

RAFFAEL FRANCISCO PIRES FRAGA

Efeito do treinamento físico no controle neurovascular e
capacidade funcional em pacientes com insuficiência
cardíaca em uso de carvedilol

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Medicina

Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão

São Paulo

2008

Dedicatória

Aos meus pais que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade e correção, que se doaram por inteiro e renunciaram aos seus sonhos, para que, muitas vezes, realizasse os meus. Pela importância em todos os momentos da minha vida e pelo que sou hoje, meu profundo respeito e infinito amor.

Aos meus queridos irmãos pelo apoio, amizade e sobretudo pela sólida união, que nos permite vencer obstáculos e caminhar, juntos, na mesma direção.

A minha querida esposa pela inigualável paciência, motivação e conforto nos momentos mais difíceis. Pela cumplicidade e companheirismo, minha enorme admiração e amor.

Agradecimentos

Aos meus queridos e mais próximos amigos pelo carinho e compreensão pelo grande período de ausência.

À querida e grande companheira Catarina “Nina” pelo incondicional amor e paciência em todos os momentos.

À equipe de professores, aprimorandos, estagiários e pessoal da secretaria da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração, pela inestimável colaboração.

À equipe médica da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração, pela colaboração, ensinamento e estímulo.

Às professoras Ivani Trombetta, Maria Urbana Rondon e professor Matheus Laterza, pela contribuição e orientação na análise dos dados.

Às Amigas Roberta e Luciana pela compreensão e apoio na árdua tarefa da organização das atividades diárias.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão minha eterna admiração pelo seu grande conhecimento, experiência e rigor no método científico, que me proporcionaram inestimável aprendizado no campo científico e profissional. Meus sinceros agradecimentos pela oportunidade, paciência e colaboração.

Aos pacientes, objetivo maior de toda atividade científica.

Sumário

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELA

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Ativação simpática na insuficiência cardíaca.....	5
1.2. Intolerância ao exercício na insuficiência cardíaca.....	7
1.3. Efeito do treinamento físico na insuficiência cardíaca.....	9
1.4. Ação dos β -bloqueadores na insuficiência cardíaca.....	12
1.5. Efeito do treinamento físico no controle neurovascular em pacientes com insuficiência cardíaca em uso de β -bloqueador..	14
2. OBJETIVOS.....	15
3. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	17
3.1. Amostragem.....	18
3.2. Medidas e Procedimentos.....	20
3.2.1. Avaliação clínica.....	20
3.2.2. Avaliação da capacidade cardiopulmonar em esforço.....	20
3.2.2.1 Determinação do limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória.....	22
3.2.2.2 Determinação do slope VE/CO ₂	23
3.2.2.3 Determinação da frequência cardíaca no período de recuperação.....	23
3.2.3 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular.....	23
3.2.4. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular.....	25
3.2.5. Avaliação da pressão arterial.....	26

3.2.6.	Avaliação da frequência cardíaca.....	27
3.2.7.	Protocolo experimental.....	27
3.2.8.	Protocolo de treinamento físico.....	28
3.3.	Análise estatística.....	29
4.	RESULTADOS.....	30
4.1.	Características iniciais da amostra.....	31
4.1.1.	Consumo de oxigênio pico.....	33
4.1.2.	Fração de ejeção.....	34
4.1.3.	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo.....	35
4.1.4.	Frequência cardíaca.....	36
4.1.5.	Pressão arterial média.....	37
4.1.6.	Atividade nervosa simpática muscular.....	38
4.1.7.	Fluxo sanguíneo muscular.....	40
4.1.8.	Resistência vascular muscular.....	41
4.1.9.	Frequência cardíaca no período de recuperação.....	42
4.1.10.	Slope de VE/VCO ₂	43
5.	DISCUSSÃO.....	44
5.1.	Efeito do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular nos pacientes com Insuficiência cardíaca.....	46
5.2.	Efeito do treinamento físico no fluxo sanguíneo muscular.....	48
5.3.	Treinamento físico e melhora da capacidade funcional.....	52
5.4.	Efeito do treinamento físico na eficiência ventilatória.....	53
5.5.	Efeito do treinamento físico na frequência cardíaca de repouso e de recuperação.....	54
6.	CONCLUSÃO.....	56
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
8.	ANEXOS.....	73

