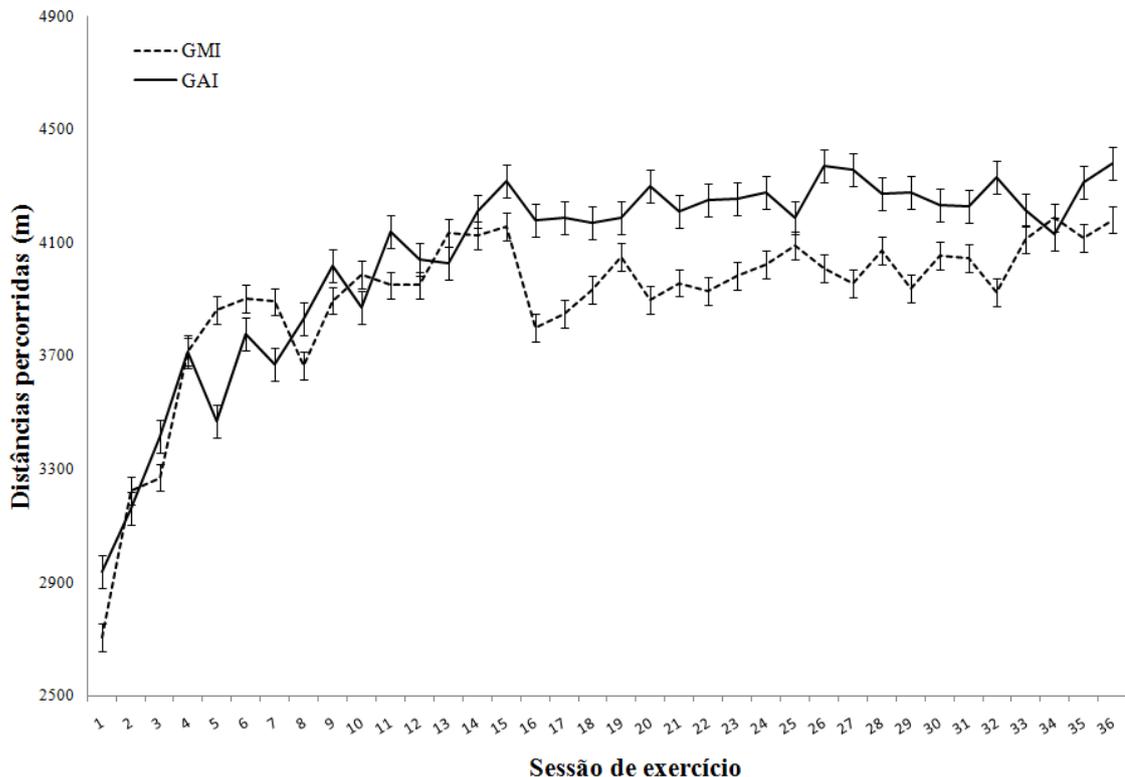
O treinamento foi efetivo nos pacientes com IC, sendo observado aumento nas distâncias percorridas, nas velocidades médias realizadas e nas inclinações. As intensidades do exercício derivaram dessas três variáveis, mas determinadas sempre pelos limiares propostos para cada grupo. Os ganhos foram bastante representativos em ambos os grupos, principalmente nas oito primeiras semanas. As distâncias não diferiram significativamente entre os grupos, tão como a velocidade média. Mas a inclinação foi o determinante que mais vigorou a intensidade dos pacientes, aumentando a cada treino para os pacientes com IC, o que podemos sugerir ser a somatória desses três fatores como o volume de treino maior para o GAI.

4.2.1 Distância Percorrida

No período de treinamento proposto foi verificada a evolução da distância percorrida pelos pacientes no decorrer do treinamento. A média da distância total de todos os treinos do GMI (n=12) foi de $140.557,5 \pm 29.986,0$ metros e do GAI foi de $145.942,0 \pm 14.821$ metros, com média da distância de $3.904,3 \pm 807,9$ metros e $4.053,9 \pm 411,7$ metros para o GMI e

GAI, respectivamente, valores estes que não diferiram significativamente entre os grupos ($t=-0,549$, $p=0602$; $t=-0,529$, $p=0602$, respectivamente) (Figura 6).

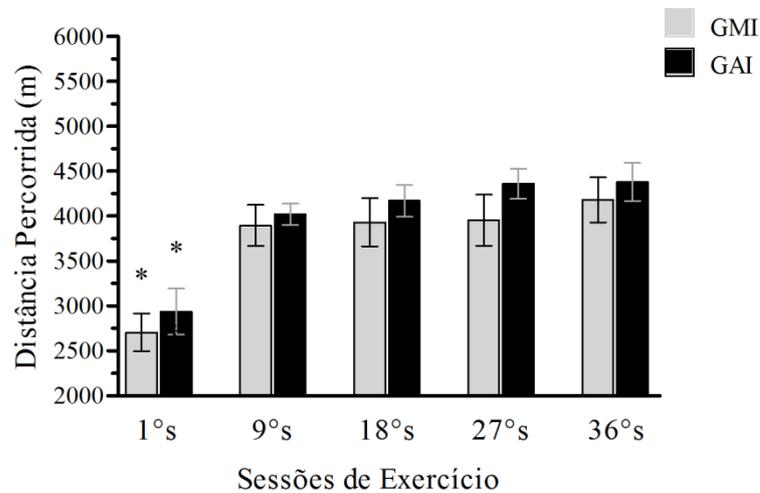
Figura 6 - Descrição da média, de ambos os Grupos, de todas as distâncias (m) percorridas nas 36 sessões.



Legenda: GMI: grupo de moderada intensidade; GAI: grupo de alta intensidade.
Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Ambos os grupos obtiveram um aumento na distância, sendo de 29,7% e 34,6% para o GMI e GAI, respectivamente. A maior variação, na distância percorrida foi observada entre a 1ª e 15ª sessão, com aumento gradativo da distância percorrida para ambos os grupos, sendo que após este período não houve aumento significativo para nenhum dos grupos. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em nenhum momento, uma vez que quando verificadas a cada nove sessões de exercício, todas as distâncias foram significativamente diferentes da primeira semana, o que comprova a manutenção das distâncias a partir da quarta semana (Figura 7).

Figura 7 - Diferença intra grupo nas distâncias percorridas a cada seis sessões.



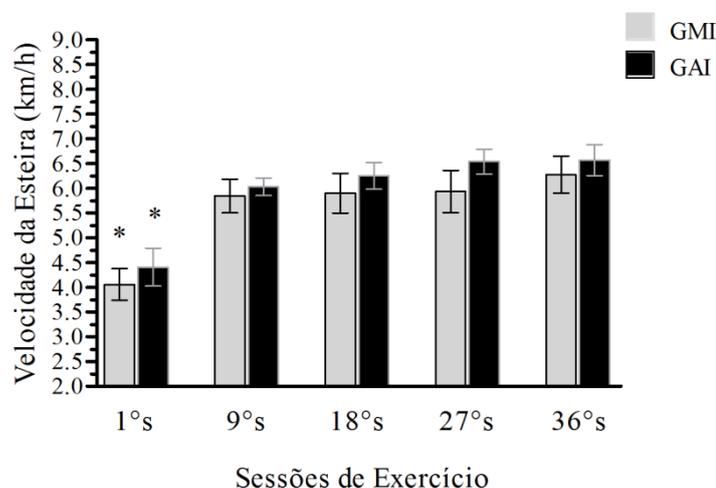
Legenda: GMI: grupo de moderada intensidade; GAI: grupo de alta intensidade; s: sessão de exercício. * diferença entre a 1ºs com as demais sessões de exercício.

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

4.2.2 Velocidade e inclinação da esteira

Em relação à velocidade (km/h) de trabalho realizado pelos participantes do estudo, também, foi observado que a maior diferença significativa ocorreu entre a primeira e oitava semana, sendo os ganhos bastante acentuados nos grupos. Percentualmente estes ganhos foram semelhantes (GMI=29,68%; GAI=26,5%). As diferenças as entre outras semanas não foram significativas, ou seja, não houve mudança significativa posterior a nona semana de treino. (Figura 8).

Figura 8 - Média das velocidades das esteiras dos participantes do GMI e GAI descritas a cada nove sessões.



Legenda: GMI: grupo de moderada intensidade; GAI: grupo de alta intensidade; s: sessão de exercício.

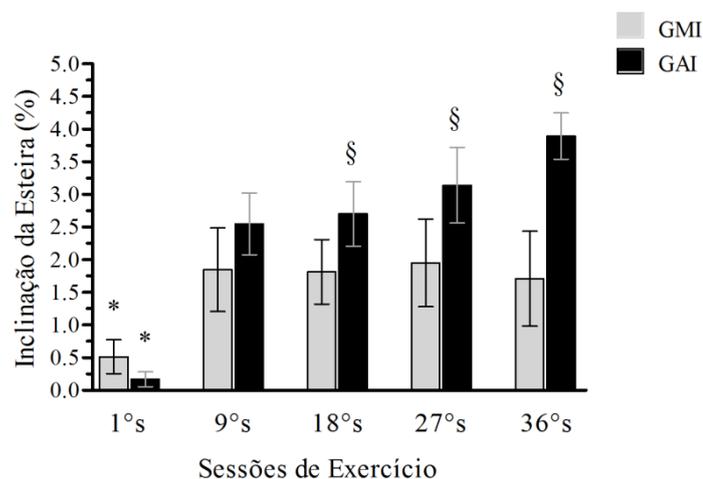
Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Mesmo a intensidade de exercício sendo diferente entre os grupos durante as sessões de treinamento, verificada principalmente pela inclinação e velocidade, o tempo total de cada sessão de exercício foi semelhante em ambos os grupos (Figura 8). O descanso ativo foi caracterizado somente para o GAI, mas com intensidade preconizada semelhante ao GMI, ou seja, próximo ao limiar aeróbio, para que não houvesse dificuldade do paciente atingir no estímulo subsequente a alta intensidade novamente.

A quantidade de estímulos de alta intensidade para o GAI variou entre 5 a 8 estímulos, uma vez que conforme os sujeitos toleravam mais aos esforços de alta intensidade, maiores foram os tempos sustentados em estímulos de alta intensidade. Entretanto, os tempos de cada sujeito não foram coletados, sendo uma limitação do estudo, mas após a 16 sessão da semana, em média, todos os sujeitos do GAI estavam realizando mais do que 3 minutos de estímulos de alta intensidade.

O aumento significativo da média de inclinação utilizada em toda a sessão foi para ambos os grupos na primeira para a nona sessão. Entretanto o GAI ainda apresentou aumentos significativos da inclinação, durante as demais sessões subsequentes, sendo também observado diferenças significativas entre os grupos a partir da 18^o sessão de treinamento (Figura 9).

Figura 9 - Média das velocidades das esteiras dos participantes do GMI e GAI descritas a cada nove sessões.



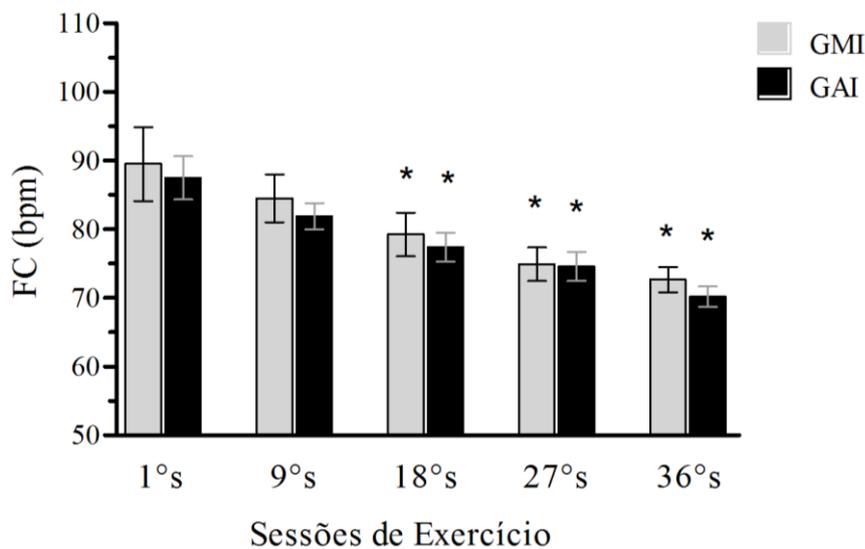
Legenda: GMI: grupo de moderada intensidade; GAI: grupo de alta intensidade; s: sessão de exercício. * diferença significativa, em ambos os grupos, entre a 1^o e as demais sessões de exercício. § diferença intergrupos;

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

4.3 Efeitos do Treinamento Aeróbio de diferentes intensidades sobre a Pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC)

Entre os efeitos do exercício físico, foi observado em nossos resultados que houve diminuição gradativa da frequência cardíaca (FC) (bpm) de repouso dos pacientes antes de iniciar o exercício, sendo que em ambos os grupos, comparando a primeira com a última sessão houve diminuição significativa, sendo de 16,25% para GMI ($F=5,767$; $p=0,000$) e 19% para GAI ($F=4,845$; $p=0,000$) (Figura 10).

Figura 10 - Efeito do programa de exercício na frequência cardíaca em ambos os grupos.



Legenda: FC: frequência Cardíaca; bpm: batimentos por minuto; GMI: grupo de moderada intensidade; GAI: grupo de alta intensidade; s: sessão de exercício. * diferença significativa, em ambos os grupos, entre a última e primeira sessão de exercício.

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Para maior segurança na prescrição de exercício, a cada sessão, foram medidas também as pressões arteriais sistólicas (PAS) e diastólicas (PAD), antes e depois do treinamento, e caso alguma dessas medidas estivesse fora dos limites de segurança para a prescrição de exercício o mesmo não realizaria, fato que aconteceu esporadicamente.

Os desfechos do exercício sobre a diminuição da PAS e PAD foram bastante semelhantes em ambos os grupos, sendo que antes e após de cada uma foi observado diminuição de ambas. O GAI demonstrou agudamente às diminuições da PAS mais significativas quando comparado com o GMI (Tabela 12), sendo que as diminuições no decorrer do treinamento para o GAI da PAS foram de 4 a 12mmHg e para a PAD de 1 a

8mmHg. O treinamento de moderada intensidade causou diminuição aguda em média de 1 a 9mmHg para a PAS e de 1 a 7mmHg para a PAD.

Para o GMI, as diminuições agudas da PAS ocorreram na 27° ($t=3,017$; $p=0,012$) e 36° ($t=2,438$; $p=0,033$). No GAI, os efeitos agudos do exercício foram na 1° ($t=2,427$; $p=0,038$), 18° ($t=3,667$; $p=0,005$), 27° ($t=5,750$; $p=0,000$) e 36° ($t=4,437$; $p=0,002$). As respostas agudas do exercício, com a diminuição da PAD foram somente significativas para o GAI no final do treinamento, 27° ($t=4,363$; $p=0,001$) e 36° ($t=2,560$; $p=0,031$) sessões.

Em nível crônico, as respostas de diminuição da PAS e PAD foram mais expressivas no GAI, sendo a mudança de -20,3% e 11,6%, respectivamente. O GMI obteve mudanças significativas na PAD (-20%).

Tabela 12 – Efeito agudo do programa de exercício na PAS e PAD em ambos os grupos.

		Sessões de Exercício									
		1°		9°		18°		27°		36°	
		Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
GMI	PAS	99,1±4	95,8±4	107,0±5	98,1±2	103,6±6	104,6±5	109,3±4	101,3±3 [†]	106,6±3	100±2 [†]
	PAD	76,1±17	69,0±12	68,0±12	64,6±7	66,5±12	67,2±10	72,1±12	65,6±8	67,5±6	63,0±7
GAI	PAS	116,4±7	101±4 [†]	108,0±6	106,4±3	116,6±8	107,2±7 [†]	118,6±8	106,6±9 [†]	111,3±4	97,2±3 [†]
	PAD	70,2±12	68,3±11	68,8±13	67,4±10	72,6±15	64,2±14	72,2±15	65,4±14 [†]	68,6±8	63,2±9 [†]

Legenda: Pré: avaliação da PAS ou PAD antes de iniciar a sessão de exercício; Pós: avaliação pós treino, realizada depois do alongamento †: diferença significativa na mesma sessão comparada com a pré avaliação;

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

4.4 Efeitos do Exercício nos aspectos antropométricos

Ambos os treinamentos foram efetivos nos aspectos antropométricos, com diminuição da Massa Corporal (MC), do índice de massa corporal (IMC), perímetro da cintura (PC) e razão cintura estatura (RCE). Assim como nas mudanças nos aspectos hemodinâmicos de repouso (FC, PAS e PAD), dados que podem ser observadas na Tabela 13.

Tabela 13 - Aspectos antropométricos e hemodinâmicos de repouso avaliados antes e depois de 12 semanas de intervenção para os GMI e GAI.

	GMI			GAI		
	Pré	Pós	Δ%	Pré	Pós	Δ%
MC (kg)	81,0 ± 19,9	78,1 ± 19,9 *	-3,6	85,4 ± 17,1	82,1 ± 14,6 *	-3,3
Estatura (cm)	170,7 ± 7,2	170,9 ± 7,5	0,1	169,3 ± 8,8	169,5 ± 8,4	0,1
IMC (kg/m ²)	27,4 ± 4,6	26,4 ± 4,6 *	-4,1	29,7 ± 5,4	28,5 ± 4,6 *	-3,9
PC (cm)	100,7 ± 16,0	97,5 ± 14,9 *	-3,2	101,6 ± 14,4	97,0 ± 12,2 *	-4,0
RCE	0,58 ± 0,07	0,56 ± 0,06 *	-3,3	0,59 ± 0,08	0,57 ± 0,07 *	-4,2
FC _{rep} (bpm)	84,7 ± 12,8	71,8 ± 11,6 *	-19,6	83,1 ± 19,1	75,4 ± 10,4	-12,0
PAS _{rep} (mmHg)	113,1 ± 13,7	105,0 ± 12,*	-8,2	130,0 ± 25,5	111,4 ± 15,5 *	-16,3
PAD _{rep} (mmHg)	73,7 ± 8,9	68,7 ± 8,5	-8,1	79,3 ± 12,8	71,9 ± 8,0 *	-10,3

Legenda: Pré: avaliação no início da intervenção; Pós: avaliação ao final da intervenção de 12 semanas; GMI: Grupo de moderada intensidade; GAI: Grupo de Alta Intensidade; MC: massa corporal; IMC: índice de massa corporal em quilogramas; PC: perímetro da cintura em centímetros; RCE: razão cintura por estatura (sem medida); FC_{rep}: frequência cardíaca de repouso em batimentos por minuto (bpm); PAS_{rep} e PAD_{rep}: pressão arterial sistólica e diastólica;

† P valor representa o efeito do exercício entre os grupos;

* p valor representa a diferença intra grupo;

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Os efeitos benéficos da reabilitação também foram observados nas classes funcionais (NYHA) dos pacientes, em que 50 a 60% dos pacientes dos GMI e GAI, respectivamente foram reclassificados em categorias de menor risco, por meio dos testes, uma vez que melhoraram seu estado clínico (Tabela 14).

Tabela 14 - Porcentagem dos pacientes, por classe funcional da NYHA, antes e após período de treinamento.

NYHA n(%)	GMI (n=12)		GAI (n=10)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
I	-	6 (50%)	-	6 (60%)
II	11 (91,7%)	6 (50%)	10 (100%)	4 (40%)
III	1 (9,3%)	-	-	-

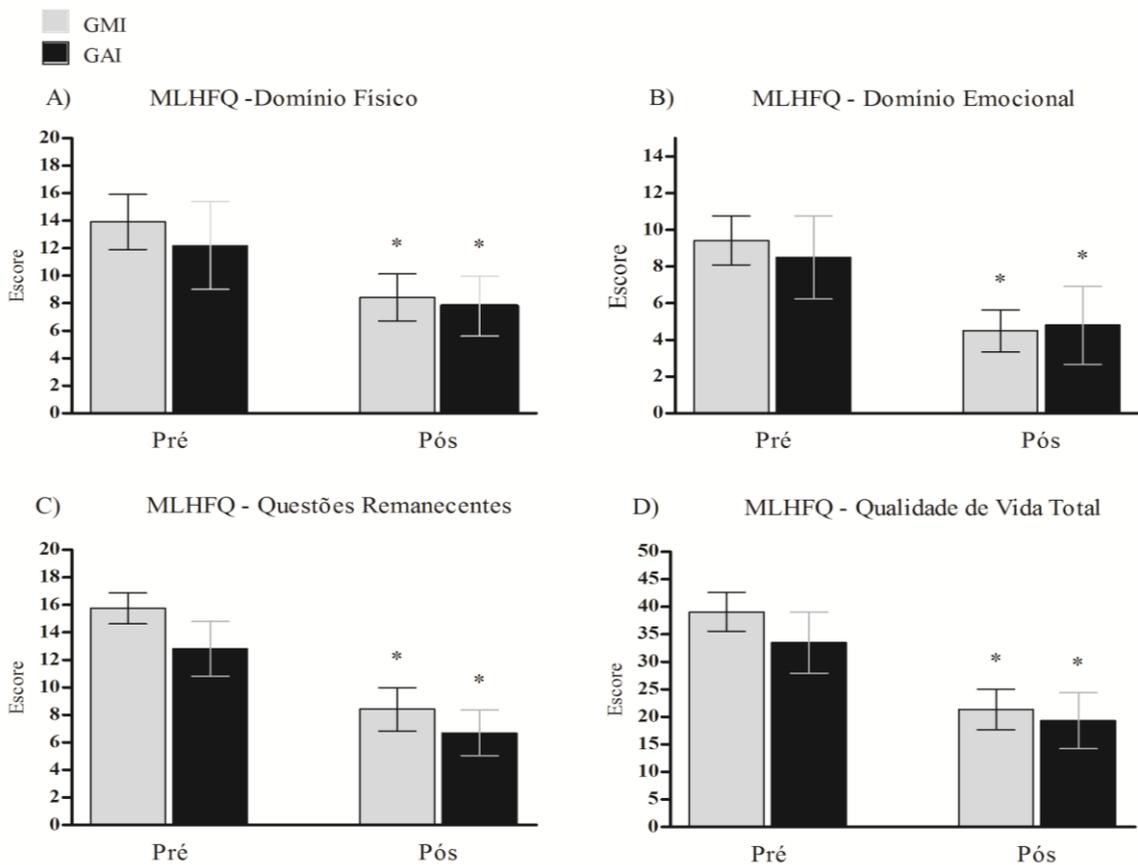
Pré: avaliação no início da intervenção; Pós: avaliação ao final da intervenção de 12 semanas; GMI: Grupo de moderada intensidade; GAI: Grupo de Alta Intensidade; NYHA: *New York Heart Association*; n: número absoluto de sujeitos; %: porcentagem relativa ao total da amostra de sujeitos.

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

4.5 Efeito do Exercício na Qualidade de Vida (QoL)

Ao longo das 12 semanas de treinamento supervisionado foram observadas melhoras dos parâmetros de qualidade de vida, por meio do questionário específico (MLHFQ) e geral (SF-36) de QoL, com diferenças estatísticas significativas (Figura 11 e 12). As diferenças na QV avaliada por meio do MLHFQ, antes e após o seguimento para os GMI e GAI, respectivamente, são destacadas pelos domínios físicos ($\Delta\%=-113\%$: $t=2,969$: $p=0,0128$ / $\Delta\%=-110,5$: $t=2,617$, $p=0,0279$), emocional ($\Delta\%=-303,8\%$: $t=2,494$: $p=0,0342$ / $\Delta\%=-207,8\%$: $t=2,790$, $p=0,0107$), questões remanescentes ($\Delta\%=-237,9\%$ $t=4,551$: $p=0,0008$ / $\Delta\%=-266\%$ $t=3,211$, $p=0,0106$) e qualidade de vida total ($\Delta\%=-155,9\%$: $t=4,754$: $p=0,0006$ / $\Delta\%=-289,5\%$: $t=3,659$: $p=0,0052$), foram significativamente melhoradas em ambos os grupos, não havendo diferenças antes e depois entre os grupos para todos os domínios.

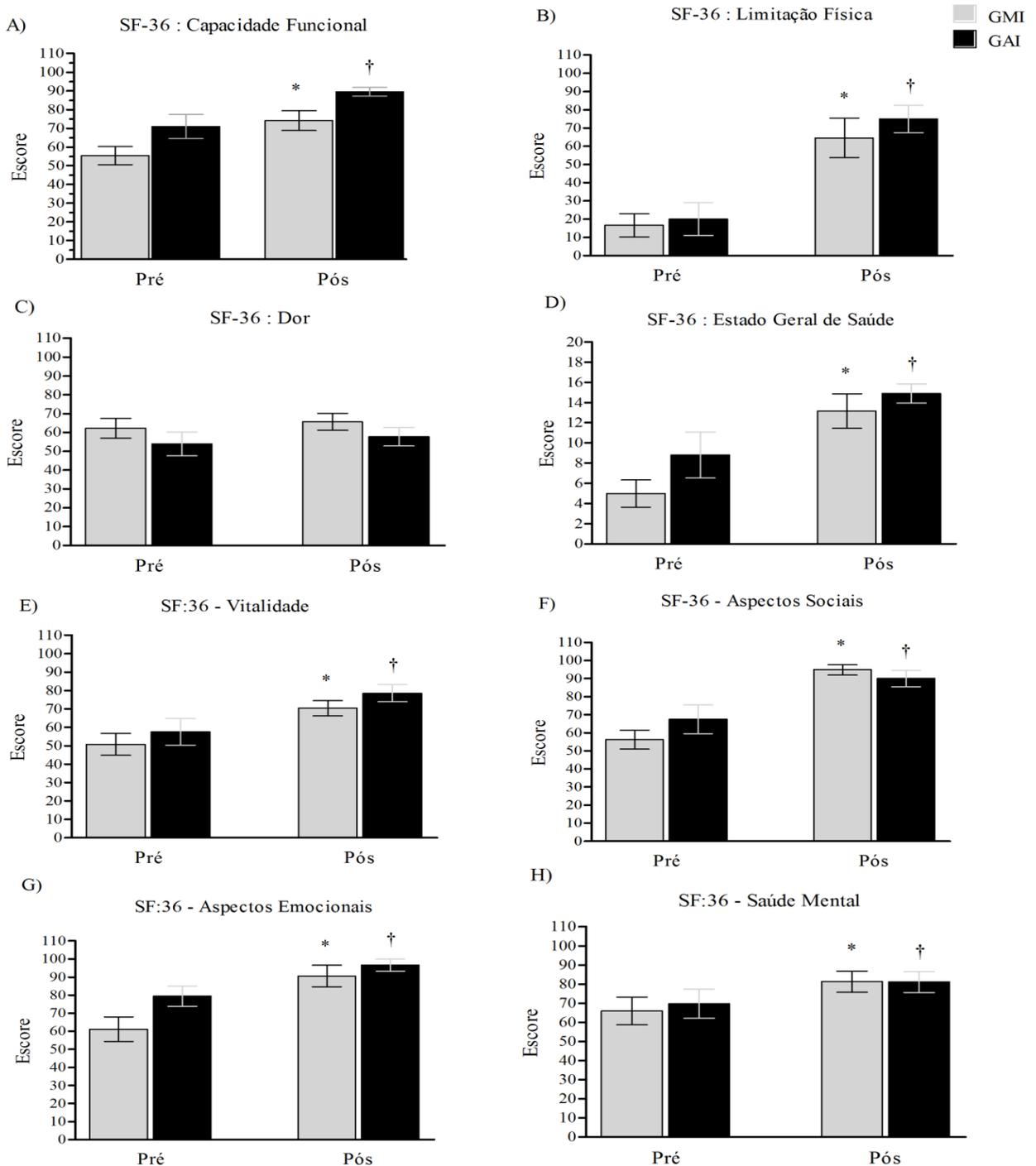
Figura 11 - Qualidade de vida avaliada pelos vários domínios do questionário MLHFQ antes e depois de 12 semanas de intervenção para os GMI e GAI.



Legenda: GMI: Grupo de moderada intensidade; GAI: Grupo de Alta Intensidade; Pré: avaliação no início do programa de reabilitação; Pós: avaliação ao final do programa de reabilitação. MLHFQ: questionário de Minnesota para Pacientes com Insuficiência Cardíaca; * diferença estatística intra grupo após período de seguimento. **Fonte:** ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Também pelo SF-36, mudanças significativas também foram verificadas antes e depois do programa de reabilitação nos domínios da QoL, com exceção ao domínio da Dor (Figura 12).

Figura 12 - Qualidade de vida avaliada pelos vários domínios do questionário SF-36 antes e depois de 12 semanas de intervenção para os GMI e GAI.



Legenda: GMI: Grupo de moderada intensidade; GAI: Grupo de Alta Intensidade; Pré: avaliação no início do programa de reabilitação; Pós: avaliação ao final do programa de reabilitação. SF-36: questionário de Minnesota para Pacientes com Insuficiência Cardíaca; **Fonte:** ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Observou-se pelo SF-36, tanto para o GMI quanto para o GAI, um aumento na QoL, o que mostra efeito benéfico e significativos nos domínios: capacidade funcional ($\Delta\% = 29,2\%$: $t=4,031$; $p=0,02$ / $\Delta\% = 23,2\%$: $t=3,286$, $p=0,0094$), limitação física ($\Delta\% = 80,1\%$ $t=4,815$: $p=0,0005$ / $\Delta\% = 77,5\%$: $t=5,386$, $p=0,0004$), estado geral de saúde ($\Delta\% = 55\%$: $t=4,445$: $p=0,010$ / $\Delta\% = 47,1\%$: $t=3,453$, $p=0,0072$), vitalidade ($\Delta\% = 29,3\%$: $t=2,846$: $p=0,0154$ / $\Delta\% = 26,5\%$: $t=3,372$, $p=0,0082$), aspecto social ($\Delta\% = 39,6\%$: $t=7,746$: $p<0,0001$ / $\Delta\% = 26,3\%$: $t=4,072$, $p=0,0028$), emocionais ($\Delta\% = 21,7\%$: $t=3,005$: $p=0,012$ / $\Delta\% = 18,1\%$: $t=3,677$, $p=0,0051$) e saúde mental ($\Delta\% = 18\%$: $t=2,433$: $p=0,0332$ / $\Delta\% = 16,6\%$: $t=4,122$, $p=0,0026$). Não houve diferenças entre os grupos pré e pós intervenção (Figura 12).