Lista de Figuras

	Pag
Figura 1. Técnica de Microneurografia para avaliação da atividade nervosa simpática muscular.....	24
Figura 2. Técnica de Pletismografia para avaliação do fluxo sanguíneo muscular.....	26
Figura 3. Consumo de oxigênio (Vo_2) pico no período pré e pós-experimental nos grupos insuficiência cardíaca treinado e não treinado.....	33
Figura 4. Fração de ejeção no período pré e pós-experimental nos grupos insuficiência cardíaca treinado e não treinado.....	34
Figura 5. Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerda no período pré e pós-experimental nos grupos insuficiência cardíaca treinado e não treinado.....	35
Figura 6. Frequência cardíaca de repouso no período pré e pós-experimental nos grupos insuficiência cardíaca treinado e não treinado.....	36
Figura 7. Pressão arterial média no período pré e pós-experimental nos grupos insuficiência cardíaca treinado e não treinado.....	37
Figura 8. Atividade nervosa simpática muscular e atividade nervosa simpática muscular por 100 batimentos no período pré e pós-experimental nos grupos insuficiência cardíaca treinado e não treinado.....	39
Figura 9. Diferença no fluxo sanguíneo muscular no início e no final do período experimental nos grupos insuficiência cardíaca treinado e não treinado.....	40
Figura 10. Diferença na resistência vascular muscular no início e no final do período experimental nos grupos insuficiência cardíaca treinado e não treinado.....	41

Figura 11. Redução da frequência cardíaca no 1º minuto de recuperação nos períodos pré e pós-experimental nos grupos insuficiência cardíaca treinado e não treinado.....	42
Figura 12. Relação de VE/VCO ₂ no período pré e pós-experimental nos grupos insuficiência cardíaca treinado e não treinado.....	43

Lista de Tabela

	Pag.
Tabela 1. Características físicas e funcionais, etiologia e medicações dos pacientes com insuficiência cardíaca incluídos no estudo.....	32

Resumo

Fraga RFP. Efeito do treinamento físico no controle neurovascular e capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca em uso de carvedilol. São Paulo, 2008. 94p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Evidências sugerem que o carvedilol diminui a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC), mas não melhora o fluxo sanguíneo muscular (FSM) e a capacidade funcional nestes pacientes. Por outro lado, o treinamento físico reduz a ANSM, além de melhorar o FSM e a capacidade funcional nos pacientes com disfunção ventricular que não utilizam β -bloqueadores. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito do treinamento físico sobre a ANSM, FSM e capacidade funcional em pacientes com IC em uso de carvedilol. Foram estudados vinte e sete pacientes com IC, tratados com carvedilol, CF II-III, FE<35%, VO₂ pico <20 ml/Kg/ min. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: treinamento físico (n-15) e não treinamento (n-12). A ANSM foi medida diretamente pela colocação de um microeletrodo no nervo fibular. O FSM foi medido pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. O treinamento físico foi realizado três vezes na semana, em cicloergômetro, durante 60 minutos, entre o limiar anaeróbio e 10% do ponto de compensação respiratório, por 4 meses. Antes do período experimental, todos os parâmetros avaliados eram semelhantes entre os grupos. O treinamento físico reduziu significativamente a ANSM (-14 ± 3 impulsos/100batimentos, $p<0,01$) e aumentou o FSM ($0,6 \pm 0,1$ ml·min⁻¹·100ml⁻¹, $p<0,01$). Adicionalmente, ocorreu um aumento significativo do VO₂ pico ($20 \pm 6\%$, $p=0,05$) no grupo treinamento físico. ANSM, FSM e pico do VO₂ não se alteraram nos pacientes com IC que permaneceram sedentários. Conclui-se que o treinamento físico reduz significativamente a ANSM em pacientes com

IC em uso de carvedilol. Adicionalmente, os benefícios do treinamento físico sobre o FSM e a capacidade funcional são mantidos nestes pacientes.