Foi realizada análise de correlação de Spearman no início e final do treinamento usando as variáveis dos domínios da QoL do MLHFQ e SF-36 com a distância percorrida, inclinação da primeira e última sessão, porém não foram encontradas relações significativas.

4.6 Efeito do Exercício sobre a estrutura, volume e função cardíaca

Por meio do ecocardiograma (ECO) foi possível avaliar a estrutura, volume e função cardíaca. O médico ecocardiografista estava cegado quanto à intervenção. O GMI não sofreu modificações significativas antes e depois do treinamento. Entretanto, com o treinamento de alta intensidade algumas modificações importantes foram observadas desde a estrutura do músculo cardíaco, a hemodinâmica de trabalho e a função do mesmo (Tabelas 15, 16 e 17, respectivamente).

4.6.1 Estrutura Cardíaca

Não foram verificadas diferenças intergrupos grupos antes e depois do treinamento. A estrutura do músculo cardíaco sofreu algumas alterações benéficas com o treinamento. O treinamento de moderada intensidade de doze semanas provocou diminuição significativa ($t= 3,319$; $p= 0,003$) na massa cardíaca. Já no GAI não foi observada nenhuma alteração significativa. Quando comparados os grupos nos momentos pré e pós intervenção, observou-se que o diâmetro do ventrículo direito (VD) aumentou mais significativamente no treinamento intervalado de alta intensidade (Tabela 15).

Tabela 15 - Estrutura cardíaca, antes e depois do treinamento, para ambos os grupos.

	GMI		GAI	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Estrutura Cardíaca				
Massa Cardíaca (g)	314,6±102	284,0±95*	281,6 ±74	270,6 ±79
AO (mm)	33,8±4,4	33,2±3,4	33,6±3,2	32,7±3,8
AE (mm)	43,3±10	42,8±9,0	41,1±5,1	40,8±6,1
VD (mm)	20,4±3,6	20,2±3,7	21,4±3,8	22,2±3,5
S (mm)	10,1±1,5	9,3±1,2	10,1±1,1	8,7±2,1
PP (mm)	8,6±1,6	8,4±1,2	8,7±1,7	9,1±1,1

Legenda:*: diferença com o momento pré; † diferença entre os grupos nos mesmos momentos; mm: milímetros; AO: diâmetro da Aorta nos seios de Valsalva; AE: diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo; VD: diâmetro ventricular direito; S: espessura diastólica final do septo intraventricular; PP: espessura diastólica final da parede posterior. **Fonte:** ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

4.6.2 Volume Ventricular e Hemodinâmica de Trabalho

Os índices de desempenho sistólico do ventrículo esquerdo no presente estudo, tanto para o GMI quanto para GAI, não demonstraram mudanças com o treinamento. A FEVE também teve um aumento não significativo para ambos os grupos (Tabela 16).

Tabela 16 - Volumes do ventrículo esquerdo e hemodinâmica em repouso para ambos os grupos.

	GMI		GAI	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Volumes				
DDVE (mm)	71,3±10,3	69,7±11,4	67,2±8,1	68,8±6,9
DSVE (mm)	60,2±10,5	59,3±13,2	55,1±7,5	57,5±7,2
VDFVE (ml)	266,3±136	257,3 ±133	234,2±52,5	235,5±49,2
VSFVE (ml)	185,2±115	177,2±99	149,2±41,9	140,3±35,9
FEVE (%)	32,8±8,0	35,7±11,3	36,0±8,4	39,9±8,8

*: diferença com o momento pré; † diferença entre os grupos nos mesmos momentos; mm: milímetros; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VDFVEs: volume diastólico final do ventrículo esquerdo por Simpson; VSFVEs: volume sistólico final do ventrículo esquerdo por Simpson; FEVE: fração de ejeção do ventrículo por Simpson; FE: fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; VAE: volume do átrio esquerdo;

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

4.6.3 Função Diastólica

Tempo de desaceleração da Onda E ao Doppler mitral (TD) não sofreu alteração significativa detectada nos grupos. A velocidade máxima da onda E ao Doppler mitral espectral (E) também não mudou com o treinamento. Entretanto a razão entre as ondas E/ E' septal e latetal tem sido proposta como um dos melhores índices para avaliar a função diastólica e que modificou significativamente com o treinamento para ambos os grupos (Tabela 17).

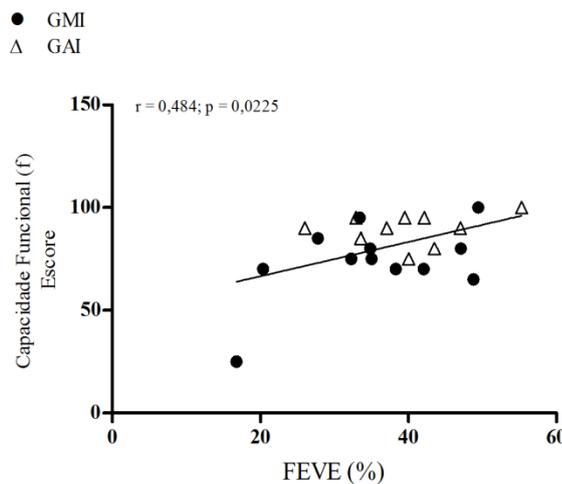
Tabela 17 - Função do ventrículo esquerdo em repouso na sístole e diástole em ambos os grupos

	GMI		GAI	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Função Sistólica				
TD _(ms)	253,5±114	295,7 ±141	224,1±50,7	221,0±71,4
E _(cm/s)	68,6±36,3	56,7±28,1	63,4±17,1	68,5±19,5
E/E's	17,7±7,6	14,1±7,9*	16,9±4,3	14,2±5,7*
E/E1	12,9±11,1	13,4±10,1	11,4±4,1	9,5±4,2*
E/A	1,3±1,1	0,9±0,6	1,5±0,9	1,3±0,8
A _(cm/s)	62,6±24,8	63,3±21,5	62,5±29,3	61,5±28,9
E's _(cm/s)	4,2±1,4	4,6±1,9	3,8±0,9	5,0±1,4
E1 _(cm/s)	6,4±2,1	5,4±2,8	6,1±3,2	7,2±2,3

Legenda: *: diferença com o momento pré; † diferença entre os grupos nos mesmos momentos; mm: milímetros TD: tempo de desaceleração da onda E; E: velocidade de pico do fluxo mitral durante o enchimento precoce do ventrículo esquerdo; E/A: razão entre as ondas E e A; A: velocidade de pico do fluxo mitral durante a contração atrial; E's: velocidade máxima da onda E' ao Doppler tecidual junto ao anel mitral septal; E1: velocidade máxima da onda E' ao Doppler tecidual junto ao anel mitral lateral. **Fonte:** ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Mesmo com o aumento não significativo da FEVE, ao se realizar análise de correlação com os domínios da QoL (MLHFQ e SF-36), foi encontrada correlação significativa somente para o momento pós treino entre os domínios da capacidade funcional (CF) com a FEVE (Figura 13).

Figura 13 - Correlação entre a capacidade funcional com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.



Legenda: r: correlação de Pearson; p: significância estatística; (f): avaliação final após intervenção; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. **Fonte:** ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

4.7 Efeito do Exercício na Função Endotelial

Foi observado na segunda avaliação (pós), nos resultados da vasodilatação do fluxo mediado (VFM), que ambos os grupos obtiveram aumento do diâmetro arterial após a descompressão do manguito nos tempos de 60 e 90 segundos, quando comparado com o momento basal (Tabela18). Quando comparados os grupos nos momentos e nos tempos de avaliação, verificou-se que no momento basal, na pré-avaliação, não houve diferença significativa, sendo homogêneos os grupos. Entretanto, neste mesmo momento basal, na segunda avaliação, diferenças significativas foram observadas entre os grupos no 60seg e nos 90seg.

Tabela 18 – Avaliação da Função endotelial em estado de repouso (Basal, 60seg e 90seg), antes e depois do período do tratamento em pacientes com Insuficiência Cardíaca.

		Basal	$\Delta_1\%$	60seg	$\Delta_2\%$	90seg	$\Delta_3\%$
GMI	Pré	39,9 ± 2,0	1,23	40,4 ± 1,7	1,94	41,2 ± 1,4	3,15
	Pós	38,9 ± 2,2	7,60	42,1 ± 1,8 ^a	2,77	43,3 ± 1,9 ^{a,b}	10,16
	$\Delta\%$	2,57		4,04		4,85	
GAI	Pré	47,6 ± 2,9	6,66	51,0 ± 3,0 [†]	1,92	52,0 ± 1,8 ^{a,†}	8,4
	Pós	47,0 ± 2,3 [†]	7,11	50,6 ± 1,6 [†]	1,36	51,3 ± 1,5 ^{a,†}	8,3
	$\Delta\%$	-1,28		-0,79		-1,36	

Valores expressos em milímetros e em média e DP; $\Delta\%$: variação do momento pré com o pós; $\Delta_1\%$: porcentagem de variação entre o basal e 60seg; $\Delta_2\%$: porcentagem de variação entre o 60seg e 90 seg; $\Delta_3\%$: porcentagem de variação entre o basal e 90seg;

^a: análise de variância com diferença para o momento basal;

^b: análise de variância com diferença para o momento 60seg;

† diferença entre os grupos nos mesmos momentos

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

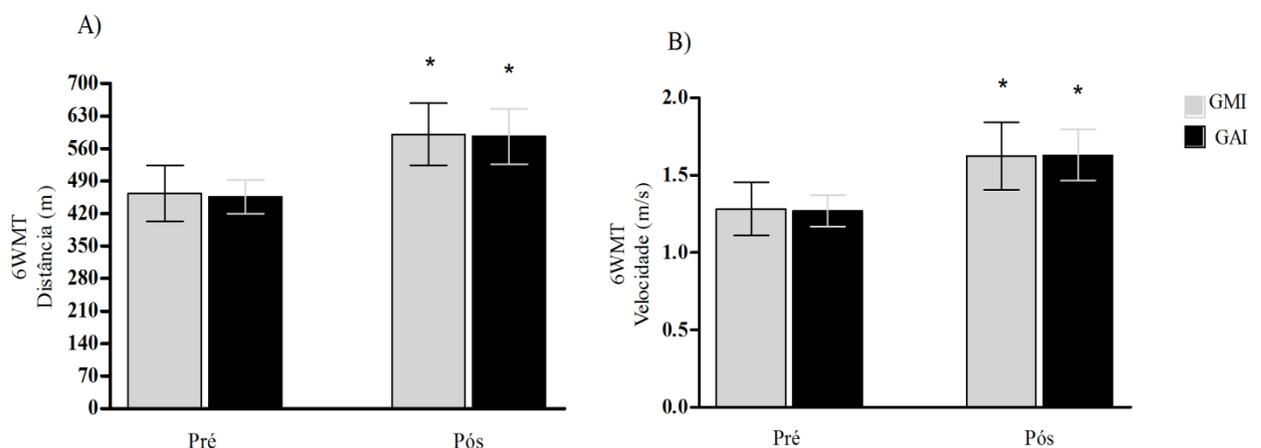
4.8 Efeito do Exercício na Capacidade Funcional

4.8.1 Teste de caminhada de 6 minutos (6MWT)

A distância atingida no 6MWT aumentou significativamente na média de 21,2% e 21,5% para GMI e GAI, respectivamente, não havendo diferenças entre os grupos. A velocidade de deslocamento no 6MWT também foi significativamente melhorada para ambos os grupos.

Como com o treinamento houve melhora na distância percorrida no 6MWT, sendo testada a hipótese de que no início do treinamento poderia haver correlação entre os domínios da QoL (MLHFQ e SF-36) com a distância percorrida no 6MWT. Entretanto quando realizado análise de correlação binária entre estas variáveis, para ambos os grupos juntos, não foi encontrada correlação significativa (Figura 14).

Figura 14 - Distância Percorrida e velocidade (m/s) no 6MWT antes e depois de 12 semanas de intervenção para os GMI e GAI meses.



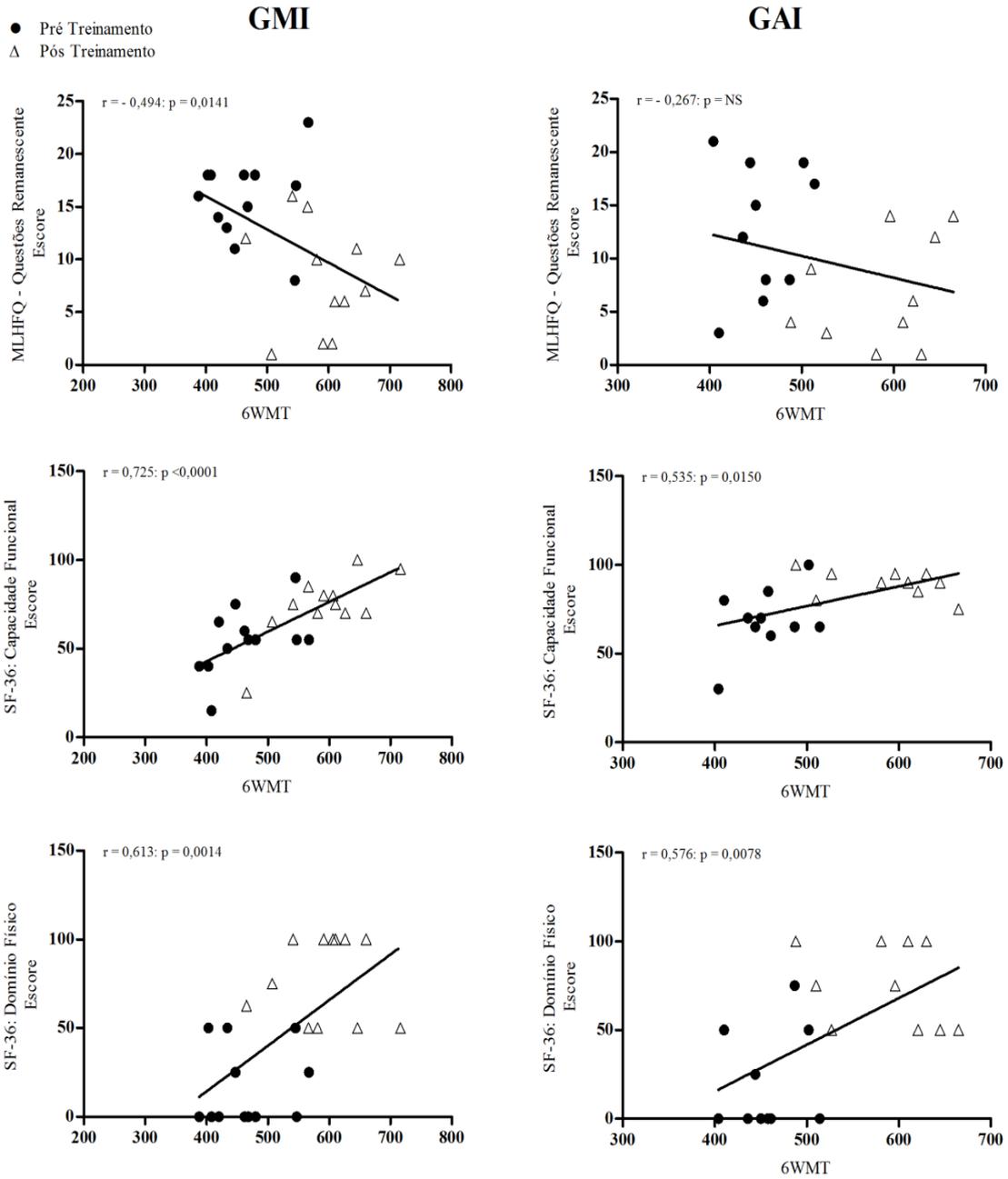
Legenda: A) Gráfico da distância no teste de caminhada de 6 minutos (6MWT); B) velocidade média no 6MWT; GMI: Grupo de moderada intensidade; GAI: Grupo de Alta Intensidade; Pré: avaliação no início do programa de reabilitação; Pós: avaliação ao final do programa de reabilitação. 6MWT Teste de caminhada de 6 minutos; m: metros; m/s: velocidade em metros por segundo; *: diferença estatística entre pré e pós para os GMI e GAI; †: diferença estatística pré ou pós e inter grupos.

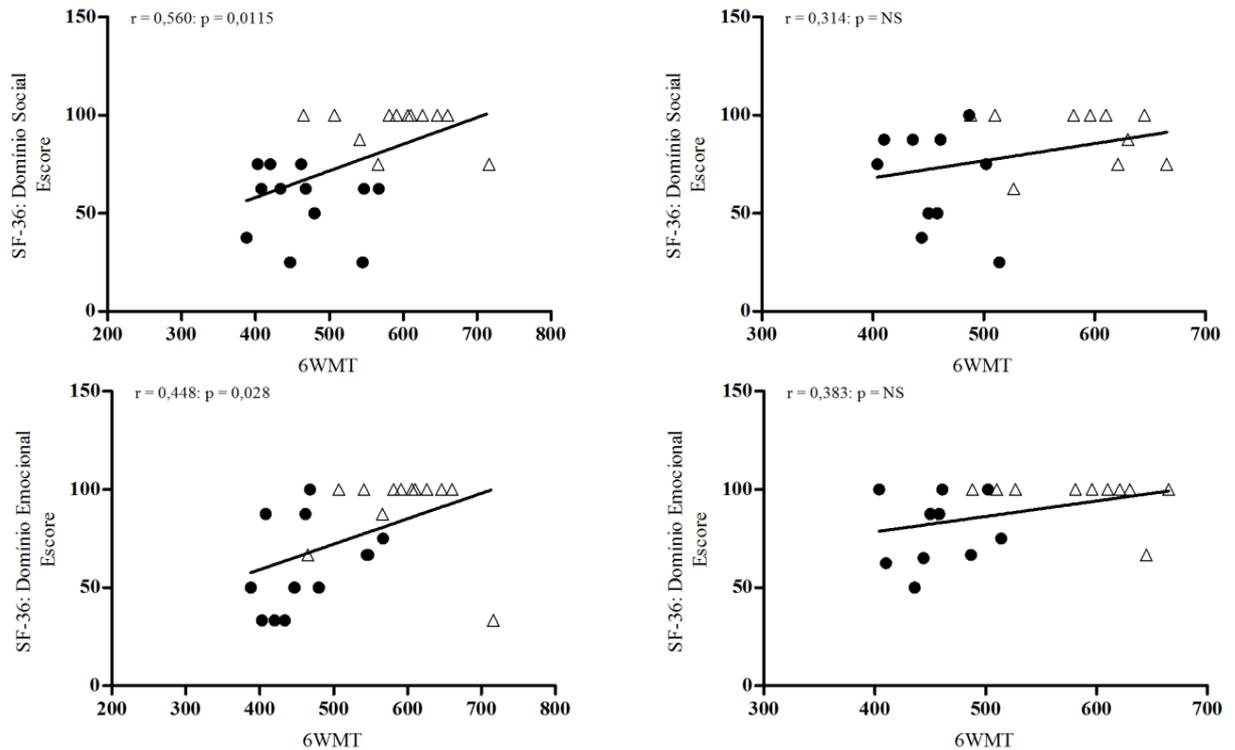
Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Utilizando-se dos valores pré e pós treinamento, dos domínios da QoL e do 6MWT, foi realizada análise de correlação, afim de testar o efeito do treinamento entre estas. Neste contexto foi possível verificar que a distância atingida no 6MWT se correlacionou negativamente com a QoL do questionário de MLHFQ no domínio das questões remanescentes. Este questionário demonstra que quanto mais baixo os valores dos escores, melhor a QoL, sendo que as questões envolvidas neste domínio representam trabalho, passatempo, atividade sexual, hospitalizado, gasto com medicamentos e efeito colateral dos mesmos. As outras relações significativas com o 6MWT foram encontradas apenas no SF-36 na capacidade funcional e domínio físico, o que demonstra um aspecto relevante na reabilitação, uma vez que os pacientes estão percebendo o estado de melhora física.

Entretanto a reabilitação ainda tem o objetivo de unir as pessoas e isto foi observado uma relação de quanto mais os sujeitos melhoravam suas capacidades, melhor relação social e emocional. Todas essas relações foram maiores para o GMI e do que para o GAI e estão demonstradas na Figura 15.

Figura 15 - Correlações significativas entre a capacidade funcional (6MWT) com os domínios do SF36 (Estado Geral de Saúde e Saúde Mental).





Legenda: r = correlação de Pearson; NS: não significativo; GMI: grupo de moderada intensidade; GAI: grupo de alta intensidade; 6WMT: teste de caminhada de 6 minutos. **Fonte:** ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

4.8.2 Respostas Cardiopulmonares ao Teste Ergoespirométrico

As repostas do teste de esforço estão demonstradas nas Tabelas 19, 20 e 21 correspondentes às etapas de observação do limiar Aeróbio (L1), limiar anaeróbio ou ponto de compensação respiratória (L2) e Capacidade pico de esforço ou VO_2 pico, respectivamente. Nenhum paciente, em qualquer grupo, foi limitado por angina, e nenhum deles mostrou evidências eletrocardiográficas de isquemia durante o teste de exercício. Não foram observadas diferenças em nenhuma das etapas correspondentes (**Tabelas 19, 20 e 21**), intra ou inter grupos, para a FC, VE/VO_2 , VE/VCO_2 , R, PO_2 , PCO_2 e VC. Na comparação inter grupos, a inclinação ($t=-2,421$; $p=0,025$) e o VO_2 rel ($t=-2,249$; $p=0,036$) no L1, na segunda avaliação (pós), diferiram estatisticamente (**Tabela 19**).

Tabela 19 - Respostas do teste cardiopulmonar no Limiar Aeróbio (L1) de exercício dos pacientes com IC.

Limiar Aeróbio (L1)	GMI			GAI		
	Pré	Pós	$\Delta\%$	Pré	Pós	$\Delta\%$
Tempo (s)	404,2 ± 96	471,5 ± 112 *	12,39	416,3 ± 108	496 ± 106 *	16,09
Velocidade (km/h)	4,9 ± 2,8	4,9 ± 0,9	-1,91	4,2 ± 0,6	4,4 ± 0,6	4,84
Inclinação (%)	8,6 ± 3,6	10, ± 4,3 *	10,7	11,4 ± 3,2	14 ± 3,0 †,*	18,6
Potencia Abs (w)	146,5 ± 59	185,8 ± 77 *	17,89	169,5 ± 58	215,7 ± 67 *	20,35
Potencia rel (w/kg)	1,84 ± 0,6	2,24 ± 0,8 *	8,64	2,02 ± 0,5	2,55 ± 0,6 *	19,53
FC (bpm)	111 ± 15	109,3 ± 16,3	-2,01	115,7 ± 14	119,6 ± 12	2,82
%FC	83,5 ± 6,3	83,0 ± 12	-2,32	82,6 ± 6,2	81,2 ± 10,1	-3,53
VO _{2abs} (L/min)	1,22 ± 0,3	1,37 ± 0,4 *	8,59	1,51 ± 0,4	1,64 ± 0,3	7,97
VO _{2rel} (ml/kg/min)	15,3 ± 2,5	16,8 ± 2,3	7,81	17,5 ± 2,6	20,3 ± 4,7 †,*	11,33
% VO ₂ (%)	79,7 ± 6,4	80,5 ± 7,6	0,24	82,3 ± 7,3	83,5 ± 5,9	0,93
VCO _{2rel} (ml/kg/min)	14,4 ± 3,0	15,4 ± 3,1	5,13	15,4 ± 2,4	18,5 ± 4,0 *	14,91
VE/VO ₂	29,3 ± 4,0	30,4 ± 5,0	2,66	27,0 ± 3,5	27,8 ± 2,2	2,33
VE/VCO ₂	32,7 ± 3,7	33,8 ± 4,7	2,80	30,7 ± 3,5	30,6 ± 2,8	-0,28
R	0,90 ± 0,04	0,91 ± 0,03	1,0	0,88 ± 0,04	0,91 ± 0,04	2,92
PO ₂ (mmHg)	109,9 ± 7,2	109,8 ± 5,98	-0,13	107,2 ± 4,8	107,1 ± 3,9	-0,14
PCO ₂ (mmHg)	34,7 ± 4,7	34,0 ± 4,5	-2,26	36,7 ± 3,8	36,6 ± 3,1	0,45
VC (L)	1,49 ± 0,5	1,54 ± 0,5	0,93	1,68 ± 0,3	1,84 ± 0,3	7,54
FR (rpm)	28,4 ± 6,1	29,9 ± 5,3	4,41	25,5 ± 7,4	27,6 ± 6,5 *	8,03

Legenda: GMI: Grupo de moderada intensidade; GAI: Grupo de Alta Intensidade; Pré: avaliação no início: do programa de reabilitação; Pós: avaliação ao final do programa de reabilitação; $\Delta\%$: variação entre pré e pós intervenção; s: segundos; km/h: quilômetros por hora; %: porcentagem; w: watts; w/kg: watts por quilograma; FC: frequência cardíaca em batimentos por minutos (bpm); VO_{2abs} em L/min: consumo de oxigênio absoluto em litros por minutos; VO_{2rel} ml/kg/min: consumo de oxigênio relativo em mililitros por quilograma por minutos; VE/VO₂: razão do volume expiratório pelo consumo de oxigênio; R: quociente respiratório; PO₂: pressão de oxigênio em milímetros de mercúrio (mmHg); PCO₂: pressão de dióxido de carbono em milímetros de mercúrio (mmHg) em litros; FR: frequência respiratória em respirações por minuto (rpm).

† diferenças inter os grupos;

* diferença intra grupos;

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Na Tabela 20, referente ao Limiar de compensação respiratória, correspondente ao 2º Limiar ventilatório (L2), verificam-se evidências de aumento inter e intra grupos quanto à capacidade cardiorrespiratória, sendo mais significativas para o GAI. Nas avaliações iniciais e finais, a inclinação foi superior para o GAI (pré: t=-2,177; p=0,042 e pós: t=-2,647; p=0,015). O Limiar anaeróbico aumentou em termos relativos (VO_{2rel}), para ambos os grupos, sendo superior para o GAI (pré: t=-2,172; p=0,041 e pós: t=-2,132; p=0,049). Em termos absolutos somente para o GAI, em comparação com GMI. Existiu ainda uma tendência (pós: t=-2,066;

p=0,052) da PetCO₂ ter sido superior para o GAI na segunda avaliação, quando comparado com o GMI (Tabela 20).

Tabela 20 - Respostas do teste cardiopulmonar no Limiar Anaeróbio ou Ponto de Compensação Respiratório (L2) de exercício dos pacientes com IC.

Limiar Anaeróbio (L2)	GMI			GAI		
	Pré	Pós	Δ%	Pré	Pós	Δ%
Tempo (s)	510,9 ± 108	569,1 ± 114	8,44	508,4 ± 94	605 ± 99,2 [*]	15,83
Velocidade (km/h)	4,7 ± 0,7	5,4 ± 1 [*]	12,14	4,57 ± 0,5	4,92 ± 0,6 [*]	6,99
Inclinação (%)	10,7 ± 4,6	12,1 ± 4,7	9,74	14,4 ± 2,64	16,6 ± 2,55 ^{†,*}	13,09
Potencia Abs (w)	176,3 ± 76	228,5 ± 91 [*]	18,9	212,8 ± 62	268,9 ± 73 [*]	19,96
Potencia rel (w/kg)	2,27 ± 0,8	2,9 ± 0,8 [*]	19,03	2,42 ± 0,4	3,18 ± 0,6 [*]	22,3
FC (bpm)	123,7 ± 23,7	124,1 ± 23	-0,10	127,7 ± 14,9	130,7 ± 13,3	2,06
%FC	94,6 ± 7,07	92,9 ± 5,7	2,25	91,6 ± 3,9	91,8 ± 3,7	-0,08
VO _{2abs} (L/min)	1,46 ± 0,05	1,58 ± 0,5	6,82	1,62 ± 0,3	1,87 ± 0,4 [*]	11,83
VO _{2rel} (ml/kg/min)	16,8 ± 2,98	19,0 ± 2,4 [*]	11,7	19,83 ± 3,39 [†]	22,3 ± 4,77 ^{†,*}	9,63
% VO ₂ (%)	93,4 ± 6,9	93,0 ± 6,41	-0,66	92,4 ± 4,4	92,3 ± 3,7	-0,24
VCO _{2rel} (ml/kg/min)	17,9 ± 4,7	19,6 ± 4,4	7,75	19,7 ± 3,0	22,2 ± 4,5 [*]	9,65
VE/VO ₂	33,7 ± 5,1	35,3 ± 5,7	3,46	33,2 ± 6,1	32,4 ± 4,0	-2,22
VE/VCO ₂	34,1 ± 4,7	35,94,9	4,58	33,1 ± 5,4	32,5 ± 3,8	-2,01
R	0,99 ± 0,02	0,99 ± 0,03	0,12	1,0 ± 0,03	1,0 ± 0,3	-0,64
PO ₂ (mmHg)	115,2 ± 6,4	114,8 ± 5,1	-0,38	113,9 ± 6,2	112,3 ± 4,6	-1,43
PCO ₂ (mmHg)	32,9 ± 5,1	31,5 ± 3,6	-4,27	34,2 ± 4,8	34,8 ± 3,6	1,68
VC (L)	1,68 ± 0,5	1,79 ± 0,5	4,70	1,89 ± 0,3	2,01 ± 0,4	4,31
FR (rpm)	31,8 ± 7,3	34,1 ± 6,26	6,63	30,3 ± 8,1	32,8 ± 8,1 [*]	7,28

GMI: Grupo de moderada intensidade; GAI: Grupo de Alta Intensidade; Pré: avaliação no início do programa de reabilitação; Pós: avaliação ao final do programa de reabilitação; Δ%: variação entre pré e pós intervenção; s: segundos; km/h: quilômetros por hora; %: porcentagem; w: watts; w/kg: watts por quilograma; FC: frequência cardíaca em batimentos por minutos (bpm); VO_{2abs} em L/min: consumo de oxigênio absoluto em litros por minutos; VO_{2rel} ml/kg/min: consumo de oxigênio relativo em mililitros por quilograma por minutos; VE/VO₂: razão do volume expiratório pelo consumo de oxigênio; R: quociente respiratório; PO₂: pressão de oxigênio em milímetros de mercúrio (mmHg); PCO₂: pressão de dióxido de carbono em milímetros de mercúrio (mmHg); em litros; FR: frequência respiratória em respirações por minuto (rpm).