Descritores: Insuficiência cardíaca; Atividade nervosa simpática; Carvedilol; Treinamento físico

Summary

Fraga RFP. Effects of exercise training on neurovascular control in heart failure patients treated with Carvedilol. São Paulo, 2008. 94p. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Evidence suggests that carvedilol decreases muscle sympathetic nerve activity (MSNA) in patients with heart failure(HF) but carvedilol fails to improve forearm vascular resistance and overall functional capacity. Exercise training in HF reduces MSNA and improves forearm vascular resistance and functional capacity. The aim of study was to investigate whether exercise training in the presence of carvedilol maintains its beneficial effects on MSNA, forearm blood flow and functional capacity. Twenty seven HF patients, Functional Class II – III(NYHA), EF<35%, peak VO₂ <20ml/kg/min, treated with carvedilol were randomly divided into two groups: exercise training(n=15) and untrained(n=12). MSNA was recorded by microneurography. Forearm blood flow(FBF) was measured by venous occlusion plethysmography. The four-month training program consisted of three 60-min exercise/week on cycloergometer. Baseline parameters were similar between groups. Exercise training reduced MSNA (-14 ± 3.3 bursts/100HB, $p<0.01$) and increased FBF (0.6 ± 0.1 ml·min⁻¹·100ml⁻¹, $p<0.01$) in HF patients on carvedilol. In addition, exercise training improved peak VO₂ in HF patients ($20 \pm 6\%$, $p=0.05$). MSNA, FBF and peak VO₂ were unchanged in untrained HF patients on carvedilol.

In conclusion, exercise training reduces MSNA in heart failure patients treated with carvedilol. In addition, the beneficial effects of exercise training on muscle blood flow and functional capacity are still realized in patients on carvedilol.

Key Words: Heart failure; Exercise; Sympathetic nervous system; Carvedilol

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços científicos e não obstante a introdução de novos medicamentos no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) nas últimas décadas, essa síndrome ainda é uma das maiores causas de mortalidade nos países desenvolvidos^{1,2}. A prevalência desta síndrome aumenta, significativamente, com o avanço da idade, atingido 10 em cada 1000 indivíduos com mais de 65 anos. Entre 1979 e 2004, o número de hospitalizações atribuídas a IC, nos Estados Unidos, aumentou 175% e houve um acréscimo na mortalidade de 28% entre 1994 a 2004. A IC apresenta altos índices de mortalidade após o primeiro ano do diagnóstico, ocorrendo uma morte para cada cinco indivíduos diagnosticados. O tempo médio de sobrevivência em oito anos é de 20% para homens e 30% para mulheres¹. No Brasil, segundo dados do Sistema Único de Saúde, houve 26 mil mortes por IC no ano de 2002, com cerca de 370 mil internações neste período. Estas corresponderam a quase 3,6% do total de pacientes internados e consumiram 31% dos gastos com doenças do aparelho circulatório². Neste contexto, a IC é um problema de saúde pública não apenas pela alta prevalência e letalidade, como também por sua morbidade nos casos avançados. Portanto, o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas e não

farmacológicas no tratamento da IC é de fundamental importância, tornando-se, nos dias de hoje, um grande desafio.

A IC é marcada por importantes alterações hemodinâmicas e metabólicas que, por sua vez, levam a modificações progressivas no sistema neuro-humoral, expressas por hiperativação simpática, redução parassimpática e aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona^{3,4}. A ativação neuro-humoral é um dos mecanismos compensatórios existentes na IC e responsável pela manutenção do débito cardíaco e da pressão de perfusão tecidual, nos estágios iniciais da doença⁵. Porém, sua elevação sustentada provoca potenciais efeitos deletérios ao sistema cardiovascular, contribuindo para o avanço dos sintomas e piora do prognóstico^{4,6,7}.

O aumento da atividade simpática é responsável, inicialmente, por uma maior contratilidade miocárdica, taquicardia, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, retenção de sódio e água, além de vasoconstrição periférica^{5,8}. Após esta fase inicial, a estimulação persistente do sistema nervoso simpático ocasiona aumento da pré e pós-carga, dessensibilização dos β -receptores adrenérgicos na membrana celular⁹, hipertrofia e fibrose miocárdica⁸, com perda progressiva da função ventricular.

A ativação do sistema nervoso simpático é uma característica típica da IC. A noradrenalina plasmática¹⁰ e o spillover de noradrenalina¹¹ estão aumentados nos pacientes com IC, quando comparados a indivíduos saudáveis. Negrão e colaboradores demonstraram, através de

medida direta da atividade simpática, que os pacientes com IC apresentavam níveis elevados de atividade nervosa simpática muscular em relação aos controles normais. Neste mesmo estudo, os autores ainda verificaram que havia relação direta entre o aumento da atividade nervosa simpática muscular e o grau de disfunção ventricular¹².