[†] diferenças inter os grupos;

* diferença intra grupos;

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Ambos os grupos atingiram intensidades submáximas verificadas pelas relações de troca de esforço respiratório (R) em que o GAI, no pós-teste, conseguiu suportar por mais tempo a sobrecarga de esforço (t=-2,175; p=0,042), obtendo valores superiores ao GMI. Dados estes que repercutiram em maiores ganhos do VO_{2rel} para o GAI quando comparado

com o GMI ($t=-2,425$; $p=0,025$) no pós testes, uma vez que conseguiram suportar maiores inclinações ($t=-3,319$; $p=0,003$) do que o GMI (**Tabela 21**).

Tabela 21 - Respostas do teste cardiopulmonar no Limiar Anaeróbio ou Ponto de Compensação Respiratório (L2) de exercício dos pacientes com IC.

VO ₂ pico	GMI			GAI		
	Pré	Pós	Δ%	Pré	Pós	Δ%
Tempo (s)	606±117	647±130	4,5	594,8±90	694,5±68*	14,21
Velocidade (km/h)	5,15±0,9	5,7±1,2*	9,53	4,94±0,5	5,37±0,7*	7,54
Inclinação (%)	12,5±5,3	13,4±5,4	6,26	16,6±2,5 [†]	19,4±1,6 ^{†,*}	14,5
Potencia Abs (w)	220,9±88	275,9±109*	15,39	259,5±68	327,7±81*	19,64
Potencia rel (w/kg)	2,7±0,9	3,3±1,0*	15,51	3,13±0,5	3,91±0,6*	18,72
FC (bpm)	133,7±22,2	135,7±29,9	-0,32	141,3±15,6	144,0±13,5	1,61
VO _{2abs} (L/min)	1,49±0,4	1,66±0,6*	7,55	1,73±0,4	2,00±0,5*	13,05
VO _{2rel} (ml/kg/min)	18,3±2,8	20,2±3,0*	8,35	21,4±3,9	24,2±4,6*	11,19
VCO _{2rel} (ml/kg/min)	21,0±5,0	21,8±4,4*	2,06	23,0±3,8	26,4±4,3*	12,16
VE/VO ₂	38,4±7,7	37,2±7,6	-4,44	38,6±10,2	41,2±13,9	4,74
VE/VCO ₂	35,9±5,9	36,4±5,7	1,06	35,1±6,1	36,3±7,3	2,67
R	1,07±0,04	1,04±0,03	-2,87	1,10±0,1	1,12±0,1	1,35
PO ₂ (mmHg)	118,0±6,3	116,6±6,4	-1,32	117,7±8,0	117,8±6,7	0,07
PCO ₂ (mmHg)	31,8±5,1	31,5±4,9	-1,41	32,2±5,4	31,6±5,2	-2,60
VC (L)	1,91±0,7	1,90±0,6	-0,84	2,04±0,3	2,04±0,3	-0,05
FR (rpm)	34,8±7,4	37,1±8,1	5,36	34,4±7,0	40,2±7,0*	14,34
VE/VCO ₂ Slope	37,9±7,5	38,7±7,8	1,62	36,6±9,3	36,2±8,6	-1,04
Duplo Produto (i)	12.121±6.333	9.945±2.875	-23,7	9.784±2.709	10.740±2.963	4,08
Duplo Produto (f)	21.578±4.533	16.927±8.515	-112	23.164±4.177	21.945±4.789	-11,5

GMI: Grupo de moderada intensidade; GAI: Grupo de Alta Intensidade; Pré: avaliação no início do programa de reabilitação; Pós: avaliação ao final do programa de reabilitação; Δ%: variação entre pré e pós intervenção; s: segundos; km/h: quilômetros por hora; %: porcentagem; w: watts; w/kg: watts por quilograma; FC: frequência cardíaca em batimentos por minutos (bpm); VO_{2abs} em L/min: consumo de oxigênio absoluto em litros por minutos; VO_{2rel} ml/kg/min: consumo de oxigênio relativo em mililitros por quilograma por minutos; VE/VO₂: razão do volume expiratório pelo consumo de oxigênio; R: quociente respiratório; PO₂: pressão de oxigênio em milímetros de mercúrio (mmHg); PCO₂: pressão de dióxido de carbono em milímetros de mercúrio (mmHg); em litros; FR: frequência respiratória em respirações por minuto (rpm).

[†] diferenças inter os grupos;

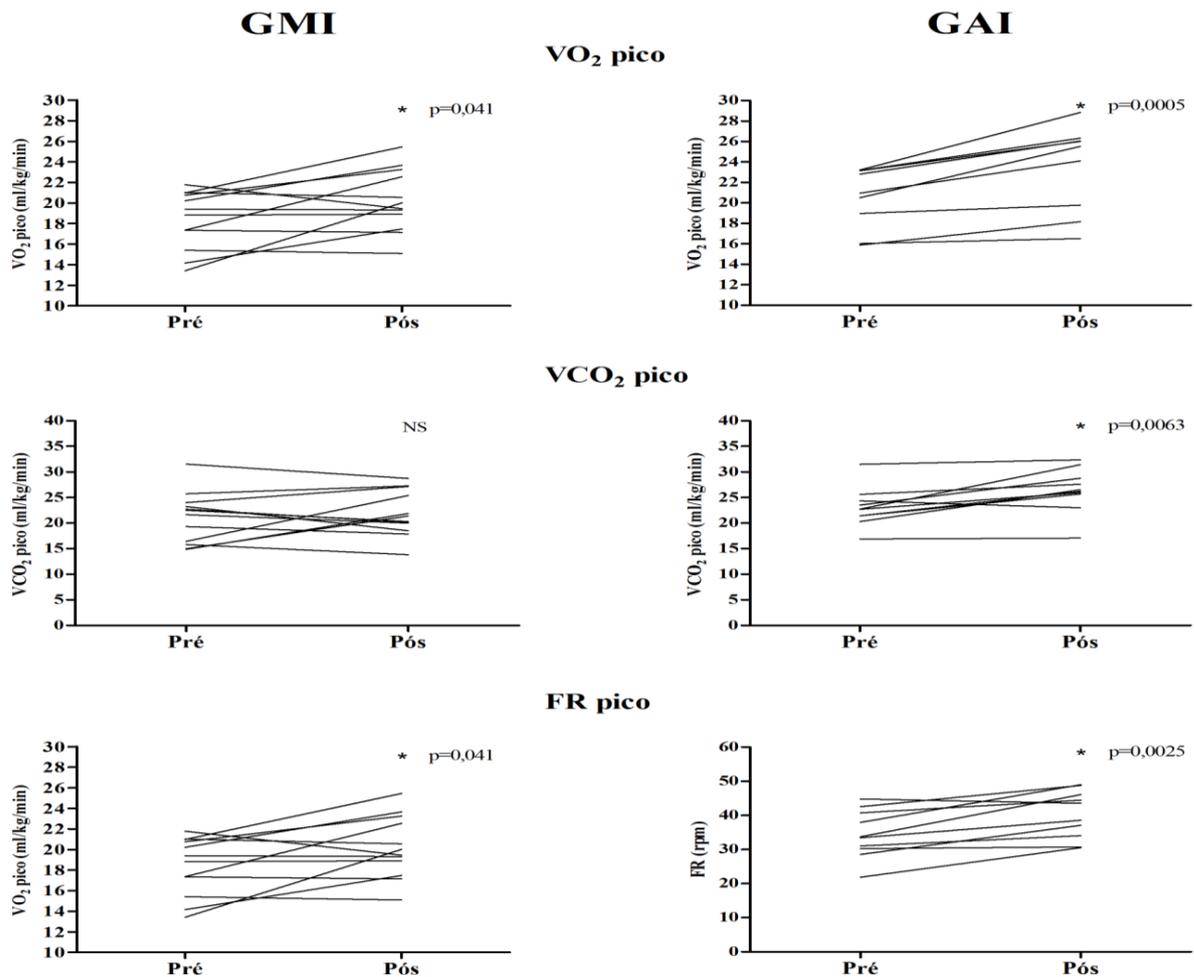
* diferença intra grupos;

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Após doze semanas de tratamento por meio do exercício físico, os aumentos mais expressivos comparando os grupos relacionaram-se ao VO_{2pico}, VCO_{2pico} e à FR, que

demonstraram que o GAI conseguiu suportar maiores cargas de trabalho do que o GMI (Figura 16).

Figura 16 - Consumo pico de oxigênio (VO_{2pico}), Produção pico de Dióxido de Carbono (VCO_{2pico}) e Frequência Respiratória pico (FR pico) pré e pós treinamento para ambos os grupos.



As linhas representam os valores individuais. NS: não significativo; * Diferente com a pré avaliação. GMI: grupo de moderada intensidade; GAI: grupo de alta intensidade.

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

A capacidade cardiorrespiratória (VO_{2pico}) foi correlacionada com variáveis do ecocardiograma para cada grupo separadamente, usando os dados de pré e pós intervenção para todas as variáveis. Para o GMI as relações significativas encontradas foram todas negativas, uma vez que se verificou aumento significativo do VO_2 para este grupo, houve assim diminuição do diâmetro do AE, diâmetro sistólico e diastólico de VE. Por conseguinte esta relação invertida também se estabeleceu com a função cardíaca, com aumento da capacidade funcional e diminuição da velocidade de pico do fluxo mitral durante o

enchimento precoce do ventrículo esquerdo (E), como também a razão desta com velocidade máxima da onda E' ao Doppler tecidual junto ao anel mitral septal (E/E's) e lateral (E/E'l), o que sugere melhora da função diastólica.

Nas relações encontradas no GAI entre $VO_{2\text{pico}}$ e variáveis do ecocardiograma, foi observada relação positiva e significativa com a parede posterior (PP), volumes diastólico e sistólico do VE e seus respectivos volumes finais. Não houve correlações na função cardíaca para nenhuma das variáveis (**Tabela 22**).

Tabela 22 - Correlação entre $VO_{2\text{pico}}$ e variáveis ecocardiográficas para o GMI e GAI, com os dados do pré e pós treinamento.

	$VO_{2\text{pico}}$ (ml/kg/min)			
	GMI		GAI	
	r	p	r	p
Massa Cardíaca (mg)	-0,0858	0,739	0,3164	0,1490
AO (mm)	0,1556	0,4893	-0,0437	0,8569
AE (mm)	-0,4732*	0,0261	0,1139	0,6425
VD (mm)	-0,2275	0,2111	-0,0144	0,931
S (mm)	0,2278	0,3080	0,3364	0,1590
PP (mm)	0,3589	0,1010	0,5022*	0,0284
DDVE (mm)	-0,4222	0,0503	0,5552*	0,0136
DSVE (mm)	-0,4350*	0,0430	0,4933*	0,0375
VDFVE (ml)	-0,3246	0,1405	0,4433	0,0564
VSFVE (ml)	-0,3639	0,0969	0,2194	0,3817
FEVE (%)	0,3396	0,1221	0,3030	0,2216
TD	-0,0228	0,918	-0,0418	0,8690
E	-0,7351*	0,0002	0,0647	0,8502
E/E's	-0,4843*	0,0224	0,1028	0,6663
E/E'l	-0,4572*	0,0324	-0,0201	0,9327
E/A	-0,1619	0,5493	-0,1475	0,5349
A	0,1887	0,5006	0,1124	0,6571
E's	0,0206	0,9291	0,1379	0,5854
EL	0,0904	0,6965	0,2110	0,4006

Legenda:* correlações significativas entre as variáveis. $p < 0,05$; AO: diâmetro da Aorta nos seios de Valsalva; AE: diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo; VD: diâmetro ventricular direito; S: espessura diastólica final do septo intraventricular; PP: espessura diastólica final da parede posterior. DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VDFVEs: volume diastólico final do ventrículo esquerdo por Simpson; VSFVEs: volume sistólico final do ventrículo esquerdo por Simpson; FEVE: fração de ejeção do ventrículo por Simpson; FE: fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; VAE: volume do átrio esquerdo; VDFVet: volume diastólico final do ventrículo esquerdo por Teichholz; VSFVes: volume sistólico final do ventrículo esquerdo por Teichholz; TD: tempo de desaceleração da onda E; E: velocidade de pico do fluxo mitral durante o enchimento precoce do ventrículo esquerdo; E/A: razão entre as ondas E e A; A: velocidade de pico do fluxo mitral durante a contração atrial; E's: velocidade máxima da onda E' ao Doppler tecidual junto ao anel mitral septal; E'l: velocidade máxima da onda E' ao Doppler tecidual junto ao anel mitral lateral. **Fonte:** ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

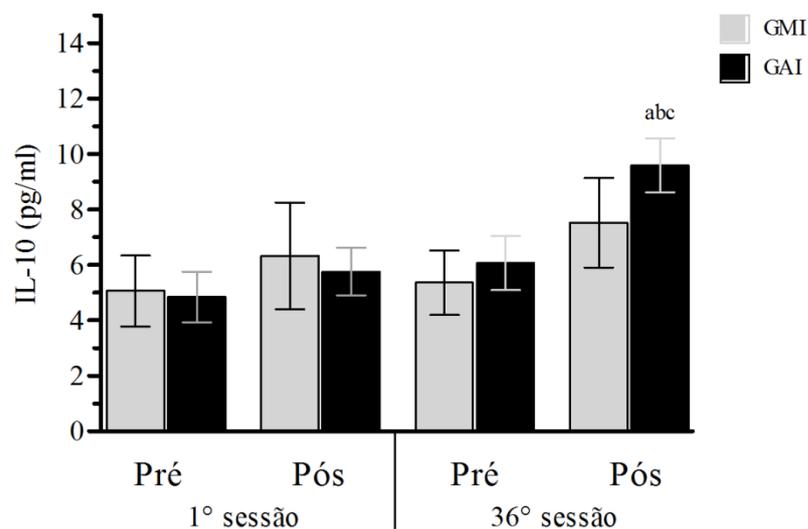
4.9 Efeito Agudo e Crônico nas Citocinas

A fim de testar o efeito agudo e crônico do exercício no perfil inflamatório foram realizadas coletas de sangue na primeira (1^os) e última sessão de exercício (36^os), antes (pré) e após (pós) cada uma, sendo separado o plasma de cada coleta para dosagem de citocinas com função anti e pró-inflamatória.

Como a pesquisa se propõe verificar o efeito do exercício em duas diferentes intensidades e em quatro diferentes momentos, a partir da ANOVA *two way* para medidas repetidas, com interação e análise de *post hoc* de Tuckey, foi testada a hipótese de que o exercício de alta intensidade seria mais efetivo, em nível anti-inflamatório, do que o de moderada intensidade após cada sessão intervenção.

A interleucina 10 (IL-10), considerada com ações anti-inflamatórias, elevou-se significativamente no GAI, diferindo significativamente do momento basal pré ($p < 0,001$), pós-basal ($p = 0,004$), e pré da última sessão ($p = 0,010$), mas não diferiu em nenhum momento no GMI. Não houve interação estatisticamente significativa entre o tipo de exercício e momentos de avaliação ($p = 0,287$). (Figura 17).

Figura 17 - Efeito agudo e crônico do exercício físico de diferentes intensidades na IL-10 em pacientes com IC.

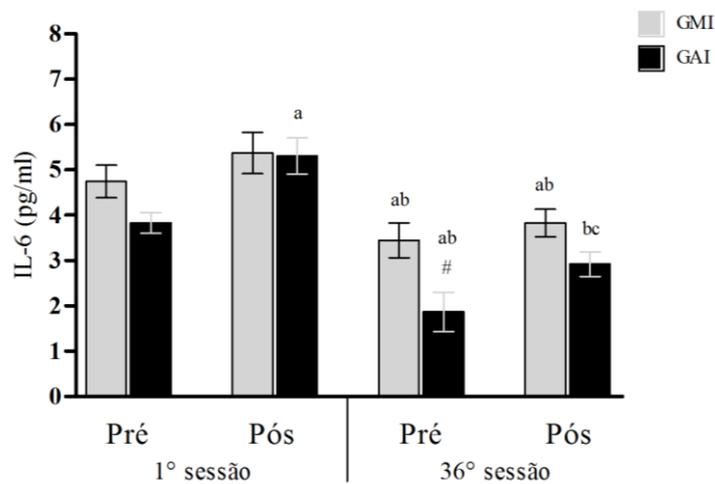


Legenda: Diferenças INTER grupos: # diferenças entre os grupos (GMI e GAI) no respectivo momento; Diferenças INTRA grupo: a: análise de variância com diferença para o momento pré-basal; b: análise de variância com diferença para o momento pós-basal; c: análise de variância com diferença para o momento pré-última sessão de exercício; **Fonte:** ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Quanto a IL-6, considerada pró-inflamatória no exercício agudo, mas anti-inflamatório em situações crônicas, foi inicialmente verificada interação entre o fator tempo e o tipo de

exercício ($p=0,024$). Neste contexto, também foi verificado que este marcador diminuiu com o treinamento para ambos os grupos, mas em uma proporção maior para o GAI, diferindo do GMI na pré avaliação da última sessão de exercício ($p<0,001$). Foi ainda observado para o GAI que a IL-6 quando comparado com o momento basal, aumentou significativamente após a primeira ($p<0,001$) e última sessão ($p<0,001$), havendo também diminuição crônica ($p<0,001$) com o programa de exercício, quando comparado com a basal da última sessão. No GMI ocorreu diminuição somente após o programa de exercício (Figura 18).

Figura 18 - Efeito agudo e crônico do exercício físico de diferentes intensidades na IL-6 em pacientes com IC.

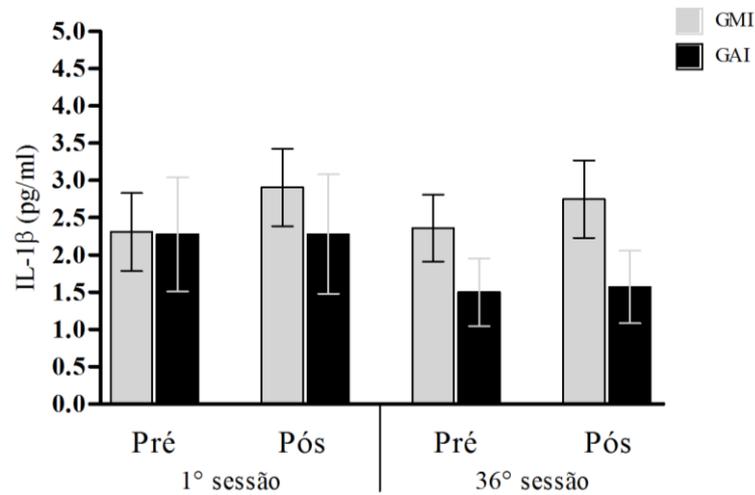


Legenda: Diferenças INTER grupos: # diferenças entre os grupos (GMI e GAI) no respectivo momento; Diferenças INTRA grupo: a: análise de variância com diferença para o momento pré-basal; b: análise de variância com diferença para o momento pós-basal; c: análise de variância com diferença para o momento pré-última sessão de exercício;

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Ao analisar por meio da mesma análise estatística (ANOVA *two way* para medidas repetidas), a fim de verificar o efeito intra e inter grupo na citocina pró-inflamatória, não foi observado efeito do exercício sobre a IL-1 β . E Os resultados estão demonstrados na Figura 19.

Figura 19 - Efeito agudo e crônico do exercício físico de diferentes intensidades na IL-1 β em pacientes com IC.

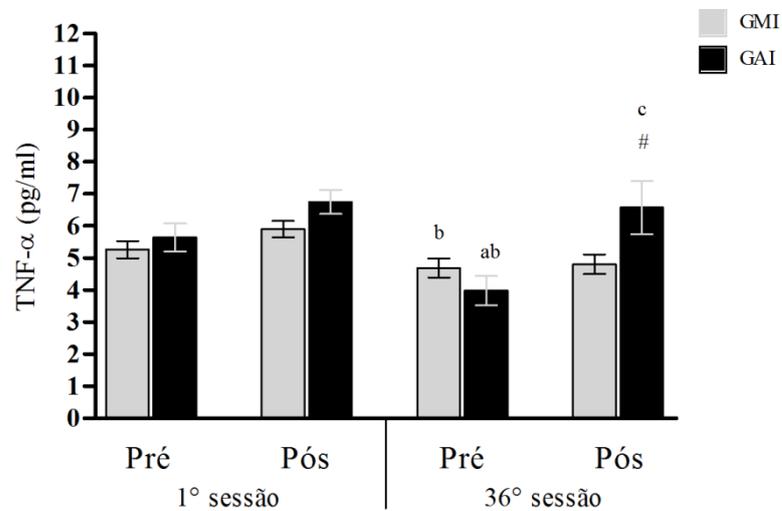


Diferenças INTER grupos: # diferenças entre os grupos (GMI e GAI) no respectivo momento;
 Diferenças INTRA grupo: a: análise de variância com diferença para o momento pré-basal; b: análise de variância com diferença para o momento pós-basal; c: análise de variância com diferença para o momento pré-última sessão de exercício; **Fonte:** ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

Ao verificar o efeito crônico no momento basal na primeira e última sessão de exercício, foi observada diminuição significativa ($p < 0,004$) do TNF- α somente para o GAI. Este mesmo grupo ainda apresentou aumento significativo na última sessão de exercício de pré quando comparado com a pós-avaliação, mostrando a ação pro-inflamatória do exercício.

Outra resposta interessante observada em nossos resultados é que na última sessão o exercício de alta intensidade aumentou mais evidentemente ($p < 0,004$) as concentrações de TNF- α pós-treino, na comparação com o GMI (símbolo que representa esta significância #) (Figura 20).

Figura 20 - Efeito agudo e crônico do exercício físico de diferentes intensidades na TNF- α em pacientes com IC.



Legenda: Diferenças INTER grupos: # diferenças entre os grupos (GMI e GAI) no respectivo momento; Diferenças INTRA grupo: a: análise de variância com diferença para o momento pré-basal; b: análise de variância com diferença para o momento pós-basal; c: análise de variância com diferença para o momento pré-última sessão de exercício; **Fonte:** ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

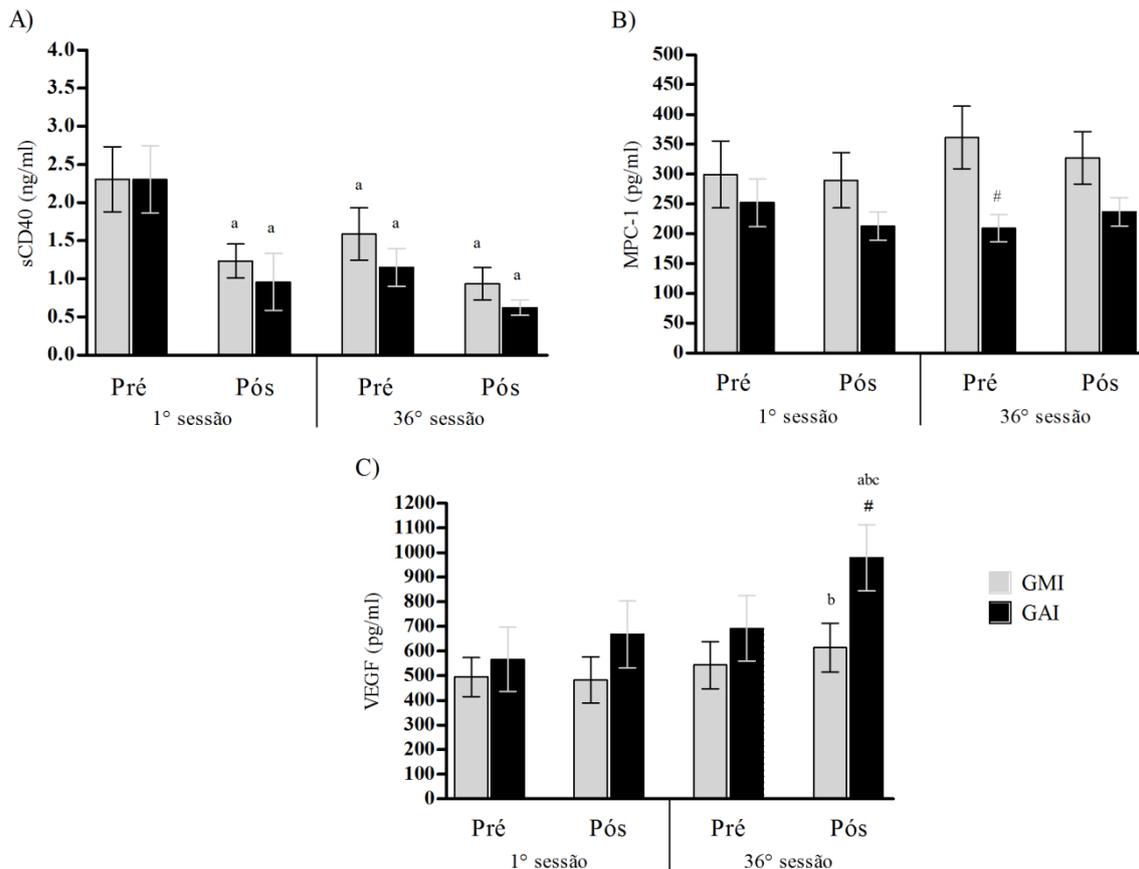
Quanto as demais citocinas como, MCP-1, sCD40 e VEGF, mudanças significativas foram observadas. Foram observadas interações entre momentos da avaliação e tipo de exercício somente para o VEGF ($p=0,002$).

Com o treinamento a citocina sCD40 que tem atividade trombótica, apresentou diminuição, sendo que mesmo na situação aguda ao exercício este marcador também diminuiu significativamente para ambos os grupos. O mesmo ocorreu cronicamente. Entre os grupos não houve diferença em nenhum dos momentos avaliados (**Figura 21 - A**).

O exercício de alta intensidade parece ter causado grande também diminuição nas concentrações das proteínas quimiotáticas de monócitos-1 (MCP-1), quando comparado com o GMI, sendo verificados menores valores no momento basal da última avaliação para o GAI ($p=0,015$) (**Figura 21 - B**).

O fator de crescimento endotelial (VEGF) apresentou aumentos aparentemente maiores, mas não significativos para o GAI, sendo que na última, após o treino, a sua concentração aumentou significativamente comparando-o com os outros três momentos ($p=0,03$). No GMI ocorreu aumento da concentração desta citocina somente na comparação pós sessão da primeira com a última (**Figura 21 - C**).

Figura 21 - Efeito agudo e crônico do exercício físico de diferentes intensidades nas citocinas de pacientes com IC.



Legenda: A) gráfico com as respostas para CD40 Ligante Solúvel (sCD40); B) proteína quimiotática de monócitos-1 MCP-1; C) fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

Diferenças INTER grupos: # diferenças entre os grupos (GMI e GAI) no respectivo momento;

Diferenças INTRA grupo: a: análise de variância com diferença para o momento pré-basal; b: análise de variância com diferença para o momento pós-basal; c: análise de variância com diferença para o momento pré-última sessão de exercício; **Fonte:** ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

4.10 Expressão da HSP70

4.10.1 Conteúdo Intracelular de HSP70

Na primeira (1ª) e última sessão de exercício (36ª), antes (pré) e após (pós) cada uma, foram realizadas coletas de sangue e separados as células mononucleares circulantes de cada paciente. Depois da situação de estresse que as células sofreram pelo exercício, estas foram submetidas a um novo tratamento de estresse, chamado de tratamento de choque térmico (42 °C) ou a situação controle (37 °C) por duas horas em banho-maria. Passados esta fase, a células que estavam em tratamento de choque foram transferidas para a situação de controle (37 °C), assim como as que já estavam nestas condições foram mantidas em cultura por mais 6 horas adicionais em banho-maria na situação de controle.

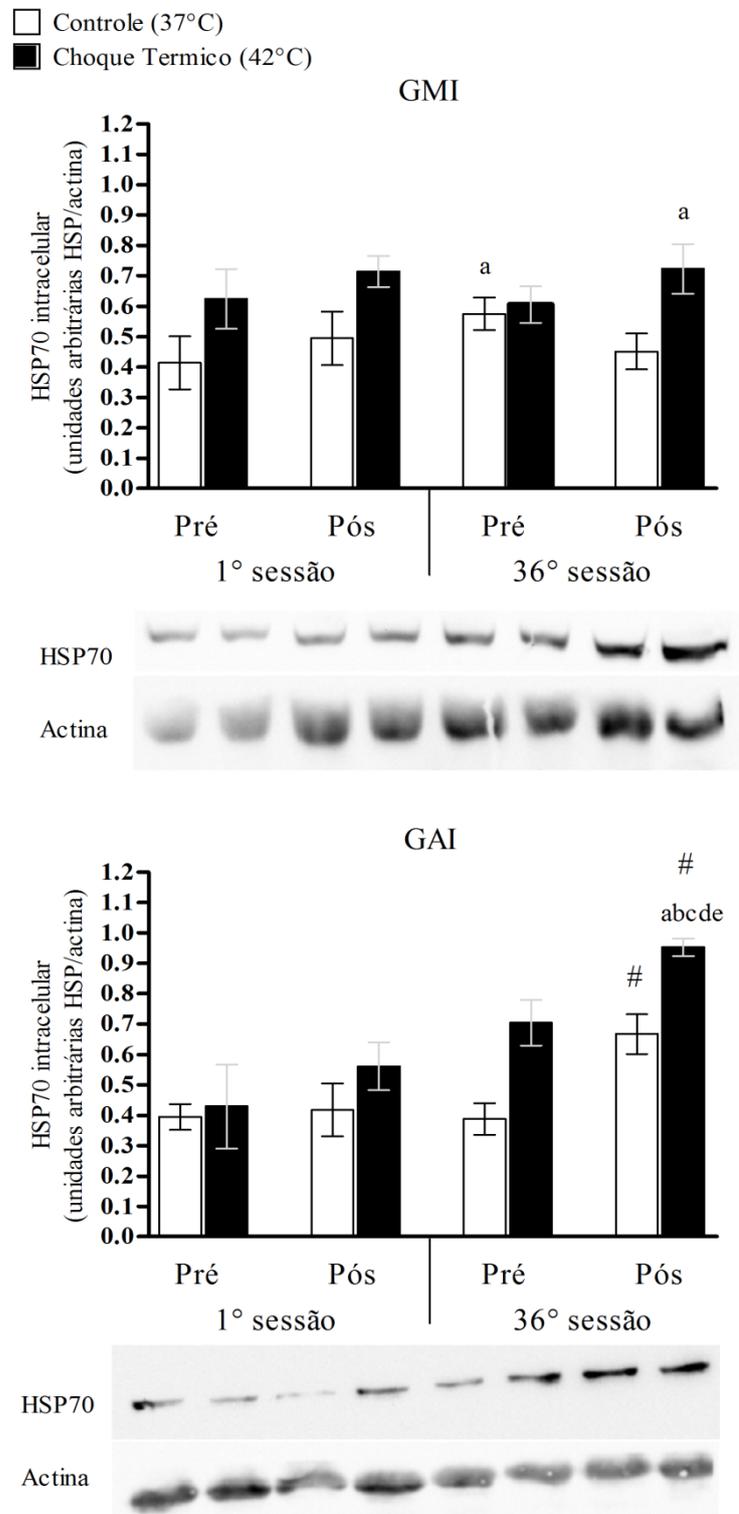
Usando ANOVA *two way* para medidas repetidas, com interação e análise de *post hoc* de Tuckey, foi testada a hipótese de que o exercício intervalado de alta intensidade seria mais efetivo do que o de moderada intensidade nos diferentes momentos (antes e após a sessão de exercício e nas condições estimuladas em laboratório de 37 e 42 °C) (Figura 22).