A hiperativação do sistema nervoso simpático, além de ser um importante componente na evolução da IC, representa um marcador de mau prognóstico da doença. Inicialmente, Cohn e colaboradores demonstraram que os pacientes com IC e altos níveis de noradrenalina plasmática apresentavam maior mortalidade quando comparados aos pacientes com IC e baixos níveis plasmáticos desta catecolamina¹⁰. Em estudo mais recente, Barretto e colaboradores verificaram que a atividade nervosa simpática muscular exacerbada também representa um marcador independente de mortalidade nos pacientes com IC¹³.

A angiotensina II é um vasoconstritor periférico potente e, juntamente com a atividade adrenérgica aumentada, contribui para a elevação excessiva da resistência vascular sistêmica nos pacientes com IC. Paralelamente, a angiotensina II aumenta a liberação de noradrenalina pelo sistema nervoso adrenérgico, assim como promove a liberação de aldosterona pelo córtex da supra-renal⁸. A aldosterona provoca retenção de sódio e pode exercer efeitos adversos diretos tanto sobre os vasos como sobre o miocárdio, ocasionando hipertrofia e fibrose^{8,14}.

1.1. Ativação simpática na insuficiência cardíaca

Os mecanismos responsáveis pela hiperatividade simpática na IC ainda não são totalmente compreendidos. Entretanto, a diminuição da sensibilidade dos controles inibitórios dos receptores arteriais e cardiopulmonares, exacerbação da resposta quimiorreflexa, além de anormalidades nos mecanismos de controle central seriam pelo menos, em parte, responsáveis pela ativação do sistema nervoso simpático¹⁵.

Em indivíduos normais, incrementos da pressão arterial causam o estiramento de barorreceptores situados nas paredes do arco aórtico e dos seios carotídeos. Estímulos provenientes dessas regiões ascendem até o núcleo do trato solitário (NTS) pelo nervo vago e glossofaríngeo. Uma vez atingido o NTS, estes estímulos inibem o centro vasomotor, localizado na região bulbar ventrolateral rostral, com conseqüente inibição do tônus simpático. Em pacientes com IC existe uma diminuição da sensibilidade barorreflexa e conseqüente perda da inibição tônica inibitória sobre o sistema nervoso simpático^{16,17}. Grassi e colaboradores verificaram que, mesmo nos pacientes com IC leve, ocorre diminuição da resposta barorreflexa para o controle da frequência cardíaca e da atividade simpática muscular, tanto durante o aumento quanto durante a queda da pressão arterial por infusão de fenilefrina e de nitroprussiato de sódio, respectivamente¹⁸. Neste estudo, a magnitude da alteração da sensibilidade barorreflexa foi proporcional ao grau de IC¹⁸.

O reflexo cardiopulmonar também apresenta sua sensibilidade diminuída em pacientes com IC. A resposta reflexa do controle simpático, mediada por alterações na pressão de enchimento do coração, está atenuada em pacientes com IC. Adicionalmente, ocorre prejuízo na resposta vascular tanto para aumentos como para reduções da pré-carga, sendo estas alterações associadas à diminuição da sensibilidade do controle reflexo cardiopulmonar¹⁹.

Outros estudos sugerem que a hipersensibilidade dos quimiorreceptores periféricos e centrais pode contribuir para a maior ativação simpática que ocorre em pacientes com IC^{20,21}. Esses receptores, localizados no corpúsculo carotídeo (quimiorreceptores periféricos) e na medula (quimiorreceptores centrais) e estimulados, principalmente, por hipóxia e hipercapnia¹⁵, agem por via aferente excitatória no sistema nervoso central, provocando aumento na atividade nervosa simpática e ventilação pulmonar. Na IC, a sensibilidade do controle quimiorreflexo periférico está aumentada, provocando um balanço positivo na ativação simpática^{20,21}. Dados do nosso laboratório mostram um aumento da atividade nervosa simpática e diminuição do fluxo sanguíneo muscular em resposta a hipercapnia e hipóxia, nos pacientes com IC²². Além do aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores, estudos em animais e humanos demonstraram que existe uma interação antagônica direta entre o controle quimiorreflexo e o controle barorreflexo²³.

No sistema nervoso central a angiotensina II, via estimulação dos receptores AT1, tem um papel importante na modulação da resposta simpática aos diferentes reflexos. Em estudos com animais de experimentação, ficou evidenciado que a IC aumenta a expressão dos receptores AT1 em algumas áreas do sistema nervoso central responsáveis pela regulação da ativação simpática²⁴. Além disso, a infusão crônica de angiotensina II diretamente no sistema nervoso central piora o controle barorreflexo e aumenta a sensibilidade quimiorreflexa²⁵. O bloqueio dos receptores AT1 normaliza estas alterações²⁵. Em conjunto com as alterações provocadas pela angiotensina II no sistema nervoso central, na IC ocorre aumento do estresse oxidativo e diminuição da expressão da oxido nítrico sintetase neuronal, com conseqüente modificação na modulação simpática e na sensibilidade barorreflexa²⁶.

1.2. Intolerância ao exercício na insuficiência cardíaca

A intolerância ao exercício é uma característica marcante da IC. Apesar da correlação entre o débito cardíaco e o consumo de oxigênio, a capacidade máxima de exercício não parece depender apenas da função cardíaca, em pacientes com IC²⁷. Wilson e colaboradores não verificaram relação entre o comprometimento da função sistólica durante o exercício e os valores de consumo de oxigênio obtidos nos pacientes com IC^{27,28}. Mesmo quando o débito cardíaco e a pressão de enchimento do

ventrículo esquerdo foram melhorados, com a administração de dobutamina, a tolerância ao exercício e consumo máximo de oxigênio não apresentaram melhora²⁸. Portanto, o conceito de que pacientes com IC apresentam intolerância ao esforço exclusivamente pelo inadequado débito cardíaco deixou de ser aceito e passou a dar espaço a um novo paradigma relacionado a alterações da musculatura esquelética.

As alterações da musculatura esquelética, em portadores de disfunção ventricular, parecem ser de grande importância na redução da capacidade de tolerância ao exercício²⁹. Atrofia muscular esquelética, reduzida porcentagem de fibras do tipo I de contração lenta (oxidativas) e aumento de fibras do tipo IIb de contração rápida (glicolíticas), além de redução na densidade e volume das mitocôndrias, são algumas das anormalidades encontradas em biópsias musculares de pacientes com IC²⁹⁻³².

Alguns estudos sugerem que a ativação simpática crônica contribui, decisivamente, para as alterações encontradas na musculatura esquelética em pacientes com IC³³⁻³⁶. A atividade simpática exacerbada e, em consequência, o fluxo sanguíneo muscular diminuído provocam elevações das espécies reativas de oxigênio e do estresse oxidativo³⁷. Este aumento desencadeia um processo inflamatório, com formação de citocinas como o TNF-alfa e IL-6^{37,38}. Como se conhece, o TNF-alfa modula a degradação de proteína e a apoptose na musculatura esquelética³⁸.

1.3. Efeito do treinamento físico na insuficiência cardíaca

Nos últimos 15 anos, numerosos estudos envolvendo pacientes com IC mostraram que o exercício físico é seguro, melhora o estado clínico, aumenta a tolerância aos esforços e a qualidade de vida destes pacientes.

Estudos mostram ainda que o exercício físico regular leva à melhora expressiva na capacidade funcional em pacientes portadores de IC. O treinamento físico aumenta de 10% a 46% o VO_2 pico nestes pacientes, dependendo da duração, da intensidade e do período em que o treinamento físico é realizado^{39,40}. Os mecanismos responsáveis por esta melhora são complexos e variados, envolvendo adaptações hemodinâmicas e neuro-humorais.

Para alguns investigadores, o treinamento físico tem efeito modesto na melhora do volume sistólico, débito cardíaco e fração de ejeção em pacientes portadores de IC⁴¹. No entanto, estudos mais recentes mostram que o treinamento físico aumenta o volume sistólico e o débito cardíaco em pacientes isquêmicos⁴⁰ e com IC em estágio avançado⁴². Esta melhora na função ventricular pode ser atribuída à redução da resistência vascular periférica, além de modificações celulares. Estudos em animais de experimentação mostram que o treinamento físico aumenta a razão SERCA2/fosfolanbam, com melhora da modulação de cálcio intracelular⁴³. Estes ajustes celulares dão sustentação à melhora na função ventricular sistólica e diastólica.