Neste contexto, o conteúdo intracelular de HSP70 aumentou significativamente, sendo observado nas análises estatísticas que consideraram o fator dos diferentes momentos, independente da situação de exercício ($F=6,764$; $p<0,001$), assim como quando considerado os fatores dos diferentes momentos e as duas diferentes intensidades de exercício (moderada vs alta) ($F=2,657$; $p=0,013$). Houve interação estatisticamente significativa entre o tipo de exercício e momentos de avaliação ($p = 0,013$).

Foi observado que o GAI respondeu ao exercício e ao choque térmico nas situações crônicas do exercício, aumentando o conteúdo intracelular de HSP70. O treinamento para o GAI parece ter sido mais efetivo no aumento do conteúdo intracelular de HSP70 quando comparado ao GMI tanto na situação de repouso, ou seja, antes de iniciar a última sessão de exercício ($p=0,046$, representado pelo símbolo #), como também após esta última sessão ($p=0,034$, representado pelo símbolo #).

Ao se verificar as diferenças entre os mesmos momentos no GAI, e nas mesmas condições, foi observado maior conteúdo intracelular de HSP70 no momento pós-treino da última sessão de exercício, tratado a 42 °C, quando comparado com as outras condições da primeira e última sessão ($p<0,001$, representado pelas letras “abcde”). Foi verificado menor conteúdo intracelular de HSP70 em todos os momentos da primeira sessão de exercício [1°s, Pré 37 °C ($p<0,001$); 1°s, Pré 42 °C ($p<0,001$); 1°s, Pós 37°C ($p<0,001$); 1°s, Pós 42 °C ($p<0,001$)] quando comparado com a última sessão de exercício (36°s, Pós 42 °C). Para o GMI a única diferença encontrada foi entre o primeiro (1°s, Pré37°C) e último momento (36°s, Pré42 °C) de avaliação ($p<0,001$, representado pelas letras “a”).

Figura 22 - Conteúdo intracelular de HSP70 em mononucleares submetidos ao choque térmico, extraídos de pacientes com IC, submetidos a tratamento por meio do exercício físico (12 semanas) em diferentes intensidades.



Legenda: HSP70 de linfócitos circulantes extraídos na primeira (1º s) e última (36º s) sessão de exercício em repouso e imediatamente após o paciente realizar sessão de 40min, com em diferentes intensidades (GMI vs GAI). Após a extração, os linfócitos foram preparados e submetidos ao choque térmico (barras pretas) ou a situação controle (barras brancas) por 2h em banho maria e cultivados por mais 6h adicionais para avaliação do conteúdo celular de HSP70 nos diferentes momentos (1º s. Pré; 1º s. pós; 36º s. Pré; 36º s. Pós);

ANOVA two way com interação e análise de post hoc de Tuckey.

Diferenças INTER grupos:

diferenças entre os grupos (GMI e GAI) nas respectivas sessões e momentos de treinamento;

Diferenças INTRA grupo:

a: com diferença para o momento pré 1° sessão 37°C;

b: com diferença para o momento pré 1° sessão 42°C;

c: com diferença para o momento pós 1° sessão 37°C;

d: com diferença para o momento pós 1° sessão 42°C;

e: com diferença para o momento pré 36° sessão 37°C;

f: com diferença para o momento pré 36° sessão 42°C;

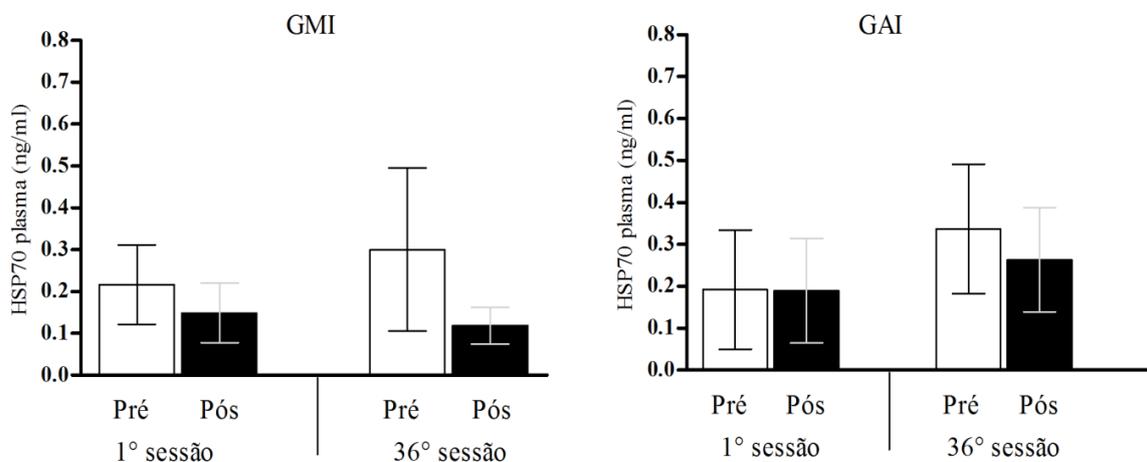
g: com diferença para o momento pós 36° sessão 37°C;

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

4.10.2 Conteúdo Circulante no plasma de HSP70

Na avaliação do conteúdo de HSP70 circulante, dosado do plasma dos pacientes na primeira e última sessão de exercício, antes e após, em ambos os grupos em todos os momentos, as dosagens não se modificaram significativamente quando avaliado estatisticamente pela ANOVA *two way* para medidas repetidas ($F=0,642$; $p=0,592$). Não houve interação entre as intensidades de exercício e os tempos de coleta ($p=0,592$) (Figura 23). Essa resposta representa que as sessões de exercício para ambos os grupos não induzem a liberação de HSP plasmático acima do basal para esses pacientes, causando até diminuição. Na adaptação ao treinamento, ambos os grupos exportam HSP, mas após a sessão de exercício é verificado diminuição da exportação, representando efeito anti-inflamatório.

Figura 23 - Conteúdo circulante de HSP70 dosados no plasma, extraídos de pacientes com IC, submetidos a tratamento por meio do exercício físico (12 semanas) em diferentes intensidades.



Legenda: HSP circulante dosada do plasma, extraídas na primeira (1° s) e última (36° s) sessão de exercício em repouso e imediatamente após o paciente realizar sessão de 40min, com em diferentes intensidades (GMI vs GAI). ANOVA two way com interação e análise de post hoc de Tuckey.

Diferenças INTER grupos: # diferenças entre os grupos (GMI e GAI) nas respectivas sessões e momentos de treinamento;

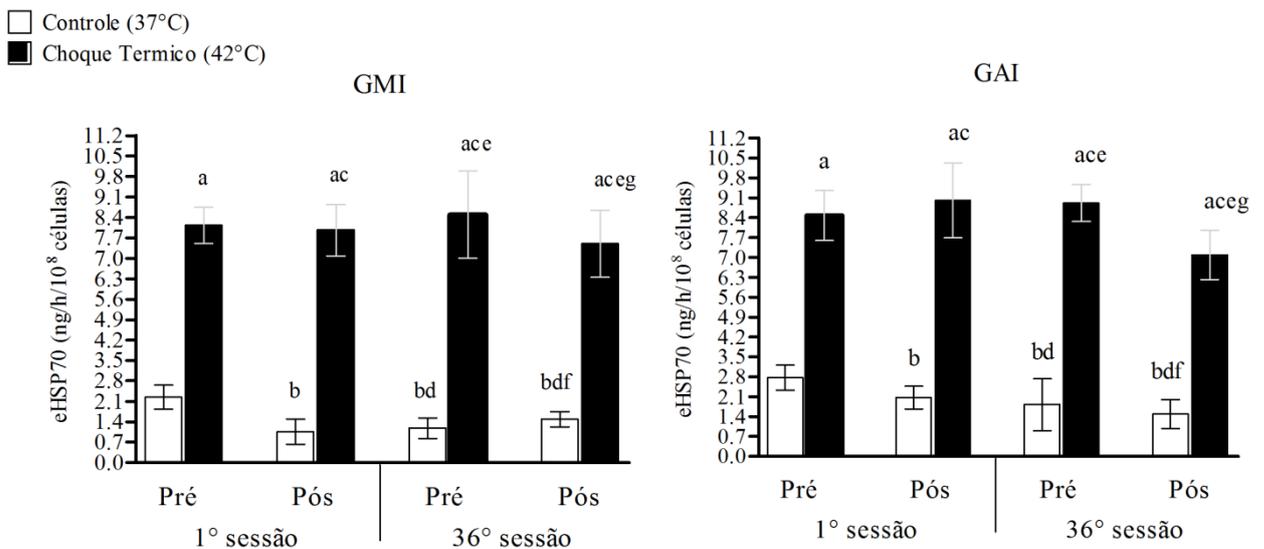
Diferenças INTRA grupo: a: com diferença para o momento pré 1º sessão; c: com diferença para o momento pós 1º sessão; e: com diferença para o momento pré 36º sessão;

Fonte: ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

4.10.3 Conteúdo extracelular de HSP70 (eHSP70)

A resposta verificada no plasma pode ser observada nos linfócitos. Na avaliação da concentração exportada de HSP70 (eHSP70), detectada no meio de cultura (RPMI 1640), não foi verificada a interação entre os grupos e momentos pela ANOVA *two way* ($p=0,981$). Os resultados ainda demonstram que as células mononucleares circulantes exportam quantidades pequenas de HSP70 para o meio extracelular quando mantidos a 37 °C, sendo este resultante parcialmente do exercício físico. O tratamento de choque térmico por duas horas em banho-maria levou ao aumento na exportação de HSP70 para o meio extracelular nos grupos, havendo diferença significativa em cada momento quando comparado à situação de 37 e 42 °C. Não foi observada diferença significativa entre os grupos em nenhum dos momentos (Figura 24). Mas a resposta do GAI, associando a exportação e conteúdo intracelular representa o efeito anti-inflamatório do exercício, principalmente para o GAI.

Figura 24 - Conteúdo circulante de HSP70 extracelular em meio de cultura de células mononucleares, extraídos de pacientes com IC, submetidos a tratamento por meio do exercício físico (12 semanas) em diferentes intensidades (GMI vs GAI).



Legenda: HSP70 contido no conteúdo extracelular de células mononucleares circulantes, contidas em meio de cultura, extraídos na primeira (1º s) e última (36º s) sessão de exercício em repouso e imediatamente após o paciente realizar sessão de 40min, em diferentes grupos (GMI vs GAI). Após a extração, os linfócitos foram

preparados e submetidos ao choque térmico (barras pretas) ou a situação controle (barras brancas) por 2h em banho maria e cultivados por mais 6h adicionais para avaliação do conteúdo celular de HSP70 nos diferentes momentos (1° s. Pré; 1° s. pós; 36° s. Pré; 36° s. Pós);

ANOVA two way com interação e análise de post hoc de Tuckey.

Diferenças INTER grupos:

diferenças entre os grupos (GMI e GAI) nas respectivas sessões e momentos de treinamento;

Diferenças INTRA grupo:

a: com diferença para o momento pré 1° sessão 37°C;

b: com diferença para o momento pré 1° sessão 42°C;

c: com diferença para o momento pós 1° sessão 37°C;

d: com diferença para o momento pós 1° sessão 42°C;

e: com diferença para o momento pré 36° sessão 37°C;

f: com diferença para o momento pré 36° sessão 42°C;

g: com diferença para o momento pós 36° sessão 37°C;

* diferença entre as temperaturas (37°C vs 42°C) para os momentos pré e pós, na primeira e última sessão de exercício; **Fonte:** ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

4.10.3 Razão intra e extracelular de HSP70 em mononucleares

Pode-se considerar que a exportação de HSP70 para o meio extracelular caracteriza um estado mais pró-inflamatório e até mesmo a apoptose celular e que quanto maior a concentração intracelular melhor é o estado anti-inflamatório. Neste contexto foi estabelecido valor da relação eHSP70/HSP70, sendo considerado que o estado basal (1° sessão de exercício, mantido a 37 °C no tempo 8h) ser de 1:1=1 para o momento basal como momento de referencia com os demais.

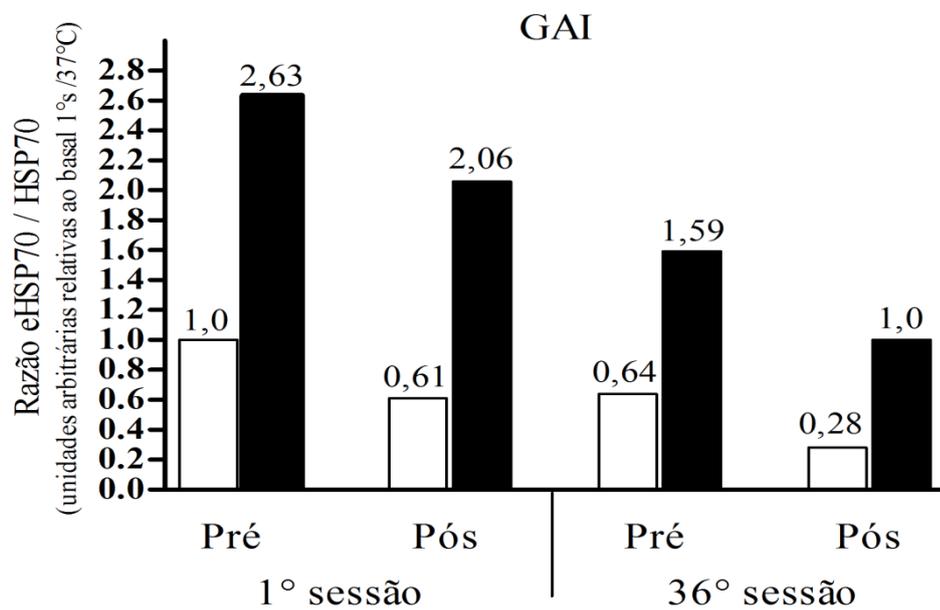
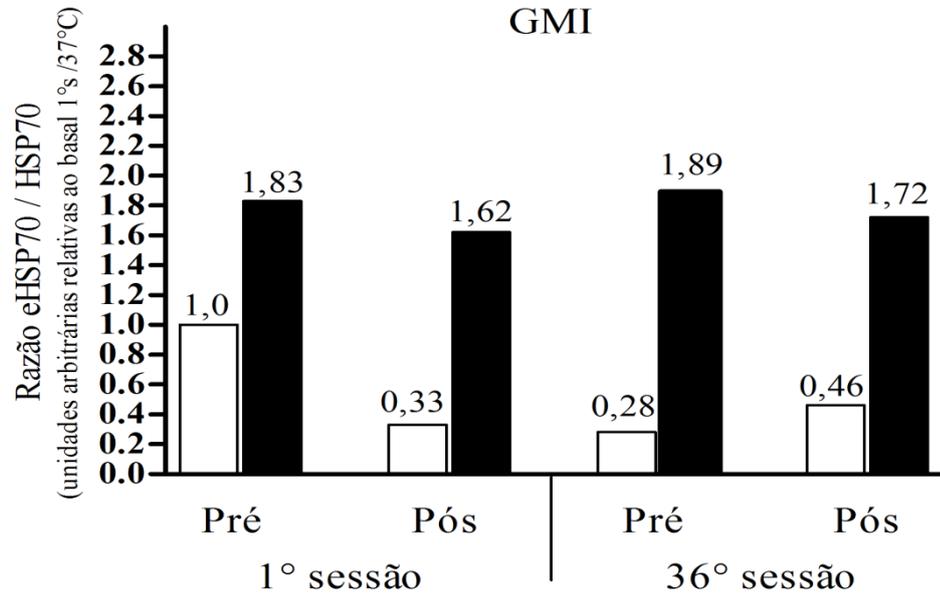
Em todos os momentos as células responderam ao choque térmico, aumentando a expressão para ambos os grupos, sendo no GMI uma constante na resposta e no GAI uma diminuição ao longo do tempo, ficando semelhante ao momento basal de referencia na ultima coleta após a sessão de exercício, o que pode sugerir um balanço do efeito anti e pró-inflamatório após a realização do exercício de alta intensidade, uma vez que na resposta pré a este estímulo, estava com valores superiores. Quando observada a situação nas temperaturas controle, após o período basal, todas foram caracterizadas respostas anti-inflamatórias, a ponto de que o GAI também mostrou nesta condição uma diminuição desta razão, diferente do GMI que foi verificado um aumento. Isto sugere uma resposta anti-inflamatória ao exercício a nível agudo e crônico (**Figura 25**).

Considerando os valores em porcentagem, e verificando somente o efeito do exercício, ou seja, desconsiderando o choque térmico, observa-se que após a primeira sessão de exercício o efeito anti-inflamatório para o GMI e GAI foi de 67 e 39%, respectivamente. Passado o período de treinamento este efeito anti-inflamatório persistiu em repouso, sendo de 72 e 36%, causando uma diminuição do efeito anti-inflamatório após a sessão de exercício

para o GMI e um maior efeito também anti-inflamatório para o GAI, atingindo níveis de 72% após a sessão de exercício (**Figura 25**)..

Figura 25 - Razão entre o conteúdo eHSP70 e HSP70, extraídos de pacientes com IC, submetidos a tratamento por meio do exercício físico (12 semanas) em diferentes intensidades (GMI *vs* GAI).

□ Controle (37°C)
 ■ Choque Termico (42°C)



Legenda: HSP70 contido no conteúdo extracelular de células mononucleares circulantes, contidas em meio de cultura, extraídos na primeira (1° s) e última (36° s) sessão de exercício em repouso e imediatamente após o paciente realizar sessão de 40min, em diferentes grupos (GMI vs GAI). Após a extração, os linfócitos foram preparados e submetidos ao choque térmico (barras pretas) ou a situação controle (barras brancas) por 2h em banho maria e cultivados por mais 6h adicionais para avaliação do conteúdo celular de HSP70 nos diferentes momentos (1° s. Pré; 1° s. pós; 36° s. Pré; 36° s. Pós);

ANOVA two way com interação e análise de post hoc de Tuckey.

Diferenças INTER grupos:

diferenças entre os grupos (GMI e GAI) nas respectivas sessões e momentos de treinamento;

Diferenças INTRA grupo:

a: com diferença para o momento pré 1° sessão 37°C;

- b: com diferença para o momento pré 1° sessão 42°C;
 - c: com diferença para o momento pós 1° sessão 37°C;
 - d: com diferença para o momento pós 1° sessão 42°C;
 - e: com diferença para o momento pré 36° sessão 37°C;
 - f: com diferença para o momento pré 36° sessão 42°C;
 - g: com diferença para o momento pós 36° sessão 37°C;
- * diferença entre as temperaturas (37°C vs 42°C) para os momentos pré e pós, na primeira e última sessão de exercício; **Fonte:** ULBRICH, AZ. Tese de Doutorado (2013).

5. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que um programa reabilitação além de ter como meta reeducar o estilo de vida dos pacientes, mostrou melhoras clínicas e físicas que repercutiram e melhor QoL para os pacientes com IC. A própria literatura considera o tratamento pleno da IC associando o tratamento farmacológico e não farmacológico, neste caso e exercício físico (PIEPOLI et al., 2011). O estudo também foi desafiante no sentido de aplicar ações por meio do exercício físico de alta intensidade e, mostrou grandes melhorias no perfil inflamatório na IC, fato ainda pouco estudado na comunidade científica para esta classe de pacientes.

Nossas hipóteses foram confirmadas, sendo as intensidades mais elevadas forma promissoras na reabilitação de pacientes com IC nos aspectos inflamatórios, quando comparada com a convencional (moderada intensidade), principalmente sobre os efeitos agudos e crônicos de diferentes intensidades de exercício na resposta da melhora do sistema inflamatório, de pacientes com IC.

5.1 Programa de Reabilitação

O resultado do nosso estudo mostram que a média da distância percorrida pelos pacientes com IC foi crescente, principalmente no começo do seguimento, com distâncias próximas a 3km. Passado o período de adaptação de aproximadamente nove sessões, que significou três semanas, as distâncias ainda permaneceram aumentando, mas com menor proporção e se mantiveram até o fim do tratamento. Este período de adaptação a literatura destaca como sendo de adaptação neuromuscular é de três a quatro semanas. O efeito adaptativo neuromuscular foi verificado em pacientes com IC submetidos a treinamento de cinco semanas de exercício de moderada intensidade, obtendo a ganhos do pico de força. Os autores destacam que os ganhos não foram neurais e musculares (DELEY et al., 2008).

O fator relevante verificado em nossa prescrição de exercício foi a segurança, uma vez que os pacientes aderiram o programa de exercício e a confiança adquirida determinou o sucesso dos resultados. Este fator a literatura coloca que é um dos fatores para a não aderência a proposta de exercício, também relacionados ao grupo de trabalho, estrutura física e os objetivos propostos (CONRAADS et al., 2012).

Como verificado em nossos resultados os diversos benefícios palpáveis e não palpáveis, diversos outros estudos apontados em revisões sistemáticas também encontraram resultados semelhantes (MCKELVIE et al., 1995; SMART; DIEBERG; GIALLAURIA, 2011; ISMAIL; MCFARLANE; SMART, 2012). Destaque para o maior do benefício foi verificado no estudo que evidenciou emergente redução em 55,9% à chance de óbito, assim como diminui o risco de novo evento cardíaco em 55% e de reinternações em 65% de pacientes que realizaram exercício físico (BELARDINELLI et al., 2000), e outro estudo também mostrou valores menos expressivos na redução da mortalidade e hospitalizações, mas isto se dá pela baixa aderência a proposta dos autores (O'CONNOR et al., 2009). Desfechos que não foram avaliados no presente estudo, mas demonstraram que boa aderência verificada no presente estudo, independente do tipo e intensidade do exercício foi fundamental para o sucesso do tratamento.

Mas baseado na aderência ao programa de reabilitação por meio do exercício, a baixa adesão a esta terapia, que variam entre 33% a 56%, são fatores que fazem o paciente a aumentar as chances de agravamento da doença. Está reportado que as principais barreiras de pacientes com IC na aderência ao programa de exercício são: idade mais avançada, baixo nível de educação, estatuto sócio econômico baixo, ansiedade e depressão, problemas logísticos (transporte público), falta de motivação, falta de percepção de benefícios, tempo, recursos e de apoio (CONRAADS et al., 2012). Estes fatores muitas vezes foram relatados pelos nossos pacientes, mas na medida do possível foi encontrada uma solução para que esta barreira fosse suprida.

Com isto, IC não são orientados e encorajados pelos médicos para realizarem exercício e por este propósito muitos dos pacientes que participaram do estudo foram diretamente convidados a participar do estudo, sendo muitas vezes entrado em contato via telefone (BOCCHI et al., 2012). A maioria dos sujeitos que não concordaram a participar do estudo foi por motivos financeiros e físicos, pois dependem de familiares para realizar suas atividades. Verifica-se nestes pacientes uma redução do nível de atividade física que concomitantemente diminui o condicionamento físico, ao qual contribui no aumento dos sintomas de intolerância ao exercício e produz efeitos deletérios psíquicos e físicos (BOCCHI et al., 2009). Evidencia-se que a classe de recomendação é I com nível de evidência "A" (CARVALHO et al., 2006), mas foram necessários 20 anos para ser o exercício considerado como esta forma essencial de tratamento da IC, sendo sua aplicação clínica ainda pouco utilizada (DICKSTEIN et al., 2008). Dois estudos pesquisaram que entre os 673 hospitais em 43 países europeus, apenas 63% relataram ter implementado programas de gestão e reabilitação para a IC, sendo que e

apenas 42% destes incorporaram o exercício como componente de mudança do estilo de vida, e ainda, menos de 20% dos pacientes com IC participam integralmente destes programas de reabilitação cardíaca (JAARSMA et al., 2006; BJARNASON-WEHRENS et al., 2010). Esta realidade não foi diferente do programa implantado na presente pesquisa, pois haviam poucos pacientes diagnosticados com IC.

Por conseguinte, vários países pelo mundo também reportam em suas Diretrizes o exercício físico como fundamental para o tratamento da IC, sendo uma de suas bases a prescrição de exercício (MUNIZ GARCIA; CRESPO LEIRO; CASTRO BEIRAS, 2006; BOCCHI et al., 2009; MEBAZAA, 2009; PINA, 2010; MCKELVIE et al., 2011; PIEPOLI et al., 2011; MCMURRAY et al., 2012). Destarte para nestas recomendações são direcionadas para pacientes estáveis clinicamente, pertencentes à classe funcional I - III da NYHA, como no presente estudo.

Como identificação do nível apropriado e adequado de treinamento intensidade é crucial para se obter os benefícios desejados, os nossos resultados foram dependentes desta variável. A inclinação foi à forma de intensidade que mais aumentou no GAI e se manteve no GMI e os pacientes conseguiram sustentar as mesmas, por sua vez a prescrição de exercício em paciente com IC não existe um consenso universal de como prescrever. Portanto, abordagens individualizadas são recomendadas, com avaliação clínica cuidadosas, incluindo características comportamentais, clínicas e fisiológicas (PIEPOLI et al., 2011) e neste espectro é que o nosso estudo se utilizou para poder realizar o treinamento aeróbio.

Em revisão sistemática, (TAI; MEININGER; FRAZIER, 2008) qualquer tipo de intervenção de treinamento para pacientes com IC tem trazido benefícios, sendo estes: exercício resistido, treinamento muscular inspiratório que pode ser indicado naqueles pacientes com IC que apresentam fraqueza da musculatura respiratória (>70% da pressão inspiratória máxima predita); treinamento Pilates; Eletroestimulação e Hidroterapia.

Para estes modelos de exercícios supracitados foram verificados vários benefícios, como no nosso estudo, que incluíram: o aumento do $VO_{2\text{pico}}$, melhoria da função respiratória e no controle autonômico da circulação, associada com redução na atividade do sistema nervoso simpático e aumento da atividade vagal (WITHAM; STRUTHERS; MCMURDO, 2003). Outros relatos na literatura documentam aumento da função endotelial e do músculo esquelético nas vias bioquímicas e histológicas (HAMBRECHT et al., 1998; BELARDINELLI et al., 2006). Todos estes efeitos conduzem a uma melhoria significativa na capacidade de exercício, alívio parcial dos sintomas como dispneia, fadiga, distúrbios do sono e fraqueza muscular, melhora da New York Heart Association (NYHA) classe funcional

como verificado em nossos resultados associados a melhor percepção por qualidade de vida (MORGAN; MCGEE; SHELLEY, 2007; BELARDINELLI et al., 2012).

Mas em nossa investigação foi utilizado o exercício intervalado de alta intensidade como foco de melhorias mais significativas para os diversos aspectos avaliados no estudo quando comparadas com o modelo tradicional e que se confirmaram os reais efeitos. Nossos achados vão ao encontro da eficaz melhoria psicológica, funcional e qualidade de vida, resultados semelhantes a um dos primeiros estudos com esta intensidade (WISLOFF et al., 2007). Desta proposta é que a presente pesquisa iniciou e fundamentou à hipótese, sendo nosso protocolo mais flexível, uma vez que foi proposto aos nossos pacientes realizarem intensidades mais altas pelo período que suportassem, mas dentro de pelo período mínimo recomendado que fosse de pelo menos 1 minuto, sendo adaptado de forma crescente a cada sessão.

Outras fontes literárias fundamentaram prescrição do exercício semelhante, embora não abordassem sobre a inclinação da esteira como fonte de intensidade. Optamos por esta forma de prescrição, pois embora a limitação física de pacientes com IC seja evidente, outro componente importante associado à limitação física esta no aspecto locomotor que deve ser considerada, pois o limite de velocidade para caminhada foi possivelmente atingido e a inclinação serviu para melhor intensificar o exercício sem repercutir em possíveis danos ao paciente (LAURSEN; JENKINS, 2002; WISLOFF et al., 2007; PIEPOLI et al., 2011).

Os nossos estímulos em alta intensidade, a inclinação associado a velocidade foram crescentes, o que não foi verificado em outros protocolos que sugeriam aos pacientes tempos menores de estímulo (30 s a 4min) de moderada-alta intensidade (90 - 95% de sua máxima capacidade de exercício), com uma recuperação mais longa fase, realizada com baixa carga de trabalho (ARENA et al., 2012). No descanso ativo, o presente estudo se utilizou de intensidade preconizada próximo ao liminar aeróbio (L1), com tempo máximo de três minutos para que não houvesse dificuldade do paciente atingir no estímulo subsequente a alta intensidade novamente.

O controle da quantidade de estímulos não foi coletada no presente estudo, entretanto, foi verificado, conforme proposta que os sujeitos, individualmente, estavam tolerando mais aos esforços de alta intensidade. Isto não corrobora com evidências levantadas que relatam haver neste tipo de prescrição de exercício entre 10 a 12 estímulos de alta intensidade (PIEPOLI et al., 2011; SMART; DIEBERG; GIALLAURIA, 2011; ARENA et al., 2012). No nosso estudo, por verificar que os pacientes ficavam mais tempo na intensidade alta, a

quantidade de estímulos foi menor devido o maior no tempo dos mesmos, semelhantes ao reportado por Wisloff et al (2007).