O treinamento físico reverte, pelo menos em parte, algumas alterações que ocorrem na musculatura esquelética dos pacientes com IC. Estudos com biópsia muscular mostram que o treinamento físico provoca aumento da densidade das mitocôndrias, do volume enzimático de citocromo oxidase e do fluxo sanguíneo^{44,45}. Além disso, existe a constatação que após treinamento físico ocorre modificação no padrão das fibras musculares, com transferência de fibras do tipo II para fibras do tipo I⁴⁴. Em razão das modificações na musculatura esquelética, proporcionadas pelo treinamento físico, existe um aumento da diferença artério-venosa de oxigênio nos pacientes com IC. Realmente, Sullivan e colaboradores⁴¹ demonstraram que pacientes com disfunção ventricular apresentaram um incremento significativo na diferença artério-venosa de oxigênio, após 4 a 6 meses de treinamento físico, e aumento bem menos expressivo no débito cardíaco. Portanto, estes resultados em conjunto apontam para o fato de que as adaptações periféricas provocadas pelo treinamento físico se sobrepõem à modesta melhora no débito cardíaco e, de certa forma, parecem explicar o aumento da capacidade funcional nos pacientes com IC.

Apesar do conhecimento que temos hoje sobre os efeitos do treinamento físico aeróbio na melhora da capacidade funcional e reversão das alterações periféricas, a intensidade ideal para prescrição do treinamento ainda é controversa. Embora a maioria dos estudos utilize treinamentos de baixa a moderada intensidade, estudo recente em pacientes com IC de etiologia isquêmica mostrou que o treinamento físico

intervalado e intenso é superior ao treinamento físico moderado no incremento da capacidade funcional e na melhora do remodelamento ventricular⁴⁰.

Quanto aos efeitos do treinamento físico no controle autonômico em pacientes com IC, muitos estudos têm demonstrado uma redução significativa na atividade simpática. Inicialmente, Coats e colaboradores evidenciaram que oito semanas de treinamento físico moderado aumentou o componente parassimpático e diminuiu o componente simpático que modula a frequência cardíaca nos pacientes com IC⁴⁶. Este fenômeno foi avaliado pela variabilidade da frequência cardíaca, análise espectral do eletrocardiograma de repouso e spillover de noradrenalina global. Mais recentemente, em coelhos com IC induzida por marca-passo, Liu e colaboradores demonstraram que o treinamento físico provocou diminuição na atividade nervosa simpática renal⁴⁷. Nosso grupo também mostrou que ratos com IC induzida por isquemia e submetidos a treinamento físico apresentaram diminuição da atividade nervosa simpática renal⁴⁸. Em humanos, Roveda e colaboradores observaram que pacientes portadores de IC, Classe Funcional II-III, com FE < 40% submetidos a treinamento físico por um período de quatro meses apresentaram diminuição dramática da atividade simpática nervosa muscular e aumento no fluxo sanguíneo muscular⁴⁹. É importante salientar, no entanto, que os pacientes submetidos a este estudo apresentavam-se otimizados em relação ao tratamento para IC, porém

sem tratamento com β -bloqueador, que na época do início da investigação não fazia parte do consenso para o tratamento da IC.

1.4. Ação dos β -bloqueadores na insuficiência cardíaca

O uso dos β -bloqueadores na IC é hoje amplamente recomendado. Evidências acumuladas em estudos clínicos mostram que o tratamento com alguns β -bloqueadores reduzem significativamente a morbi-mortalidade da IC⁵⁰⁻⁵². O uso destes agentes reduz a incidência de internações por IC e melhora a Classe Funcional dos portadores de disfunção ventricular⁵².

Diante dos conhecimentos sobre a atuação da hiperativação simpática na manutenção e progressão da insuficiência cardíaca, o uso de alguns β -bloqueadores tornou-se uma das principais medidas terapêuticas utilizadas na tentativa de impedir ou mesmo reverter os efeitos cardioprotóxicos provocados por essa estimulação simpática crônica exacerbada⁵³.

Quando administrados agudamente aos pacientes com IC, os β -bloqueadores deprimem a função miocárdica pela retirada adrenérgica de suporte no coração. Ao contrário, quando administrados em longo prazo, os β -bloqueadores previnem a deterioração da função miocárdica e reverterem o processo de remodelamento ventricular, com regressão da fibrose miocárdica⁵³.