Wisloff et al (2007) evidenciaram que as maiores adaptações aeróbias e cardiovasculares acontecem após exercícios de alta intensidade quando comparados a níveis baixos e moderados em pacientes com DAC (ROGNMO et al., 2004). Neste contexto que Arena et al (2012) publicaram recentemente um artigo questionando se o exercício de alta intensidade poderia se tornar padrão ouro na prática clínica na IC? Estes autores verificaram que até o presente momento apenas três artigos tinham sido realizados com treinamentos de alta intensidade (DIMOPOULOS et al., 2006; WISLOFF et al., 2007; FU et al., 2011) e demonstraram que estes estímulos ainda necessitam de mais investigações e neste contexto que o presente estudo se propôs e que verificou melhoras significativas para ambos os tipos de estímulo, moderado ou intenso, na qualidade de vida, função cardíaca. Entretanto melhoras mais expressivas no $VO_{2\text{pico}}$ e em alguns parâmetros inflamatórios foram observados nos presentes resultados e serão discutidos em tópicos.

5.2 Qualidade de Vida

Nos últimos tempos a IC transformou-se em um dos problemas cardiovasculares mais desafiante na saúde pública, não apenas pela elevada taxa de mortalidade, mas também pelas alterações na capacidade funcional e consequente queda da qualidade de vida por ela desencadeada (NAVEIRO-RILO et al., 2012). Demonstra-se que a IC é uma das doenças que têm o maior impacto na QoL, e muitos dos pacientes dão mais importância a ela do que em estender sua expectativa de vida sendo algo portanto relevante na reabilitação (CANO DE LA CUERDA et al., 2012). Em nosso estudo com todos os componentes da QoL estavam comprometidos no começo do estudo, aparentemente pela IC, tanto no aspecto físico, emocional e global. Parte deste estudo objetivou avaliar o efeito do exercício em diferentes intensidades na QoL de pacientes com IC. Os nossos resultados foram semelhantes em ambos os grupos, evidenciando ganhos em QoL decorrentes da prática de exercícios físicos, a exemplo do reportado em outros estudos (WIELENGA et al., 1998; RADZEWITZ et al., 2002; MORGAN; MCGEE; SHELLEY, 2007; BOCALINI; DOS SANTOS; SERRA, 2008; NAVEIRO-RILO et al., 2012).

As mudanças muitas vezes percebida pelos pacientes sobre seu estado de saúde, passam despercebida pelos médicos, razão pela qual é cada vez mais importante utilizar esta

fonte de informação sobre a saúde de forma individual ou coletiva (CANO DE LA CUERDA et al., 2012). Revisão sistemática realizada por Morgan et al (2007), reportam que nos ensaios clínicos que utilizaram somente o tratamento medicamentoso, houve manutenção da QoL (MORGAN; MCGEE; SHELLEY, 2007), diferentemente do que foi verificado em nossos resultados.

Neste contexto o conceito multidimensional de QoL estabelece como a percepção dos indivíduos sobre sua situação dentro do seu contexto cultural e um conjunto de crenças em relação aos seus objetivos, expectativas, valores e interesses da vida. Portanto sintetizar os aspectos específicos de bem-estar e capacidade de desempenho em indivíduos com limitações de saúde ou doença crônica (CANO DE LA CUERDA et al., 2012).

Destarte para o estudo longitudinal acompanhando pacientes com IC que receberam tratamento convencional medicamentoso e o outro grupo combinou este tipo de tratamento com o exercício físico. Os autores também demonstram ser a combinação dessas terapias também efetivas, porque demonstram melhoria da capacidade funcional associada a QoL em comparação com pacientes que receberam somente o padrão medicamentoso (BELARDINELLI et al., 2012) o que vai ao encontro dos nosso achados, ou seja, a implementação do exercício com a terapia farmacológica. Outro estudo ainda assegura que após dez anos de exercício supervisionado os níveis de QoL se mantiveram (BELARDINELLI et al., 2012).

Achados semelhantes ao do nosso estudo foram investigados em 53 pacientes que foram submetidos a um programa de 16 semanas de atividade física supervisionada melhoraram significativamente a QoL em comparação com 24 participantes que receberam estímulo via telefonemas para realizarem exercício (KITZMAN et al., 2010). Os autores verificaram melhorias significativas no máximo consumo de oxigênio ($VO_{2\text{pico}}$), tempo de exercício, de 6 minutos teste de caminhada, limiar anaeróbio ventilatório, e a pontuação do escore QoL física no grupo experimental em comparação com o grupo de controle (KITZMAN et al., 2010). As mesmas observações foram também identificadas no nosso estudo, porém independente da intensidade, há melhora da QoL, mas o GAI obteve melhores efeitos nos aspectos da capacidade cardiorrespiratória quando comparado com o GMI. Com o treinamento proposto no presente estudo, verificou-se que correlação da QoL com a FEVE.

Berladinelli et al. (2012) sustentam a hipótese da melhoria da capacidade funcional como fator associado a uma maior eficiência ventilatória, o que também pode ser explicada pela menor frequência cardíaca de repouso, resultado esse observado em nosso estudo. Neste contexto, aplicar o MLHFQ em 80 pacientes divididos em dois grupos ($FC_{\text{rep}} \leq 80$ bpm e FC

rep > 80 bpm), constatando que pacientes com maior FCrep tinham maiores escores no domínio físico (16 vs. 10, $p = 0.02$) e QV total (36 vs. 20, $p = 0.003$), concordando com nosso estudo, no qual a reabilitação fez diminuir a FCrep para ambos do grupos abaixo de 80bpm(FUJITA et al., 2012), relação observada com melhores escores de QoL

Meyer e Laederach-Hofman (2003) afirmam que valores dos escores do MLHFQ entre 27,7 e 42,7 representam uma relação com a classe funcional proposta por NYHA I e II (MEYER; LAEDERACH-HOFMANN, 2003), concordando com os pacientes classe II e III de nosso. Em nossos achados a relação entre a QV e CF foi também significativa, sendo observadas relações positivas para quase todos os domínios com a capacidade funcional, principalmente para o GMI, o que não se confirmou com a nossa hipótese de que o exercício de alta intensidade traria melhores observações nesta relação. Algo também que vai ao encontro do estudo realizado por Gorkin et al. (1999), pois evidenciamos nos participantes moderadas correlações ($r=0,75$) entre o desempenho funcional e escala funcional. Tal evidência é sustentada por Santos et al (2009)., que encontraram em 101 pacientes classe I a III, não participantes de RCPM, que os piores escores do questionário de Minnesota estavam relacionados com pior desempenho no teste ergoespirométrico (SANTOS; PLEWKA; BROFMAN, 2009).

Como em nossos resultados, ocorreram melhorias tanto no $VO_{2\text{pico}}$ como na QoL em todos os seus aspectos, ficando evidente que todas os benefícios psicológicos associados no tratamento global. Estudo que realizou análise retrospectiva descritiva dos fatores demográficos e clínicos de pacientes que receberam exercício físico como preditores de melhora da QoL, sugerem ser os pacientes com piores capacidades físicas na linha de base o que mais obtém benefícios na QoL (FRANK et al., 2011). Melhoras no contexto emocional foram também evidentes em nossos resultados, e isto pode ter desencadeado devido ao fato da maior sensação de segurança e independência e da menor sensação de medo e tristeza (WIELENGA et al., 1998; MORGAN; MCGEE; SHELLEY, 2007; FLYNN et al., 2009; SACCOMANN; CINTRA; GALLANI, 2010). Situação encontrada em nossos achados, uma vez que os pacientes, quando reavaliados, apresentaram melhores escores de QoL em todos os domínios em ambos os questionários utilizados. Dados estes que estão em sintonia com estudos de revisão sistemática (TAI; MEININGER; FRAZIER, 2008; DAVIES et al., 2010) e *guidelines* (DICKSTEIN et al., 2008; CONRAADS; BECKERS, 2010), no qual demonstraram ser este tipo de tratamento, ou seja, a RCPM com ênfase no exercício físico um fator que proporciona redução da morbimortalidade e das taxas de internações e ganhos de CF e QoL.

Resultados semelhantes foram encontrados em pesquisa realizada por Kostis et al. (2011), que ao avaliarem pacientes com IC, constataram que aqueles submetidos a um programa de 12 semanas de exercício físico apresentavam uma relação positiva entre melhora na tolerância ao exercício no teste de esteira e desempenho no teste de 6 minutos ($80.1 \pm 17,8m$) com mudanças positivas de humor, melhora na escala de ansiedade de Hamilton (diminuiu $5,2 \pm 5,4$, $p < 0,05$) e diminuição de depressão (diminuiu $6,6 \pm 10,1$, $p < 0,05$) (KOSTIS et al., 1994). De acordo com estudo verificando o estado de humor e o bem estar psicológico de pacientes com IC, estes estão relacionados ao melhor prognóstico (FRASURE-SMITH; PRINCE, 1985), uma vez que pacientes com IC apresentam alta prevalência de depressão, ansiedade, e distúrbios psicológicos e esta pode ser um fator valor independente na mortalidade e hospitalização IC (LESMAN-LEEGTE et al., 2009).

Podemos explicar o ganho na QoL total pelo aumento no tempo de momentos ativos dos pacientes (BOCALINI; DOS SANTOS; SERRA, 2008). A literatura relata que o fato de que pacientes que realizavam atividades com maior intensidade e por períodos mais longos foram os que obtiveram maiores ganhos na QoL.

Em resumo, frente ao exposto na literatura e ao encontrado no presente estudo, pacientes com IC, em qualquer estágio, devem procurar um programa de reabilitação para serem beneficiados com a proposta, uma vez que o tratamento convencional, mesmo tendo seus benefícios consolidados com auxílio do exercício físico deixa os pacientes aquém da meta ideal em termos de QoL.

5.3 Função Cardíaca e Endotelial

Em nosso estudo as mudanças da FEVE não confirmam os desfechos apresentados por Wisloff et al. (2007), que documentou significativo aumento da FEVE com exercício intenso. Os nossos resultados mostraram mudanças não significativas. Porém, foi constatada a melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo, demonstrando uma melhora no relaxamento do VE. Os mesmos achados foram encontrados em estudo prospectivo, em que 44 pacientes com IC com FEVE preservada, realizaram treinamento e foi observado melhora na capacidade de exercício, que segundo os autores estaria associado com o remodelamento atrial reverso e melhora da função ventricular esquerda diastólica (EDELDMANN et al., 2011). O comprometimento do relaxamento e enchimento diastólico do ventrículo esquerdo é a marca fisiopatológica da IC com FE preservada (ZILE; BAICU; GAASCH, 2004). A mesma

pesquisa ainda conseguiu verificar que o aumento da capacidade funcional, que foi verificada em aumento de 38% da E/E' (EDELMAAN et al., 2011). Estes resultados podem ser explicados pelo *turnover* de colágeno diminuído, algo associado com diminuição da rigidez ventricular nos pacientes. O estudo de Edelman (2011) relacionou-o com uma redução significativa dos níveis de procolágenos Tipo I no plasma, destacando que, embora tal efeito tenha sido observado em um único parâmetro do volume de colágeno complexo, pode ser contraditório, mas pode parcialmente suportar a explicação da melhora da função diastólica (EDELMAAN et al., 2011).

Quanto à função endotelial, foi observado em nossos resultados aumento do fluxo mediado, o que vai ao encontro dos resultados encontrados em outras pesquisas que estabelecem ser o treinamento uma das formas de tratamento mais significativas para melhora da vasodilatação endotélio-dependente em pacientes com doença arterial coronariana (HAMBRECHT et al., 2004). Wisloff et al (2007) explica que as espécies reativas de oxigênio e a quantidade de LDL oxidada são conhecidas por influenciar diretamente a bio-disponibilidade de NO, contribuindo com a função endotelial. Outra possível vertente de explicação do efeito do exercício sobre a função endotelial se dá pelo superóxido (O₂) com a diminuir a função da sintase de NO endotelial que reduz a semivida do NO, aumentando a produção de peroxinitrito de NO e O₂, enquanto que, no estado basal o O₂ é estimulado pelo superóxido dismutase (HAMBRECHT et al., 2003), isto pode estar associado a liberação de células progenitoras endoteliais.

Quando Wisloff et al. (2007) verificaram em seu estudo que a melhora da função endotelial foi mais expressiva nos pacientes submetidos à alta intensidade, provavelmente devido ao maior aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), o que também pode explicar os resultados encontrados no presente estudo.

Desta forma parece razoável especular que maior tensão de cisalhamento durante as sessões de exercício para os grupos, em especial para o GAI, desencadeia maior resposta em nível celular e molecular (LINKE et al., 2005). Apesar da diminuição dos níveis de espécies reativas de oxigênio e da maior função NO endotelial mediada, não houve qualquer alteração dos níveis de endotelina-1 e *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) no sangue, o que indica que a tolerância ao treinamento atua por meio de outras vias (WISLOFF; ELLINGSEN; KEMI, 2009).

5.4 Capacidade Funcional

O programa de exercício demonstrou ganho de capacidade funcional independente da intensidade de exercício. O aumento da distância percorrida 6MWT foi superior a 20%, algo extremamente significativo não somente em termos estatísticos, mas nas atividades de vida diária desses pacientes (BIGOT, 2012). Belardinelli et al. (1999) utilizando o MLWHFQ, e Gianuzzi et al. (2003), o instrumento *Likert* modificado, demonstraram melhora da QV em portadores de IC associada à capacidade de exercitar-se. Entretanto, estudos demonstraram melhora da QV sem necessariamente haver aumento na tolerância ao exercício (WIELENGA et al., 1998; OKA et al., 2000), ou mesmo uma fraca associação entre estas duas variáveis (KETEYIAN et al., 1999; QUITTAN et al., 1999; KOUKOUVOU et al., 2004). Estes achados, concordantes com nosso estudo, sugerem que outros fatores, que não fisiológicos, estão envolvidos na melhora da QV destes pacientes.

Meta análise que avaliou os efeitos do exercício isolado na QV em pacientes com IC (VAN TOL et al., 2006), sendo incluídos nove estudos que utilizaram MLWHFQ totalizando 463 pacientes mostraram que o treinamento com exercício resultou uma melhora significativa no escore do questionário, de 9.7 pontos (28%), considerada uma diferença clínica significativa (PINA et al., 2003). Interessantemente, apenas um estudo avaliado demonstrou uma correlação positiva entre a mudança na QV e capacidade de exercitar-se, como ocorreu nosso estudo. Foram encontradas relações positivas entre a QV e CF. Resultados estes que vão ao encontro do estudo realizado por Gorkin et al. (1993), pois evidenciamos nos participantes moderada correlação ($r=0,75$) entre o desempenho funcional e escala funcional. Tal evidência é sustentada em outro estudo que encontrou em 101 pacientes da classe I a III, não participantes de RCPM, que os piores escores do questionário de Minnesota estavam relacionados com pior desempenho no teste ergoespirométrico (SANTOS; PLEWKA; BROFMAN, 2009).

Achados discrepantes torna plausível reconhecer que o condicionamento físico não é o único determinante na melhora da QV e percepção de saúde destes pacientes. Nossos dados também concordam com a pesquisa realizada em pacientes com IC, que constatou depois de um programa de 12 semanas de exercício físico uma relação positiva entre melhora na tolerância ao exercício no teste de esteira e desempenho no teste de 6 minutos ($80.1 \pm 17,8m$) com mudanças positivas de humor, melhora na escala de ansiedade de Hamilton e diminuição de depressão (KOSTIS et al., 1994). O estado de humor e o bem estar psicológico têm sido

relacionados ao melhor prognóstico, obviamente ao ganho de QoL (FRASURE-SMITH; PRINCE, 1985).

Uma das possíveis explicações desta melhora reside no fato do exercício realizar contrações musculares em indivíduos que notoriamente estariam acamados ou não estimulados a realizarem exercício. Este fato estimula atividade muscular e bomba venosa dos membros inferiores, aumentando o retorno venoso, do volume sistólico e débito cardíaco através do mecanismo de Frank-Starling (ARENA et al., 2012). Não somente o exercício convencional proporciona benefícios, mas estudos realizados com estimulação elétrica também aumentaram a força e a resistência muscular, induzindo hipertrofia e alterações histoquímicas nos músculos, aumentando a densidade capilar, mitocondrial as concentrações e os níveis de enzimas oxidativas, associadas com a transformação da fibra muscular (TAI; MEININGER; FRAZIER, 2008). Estes efeitos são desencadeados pelas alterações que aumentam a atividade aeróbia metabólica, fato que impede a atrofia muscular, e concomitantemente o aumenta a resistência à fadiga, o que repercute na capacidade física e nas habilidades dos pacientes em realizar as atividades diárias (BIGOT, 2012).

O $VO_{2\text{pico}}$ aumentou significativamente nos grupos, em ambos os limiares ventilatórios, sendo mais significativamente no grupo de alta intensidade. Este fator é dependente da atividade cardiorrespiratória, dependente do volume de ejeção, associado com as habilidades dos músculos esqueléticos para consumir O_2 , e também da parte muitas vezes verificada subjetivamente que seria a biomecânica do movimento de caminhada que melhora consistentemente (WISLOFF; ELLINGSEN; KEMI, 2009; PINA, 2010; PIEPOLI et al., 2011).

Além de prever a capacidade de exercitar-se, Szlachcic et al. (1985) foram os primeiros a demonstrar a associação do VO_2 com o prognóstico na IC, sendo a sobrevivência para indivíduos com $VO_2 > 10 \text{ mL/kg/min}$ foi de 80%, comparada a apenas 20% naqueles com VO_2 abaixo desses valores. (SZLACHCIC et al., 1985). Estudo semelhante foi realizado por Mancini et al. (2007), no qual demonstraram que para um mesmo grau de redução da FEVE para pacientes com pico de $VO_2 < 14 \text{ mL/kg/min}$, maiores foram as chances de mortalidade em um ano (30% a 50%) comparado com aqueles com capacidade de ejeção preservada, cuja mortalidade foi $< 10\%$ (MANCINI; LEJEMTEL, 2007). Os mesmos autores anos anteriores haviam publicado que o VO_2 poderia também ser útil na indicação de transplante cardíaco, sendo os valores menores que 14 mL/kg/min indicativos de uma provável transplante, sendo que valores menores que 10 mL/kg/min , seriam indicativos definitivos de transplante (MANCINI et al., 1991).

O principal achado do estudo de Freyssin et al. (2012) foi de que um programa de treinamento inspiratório de curta duração realizada em alta intensidade, induziu melhoras significativa na capacidade funcional de pacientes com IC. Em nosso estudo ocorreu aumento significativo VO_2 pico, duração do teste de exercício, tempo em VT1 e VO_2 at VT1, indicando uma melhoria da tolerância ao exercício. O VT1 reflete o grau de descondicionamento e o aumento do tempo e da VT1 VO_2 sugere um atraso intervenção das vias anaeróbias para produção de energia (FREYSSIN et al., 2012). Com efeito, o pico de VO_2 e O_2 VT1 melhoraram 27 e 22%, respectivamente, o que é semelhante aos estudos anteriores em pacientes com doença da artéria coronária (de 17 a 46% para o aumento do pico de 23% VO_2 a 42%, para o aumento da VO_2 VT1).

5.5 Sistema Inflamatório

5.5.1 Efeito do exercício físico no fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na IC

Em nossos resultados foi observado que em nível crônico o exercício proporcionou para ambos os grupos diminuição do TNF- α na pacientes com IC. Estas respostas foram relevantes, pois tem sido verificado que independente da etiologia, portadores de IC sofrem a ação de mediadores inflamatórios de forma pronunciada que contribuem para o agravamento da síndrome (PAULUS, 1999; FELDMAN et al., 2000; ADAMOPOULOS; PARISSIS; KREMASTINOS, 2001; MANN, 2002; HIGUCHI et al., 2004; AUKRUST et al., 2005; YNDESTAD et al., 2006; BANERJEE et al., 2009; VISTNES et al., 2010). O TNF- α sinalizado por meio do receptor TNFR1 resulta em efeitos deletérios e citotóxicos (necrose ou apoptose), enquanto que o TNFR2 sinaliza efeito de proteção (HIGUCHI et al., 2004).

Níveis elevados deste mediador pró-inflamatório são classicamente associados à gravidade da IC (LOMMI et al., 1997) e até mesmo a mortalidade (DESWAL et al., 2001), sendo a hipóxia um dos estímulos para o aumento desses níveis (JURCA et al., 2004) ao fato que se correlaciona inversamente com o fluxo sanguíneo tanto a nível periférico e supostamente local devido a ação que o TNF- α tem sobre a vasodilatação dependente do endotélio. Comin et al. (1999) demonstraram em experimentos *in vitro* que o TNF- α é capaz de inibir a ação da enzima óxido nítrico na síntese endotelial que promove a liberação de NO (ANKER et al., 1998) (COMINI et al., 1999).

Habib et al. (1996) anteriormente já tinha demonstrado em corações de modelos animais que em paralelo a inibição do eNOS, o TNF- α também estimula a iNOS, causando quantidade excessiva no miocárdio, fato que exerce no coração um efeito inotrópico negativo, comprometendo a função contrátil (HABIB et al., 1996; FRIEDMAN et al., 1999). Em modelos animais, elevados níveis de TNF- α na massa cardíaca causam apoptose celular e redução expressiva da função contrátil (KUBOTA et al., 1997), sendo até papel prognóstico para esta síndrome (DESWAL et al., 2001). Já estudos com humanos Hambrecht (1999) avaliando a musculatura periférica de paciente com IC e verificou ser a baixa capacidade funcional desse devido a baixa quantidade de fosfocreatina, sendo esta uma molécula que é resintetizada pela creatina quinase mitocondrial que na IC está baixa devido aos altos níveis de TNF- α e altos níveis de iNOS (HAMBRECHT et al., 1999).

Estudos observaram que o exercício físico está associado à diminuição das concentrações cardíacas do TNF- α , hipotetizando o papel anti-inflamatório em pacientes com ICC (HAMBRECHT et al., 2000a; ADAMOPOULOS et al., 2002; CONRAADS et al., 2002; LARSEN et al., 2002; GIELEN et al., 2003; LEMAITRE et al., 2004; SMART et al., 2011), situação semelhante aos achados do presente estudo, que independente da intensidade de exercício, as concentrações de TNF- α diminuíram significativamente. Além disso, há relatos de diminuição na ordem de 37%, na concentração deste marcador na musculatura periférica em portadores de IC quando submetidos a exercícios regulares (GIELEN et al., 2003; LEMAITRE et al., 2004). Adamopoulos et al. (2002) destacam que a redução local na expressão de citocinas decorrente do exercício físico se relaciona com ação anti-catabólica e com melhora da função endotelial, que também foi resultante benéfica em nossos estudos, e que pode estar associado à restauração da concentração tecidual de espécies reativas de oxigênio (LINKE et al., 2005). Por meio deste efeito, Tai et al. em revisão sistemática sumarizam que o receptor da acetilcolina estimula a produção de NO, tendo sido demonstrado em cinco estudos que o exercício preserva a função endotelial na IC, algo associado à diminuição de marcadores inflamatórios (CALLAERTS-VEGH et al., 1998; HAMBRECHT et al., 1998; HAMBRECHT et al., 2000b; LINKE et al., 2001; SABELIS et al., 2004; TAI; MEININGER; FRAZIER, 2008).

Não somente o exercício aeróbico, mas também a combinação entre exercício resistido e aeróbico na IC demonstrou redução dos níveis circulantes dos receptores I e II do TNF- α em pacientes com etiologia isquêmica, comparação com pacientes com cardiomiopatia dilatada hipertrófica (CONRAADS et al., 2002). Adamopoulos et al. (2002) explicam que com o exercício físico há desativação da cascata do sistema do TNF- α (ADAMOPOULOS et al.,

2002), sendo que para Spangenburg et al. (2006) a supressão do TNF- α é modulada pelo sistema transcricional do NF- κ B associado à expressão da IL-10 (SPANGENBURG et al., 2006).

No entanto, outros estudos (ADAMOPOULOS et al., 2002; SMART et al., 2011) também demonstraram que com o destreino os níveis de TNF- α retornam aos encontrados ao início da intervenção, juntamente com a quantidade de seus receptores I e II, ou também fazem com que estes níveis aumentem 1,3 vezes em relação ao período inicial do treinamento, o que está associado com o agravamento da doença (BJORNSTAD et al., 2008).

5.5.2 Efeito do exercício físico na interleucina 1 (IL-1) em pacientes com IC

Nossos resultados não demonstram alterações crônicas e agudas da IL-1. Por se tratar de uma citocina que exerce papel autócrino e parácrino no processo inflamatório por meio da ativação do receptor IL-1 RI/ Myd88, mediado pelo NF- κ B para transmigração e infiltração das sub-frações dos leucócitos (neutrófilos) para tecidos lesados (DINARELLO, 2009). O acúmulo desses marcadores pode conduzir a danos teciduais, a exemplo da fibrose da musculatura cardíaca recorrente na ICC (BLYSZCZUK et al., 2009; KANIA; BLYSZCZUK; ERIKSSON, 2009) e provocar diminuição em até 27% da FEVE e aumento das taxas de batimentos em até 25% (VAN TASSELL et al., 2012). O mecanismo pro-inflamatório da IL-1 está envolvido na ação direta do desacoplamento do receptor beta e síntese das prostaglandinas (ADAMOPOULOS; PARISSIS; KREMASTINOS, 2001). Neste contexto os estudos sinalizaram que o exercício físico promoveu diminuição nas concentrações da IL-1 β em cerca de 48% em pacientes com IC (GIELEN et al., 2003; LEMAITRE et al., 2004), embora isto não tenha acontecido nos nossos resultados, mas possivelmente uma tendência de queda deste marcador para o GAI pode ter ocorrido.

5.5.3 Efeito do exercício físico na interleucina 6 (IL-6) em pacientes com IC

A IL-6 se destaca por regular a sobrevivência, crescimento e diferenciação em vários tipos de células (KAMIMURA; ISHIHARA; HIRANO, 2003). A função deste marcador é de cardioproteção, mas Banerjee et al. (BANERJEE et al., 2009) sugerem que níveis baixos de IL-6 causam acúmulo intersticial de colágeno e dilatação do miocárdio, com concomitante diminuição em outras populações de células cardíacas. Entretanto, níveis plasmáticos

elevados da IL-6 em órgãos também estão associados à gravidade e pior prognóstico da IC, sendo este marcador considerado pró-inflamatório (AUKRUST et al., 2004).

Niebauer (2008) conseguiu demonstrar associação da IL-6 com hipertrófica ventricular por meio de estímulos a receptores específicos encontrado nos miócitos (NIEBAUER, 2008), o que corrobora com Hunter et al. (1999) que contextualiza ser a IL-6 uma das vias de desenvolvimento da hipertrofia cardíaca, por meio do estímulo do receptor gp130 (HUNTER; CHIEN, 1999), contudo Negoro et al. (2001) informam que a cascata da IL-6 via gp130, pode ter ação também protetora cardiovascular para manter a homeostasia das células cardíacas com a diminuição da apoptose e prevenção da hipertrofia nos estágios iniciais da doença (NEGORO et al., 2001).

Tem sido especulado que durante sessão de exercício, conforme intensidade e tempo da mesma, os níveis de IL-6 circulantes aumentam exponencialmente em até 100 vezes, mas declinam no período pós-exercício (PEDERSEN et al., 2001; PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Tal hipótese foi confirmada em nossos resultados em que verificamos maiores quedas desta citocina, principalmente para o pacientes que se exercitaram com maiores intensidades. Neste contexto, Jonsdottir et al. (2000) afirmam que a contração muscular causada pelo exercício ativa a transcrição do gene da IL-6 (RNA) (JONSDOTTIR et al., 2000) e por conseguinte exerce efeitos inibidores sobre a produção do TNF- α e IL-1 (STEENBERG, 2003). No entanto, quando submetidos a programa de exercícios, as concentrações plasmáticas e musculares de IL-6 diminuíram 42% em pacientes com IC que realizaram exercícios regulares de moderada intensidade (GIELEN et al., 2003; LEMAITRE et al., 2004). Em concordância, Adamopoulos et al. (2002) observaram diminuição significativa da concentração de IL-6 de 8,3pg/ml para 5,9pg/ml, atribuído a desativação receptores (sIL-6R) após intervenção com protocolo de exercícios de moderada intensidade. Ademais, o exercício físico promove reversão do processo catabólico que se instala na síndrome contribuindo para atenuação do processo inflamatório, sendo que Larsen et al. (2002) evidenciaram modesta correlação entre a atrofia muscular e níveis elevados de IL-6 de pacientes com IC.

Petersen e Pedersen (2005) ainda sugerem que o exercício físico exerce efeito anti-inflamatório mediante a produção e liberação da IL-6 por células musculares, por meio do aumento dos níveis do mRNA IL-6 (PETERSEN; PEDERSEN, 2005), e queda da ativação transcricional do NF-kB que parece mediar a diminuição da IL-6 (SPANGENBURG et al., 2006), sendo que resultados semelhantes a estes foram observados em outros estudos (ADAMOPOULOS et al., 2002; GIELEN et al., 2003).

5.5.4 Efeito do exercício físico na interleucina 10 (IL-10) em pacientes com IC

A IL-10 não sofreu mudanças significativas com o treinamento, sendo observado somente no GAI um aumento na última sessão de exercício deste marcador, representando seu aspecto anti-inflamatório do exercício e esta mesma situação não foi significativa para o GMI. Este aumento da IL-10 pode ter ocorrido pela modulação desse processo por meio da supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias como a TNF- α , IL-1, atuando como mediador anti-inflamatório, por meio da modulação do NF- κ B, em pacientes com IC (BOLGER et al., 2002).

Assim, as intervenções que promovem modificações benéficas do sistema inflamatório ainda são desafiantes, sendo que uma quantidade cada vez maior de informações tem fornecido um corpo continuamente crescente de conhecimento sobre estas evidências, reforçando a relevância do exercício para pacientes com IC (MANN, 2002; PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Os resultados dos estudos sugerem que as favoráveis respostas imunológicas ao exercício, podem diminuir a piora fisiopatológica da IC (ADAMOPOULOS et al., 2001; LARSEN et al., 2001; ADAMOPOULOS et al., 2002; GIELEN et al., 2003; CONRAADS et al., 2004; LINKE et al., 2005; KARAVIDAS et al., 2006; LARSEN et al., 2008; PULLEN et al., 2010). Entretanto ainda existem lacunas sobre os efeitos do exercício sobre o perfil inflamatório, uma vez que a maioria dos estudos utilizou amostra relativamente pequena e distinta diversidade de protocolos de exercício. Entretanto os tipos, intensidade, duração e frequência de exercício físico destacados nesta revisão demonstram os possíveis efeitos benéficos para estes pacientes.

5.5.5 Efeito do exercício físico na proteína solúveis CD40L na IC

A proteína CD40L é uma proteína que possui uma forma solúvel, sCD40L, sendo considerada da família do TNF. Estima-se que 95% do sCD40L sejam derivados das plaquetas (AUKRUST; DAMAS; SOLUM, 2004). Esta recebeu destaque nas pesquisas com doenças cardiovasculares, apontada como marcador de atividade trombótica e inflamatória e como fator de desestabilização de placas de gordura por induzir a produção de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento (ANTONIADES et al., 2009).

Nossos resultados sugerem um efeito potente na diminuição por meio do exercício físico, independente da intensidade do treinamento físico em plaquetas mediada por

inflamação em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Esta mesma resposta foi observada no estudo em que pacientes com IC foram submetido a um programa de exercícios e com este foi verificada diminuição acentuada na sCD40L durante o treino, associada de uma diminuição correspondente nos níveis de P-selectina níveis (BJORNSTAD et al., 2008), sendo que os mesmos autores ainda sugerem que a ativação das plaquetas diminuiu durante o período de treinamento durante a sua formação nesses pacientes com IC. Hammett et al. (2006) entretanto não relataram efeito do treinamento físico em sCD40L, mas o efeito do exercício físico na inflamação, no entanto, não pode necessariamente ser semelhante em indivíduos saudáveis quando comparado com pacientes com IC crônica, caracterizada por níveis elevados de vários mediadores inflamatórios, incluindo sCD40L (HAMMETT et al., 2006), na linha de base assim com depois do evento coronariano, com possível etiologia isquêmica, estando este associado com a gravidade da doença, a exemplo da classe funcional NYHA e diminuição da fração de ejeção (UELAND et al., 2005).

Não obstante, Bjornstad et al. (2008) descrevem que além de uma diminuição nos parâmetros de plaquetas mediada por inflamação (sCD40), isto pode estar associado a diminuição significativa no número total de leucócitos no período de formação, o que ainda infere o potencial de treinamento físico de atenuar a inflamação sistêmica na IC. Ademais destacamos que sendo o nosso estudo um tratamento com diferentes intensidades, em especial a de alta para pacientes com IC, não foi encontrado nenhum estudo que verifique os efeitos dessa para a mesma classe de pacientes (BJORNSTAD et al., 2008).

Neste contexto os mecanismos para a diminuição dos parâmetros das plaquetas mediadas por inflamação durante a prática de exercício ainda não estão totalmente esclarecidos, mas podem envolver uma diminuição de hipoxia induzida por exercício, bem como um aumento nos mecanismos de defesa antioxidantes resultantes do estresse oxidativo (SMITH et al., 2000). Além disso, com base na capacidade de sCD40L de promover a formação de trombos, inflamação, e matriz degradante, a diminuição acentuada na formação sCD40L durante o exercício pode potencialmente contribuir para uma efeito benéfico sobre o desempenho do exercício em pacientes com IC. Estudo ainda de conseguiu encontrar correlação entre a queda no sCD40L e o aumento da velocidade sistólica anular (BJORNSTAD et al., 2008), sendo que isto é reflexo alguma melhora na função sistólica. Desta forma o papel das plaquetas mediada pela inflamação e sCD40L em particular, nos potenciais efeitos anti-inflamatórios de formação na IC terão que ser mais investigados (HAMBRECHT et al., 2000b).

5.6 Exercício e resposta da HSP70

Trabalhos envolvendo a análise da expressão de HSP70 em situação de exercício têm foco na análise do músculo esquelético ou cardíaco em modelos animais submetidos a uma sessão de exercício até a exaustão (SALO; DONOVAN; DAVIES, 1991; LOCKE; NOBLE, 1995; LOCKE et al., 1995; MELLING et al., 2007; NOBLE; SHEN, 2012). Tendo em vista a existência de isoformas de HSP70, é possível observar no músculo esquelético a diferença temporal na resposta do mRNA de HSP70, sendo uma resposta imediata ao esforço físico (mRNA de HSP72) com pico na expressão entre 30 e 60 minutos após a sessão de exercício) e uma resposta mais tardia e prolongada, que permanece em níveis elevados por até 6 h após o exercício (mRNA de HSP73) (SALO; DONOVAN; DAVIES, 1991). Nossos resultados também demonstram que a expressão de HSP70, no final do programa de exercício, aumentou significativamente em nível intracelular para o GAI, ou seja, a intensidade do exercício serviu como forma de ativação da expressão deste marcador.

Semelhantes respostas podem ser observada em trabalhos com humanos (YAMADA et al., 2008; SELKIRK et al., 2009; VISSING et al., 2009), sendo que o aumento da expressão de mRNA de HSP70 já ocorre no músculo antes mesmo do ponto de exaustão, e este aumento aparentemente está associado a utilização do glicogênio muscular e ao aumento da temperatura muscular (FEBBRAIO; KOUKOULAS, 2000). Esta resposta aguda ao exercício pode ainda ser observada em animais sacrificados 24h após o exercício, em que o conteúdo tecidual de HSP70 tende a ser maior conforme a intensidade de exercício realizada no dia anterior (MELLING et al., 2007).

Portanto, os nossos resultados sugerem que o exercício físico por si, aumenta a expressão desse marcador a nível agudo e crônico no metabolismo de células mononucleares circulantes, visto que esse efeito foi mais expressivo quando o exercício foi de alta intensidade quando comparado com o de moderada. Estes dados corroboram com evidências de que o exercício é capaz de induzir a expressão de HSP70 mesmo sem aumento de temperatura corporal por promover modificações nas concentrações intracelulares de ATP, ADP e AMP, no consumo das reservas de carboidratos, devido a hipóxia ou isquemia tecidual ou por reduzir o pH celular (NOBLE; MILNE; MELLING, 2008). No músculo esquelético estes resultados são interessantes, mas a literatura destaca um contrassenso, ao qual esta expressão pode ser independente (SKIDMORE et al., 1995) ou dependente da temperatura (KATO et al., 2008), como verificado nos resultados intra e extracelular.

Os protocolos de choque térmico descritos na literatura têm grande variabilidade na relação entre o tempo de exposição (de 15 a 120 minutos) e temperatura (38 a 45°C), sendo que quanto maior a temperatura, menor é tempo de exposição. Após o exercício físico, os mononucleares de humanos foram submetidos ao choque térmico a 42°C em banho-maria por duas horas, e esta temperatura foi utilizada por representar um limite fisiológico aceitável e praticado em outros estudos animais anestesiados (CHUNG et al., 2008). A escolha do protocolo de choque térmico por duas horas (42°C) deve-se a observação da indução de HSP70 em outros tipos celulares (AMICI et al., 1992). Neste estudo, as células extraídas dos sujeitos que realizaram exercício físico em diferentes intensidades apresentaram pico aumento no conteúdo celular de HSP70 após o choque-térmico na situação do exercício e na situação do treinamento. Nesta condição, depois de 36 sessões de exercício, no pós treino do GAI o aumento do conteúdo intracelular foi significativo.

Na tentativa de comparar o efeito do exercício com o choque térmico sobre o conteúdo celular de HSP70 em mononucleares periféricos, um estudo realizado com humanos não foi capaz de identificar diferença entre os estímulos utilizando a temperatura central de 39°C por 90 minutos, nem mesmo foi possível verificar aumento de HSP70 nessas células (LOVELL et al., 2008), o que sugere que a temperatura de 42°C utilizada neste estudo seja adequada para verificar a indução de HSP70 (HUNTER-LAVIN et al., 2004). Tendo em vista que o próprio exercício físico, no grupo de maior intensidade foi capaz de induzir a síntese de HSP70 nas células mantidas a 37°C, o tratamento com choque-térmico pode ser visto como um segundo desafio imposto a estas células, subsequente ao desafio do exercício de alta intensidade.

Em estudo realizado por Heck et al. (2011) é destacado que se houvesse diversos momentos de medida em diferentes tempos depois do exercício e ocorresse antecipação do pico de conteúdo intracelular em resposta ao choque térmico no período proposto de duas horas, este dado pode representar uma maior demanda por citoproteção, ou ainda o nível de desafio celular pode ter excedido um limiar de resposta ao estresse, limitando a resposta de síntese de HSP70 pela incapacidade de manter ativo o principal sensor para síntese de HSP70 o HSF1 (BATULAN et al., 2003), que em vias de exercício poderia ser considerado os de longa duração. Aspecto importante destacado na literatura é o fato de altas intensidades de exercício promovem mudanças metabólicas em linfócitos de linfonodos mesentéricos em cultura modificando o consumo de glicose e glutamato, mas principalmente por influenciar no metabolismo da glutamina, essencial para a proliferação de linfócitos e auxiliar na indução de HSP70 (ZIEGLER et al., 2005) e esta resposta pode ser observada em nossos resultados.

Mantidas em meios de cultura, todas as células foram capazes de exportar HSP70 para o meio de cultura, considerado extracelular, de forma gradual e crescente para o GAI e constante para o GMI, quando verificado os momentos de avaliação. Mononucleares humanos mantidos em cultura a 37°C por 5 horas exportam cerca de 10 ng/ mL/10⁶células, passando a exportar 5 vezes mais quando submetidas ao choque térmico de 43°C por 1 hora (LANCASTER; FEBBRAIO, 2005b; a; STARKIE et al., 2005). Os valores de exportação de HSP70 entre diferentes estudos é uma um parâmetro de difícil comparação, pelo fato dos protocolos de choque térmico serem muitos distintos, além dos diferentes tipos celulares utilizados. De maneira geral, células de cultura permanente ou de linhagens tumorais secretam quantidades maiores de HSP70 que células de culturas primárias (IRELAND et al., 2007).

A quantidade de eHSP70 também pode mudar conforme a temperatura, não sendo diretamente proporcional à mesma, como por exemplo, em células Jurkat (originárias de linfoma T humano), a temperatura ótima para estimular a exportação de HSP70 é de 39°C, diminuindo a quantidade de eHSP70 com temperaturas maiores ou menores do que esta no tratamento de choque térmico por duas horas (IRELAND et al., 2007).

Tendo em vista que em resposta ao choque térmico o GAI apresentou maiores concentrações de eHSP70, mas sem aumentar na mesma proporção o conteúdo intracelular de HSP70 nos mesmos níveis, este conjunto de dados sugerem que a exportação de HSP70 possa realmente ter um limiar de intensidade de exercício. Embora a concentração de eHSP70 possa ser dependente da temperatura do ambiente durante o esforço físico, neste trabalho fica evidente que o grupo de maior intensidade foi capaz de elevar o nível de exportação basal (à 37°C) de HSP70 por mononucleares em cultura e também diante do desafio de choque térmico.

Sugerem que a via de exportação de HSP70 pelas células imunológicas seja por deste trabalho tenha sido realizada por exossomos, conforme demonstrada alguns estudos, mas que ainda discutem a utilização de balsas lipídicas para exportação de HSP70 (HUNTER-LAVIN et al., 2004; ASEA, 2007; MAMBULA et al., 2007; MULTHOFF, 2007; VEGA et al., 2008).

Por fim, a razão do conteúdo extra e intracelular de HSP70 se mostrou com características anti-inflamatórias, devido ao fato do conteúdo intra ter ficado maior do que o extra, não implicando em morte celular, responsabilidade esta da HSP70, algo que pode estar associado a melhora do prognóstico do paciente com IC. Estudos com essa característica não foram encontrados na literatura, mas a este tipo de análise permitiu descrever que o aumento de eHSP70 quando se sobrepõe ao aumento de HSP70 em resposta ao choque térmico e na

situação do exercício pode indicar a exportação de HSP70 como uma resposta imediata a um desafio celular, enquanto a síntese de HSP70 representa uma resposta mais tardia. Yang et al., (2007) descrevem que esta relação eHSP70/HSP70 pode ser um modelo para identificação da propensão do indivíduo a desenvolver processos inflamatórios, quando utilizado o conteúdo celular de HSP70 em linfócitos e em nível plasmático de eHSP70 como parâmetros. Sendo que quando houver um equilíbrio na razão eHSP70/HSP70, isto está relacionada com a manutenção no controle da ativação do NF- κ B em linfócitos, tanto em condições patológicas quanto na realização de exercício físico, sendo o aumento exagerado desta razão eHSP70/HSP70 um sinal de alerta imunológico aos demais sistemas durante o próprio exercício (HECK; SCHOLER; DE BITTENCOURT, 2011). Neste contexto, manter este equilíbrio passa a se tornar um desafio extremo para um organismo que realizou exercício diferentes intensidades e posteriormente se encontra diante de um desafio (choque térmico). Sendo assim, a razão eHSP70/HSP70 pode constituir-se numa importante ferramenta na situação de exercício como em outras situações de desafio ao organismo.

5.8 Limitações do Estudo

A principal limitação do presente estudo diz respeito à vulnerabilidade que a doença causa aos pacientes com IC. Outro aspecto a ser destacado se refere à adesão dos pacientes ao programa de reabilitação devido a alguns fatores como: distância da residência ao local de treinamento; dificuldade de deslocamento e tempo de duração da intervenção.

Outra limitação observada no presente estudo se refere à habilidade do indivíduo em fornecer informações exatas e precisas quando questionados, o que pode ter contribuído para algumas divergências encontradas nos resultados da presente pesquisa.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o programa de exercício físico de alta intensidade em comparação com o de moderada intensidade proporcionou:

1. Aumento do perfil anti-inflamatório;
2. Aumento no perfil citoprotetor pela HSP70;
3. Aumento da capacidade cardiorrespiratória;
4. Melhora da função diastólica.

E independente da intensidade do exercício foi observado aumento da distância percorrida no 6MWT, melhora da função endotelial e da QoL.

De forma aguda para ambos os grupos o exercício proporcionou:

1. Aumento das citocinas pró e anti-inflamatórias;
2. Manutenção do conteúdo intracelular e extracelular da proteína citoprotetora HSP70;

REFERÊNCIAS

ADAMOPOULOS, S.; PARISSIS, J.; KROUPIS, C.; GEORGIADIS, M.; KARATZAS, D.; KARAVOLIAS, G., et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. **Eur Heart J**, v. 22, n. 9, p. 791-797, 2001.

ADAMOPOULOS, S.; PARISSIS, J. T.; KREMASTINOS, D. T. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. **Eur J Heart Fail**, v. 3, n. 5, p. 517-526, 2001.

ADAMOPOULOS, S.; PARISSIS, J.; KARATZAS, D.; KROUPIS, C.; GEORGIADIS, M.; KARAVOLIAS, G., et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 39, n. 4, p. 653-663, 2002.

ADAMS, V.; JIANG, H.; YU, J.; MOBIUS-WINKLER, S.; FIEHN, E.; LINKE, A., et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. **J Am Coll Cardiol**, v. 33, n. 4, p. 959-965, 1999.

AMICI, C.; SISTONEN, L.; SANTORO, M. G.; MORIMOTO, R. I. Antiproliferative prostaglandins activate heat shock transcription factor. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 89, n. 14, p. 6227-6231, 1992.

ANDERSON, M. R. The systemic inflammatory response in heart failure. **Prog Pediatr Cardiol**, v. 11, n. 3, p. 219-230, 2000.

ANDRADE, J. P.; TAVARES, A.; BRANDÃO, A. A.; SANJULIANI, A. F.; NOGUEIRA, A. R.; MACHADO, C. A., et al. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 1 Suppl, p. 1-51, 2010.

ANKER, S. D.; CLARK, A. L.; KEMP, M.; SALSBURY, C.; TEIXEIRA, M. M.; HELLEWELL, P. G., et al. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. **J Am Coll Cardiol**, v. 30, n. 4, p. 997-1001, 1997.

ANKER, S. D.; VOLTERRANI, M.; EGERER, K. R.; FELTON, C. V.; KOX, W. J.; POOLE-WILSON, P. A., et al. Tumour necrosis factor alpha as a predictor of impaired peak leg blood flow in patients with chronic heart failure. **QJM**, v. 91, n. 3, p. 199-203, 1998.

ANKER, S. D.; RAUCHHAUS, M. Heart failure as a metabolic problem. **Eur J Heart Fail**, v. 1, n. 2, p. 127-131, 1999.

ANKER, S. D.; AL-NASSER, F. O. Chronic heart failure as a metabolic disorder. **Heart Fail Monit**, v. 1, n. 2, p. 42-49, 2000.

ANTONIADES, C.; BAKOGIANNIS, C.; TOUSOULIS, D.; ANTONOPOULOS, A. S.; STEFANADIS, C. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. **J Am Coll Cardiol**, v. 54, n. 8, p. 669-677, 2009.

ARENA, R.; MYERS, J.; FORMAN, D. E.; LAVIE, C. J.; GUAZZI, M. Should high-intensity-aerobic interval training become the clinical standard in heart failure? **Heart Fail Rev**, v., n., p., 2012.

AUKRUST, P.; YNDESTAD, A.; DAMAS, J. K.; GULLESTAD, L. Inflammation and chronic heart failure-potential therapeutic role of intravenous immunoglobulin. **Autoimmun Rev**, v. 3, n. 3, p. 221-227, 2004.

AUKRUST, P.; DAMAS, J. K.; SOLUM, N. O. Soluble CD40 ligand and platelets: self-perpetuating pathogenic loop in thrombosis and inflammation? **J Am Coll Cardiol**, v. 43, n. 12, p. 2326-2328, 2004.

AUKRUST, P.; GULLESTAD, L.; UELAND, T.; DAMAS, J. K.; YNDESTAD, A. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications. **Ann Med**, v. 37, n. 2, p. 74-85, 2005.

AUKRUST, P.; YNDESTAD, A.; UELAND, T.; DAMAS, J. K.; GULLESTAD, L. Anti-inflammatory trials in chronic heart failure. **Heart Fail Monit**, v. 5, n. 1, p. 2-9, 2006.

BACURAU, A. V.; JARDIM, M. A.; FERREIRA, J. C.; BECHARA, L. R.; BUENO, C. R., JR.; ALBA-LOUREIRO, T. C., et al. Sympathetic hyperactivity differentially affects skeletal muscle mass in developing heart failure: role of exercise training. **J Appl Physiol**, v. 106, n. 5, p. 1631-1640, 2009.

BANERJEE, I.; FUSELER, J. W.; INTWALA, A. R.; BAUDINO, T. A. IL-6 loss causes ventricular dysfunction, fibrosis, reduced capillary density, and dramatically alters the cell populations of the developing and adult heart. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 296, n. 5, p. H1694-1704, 2009.

BATISTA, M. L., JR.; LOPES, R. D.; SEELAENDER, M. C.; LOPES, A. C. Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 6, p. 643-651, 692-700, 2009.

BATULAN, Z.; SHINDER, G. A.; MINOTTI, S.; HE, B. P.; DOROUDCHI, M. M.; NALBANTOGLU, J., et al. High threshold for induction of the stress response in motor

neurons is associated with failure to activate HSF1. **J Neurosci**, v. 23, n. 13, p. 5789-5798, 2003.

BEALE, L.; SILBERBAUER, J.; GUY, L.; CARTER, H.; DOUST, J.; BRICKLEY, G. Limitations to high intensity exercise prescription in chronic heart failure patients. **Eur J Cardiovasc Nurs**, v. 10, n. 3, p. 167-173, 2011.

BELARDINELLI, R.; GEORGIU, D.; CIANCI, G.; BERMAN, N.; GINZTON, L.; PURCARO, A. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. **Circulation**, v. 91, n. 11, p. 2775-2784, 1995.

BELARDINELLI, R.; GEORGIU, D.; CIANCI, G.; PURCARO, A. 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, p. 61-70, 1996.

BELARDINELLI, R. Muscle oxygenation kinetics measured by near-infrared spectroscopy during recovery from exercise in chronic heart failure. **G Ital Cardiol**, v. 28, n. 8, p. 866-872, 1998.

BELARDINELLI, R.; GEORGIU, D.; CIANCI, G.; PURCARO, A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. **Circulation**, v. 99, n. 9, p. 1173-1182, 1999.

BELARDINELLI, R.; GEORGIU, D.; CIANCI, G.; PURCARO, A. Exercise training for patients with chronic heart failure reduced mortality and cardiac events and improved quality of life. **West J Med**, v. 172, n. 1, p. 28, 2000.

BELARDINELLI, R.; CAPESTRO, F.; MISIANI, A.; SCIPIONE, P.; GEORGIU, D. Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 13, n. 5, p. 818-825, 2006.

BELARDINELLI, R.; GEORGIU, D.; CIANCI, G.; PURCARO, A. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. **J Am Coll Cardiol**, v. 60, n. 16, p. 1521-1528, 2012.

BELLET, R. N.; ADAMS, L.; MORRIS, N. R. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness--a systematic review. **Physiotherapy**, v. 98, n. 4, p. 277-286, 2012.

BIGOT, M. [Global therapy management of chronic heart failure during cardiac rehabilitation]. **Ann Cardiol Angeiol (Paris)**, v. 61, n. 1, p. 37-41, 2012.

BITTNER, V.; WEINER, D. H.; YUSUF, S.; ROGERS, W. J.; MCINTYRE, K. M.; BANGDIWALA, S. I., et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. **JAMA**, v. 270, n. 14, p. 1702-1707, 1993.

BJARNASON-WEHRENS, B.; MCGEE, H.; ZWISLER, A. D.; PIEPOLI, M. F.; BENZER, W.; SCHMID, J. P., et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 17, n. 4, p. 410-418, 2010.

BJÖRNSTAD, H.; COHEN SOLAL, A.; DUBACH, P.; FIORETTI, P. M.; GIANNUZZI, P.; HAMBRECHT, R. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. **Eur Heart J**, v. 22, n. 2, p. 125-135, 2001.

BJORNSTAD, H. H.; BRUVIK, J.; BJORNSTAD, A. B.; HJELLESTAD, B. L.; DAMAS, J. K.; AUKRUST, P. Exercise training decreases plasma levels of soluble CD40 ligand and P-selectin in patients with chronic heart failure. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 15, n. 1, p. 43-48, 2008.

BLYSZCZUK, P.; KANIA, G.; DIETERLE, T.; MARTY, R. R.; VALAPERTI, A.; BERTHONNECHE, C., et al. Myeloid differentiation factor-88/interleukin-1 signaling controls cardiac fibrosis and heart failure progression in inflammatory dilated cardiomyopathy. **Circ Res**, v. 105, n. 9, p. 912-920, 2009.

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

BOCCHI, E. A.; BRAGA, F. G.; FERREIRA, S. M.; ROHDE, L. E.; OLIVEIRA, W. A.; ALMEIDA, D. R., et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 1 Suppl 1, p. 3-70, 2009.

BOCCHI, E. A.; MARCONDES-BRAGA, F. G.; BACAL, F.; FERRAZ, A. S.; ALBUQUERQUE, D.; RODRIGUES DDE, A., et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, n. 1 Suppl 1, p. 1-33, 2012.

BOLGER, A. P.; SHARMA, R.; VON HAEHLING, S.; DOEHNER, W.; OLIVER, B.; RAUCHHAUS, M., et al. Effect of interleukin-10 on the production of tumor necrosis factor-alpha by peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic heart failure. **Am J Cardiol**, v. 90, n. 4, p. 384-389, 2002.

BRAITH, R. W.; EDWARDS, D. G. Neurohormonal abnormalities in heart failure: impact of exercise training. **Congest Heart Fail**, v. 9, n. 2, p. 70-76, 2003.

BUENO, C. R., JR.; FERREIRA, J. C.; PEREIRA, M. G.; BACURAU, A. V.; BRUM, P. C. Aerobic exercise training improves skeletal muscle function and Ca²⁺ handling-related protein expression in sympathetic hyperactivity-induced heart failure. **J Appl Physiol**, v. 109, n. 3, p. 702-709, 2010.

CAI, W. F.; ZHANG, X. W.; YAN, H. M.; MA, Y. G.; WANG, X. X.; YAN, J., et al. Intracellular or extracellular heat shock protein 70 differentially regulates cardiac remodelling in pressure overload mice. **Cardiovasc Res**, v. 88, n. 1, p. 140-149, 2010.

CALLAERTS-VEGH, Z.; WENK, M.; GOEBBELS, U.; DZIEKAN, G.; MYERS, J.; DUBACH, P., et al. Influence of intensive physical training on urinary nitrate elimination and plasma endothelin-1 levels in patients with congestive heart failure. **J Cardiopulm Rehabil**, v. 18, n. 6, p. 450-457, 1998.

CANO DE LA CUERDA, R.; DIEGO, I. M.; MARTIN, J. J.; SANCHEZ, A. M.; PAGE, J. C. Cardiac rehabilitation programs and health-related quality of life. State of the art. **Rev Esp Cardiol (Engl Ed)**, v. 65, n. 1, p. 72-79, 2012.

CARVALHO, T.; CORTEZ, A. A.; FERRAZ, A.; NÓBREGA, A. C. L. [Guideline for cardiopulmonary and metabolic rehabilitation: practical aspects]. **Arq Bras Cardiol**, v. 86, n. 1, p. 74-82, 2006.

CARVALHO, V. O.; GUIMARAES, G. V.; CARRARA, D.; BACAL, F.; BOCCHI, E. A. Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 1, p. 39-44, 2009.

CASACLANG-VERZOSA, G.; BARNES, M. E.; BLUME, G.; SEWARD, J. B.; GERSH, B. J.; CHA, S. S., et al. C-reactive protein, left atrial volume, and atrial fibrillation: a prospective study in high-risk elderly. **Echocardiography**, v. 27, n. 4, p. 394-399, 2010.

CHIARIELLO, M.; PERRONE-FILARDI, P. Pathophysiology of heart failure. **Miner Electrolyte Metab**, v. 25, n. 1-2, p. 6-10, 1999.

CHUNG, J.; NGUYEN, A. K.; HENSTRIDGE, D. C.; HOLMES, A. G.; CHAN, M. H.; MESA, J. L., et al. HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 105, n. 5, p. 1739-1744, 2008.

COATS, A. J.; ADAMOPOULOS, S. Physical and pharmacological conditioning in chronic heart failure: a proposal for pulsed inotrope therapy. **Postgrad Med J**, v. 67 Suppl 1, n., p. S69-72; discussion S72-63, 1991.

COATS, A. J. Heart failure: Support for exercise training in CHF. **Nat Rev Cardiol**, v. 6, n. 7, p. 447-448, 2009.

COHEN-SOLAL, A. Improving exercise tolerance in patients with chronic heart failure: should we treat the heart or the periphery? VO2 French Study Group. **Eur Heart J**, v. 10, n. 10, p. 866-871, 1989.

COMINI, L.; GAIA, G.; CURELLO, S.; CECONI, C.; PASINI, E.; BENIGNO, M., et al. Right heart failure chronically stimulates heat shock protein 72 in heart and liver but not in other tissues. **Cardiovasc Res**, v. 31, n. 6, p. 882-890, 1996.

COMINI, L.; BACHETTI, T.; AGNOLETTI, L.; GAIA, G.; CURELLO, S.; MILANESI, B., et al. Induction of functional inducible nitric oxide synthase in monocytes of patients with congestive heart failure. Link with tumour necrosis factor-alpha. **Eur Heart J**, v. 20, n. 20, p. 1503-1513, 1999.

CONRAADS, V. M.; BECKERS, P.; BOSMANS, J.; DE CLERCK, L. S.; STEVENS, W. J.; VRINTS, C. J., et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. **Eur Heart J**, v. 23, n. 23, p. 1854-1860, 2002.

CONRAADS, V. M.; BECKERS, P.; VAES, J.; MARTIN, M.; VAN HOOFF, V.; DE MAEYER, C., et al. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. **Eur Heart J**, v. 25, n. 20, p. 1797-1805, 2004.

CONRAADS, V. M.; BECKERS, P. J. Exercise training in heart failure: practical guidance. **Heart**, v. 96, n. 24, p. 2025-2031, 2010.

CONRAADS, V. M.; DEATON, C.; PIOTROWICZ, E.; SANTAULARIA, N.; TIERNEY, S.; PIEPOLI, M. F., et al. Adherence of heart failure patients to exercise: barriers and possible solutions: a position statement of the Study Group on Exercise Training in Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. **Eur J Heart Fail**, v. 14, n. 5, p. 451-458, 2012.

CORRA, U.; GIANNUZZI, P.; ADAMOPOULOS, S.; BJORNSTAD, H.; BJARNASON-WEHERNS, B.; COHEN-SOLAL, A., et al. Executive summary of the position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology (ESC): core components of cardiac rehabilitation in chronic heart failure. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 12, n. 4, p. 321-325, 2005.

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

CRIMI, E.; IGNARRO, L. J.; CACCIATORE, F.; NAPOLI, C. Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure. **Nat Rev Cardiol**, v. 6, n. 4, p. 292-300, 2009.

CROFT, L.; BARTLETT, J. D.; MACLAREN, D. P.; REILLY, T.; EVANS, L.; MATTEY, D. L., et al. High-intensity interval training attenuates the exercise-induced increase in plasma IL-6 in response to acute exercise. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 34, n. 6, p. 1098-1107, 2009.

DATASUS. secondary title.

DAVIES, E. J.; MOXHAM, T.; REES, K.; SINGH, S.; COATS, A. J.; EBRAHIM, S., et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. **Cochrane Database Syst Rev**, v., n. 4, p. CD003331, 2010.

DAVIS, R. C.; HOBBS, F. D.; LIP, G. Y. ABC of heart failure. History and epidemiology. **BMJ**, v. 320, n. 7226, p. 39-42, 2000.

DELAGARDELLE, C.; FEIEREISEN, P.; AUTIER, P.; SHITA, R.; KRECKE, R.; BEISSEL, J. Strength/endurance training versus endurance training in congestive heart failure. **Med Sci Sports Exerc**, v. 34, n. 12, p. 1868-1872, 2002.

DELAGARDELLE, C.; FEIEREISEN, P. Strength training for patients with chronic heart failure. **Eura Medicophys**, v. 41, n. 1, p. 57-65, 2005.

DELAHAYE, F.; HARBAOUI, B.; CART-REGAL, V.; DE GEVIGNEY, G. [Epidemiology and pathophysiology of chronic heart failure]. **Soins**, v., n. 730, p. 36-39, 2008.