A ação dos β -bloqueadores na modulação simpática em pacientes com IC ainda não é plenamente compreendida e o resultado dos estudos neste sentido ainda são divergentes. A ação dos β -bloqueadores na atividade nervosa simpática muscular em pacientes com IC foi inicialmente demonstrado por Raham e colaboradores. Estes autores verificaram que o tratamento com metoprolol por 20 meses diminuiu significativamente a atividade nervosa simpática muscular nos pacientes com disfunção ventricular⁵⁴. Posteriormente, Azevedo e colaboradores avaliaram o spillover de noradrenalina e a atividade nervosa simpática muscular em pacientes com IC, em tratamento com metoprolol ou carvedilol. Estes investigadores demonstraram haver diminuição do spillover de norepinefrina nos pacientes tratados com carvedilol. No entanto, eles não encontraram reduções significativas na atividade nervosa simpática muscular em ambos os grupos⁵⁵. Recentemente, estudo randomizado, duplo cego, comparando pacientes com insuficiência cardíaca Classe Funcional II –III, FE < 45%, submetidos a tratamento com carvedilol por um período de 6 meses, verificou que pacientes tratados com esta medicação apresentaram uma redução significativa da atividade nervosa simpática muscular quando comparados a pacientes que receberam placebo⁵⁶. Surpreendentemente neste estudo, apesar da melhora da função ventricular, o tratamento com carvedilol não melhorou o fluxo sanguíneo muscular e a capacidade funcional⁵⁶.

1.5. Efeito do treinamento físico no controle neurovascular em pacientes com insuficiência cardíaca em uso de β -bloqueador

Um dos poucos estudos que avaliou a ação do treinamento físico na capacidade funcional e fluxo sanguíneo muscular, em pacientes com IC utilizando carvedilol, mostrou que o treinamento físico por 12 semanas provocou melhora significativa da capacidade funcional e do fluxo sanguíneo muscular⁵⁷. Esta melhora poderia, em parte, ser relacionada à redução da atividade simpática induzida pelo treinamento físico. Infelizmente, neste estudo a atividade simpática não foi avaliada⁵⁷.

Considerando os resultados destes estudos, fica evidenciado que os efeitos do treinamento físico na atividade simpática muscular e, em consequência, no fluxo sanguíneo muscular e na tolerância ao esforço físico, em pacientes com IC em uso de carvedilol, não são conhecidos.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Os objetivos do estudo foram:

- Estudar os efeitos do treinamento físico aeróbio, por quatro meses, na atividade nervosa simpática muscular, em pacientes com IC, tratados com carvedilol.
- Estudar os efeitos do treinamento físico aeróbio, por quatro meses, no fluxo sanguíneo muscular e na capacidade funcional, em pacientes com IC, tratados com carvedilol.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1. Amostragem

Foram avaliados 35 pacientes portadores de IC, sendo selecionados 27, de ambos os sexos, com idade entre 35 a 75 anos. Os pacientes deveriam apresentar ao menos seis meses de história da doença, em classe funcional II/III, segundo a classificação da New York Heart Association (NYHA), fração de ejeção menor que 35% e não realizar programas sistemáticos de atividade física. As etiologias consideradas para inclusão no estudo foram: isquêmica, chagásica, hipertensiva e idiopática. Todos os pacientes apresentavam-se estáveis do ponto de vista clínico, com medicação otimizada e em uso obrigatório de carvedilol como β -bloqueador, no tratamento da IC. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: o primeiro, com 12 pacientes que permaneceram sem treinamento físico; o segundo grupo composto por 15 pacientes, submetidos a treinamento físico. Todos os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente durante o estudo, com retornos mensais e orientados a entrar em contato com o pesquisador principal em caso de internação ou piora clínica. Não houve interrupção ou acréscimos

de medicação, assim como alterações na dosagem do medicamento no período do estudo.

Os pacientes foram recrutados do Ambulatório de Cardiologia Geral do Instituto do Coração. O estudo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração, em sessão realizada em 19 de maio de 2005, sob o número 2633/05/053 e, em seguida, pela Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa (CAPPessq), sendo aprovada em sessão de 29 de setembro de 2005, sob o número 0617/05.

Foram excluídos do estudo pacientes que não usavam carvedilol, como β -bloqueador, no tratamento da IC, aqueles que apresentavam angina instável ou infarto do miocárdio recente (menos de três meses), IC descompensada, doença pulmonar grave, hipertensão arterial sistêmica descontrolada (PAS>180 mmHg e/ou PAD>110 mmHg) e alterações neurológicas ou ortopédicas incapacitantes. Foram excluídos também portadores de marca-passo definitivo, assim como os pacientes diabéticos descompensados (glicemia >250mg/dl) ou com indícios de neuropatia diabética.

Todos os participantes foram previamente informados e esclarecidos sobre todos os procedimentos relativos ao protocolo de pesquisa e assinaram o termo de Consentimento Pós-Informado.