DELEY, G.; KERVIO, G.; VERGES, B.; HANNEQUIN, A.; PETITDANT, M. F.; GRASSI, B., et al. Neuromuscular adaptations to low-frequency stimulation training in a patient with chronic heart failure. **Am J Phys Med Rehabil**, v. 87, n. 6, p. 502-509, 2008.

DEMIREL, H. A.; POWERS, S. K.; ZERGEROGLU, M. A.; SHANELY, R. A.; HAMILTON, K.; COOMBES, J., et al. Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. **J Appl Physiol**, v. 91, n. 5, p. 2205-2212, 2001.

DESWAL, A.; PETERSEN, N. J.; FELDMAN, A. M.; YOUNG, J. B.; WHITE, B. G.; MANN, D. L. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). **Circulation**, v. 103, n. 16, p. 2055-2059, 2001.

DICKSTEIN, K.; COHEN-SOLAL, A.; FILIPPATOS, G.; MCMURRAY, J. J.; PONIKOWSKI, P.; POOLE-WILSON, P. A., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). **Eur Heart J**, v. 29, n. 19, p. 2388-2442, 2008.

DIMOPOULOS, S.; ANASTASIOU-NANA, M.; SAKELLARIOU, D.; DRAKOS, S.; KAPSIMALAKOU, S.; MAROULIDIS, G., et al. Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 13, n. 1, p. 67-73, 2006.

DINARELLO, C. A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. **Annu Rev Immunol**, v. 27, n., p. 519-550, 2009.

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

DRIES, D. L. Natriuretic peptides and the genomics of left-ventricular hypertrophy. **Heart Fail Clin**, v. 6, n. 1, p. 55-64, 2010.

DUSCHA, B. D.; KRAUS, W. E.; KETEVIAN, S. J.; SULLIVAN, M. J.; GREEN, H. J.; SCHACHAT, F. H., et al. Capillary density of skeletal muscle: a contributing mechanism for exercise intolerance in class II-III chronic heart failure independent of other peripheral alterations. **J Am Coll Cardiol**, v. 33, n. 7, p. 1956-1963, 1999.

DUSCHA, B. D.; SCHULZE, P. C.; ROBBINS, J. L.; FORMAN, D. E. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. **Heart Fail Rev**, v. 13, n. 1, p. 21-37, 2008.

EDELMANN, F.; GELBRICH, G.; DUNGEN, H. D.; FROHLING, S.; WACHTER, R.; STAHPENBERG, R., et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. **J Am Coll Cardiol**, v. 58, n. 17, p. 1780-1791, 2011.

EKSTROM, M.; HALLE, M.; BJESSMO, S.; LISKA, J.; KOLAK, M.; FISHER, R., et al. Systemic inflammation activates the nuclear factor-kappaB regulatory pathway in adipose tissue. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 299, n. 2, p. E234-240, 2010.

ERBS, S.; HOLLRIEGEL, R.; LINKE, A.; BECK, E. B.; ADAMS, V.; GIELEN, S., et al. Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. **Circ Heart Fail**, v. 3, n. 4, p. 486-494, 2010.

EVANGELISTA, L. S.; HAMILTON, M. A.; FONAROW, G. C.; DRACUP, K. Is exercise adherence associated with clinical outcomes in patients with advanced heart failure? **Phys Sportsmed**, v. 38, n. 1, p. 28-36, 2010.

FAGGIANO, P.; D'ALOIA, A.; GUALENI, A.; BRENTANA, L.; DEI CAS, L. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. **Eur J Heart Fail**, v. 6, n. 6, p. 687-691, 2004.

FEBBRAIO, M. A.; KOUKOULAS, I. HSP72 gene expression progressively increases in human skeletal muscle during prolonged, exhaustive exercise. **J Appl Physiol**, v. 89, n. 3, p. 1055-1060, 2000.

FELDMAN, A. M.; COMBES, A.; WAGNER, D.; KADAKOMI, T.; KUBOTA, T.; LI, Y. Y., et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 35, n. 3, p. 537-544, 2000.

FLOREA, V. G.; HENEIN, M. Y.; ANKER, S. D.; FRANCIS, D. P.; CHAMBERS, J. S.; PONIKOWSKI, P., et al. Prognostic value of changes over time in exercise capacity and echocardiographic measurements in patients with chronic heart failure. **Eur Heart J**, v. 21, n. 2, p. 146-153, 2000.

FLYNN, K. E.; PINA, I. L.; WHELLAN, D. J.; LIN, L.; BLUMENTHAL, J. A.; ELLIS, S. J., et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. **JAMA**, v. 301, n. 14, p. 1451-1459, 2009.

FRANK, A. M.; MCCONNELL, T. R.; RAWSON, E. S.; FRADKIN, A. Clinical and functional predictors of health-related quality of life during cardiac rehabilitation. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, v. 31, n. 4, p. 223-229, 2011.

FRASURE-SMITH, N.; PRINCE, R. The ischemic heart disease life stress monitoring program: impact on mortality. **Psychosom Med**, v. 47, n. 5, p. 431-445, 1985.

FREYSSIN, C.; VERKINDT, C.; PRIEUR, F.; BENAICH, P.; MAUNIER, S.; BLANC, P. Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of a 8-week high-intensity interval training vs continuous training. **Arch Phys Med Rehabil**, v., n., p., 2012.

FRIEDMAN, A. W.; SILVER, S. J.; MINELLA, R. A.; LIPMAN, R. C. An overview of intermittent inotropic therapy for severe congestive heart failure. **Congest Heart Fail**, v. 5, n. 2, p. 63-73, 1999.

FU, T. C.; WANG, C. H.; LIN, P. S.; HSU, C. C.; CHERNG, W. J.; HUANG, S. C., et al. Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. **Int J Cardiol**, v., n., p., 2011.

FUJITA, B.; FRANZ, M.; GOEBEL, B.; FRITZENWANGER, M.; FIGULLA, H. R.; KUETHE, F., et al. Prognostic relevance of heart rate at rest for survival and the quality of life in patients with dilated cardiomyopathy. **Clin Res Cardiol**, v. 101, n. 9, p. 701-707, 2012.

GENTH-ZOTZ, S.; BOLGER, A. P.; KALRA, P. R.; VON HAEHLING, S.; DOEHNER, W.; COATS, A. J., et al. Heat shock protein 70 in patients with chronic heart failure: relation to disease severity and survival. **Int J Cardiol**, v. 96, n. 3, p. 397-401, 2004.

GIANNESSE, D.; COLOTTI, C.; MALTINTI, M.; DEL RY, S.; PRONTERA, C.; TURCHI, S., et al. Circulating heat shock proteins and inflammatory markers in patients with idiopathic left ventricular dysfunction: their relationships with myocardial and microvascular impairment. **Cell Stress Chaperones**, v. 12, n. 3, p. 265-274, 2007.

GIANUZZI, L. T.; MEYER, K.; PERK, J.; DREXLER, H.; DUBACH, P. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. **Eur Heart J**, v. 22, n. 2, p. 125-135, 2001.

GIANUZZI, P.; TAVAZZI, L.; REABILITATION, W. G. O. C. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. **Eur Heart J**, v. 22, n. 2, p. 125-135, 2001.

GIELEN, S.; ADAMS, V.; MOBIUS-WINKLER, S.; LINKE, A.; ERBS, S.; YU, J., et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 42, n. 5, p. 861-868, 2003.

GIELEN, S.; HAMBRECHT, R. [Effects of physical training of chronic cardiac insufficiency]. **MMW Fortschr Med**, v. 147, n. 35-36, p. 26-29, 2005.

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

GO, A. S.; MOZAFFARIAN, D.; ROGER, V. L.; BENJAMIN, E. J.; BERRY, J. D.; BORDEN, W. B., et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 127, n. 1, p. e6-e245, 2013.

GORDON, A.; TYNI-LENNE, R.; JANSSON, E.; KAIJSER, L.; THEODORSSON-NORHEIM, E.; SYLVEN, C. Improved ventilation and decreased sympathetic stress in chronic heart failure patients following local endurance training with leg muscles. **J Card Fail**, v. 3, n. 1, p. 3-12, 1997.

GREENBERG, B. H.; ANAND, I. S.; BURNETT, J. C., JR.; CHIN, J.; DRACUP, K. A.; FELDMAN, A. M., et al. The heart failure society of america in 2020: a vision for the future. **J Card Fail**, v. 18, n. 2, p. 90-93, 2012.

GULLESTAD, L.; AUKRUST, P. Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches. **Am J Cardiol**, v. 95, n. 11A, p. 17C-23C; discussion 38C-40C, 2005.

HABIB, F. M.; SPRINGALL, D. R.; DAVIES, G. J.; OAKLEY, C. M.; YACOUB, M. H.; POLAK, J. M. Tumour necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. **Lancet**, v. 347, n. 9009, p. 1151-1155, 1996.

HAFSTAD, A. D.; BOARDMAN, N. T.; LUND, J.; HAGVE, M.; KHALID, A. M.; WISLOFF, U., et al. High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. **J Appl Physiol**, v., n., p., 2011.

HAMBRECHT, R.; NIEBAUER, J.; FIEHN, E.; KALBERER, B.; OFFNER, B.; HAUER, K., et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. **J Am Coll Cardiol**, v. 25, n. 6, p. 1239-1249, 1995.

HAMBRECHT, R.; FIEHN, E.; WEIGL, C.; GIELEN, S.; HAMANN, C.; KAISER, R., et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v. 98, n. 24, p. 2709-2715, 1998.

HAMBRECHT, R.; GIELEN, S.; SCHULER, G. Physical training as an adjunct therapy in patients with congestive heart failure: patient selection, training protocols, results, and future directions. **Curr Cardiol Rep**, v. 1, n. 1, p. 38-46, 1999.

HAMBRECHT, R.; ADAMS, V.; GIELEN, S.; LINKE, A.; MOBIUS-WINKLER, S.; YU, J., et al. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure and increased expression of inducible nitric oxide synthase in the skeletal muscle. **J Am Coll Cardiol**, v. 33, n. 1, p. 174-179, 1999.

HAMBRECHT, R.; HILBRICH, L.; ERBS, S.; GIELEN, S.; FIEHN, E.; SCHOENE, N., et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. **J Am Coll Cardiol**, v. 35, n. 3, p. 706-713, 2000a.

HAMBRECHT, R.; GIELEN, S.; LINKE, A.; FIEHN, E.; YU, J.; WALTHER, C., 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, p. 3095-3101, 2000b.

HAMBRECHT, R. [Stress and stress tolerance in chronic heart failure]. **Herz**, v. 27, n. 2, p. 179-186, 2002.

HAMBRECHT, R.; ADAMS, V.; ERBS, S.; LINKE, A.; KRANKEL, N.; SHU, Y., et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. **Circulation**, v. 107, n. 25, p. 3152-3158, 2003.

HAMBRECHT, R.; WALTHER, C.; MOBIUS-WINKLER, S.; GIELEN, S.; LINKE, A.; CONRADI, K., et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. **Circulation**, v. 109, n. 11, p. 1371-1378, 2004.

HAMBRECHT, R.; ERBS, S.; LINKE, A.; GIELEN, S. [Physical exercise in older patients with chronic heart failure]. **Dtsch Med Wochenschr**, v. 130, n. 12, p. 710-716, 2005.

HAMMETT, C. J.; PRAPAVESSIS, H.; BALDI, J. C.; VARO, N.; SCHOENBECK, U.; AMERATUNGA, R., et al. Effects of exercise training on 5 inflammatory markers associated with cardiovascular risk. **Am Heart J**, v. 151, n. 2, p. 367 e367-367 e316, 2006.

HAYKOWSKY, M.; SCOTT, J.; ESCH, B.; SCHOPFLOCHER, D.; MYERS, J.; PATERSON, I., et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. **Trials**, v. 12, n., p. 92, 2011.

HECK, T. G.; SCHOLER, C. M.; DE BITTENCOURT, P. I. HSP70 expression: does it a novel fatigue signalling factor from immune system to the brain? **Cell Biochem Funct**, v. 29, n. 3, p. 215-226, 2011.

HIGUCHI, Y.; MCTIERNAN, C. F.; FRYE, C. B.; MCGOWAN, B. S.; CHAN, T. O.; FELDMAN, A. M. Tumor necrosis factor receptors 1 and 2 differentially regulate survival, cardiac dysfunction, and remodeling in transgenic mice with tumor necrosis factor-alpha-induced cardiomyopathy. **Circulation**, v. 109, n. 15, p. 1892-1897, 2004.

HO, K. K.; PINSKY, J. L.; KANNEL, W. B.; LEVY, D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. **J Am Coll Cardiol**, v. 22, n. 4 Suppl A, p. 6A-13A, 1993.

HUGHES, A. R.; MUTRIE, N.; MACINTYRE, P. D. Effect of an exercise consultation on maintenance of physical activity after completion of phase III exercise-based cardiac rehabilitation. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 14, n. 1, p. 114-121, 2007.

HULSMANN, M.; PACHER, R. [Why heart failure clinics?]. **Wien Klin Wochenschr**, v. 114, n. 19-20, p. 819-821, 2002.

HUNT, S. A. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). **J Am Coll Cardiol**, v. 46, n. 6, p. e1-82, 2005.

HUNT, S. A.; ABRAHAM, W. T.; CHIN, M. H.; FELDMAN, A. M.; FRANCIS, G. S.; GANIATS, T. G., et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. **Circulation**, v. 119, n. 14, p. e391-479, 2009.

HUNTER-LAVIN, C.; DAVIES, E. L.; BACELAR, M. M.; MARSHALL, M. J.; ANDREW, S. M.; WILLIAMS, J. H. Hsp70 release from peripheral blood mononuclear cells. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 324, n. 2, p. 511-517, 2004.

HUNTER, J. J.; CHIEN, K. R. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. **N Engl J Med**, v. 341, n. 17, p. 1276-1283, 1999.

IRELAND, H. E.; LEONI, F.; ALTAIE, O.; BIRCH, C. S.; COLEMAN, R. C.; HUNTER-LAVIN, C., et al. Measuring the secretion of heat shock proteins from cells. **Methods**, v. 43, n. 3, p. 176-183, 2007.

ISMAIL, H.; MCFARLANE, J.; SMART, N. A. Is Exercise Training Beneficial for Heart Failure Patients Taking beta-Adrenergic Blockers? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Congest Heart Fail**, v., n., p., 2012.

JAARSMA, T.; STROMBERG, A.; DE GEEST, S.; FRIDLUND, B.; HEIKKILA, J.; MARTENSSON, J., et al. Heart failure management programmes in Europe. **Eur J Cardiovasc Nurs**, v. 5, n. 3, p. 197-205, 2006.

JONSDOTTIR, I. H.; SCHJERLING, P.; OSTROWSKI, K.; ASP, S.; RICHTER, E. A.; PEDERSEN, B. K. Muscle contractions induce interleukin-6 mRNA production in rat skeletal muscles. **J Physiol**, v. 528 Pt 1, n., p. 157-163, 2000.

JUG, B.; SALOBIR, B. G.; VENE, N.; SEBESTJEN, M.; SABOVIC, M.; KEBER, I. Interleukin-6 is a stronger prognostic predictor than high-sensitive C-reactive protein in patients with chronic stable heart failure. **Heart Vessels**, v. 24, n. 4, p. 271-276, 2009.

JURCA, R.; CHURCH, T. S.; MORSS, G. M.; JORDAN, A. N.; EARNEST, C. P. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. **Am Heart J**, v. 147, n. 5, p. e21, 2004.

KAMIMURA, D.; ISHIHARA, K.; HIRANO, T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. **Rev Physiol Biochem Pharmacol**, v. 149, n., p. 1-38, 2003.

KANIA, G.; BLYSZCZUK, P.; ERIKSSON, U. Mechanisms of cardiac fibrosis in inflammatory heart disease. **Trends Cardiovasc Med**, v. 19, n. 8, p. 247-252, 2009.

KANNEL, W. B. Incidence and epidemiology of heart failure. **Heart Fail Rev**, v. 5, n. 2, p. 167-173, 2000.

KARAVIDAS, A. I.; RAISAKIS, K. G.; PARISSIS, J. T.; TSEKOURA, D. K.; ADAMOPOULOS, S.; KORRES, D. A., et al. Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 13, n. 4, p. 592-597, 2006.

KATO, H.; TAKAI, S.; MATSUSHIMA-NISHIWAKI, R.; ADACHI, S.; MINAMITANI, C.; OTSUKA, T., et al. HSP27 phosphorylation is correlated with ADP-induced platelet granule secretion. **Arch Biochem Biophys**, v. 475, n. 1, p. 80-86, 2008.

KETAYIAN, S. J.; LEVINE, A. B.; BRAWNER, C. A.; KATAOKA, T.; ROGERS, F. J.; SCHAIRER, J. R., et al. Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. **Ann Intern Med**, v. 124, n. 12, p. 1051-1057, 1996.

KETAYIAN, S. J.; BRAWNER, C. A.; SCHAIRER, J. R.; LEVINE, T. B.; LEVINE, A. B.; ROGERS, F. J., et al. Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. **Am Heart J**, v. 138, n. 2 Pt 1, p. 233-240, 1999.

KIILAVUORI, K.; SOVIJARVI, A.; NAVERI, H.; IKONEN, T.; LEINONEN, H. Effect of physical training on exercise capacity and gas exchange in patients with chronic heart failure. **Chest**, v. 110, n. 4, p. 985-991, 1996.

KITZMAN, D. W.; BRUBAKER, P. H.; MORGAN, T. M.; STEWART, K. P.; LITTLE, W. C. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. **Circ Heart Fail**, v. 3, n. 6, p. 659-667, 2010.

KOSTIS, J. B.; ROSEN, R. C.; COSGROVE, N. M.; SHINDLER, D. M.; WILSON, A. C. Nonpharmacologic therapy improves functional and emotional status in congestive heart failure. **Chest**, v. 106, n. 4, p. 996-1001, 1994.

KOUKOUVOU, G.; KOUIDI, E.; IACOVIDES, A.; KONSTANTINIDOU, E.; KAPRINIS, G.; DELIGIANNIS, A. Quality of life, psychological and physiological changes following exercise training in patients with chronic heart failure. **J Rehabil Med**, v. 36, n. 1, p. 36-41, 2004.

KUBOTA, T.; MCTIERNAN, C. F.; FRYE, C. S.; DEMETRIS, A. J.; FELDMAN, A. M. Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha causes lethal myocarditis in transgenic mice. **J Card Fail**, v. 3, n. 2, p. 117-124, 1997.

LAINSCAK, M.; ANKER, M. S.; VON HAEHLING, S.; ANKER, S. D. Biomarkers for chronic heart failure : diagnostic, prognostic, and therapeutic challenges. **Herz**, v. 34, n. 8, p. 589-593, 2009.

LAINSCAK, M.; ANKER, S. D. Prognostic factors in chronic heart failure. A review of serum biomarkers, metabolic changes, symptoms, and scoring systems. **Herz**, v. 34, n. 2, p. 141-147, 2009.

LANCASTER, G. I.; FEBBRAIO, M. A. Mechanisms of stress-induced cellular HSP72 release: implications for exercise-induced increases in extracellular HSP72. **Exerc Immunol Rev**, v. 11, n., p. 46-52, 2005a.

LANCASTER, G. I.; FEBBRAIO, M. A. Exosome-dependent trafficking of HSP70: a novel secretory pathway for cellular stress proteins. **J Biol Chem**, v. 280, n. 24, p. 23349-23355, 2005b.

LARSEN, A. I.; AUKRUST, P.; AARSLAND, T.; DICKSTEIN, K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with heart failure. **Am J Cardiol**, v. 88, n. 7, p. 805-808, 2001.

LARSEN, A. I.; LINDAL, S.; AUKRUST, P.; TOFT, I.; AARSLAND, T.; DICKSTEIN, K. 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**, v. 83, n. 1, p. 25-32, 2002.

LARSEN, A. I.; HELLE, K. B.; CHRISTENSEN, M.; KVALOY, J. T.; AARSLAND, T.; DICKSTEIN, K. Effect of exercise training on chromogranin A and relationship to N-ANP and inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure. **Int J Cardiol**, v. 127, n. 1, p. 117-120, 2008.

LAURSEN, P. B.; JENKINS, D. G. The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. **Sports Med**, v. 32, n. 1, p. 53-73, 2002.

LAWLER, J. M.; KWAK, H. B.; SONG, W.; PARKER, J. L. Exercise training reverses downregulation of HSP70 and antioxidant enzymes in porcine skeletal muscle after chronic coronary artery occlusion. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 291, n. 6, p. R1756-1763, 2006.

LEMAITRE, J. P.; HARRIS, S.; FOX, K. A.; DENVER, M. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure. **Am Heart J**, v. 147, n. 1, p. 100-105, 2004.

LESMAN-LEEGTE, I.; VAN VELDHUISEN, D. J.; HILLEGE, H. L.; MOSER, D.; SANDERMAN, R.; JAARSMA, T. Depressive symptoms and outcomes in patients with heart failure: data from the COACH study. **Eur J Heart Fail**, v. 11, n. 12, p. 1202-1207, 2009.

LINKE, A.; SCHOENE, N.; GIELEN, S.; HOFER, J.; ERBS, S.; SCHULER, G., et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. **J Am Coll Cardiol**, v. 37, n. 2, p. 392-397, 2001.

LINKE, A.; ADAMS, V.; SCHULZE, P. C.; ERBS, S.; GIELEN, S.; FIEHN, E., et al. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. **Circulation**, v. 111, n. 14, p. 1763-1770, 2005.

LLOYD-JONES, D.; ADAMS, R. J.; BROWN, T. M.; CARNETHON, M.; DAI, S.; DE SIMONE, G., et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 121, n. 7, p. e46-e215, 2010.

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

LOCKE, M.; NOBLE, E. G.; TANGUAY, R. M.; FEILD, M. R.; IANUZZO, S. E.; IANUZZO, C. D. Activation of heat-shock transcription factor in rat heart after heat shock and exercise. **Am J Physiol**, v. 268, n. 6 Pt 1, p. C1387-1394, 1995.

LOCKE, M.; NOBLE, E. G. Stress proteins: the exercise response. **Can J Appl Physiol**, v. 20, n. 2, p. 155-167, 1995.

LOMMI, J.; SIREN, J.; LAINE, T.; PURHONEN, M.; JESKANER, L.; HARKONEN, M. [Lymphangi leiomyomatosis a rare disease in a young women]. **Duodecim**, v. 113, n. 2, p. 149-152, 1997.

LOVELL, R.; MADDEN, L.; MCNAUGHTON, L. R.; CARROLL, S. Effects of active and passive hyperthermia on heat shock protein 70 (HSP70). **Amino Acids**, v. 34, n. 2, p. 203-211, 2008.

LUNDE, P. K.; SJAASTAD, I.; SCHIOTZ THORUD, H. M.; SEJERSTED, O. M. Skeletal muscle disorders in heart failure. **Acta Physiol Scand**, v. 171, n. 3, p. 277-294, 2001.

MANCINI, D.; LEJEMTEL, T. H. Is ventilatory classification preferable to peak oxygen consumption for risk stratification in heart failure? **Circulation**, v. 115, n. 18, p. 2376-2378, 2007.

MANCINI, D. M.; EISEN, H.; KUSSMAUL, W.; MULL, R.; EDMUNDS, L. H., JR.; WILSON, J. R. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. **Circulation**, v. 83, n. 3, p. 778-786, 1991.

MANN, D. L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. **Circ Res**, v. 91, n. 11, p. 988-998, 2002.

MARON, B. J.; TOWBIN, J. A.; THIENE, G.; ANTZELEVITCH, C.; CORRADO, D.; ARNETT, D., et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. **Circulation**, v. 113, n. 14, p. 1807-1816, 2006.

MATSUMOTO, M.; DIMAYUGA, P. C.; WANG, C.; KIRZNER, J.; CERCEK, M.; YANO, J., et al. Exogenous heat shock protein-70 inhibits cigarette smoke-induced intimal thickening. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 295, n. 4, p. R1320-1327, 2008.

MCHORNEY, C. A.; WARE, J. E., JR.; LU, J. F.; SHERBOURNE, C. D. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. **Med Care**, v. 32, n. 1, p. 40-66, 1994.

MCKELVIE, R. S.; TEO, K. K.; MCCARTNEY, N.; HUMEN, D.; MONTAGUE, T.; YUSUF, S. Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical review. **J Am Coll Cardiol**, v. 25, n. 3, p. 789-796, 1995.

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

MCKELVIE, R. S.; MOE, G. W.; CHEUNG, A.; COSTIGAN, J.; DUCHARME, A.; ESTRELLA-HOLDER, E., et al. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. **Can J Cardiol**, v. 27, n. 3, p. 319-338, 2011.

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

MCMURRAY, J. J.; ADAMOPOULOS, S.; ANKER, S. D.; AURICCHIO, A.; BOHM, M.; DICKSTEIN, K., et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur J Heart Fail**, v. 14, n. 8, p. 803-869, 2012.

MEBAZAA, A. Current ESC/ESICM and ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of acute heart failure in adults--are there differences? **Pol Arch Med Wewn**, v. 119, n. 9, p. 569-573, 2009.

MEDICINE, A. C. O. S. American College of Sports Medicine position stand. Exercise for patients with coronary artery disease. **Med Sci Sports Exerc**, v. 26, n. 3, p. i-v, 1994.

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

MELLING, C. W.; THORP, D. B.; MILNE, K. J.; KRAUSE, M. P.; NOBLE, E. G. Exercise-mediated regulation of Hsp70 expression following aerobic exercise training. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, n. 6, p. H3692-3698, 2007.

MEYER, K.; SAMEK, L.; SCHWAIBOLD, M.; WESTBROOK, S.; HAJRIC, R.; BENEKE, R., et al. Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and

recommendations for exercise procedures. **Med Sci Sports Exerc**, v. 29, n. 3, p. 306-312, 1997.

MEYER, K.; LAEDERACH-HOFMANN, K. Effects of a comprehensive rehabilitation program on quality of life in patients with chronic heart failure. **Prog Cardiovasc Nurs**, v. 18, n. 4, p. 169-176, 2003.

MEYER, P.; GAYDA, M.; NORMANDIN, E.; GUIRAUD, T.; JUNEAU, M.; NIGAM, A. "High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation: A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation." *Am Heart J* 2009;158:734-41. **Am Heart J**, v. 159, n. 3, p. e21, 2010.

MINOTTI, J. R.; PILLAY, P.; CHANG, L.; WELLS, L.; MASSIE, B. M. Neurophysiological assessment of skeletal muscle fatigue in patients with congestive heart failure. **Circulation**, v. 86, n. 3, p. 903-908, 1992.

MOBIUS-WINKLER, S.; LINKE, A.; ADAMS, V.; SCHULER, G.; ERBS, S. How to improve endothelial repair mechanisms: the lifestyle approach. **Expert Rev Cardiovasc Ther**, v. 8, n. 4, p. 573-580, 2010.

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

MUNGER, M. A.; JOHNSON, B.; AMBER, I. J.; CALLAHAN, K. S.; GILBERT, E. M. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 77, n. 9, p. 723-727, 1996.

MUNIZ GARCIA, J.; CRESPO LEIRO, M. G.; CASTRO BEIRAS, A. [Epidemiology of heart failure in Spain and the importance of adhering to clinical practice guidelines]. **Rev Esp Cardiol**, v. 6 Suppl F, n., p. 2-8, 2006.

MURRAY-THOMAS, T.; COWIE, M. R. Epidemiology and clinical aspects of congestive heart failure. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, v. 4, n. 3, p. 131-136, 2003.

MYERS, J.; GULLESTAD, L.; VAGELOS, R.; DO, D.; BELLIN, D.; ROSS, H., et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. **Ann Intern Med**, v. 129, n. 4, p. 286-293, 1998.

MYERS, J.; HADLEY, D.; OSWALD, U.; BRUNER, K.; KOTTMAN, W.; HSU, L., et al. Effects of exercise training on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. **Am Heart J**, v. 153, n. 6, p. 1056-1063, 2007.

MYERS, J. Exercise capacity and prognosis in chronic heart failure. **Circulation**, v. 119, n. 25, p. 3165-3167, 2009.

NAVEIRO-RILO, J. C.; DIEZ-JUAREZ, M. A.; FLORES-ZURUTUZA, L.; RODRIGUEZ-GARCIA, M. A.; REBOLLO-GUTIERREZ, F.; ROMERO BLANCO, A. [Quality of life in patients with heart failure: the perspective of primary health care.]. **Gac Sanit**, v., n., p., 2012.

NEGORO, S.; KUNISADA, K.; FUJIO, Y.; FUNAMOTO, M.; DARVILLE, M. I.; EIZIRIK, D. L., et al. Activation of signal transducer and activator of transcription 3 protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress through the upregulation of manganese superoxide dismutase. **Circulation**, v. 104, n. 9, p. 979-981, 2001.

NIEBAUER, J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. **Heart Fail Rev**, v. 13, n. 1, p. 39-49, 2008.

NOBLE, E. G.; MILNE, K. J.; MELLING, C. W. Heat shock proteins and exercise: a primer. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 33, n. 5, p. 1050-1065, 2008.

NOBLE, E. G.; SHEN, G. X. Impact of exercise and metabolic disorders on heat shock proteins and vascular inflammation. **Autoimmune Dis**, v. 2012, n., p. 836519, 2012.

NUNES, R. B.; TONETTO, M.; MACHADO, N.; CHAZAN, M.; HECK, T. G.; VEIGA, A. B., et al. Physical exercise improves plasmatic levels of IL-10, left ventricular end-diastolic pressure, and muscle lipid peroxidation in chronic heart failure rats. **J Appl Physiol**, v. 104, n. 6, p. 1641-1647, 2008.

O'CONNOR, C. M.; WHELLAN, D. J.; LEE, K. L.; KETEYIAN, S. J.; COOPER, L. S.; ELLIS, S. J., et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. **JAMA**, v. 301, n. 14, p. 1439-1450, 2009.

OKA, R. K.; DE MARCO, T.; HASKELL, W. L.; BOTVINICK, E.; DAE, M. W.; BOLEN, K., et al. Impact of a home-based walking and resistance training program on quality of life in patients with heart failure. **Am J Cardiol**, v. 85, n. 3, p. 365-369, 2000.

OKADA, Y.; TOTH, M. J.; VANBUREN, P. Skeletal muscle contractile protein function is preserved in human heart failure. **J Appl Physiol**, v. 104, n. 4, p. 952-957, 2008.

OLDRIDGE, N. B. Outcomes measurement: health state preferences and economic evaluation. **Assist Technol**, v. 8, n. 2, p. 94-102, 1996.

PAPADAKIS, S.; OLDRIDGE, N. B.; COYLE, D.; MAYHEW, A.; REID, R. D.; BEATON, L., et al. Economic evaluation of cardiac rehabilitation: a systematic review. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 12, n. 6, p. 513-520, 2005.

PAULUS, W. J. How are cytokines activated in heart failure? **Eur J Heart Fail**, v. 1, n. 4, p. 309-312, 1999.

PEDERSEN, B. K.; STEENSBERG, A.; FISCHER, C.; KELLER, C.; OSTROWSKI, K.; SCHJERLING, P. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. **Exerc Immunol Rev**, v. 7, n., p. 18-31, 2001.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol**, v. 98, n. 4, p. 1154-1162, 2005.

PETRETTA, M.; CONDORELLI, G. L.; SPINELLI, L.; SCOPACASA, F.; DE CATERINA, M.; LEOSCO, D., et al. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure. **Am Heart J**, v. 140, n. 6, p. E28, 2000.

PIEPOLI, M. F.; DAVOS, C.; FRANCIS, D. P.; COATS, A. J. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). **BMJ**, v. 328, n. 7433, p. 189, 2004.

PIEPOLI, M. F.; CONRAADS, V.; CORRA, U.; DICKSTEIN, K.; FRANCIS, D. P.; JAARSMA, T., et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. **Eur J Heart Fail**, v. 13, n. 4, p. 347-357, 2011.

PIERCE, G. L.; SCHOFIELD, R. S.; CASEY, D. P.; HAMLIN, S. A.; HILL, J. A.; BRAITH, R. W. Effects of exercise training on forearm and calf vasodilation and proinflammatory markers in recent heart transplant recipients: a pilot study. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 15, n. 1, p. 10-18, 2008.

PINA, I. L.; APSTEIN, C. S.; BALADY, G. J.; BELARDINELLI, R.; CHAITMAN, B. R.; DUSCHA, B. D., et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. **Circulation**, v. 107, n. 8, p. 1210-1225, 2003.

PINA, I. L. Cardiac rehabilitation in heart failure: a brief review and recommendations. **Curr Cardiol Rep**, v. 12, n. 3, p. 223-229, 2010.

POWERS, S. K.; LOCKE; DEMIREL, H. A. Exercise, heat shock proteins, and myocardial protection from I-R injury. **Med Sci Sports Exerc**, v. 33, n. 3, p. 386-392, 2001.

PULLEN, P. R.; THOMPSON, W. R.; BENARDOT, D.; BRANDON, L. J.; MEHTA, P. K.; RIFAI, L., et al. Benefits of yoga for African American heart failure patients. **Med Sci Sports Exerc**, v. 42, n. 4, p. 651-657, 2010.

QUINDRY, J. C.; HAMILTON, K. L.; FRENCH, J. P.; LEE, Y.; MURLASITS, Z.; TUMER, N., et al. Exercise-induced HSP-72 elevation and cardioprotection against infarct and apoptosis. **J Appl Physiol**, v. 103, n. 3, p. 1056-1062, 2007.

QUITTAN, M.; STURM, B.; WIESINGER, G. F.; PACHER, R.; FIALKA-MOSER, V. Quality of life in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial of changes induced by a regular exercise program. **Scand J Rehabil Med**, v. 31, n. 4, p. 223-228, 1999.

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

RAHIMI, K.; SECKNUS, M. A.; ADAM, M.; HAYERIZADEH, B. F.; FIEDLER, M.; THIERY, J., et al. Correlation of exercise capacity with high-sensitive C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease. **Am Heart J**, v. 150, n. 6, p. 1282-1289, 2005.

RAN, R.; LU, A.; ZHANG, L.; TANG, Y.; ZHU, H.; XU, H., et al. Hsp70 promotes TNF-mediated apoptosis by binding IKK gamma and impairing NF-kappa B survival signaling. **Genes Dev**, v. 18, n. 12, p. 1466-1481, 2004.

ROGNMO, O.; HETLAND, E.; HELGERUD, J.; HOFF, J.; SLORDAHL, S. A. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 11, n. 3, p. 216-222, 2004.

ROVEDA, F.; MIDDLEKAUFF, H. R.; RONDON, M. U.; REIS, S. F.; SOUZA, M.; NASTARI, L., et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. **J Am Coll Cardiol**, v. 42, n. 5, p. 854-860, 2003.

SABELIS, L. W.; SENDEN, P. J.; FIJNHEER, R.; DE GROOT, P. G.; HUISVELD, I. A.; MOSTERD, W. L., et al. Endothelial markers in chronic heart failure: training normalizes exercise-induced vWF release. **Eur J Clin Invest**, v. 34, n. 9, p. 583-589, 2004.

SACCOMANN, I. C.; CINTRA, F. A.; GALLANI, M. C. Health-related quality of life among the elderly with heart failure: a generic measurement. **Sao Paulo Med J**, v. 128, n. 4, p. 192-196, 2010.

SALO, D. C.; DONOVAN, C. M.; DAVIES, K. J. HSP70 and other possible heat shock or oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle, heart, and liver during exercise. **Free Radic Biol Med**, v. 11, n. 3, p. 239-246, 1991.

SANTOS, J. J.; PLEWKA, J. E.; BROFMAN, P. R. Quality of life and clinical indicators in heart failure: a multivariate analysis. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 2, p. 159-166, 2009.

SATOH, M.; SHIMODA, Y.; AKATSU, T.; ISHIKAWA, Y.; MINAMI, Y.; NAKAMURA, M. Elevated circulating levels of heat shock protein 70 are related to systemic inflammatory reaction through monocyte Toll signal in patients with heart failure after acute myocardial infarction. **Eur J Heart Fail**, v. 8, n. 8, p. 810-815, 2006.

SEIXAS-CAMBAO, M.; LEITE-MOREIRA, A. F. Pathophysiology of chronic heart failure. **Rev Port Cardiol**, v. 28, n. 4, p. 439-471, 2009.

SELKIRK, G. A.; MCLELLAN, T. M.; WRIGHT, H. E.; RHIND, S. G. Expression of intracellular cytokines, HSP72, and apoptosis in monocyte subsets during exertional heat stress in trained and untrained individuals. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 296, n. 3, p. R575-586, 2009.

SHARMA, R.; BOLGER, A. P.; LI, W.; DAVLOUROS, P. A.; VOLK, H. D.; POOLE-WILSON, P. A., et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. **Am J Cardiol**, v. 92, n. 2, p. 188-193, 2003.

SHMUELI, A. The SF-36 profile and health-related quality of life: an interpretative analysis. **Qual Life Res**, v. 7, n. 3, p. 187-195, 1998.

SIDNEY, S.; ROSAMOND, W. D.; HOWARD, V. J.; LUEPKER, R. V. The "Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update" and the Need for a National Cardiovascular Surveillance System. **Circulation**, v. 127, n. 1, p. 21-23, 2013.

SKIDMORE, R.; GUTIERREZ, J. A.; GUERRIERO, V., JR.; KREGEL, K. C. HSP70 induction during exercise and heat stress in rats: role of internal temperature. **Am J Physiol**, v. 268, n. 1 Pt 2, p. R92-97, 1995.

SMART, N.; MARWICK, T. H. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. **Am J Med**, v. 116, n. 10, p. 693-706, 2004.

SMART, N. A.; DIEBERG, G.; GIALLAURIA, F. Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: A meta-analysis. **Int J Cardiol**, v., n., p., 2011.

SMART, N. A.; LARSEN, A. I.; LE MAITRE, J. P.; FERRAZ, A. S. Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure. **Cardiol Res Pract**, v. 2011, n., p. 532620, 2011.

SMART, N. A.; STEELE, M. The effect of physical training on systemic proinflammatory cytokine expression in heart failure patients: a systematic review. **Congest Heart Fail**, v. 17, n. 3, p. 110-114, 2011.

SMITH, L. L.; ANWAR, A.; FRAGEN, M.; RANANTO, C.; JOHNSON, R.; HOLBERT, D. Cytokines and cell adhesion molecules associated with high-intensity eccentric exercise. **Eur J Appl Physiol**, v. 82, n. 1-2, p. 61-67, 2000.

SOARES-MIRANDA, L.; FRANCO, F. G.; ROVEDA, F.; MARTINEZ, D. G.; RONDON, M. U.; MOTA, J., et al. Effects of exercise training on neurovascular responses during handgrip exercise in heart failure patients. **Int J Cardiol**, v. 146, n. 1, p. 122-125, 2011.

SPANGENBURG, E. E.; BROWN, D. A.; JOHNSON, M. S.; MOORE, R. L. Exercise increases SOCS-3 expression in rat skeletal muscle: potential relationship to IL-6 expression. **J Physiol**, v. 572, n. Pt 3, p. 839-848, 2006.

SPRUIT, M. A.; ETERMAN, R. M.; HELLWIG, V. A.; JANSSEN, P. P.; WOUTERS, E. F.; USZKO-LENCER, N. H. Effects of moderate-to-high intensity resistance training in patients with chronic heart failure. **Heart**, v. 95, n. 17, p. 1399-1408, 2009.

STARKIE, R. L.; HARGREAVES, M.; ROLLAND, J.; FEBBRAIO, M. A. Heat stress, cytokines, and the immune response to exercise. **Brain Behav Immun**, v. 19, n. 5, p. 404-412, 2005.

STEENSBERG, A. The role of IL-6 in exercise-induced immune changes and metabolism. **Exerc Immunol Rev**, v. 9, n., p. 40-47, 2003.

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

SWAIN, D. P.; FRANKLIN, B. A. Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. **Am J Cardiol**, v. 97, n. 1, p. 141-147, 2006.

SWEDBERG, K.; CLELAND, J.; DARGIE, H.; DREXLER, H.; FOLLATH, F.; KOMAJDA, M., et al. [Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: executive summary (update 2005)]. **Rev Esp Cardiol**, v. 58, n. 9, p. 1062-1092, 2005.

SZLACHCIC, J.; MASSIE, B. M.; KRAMER, B. L.; TOPIC, N.; TUBAU, J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. **Am J Cardiol**, v. 55, n. 8, p. 1037-1042, 1985.

TAI, M. K.; MEININGER, J. C.; FRAZIER, L. Q. A systematic review of exercise interventions in patients with heart failure. **Biol Res Nurs**, v. 10, n. 2, p. 156-182, 2008.

TAYLOR, J. The 2012 ESC Guidelines on Heart Failure. **Eur Heart J**, v. 33, n. 14, p. 1703-1704, 2012.

TAYLOR, R. P.; HARRIS, M. B.; STARNES, J. W. Acute exercise can improve cardioprotection without increasing heat shock protein content. **Am J Physiol**, v. 276, n. 3 Pt 2, p. H1098-1102, 1999.

TOMCZAK, C. R.; THOMPSON, R. B.; PATERSON, I.; SCHULTE, F.; CHENG-BARON, J.; HAENNEL, R. G., et al. Effect of acute high-intensity interval exercise on postexercise biventricular function in mild heart failure. **J Appl Physiol**, v. 110, n. 2, p. 398-406, 2011.

TSAROUHAS, K.; KARATZAFERI, C.; TSITSIMPIKOU, C.; HALIASSOS, A.; KOURETAS, D.; PAVLIDIS, P., et al. Effects of walking on heart rate recovery, endothelium modulators and quality of life in patients with heart failure. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 18, n. 4, p. 594-600, 2011.

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

TYNI-LENNE, R.; GORDON, A.; JENSEN-URSTAD, M.; DENCKER, K.; JANSSON, E.; SYLVEN, C. Aerobic training involving a minor muscle mass shows greater efficiency than training involving a major muscle mass in chronic heart failure patients. **J Card Fail**, v. 5, n. 4, p. 300-307, 1999.

UELAND, T.; AUKRUST, P.; YNDESTAD, A.; OTTERDAL, K.; FROLAND, S. S.; DICKSTEIN, K., et al. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure. **Eur Heart J**, v. 26, n. 11, p. 1101-1107, 2005.

VAN TASSELL, B. W.; ARENA, R. A.; TOLDO, S.; MEZZAROMA, E.; AZAM, T.; SEROPIAN, I. M., et al. Enhanced interleukin-1 activity contributes to exercise intolerance in patients with systolic heart failure. **PLoS One**, v. 7, n. 3, p. e33438, 2012.

VAN TOL, B. A.; HUIJSMANS, R. J.; KROON, D. W.; SCHOTHORST, M.; KWAKKEL, G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. **Eur J Heart Fail**, v. 8, n. 8, p. 841-850, 2006.

VISSING, K.; BAYER, M. L.; OVERGAARD, K.; SCHJERLING, P.; RAASTAD, T. Heat shock protein translocation and expression response is attenuated in response to repeated eccentric exercise. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 196, n. 3, p. 283-293, 2009.

VISTNES, M.; WAEHRE, A.; NYGARD, S.; SJAASTAD, I.; ANDERSSON, K. B.; HUSBERG, C., et al. Circulating cytokine levels in mice with heart failure are etiology dependent. **J Appl Physiol**, v. 108, n. 5, p. 1357-1364, 2010.

VISTNES, M.; CHRISTENSEN, G.; OMLAND, T. Multiple cytokine biomarkers in heart failure. **Expert Rev Mol Diagn**, v. 10, n. 2, p. 147-157, 2010.

WANG, Y.; CHEN, L.; HAGIWARA, N.; KNOWLTON, A. A. Regulation of heat shock protein 60 and 72 expression in the failing heart. **J Mol Cell Cardiol**, v. 48, n. 2, p. 360-366, 2010.

WARE, J. E., JR.; SHERBOURNE, C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. **Med Care**, v. 30, n. 6, p. 473-483, 1992.

WARE, J. E., JR.; KOSINSKI, M.; GANDEK, B.; AARONSON, N. K.; APOLONE, G.; BECH, P., et al. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. **J Clin Epidemiol**, v. 51, n. 11, p. 1159-1165, 1998.

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

WILLAMS, J. J.; CHAIR, C.; BRISTOW, M. R.; FRANCIS, G. S.; GARSON, A. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). **J Am Coll Cardiol**, v. 26, n. 5, p. 1376-1398, 1995.

WISLOFF, U.; STOYLEN, A.; LOENNECHEN, J. P.; BRUVOLD, M.; ROGNMO, O.; HARAM, P. M., et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. **Circulation**, v. 115, n. 24, p. 3086-3094, 2007.

WISLOFF, U.; ELLINGSEN, O.; KEMI, O. J. High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training? **Exerc Sport Sci Rev**, v. 37, n. 3, p. 139-146, 2009.

WITHAM, M. D.; STRUTHERS, A. D.; MCMURDO, M. E. Exercise training as a therapy for chronic heart failure: can older people benefit? **J Am Geriatr Soc**, v. 51, n. 5, p. 699-709, 2003.

YAMADA, P.; AMORIM, F.; MOSELEY, P.; SCHNEIDER, S. Heat shock protein 72 response to exercise in humans. **Sports Med**, v. 38, n. 9, p. 715-733, 2008.

YNDESTAD, A.; DAMAS, J. K.; OIE, E.; UELAND, T.; GULLESTAD, L.; AUKRUST, P. Systemic inflammation in heart failure--the whys and wherefores. **Heart Fail Rev**, v. 11, n. 1, p. 83-92, 2006.

ZIEGLER, T. R.; OGDEN, L. G.; SINGLETON, K. D.; LUO, M.; FERNANDEZ-ESTIVARIZ, C.; GRIFFITH, D. P., et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. **Intensive Care Med**, v. 31, n. 8, p. 1079-1086, 2005.

ZILE, M. R.; BAICU, C. F.; GAASCH, W. H. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. **N Engl J Med**, v. 350, n. 19, p. 1953-1959, 2004.

ZOU, N.; AO, L.; CLEVELAND, J. C., JR.; YANG, X.; SU, X.; CAI, G. Y., et al. Critical role of extracellular heat shock cognate protein 70 in the myocardial inflammatory response and cardiac dysfunction after global ischemia-reperfusion. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 294, n. 6, p. H2805-2813, 2008.

ANEXOS

ANEXO 1. Carta de aprovação do Comitê de Ética - Udesc

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

Florianópolis, 01 de julho de 2010.

Nº. de Referência: 117/2010

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

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

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

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

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

Atenciosamente,

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

Av. Madre Benvenuta, 2007 – Itacorubi - Florianópolis – SC
88035-001 - Telefone/Fax (48) 3321 – 8195

ANEXO B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

	<p>UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO – PROPPG COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - CEPESH</p>
---	---

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Agradecemos a vossa participação e colaboração.

Paciente: _____

Florianópolis, ____ de _____ de 20__

Contato:

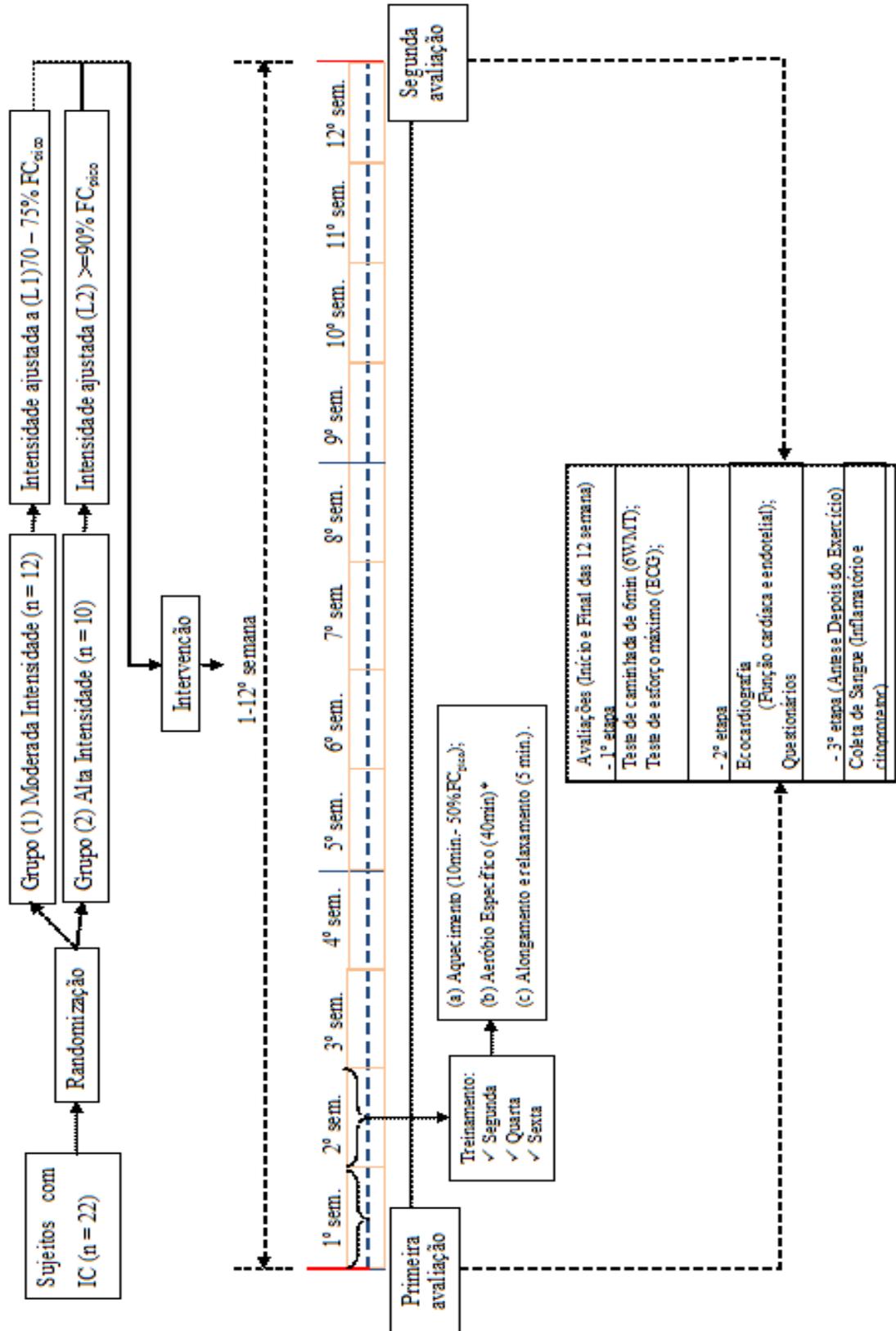
Prof Tales de Carvalho – (48) 9983 0721

Prof Anderson Zampier Ulbrich – (47) 9196-3968

Endereço –

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

ANEXO C. Fluxograma da Pesquisa



ANEXO D. Planilha de Controle do Treinamento

		Nome					Nome					
		L1	L2		L1	L2						
			2°	4°	6°		2°	4°	6°			
		PAS i				PAS i						
		PAD i				PAD i						
		PAS f				PAS f						
		PAD f				PAD f						
		Data				Data						
	Tempo	Treinos				Treinos						
	0	FC rep				FC rep						
		Vel inicio				Vel inicio						
		Incl inicio				Incl inicio						
		Borg				Borg						
	5	FC				FC						
		Vel inicio				Vel inicio						
		Incl inicio				Incl inicio						
		Borg				Borg						
	10	FC				FC						
		Vel inicio				Vel inicio						
		Incl inicio				Incl inicio						
		Borg				Borg						
	15	FC				FC						
		Vel inicio				Vel inicio						
		Incl inicio				Incl inicio						
		Borg				Borg						
	20	FC				FC						
		Vel inicio				Vel inicio						
		Incl inicio				Incl inicio						
		Borg				Borg						
	25	FC				FC						
		Vel inicio				Vel inicio						
		Incl inicio				Incl inicio						
		Borg				Borg						
	30	FC				FC						
		Vel inicio				Vel inicio						
		Incl inicio				Incl inicio						
		Borg				Borg						
	35	FC				FC						
		Vel inicio				Vel inicio						
		Incl inicio				Incl inicio						
		Borg				Borg						
	40	FC				FC						
		Vel inicio				Vel inicio						
		Incl inicio				Incl inicio						
		Borg				Borg						
		Distância				Distância						

ANEXO E. Questionário de Minnesota para qualidade de vida.

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

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

NÃO

MUITO
POUCO

DEMAIS

0

1

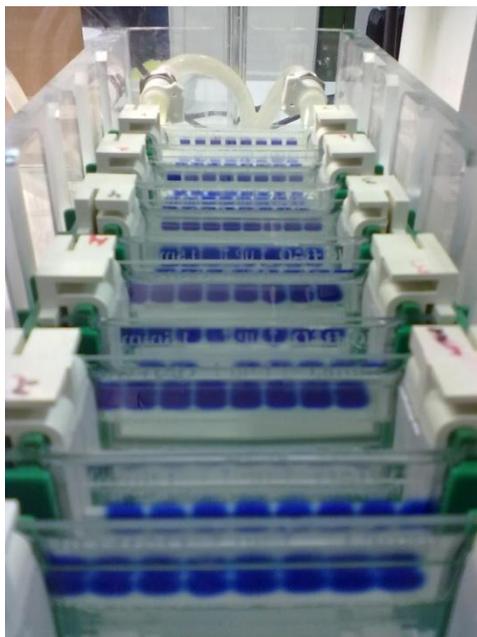
2

3

4

5

ANEXO F. Análise da HSP70 por *Western Blot*.



Projeto aprovado pelo Edital PPSUS 2010/03 da FAPESC

Tipo	Item	Especificação do Item	Qtd	Valor Unit.	Valor Total
Capital	Material Permanente e Equipamentos	Computador Portátil (notebook) para realização da utilização de da pesquisa em locais fora do ambiente. Utilizado para a tabulação dos dados, desenvolvimento de artigos científicos.	1	R\$ 2.500,00	R\$ 2.500,00
Capital	Material Permanente e Equipamentos	ECHOTALK - Ecocardiografia e Cardiologia: MYLAB 30 GOLD para avaliação da função cardíaca conforme método da pesquisa, pois um dos objetivos da mesma é verificar a função cardíaca. Este também podera ser utilizado em outros estudos.	1	R\$ 75.000,00	R\$ 75.000,00
Capital	Material Permanente e Equipamentos	Esfigmomanometro Aneróide para avaliação da pressão arterial no teste ergoespirométrico conforme protocolo citado na metodologia	1	R\$ 298,25	R\$ 298,25
Capital	Material Permanente e Equipamentos	Estetoscópio para avaliação da pressão arterial no teste ergoespirométrico e demais situações do estudo conforme protocolo citado na metodologia. Utilizado também em outras pesquisas.	1	R\$ 463,00	R\$ 463,00
Capital	Material Permanente e Equipamentos	Impressora Samsung SCX 5530 FN, equipamento importante para impressão dos resultados do estudo e formulação de relatórios. Os resultados também serão entregues aos sujeitos avaliados.	1	R\$ 899,00	R\$ 899,00
Capital	Material Permanente e Equipamentos	Linha amostral de ar do Metalyzer 3B - 2metros - (para teste ergoespirométrico): importante a aquisição de mais um desses equipamentos para ficar de substituto em caso da não utilização do ja existente. Assim a pesquisa continuara seus procedimentos normais.	1	R\$ 780,00	R\$ 780,00
Capital	Material Permanente e Equipamentos	Máscara Cortex Adulto Grande (para teste ergoespirométrico): importante a aquisição de mais um desses equipamentos para ficar de substituto em caso da não utilização do ja existente. Assim a pesquisa continuara seus procedimentos normais. Este equipamento necessita ser esterilizado sendo importante ter mais um desses equipamentos	1	R\$ 770,00	R\$ 770,00
Capital	Material Permanente e Equipamentos	Máscara Cortex Adulto Média (para teste ergoespirométrico): importante a aquisição de mais um desses equipamentos para ficar de substituto em caso da não utilização do ja existente. Assim a pesquisa continuara seus procedimentos normais. Este equipamento necessita ser esterilizado então importante ter mais um desses equipamentos	1	R\$ 870,00	R\$ 870,00
Capital	Material Permanente e Equipamentos	Máscara Cortex Adulto Pequena (para teste ergoespirométrico): importante a aquisição de mais um desses equipamentos para ficar de substituto em caso da não utilização do ja existente. Assim a pesquisa continuara seus procedimentos normais. Este equipamento necessita ser esterilizado então é importante ter mais um desses equipamentos	1	R\$ 870,00	R\$ 870,00
Capital	Material Permanente e Equipamentos	Sensor de Oxigênio para o Metalyzer 3B - (Cosmed)(Fotocelula para análise de gases no teste ergoespirométrico): importante a aquisição de mais um desses equipamentos para ficar de substituto em caso da não utilização do ja existente, uma vez que o mesmo sera bastante utilizado nos testes ergoespirométricos. Assim a pesquisa continuara seus procedimentos normais.	2	R\$ 1.675,00	R\$ 3.350,00
Custeio	Material de Consumo	Alcool 70% para Esterelização (1litro): material utilizado para esterelização na coleta sanguínea	4	R\$ 4,45	R\$ 17,80
Custeio	Material de Consumo	Blood Stop para pós coleta sanguínea (Quantidade : 200): material importante pós coleta sanguínea, para não ficar exposto o local da coleta.	4	R\$ 19,30	R\$ 77,20
Custeio	Material de Consumo	Caixa com Luva de procedimentos (tamanho M) (100 unidades cada): não ter contato com materail biológico e evitar contaminação	4	R\$ 14,30	R\$ 57,20
Custeio	Material de Consumo	Cilindro de Gás para calibração (CARGA DE MISTURA:11,95% O2 + 4,98% CO2 + BALANÇO N2: VOLUME: 1.0 M3) : para calibração do analisador de gase utilizado durante o teste ergoespirométrico. Importante para a precisão da análise dos gases, deixando valido e fidedigno.	2	R\$ 692,77	R\$ 1.385,54
Custeio	Material de Consumo	Coletor de material perfurocortante (3 litro): para armazenar seringas utilizadas e material biológico.	4	R\$ 2,40	R\$ 9,60
Custeio	Material de Consumo	Eletrodo 200 Adulto- Micromed Caixa 1.000 eletrodos: Equipamento descartável utilizado em todas as análises ergoespirométricas com a eletrocardiografia.	4	R\$ 560,00	R\$ 2.240,00
Custeio	Material de Consumo	ELISA KIT FOR HUMAN ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYME(ACE): reagente específicos para análise de angiotensina I	4	R\$ 4.923,45	R\$ 19.693,80
Custeio	Material de Consumo	ELISA KIT FOR HUMAN ANGIOTENSIN II(ANGII): reagente específicos para análise de angiotensina II	4	R\$ 4.923,45	R\$ 19.693,80
Custeio	Material de Consumo	ELISA KIT FOR HUMAN INTERLEUKIN 18(IL18): reagente específicos para análise de interleucinas 18	4	R\$ 4.923,45	R\$ 19.693,80
Custeio	Material de Consumo	Gel para Eletrodos (1kg): utilizado para realização das análises ecocardiográficas e eletrocardiográficas.	3	R\$ 6,10	R\$ 18,30
Custeio	Material de Consumo	Kit ELISA EKS700B para HSP70: reagente específicos para análise da Heat Shot Protein, objetivo do presente projeto	4	R\$ 7.000,00	R\$ 28.000,00
Custeio	Material de Consumo	Kit MILLIPILEX MAP Human Cytokine/Chemokine Panel – 04 Plex. Kit para Para análise de: IL-1, IL-6, IL-10 e TNF-alfa: reagente específicos para análise das citocinas especificas supracitadas.	4	R\$ 5.175,63	R\$ 20.702,52
Custeio	Material de Consumo	REAGENTE LABORATORIO KIT FAMILIA NF-KB EZTFA FATOR DE TRANSCRICAO: reagente específicos para análise de NF-kB.	4	R\$ 3.768,00	R\$ 15.072,00
Custeio	Material de Consumo	Rolo de Algodão (500gr): para limpeza e esterelização do local de punção sanguínea.	2	R\$ 13,50	R\$ 27,00
Custeio	Material de Consumo	Seringa para coleta sanguínea (10ml): coleta de material biológico dos pacientes	400	R\$ 0,71	R\$ 284,00
Custeio	Material de Consumo	Tira elástica (Garrote) para coleta sanguínea: equipamento técnico usado para coleta sanguínea	2	R\$ 5,10	R\$ 10,20
Total					R\$212.783,01