3.2. Medidas e Procedimentos

3.2.1. Avaliação clínica

A avaliação clínica constou de uma anamnese e exame físico iniciais, seguidos por avaliação de eletrocardiograma, função renal, glicemia de jejum e ecocardiograma, com o objetivo de determinar a fração de ejeção e calcular os diâmetros ventriculares.

3.2.2. Avaliação da capacidade cardiopulmonar em esforço

Todos os pacientes foram submetidos a teste ergoespirométrico, após inclusão no protocolo de pesquisa e ao final dos quatro meses de estudo. A avaliação foi realizada em bicicleta eletromagnética (Medifit 400L, Medical Fitness Equipment, Maarn, Netherlands), com protocolo de incremento contínuo de carga de 5 a 10 W a cada minuto, denominado teste de rampa.

Após posicionamento na bicicleta ergométrica, os pacientes foram conectados a uma válvula com transdutor de volume, ao mesmo tempo em que era realizada prensão nasal por meio de prendedor adequado. As frações de oxigênio (O₂) e de dióxido de carbono (CO₂) foram medidas a cada ciclo respiratório. Esta avaliação foi realizada em um sistema computadorizado (SensorMedics, Vmax 229 model, Buena

Vista, California). A partir das análises da ventilação pulmonar (VE) e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de CO_2 . O VO_2 pico foi considerado o consumo de oxigênio obtido no pico do exercício, quando o indivíduo se encontrava em exaustão.

A adaptação do paciente ao ambiente e à aparelhagem foi realizada, inicialmente, observando-se um repouso de dois minutos, sucedidos por dois minutos de aquecimento numa velocidade de 60 rpm, sem aplicação de carga. Decorridos os dois minutos de aquecimento, foi aplicado um aumento progressivo e constante de carga de 5 a 10 W a cada minuto, sendo a carga individualizada para cada paciente.

Todos foram encorajados a realizar o exercício, até que sintomas tais como fadiga, dispnéia ou angina progressiva tornasse os indivíduos inábeis para a continuação do teste. A presença de alterações eletrocardiográficas significativas também foi observada para interrupção do teste. O período de recuperação foi de seis minutos. No primeiro minuto foi mantida a carga equivalente a 50% da máxima atingida no teste, numa velocidade de 60rpm. No segundo minuto, ela foi reduzida para 25% da carga máxima, ainda com 60 rpm na bicicleta. No terceiro minuto, a carga foi retirada. Finalmente, no quarto minuto, o indivíduo passou a repousar na bicicleta ergométrica durante os dois minutos restantes.

Além do fluxo respiratório, a pressão arterial e a frequência cardíaca foram monitorizadas durante todo o teste. A pressão arterial foi

medida pelo método auscultatório, sendo as aferições realizadas no repouso e a cada dois minutos de exercício. No período de recuperação, a pressão arterial foi medida no primeiro, segundo, quarto e sexto minutos. A frequência cardíaca foi continuamente monitorizada por sinal eletrocardiográfico e registrada ao final de cada minuto do período de exercício e recuperação.

3.2.2.1. Determinação do limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória

O limiar anaeróbio (LA) foi determinado na ocorrência de pelo menos duas das seguintes variáveis: 1) perda da linearidade entre a produção de dióxido de carbono (VCO_2) e o consumo de oxigênio (VO_2); 2) menor valor da pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($PetO_2$) antes do seu aumento progressivo; e 3) valor mais baixo do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) antes do seu aumento progressivo.

O ponto de compensação respiratória (PCR) foi determinado na ocorrência de: 1) maior valor da pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração ($PetCO_2$), precedendo sua queda abrupta; 2) valores mais baixos do equivalente ventilatório de gás carbônico (VE/VCO_2) antes de seu aumento progressivo.

3.2.2.2 Determinação do slope VE/CO₂

O slope VE/VCO₂ foi calculado pela análise de regressão linear. Para o cálculo desta variável excluíram-se os valores acima do ponto de compensação respiratório (PCR), em razão do incremento não linear da ventilação em relação ao VCO₂ após este ponto.

3.2.2.3 Determinação da frequência cardíaca no período de recuperação

A frequência cardíaca de recuperação foi obtida durante o teste cardiopulmonar e definida como a diferença entre a frequência cardíaca no pico do exercício e a frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação.

3.2.3. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada através da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular no nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça fibular. Essa técnica tem sido validada e empregada em estudos de laboratório em humanos.

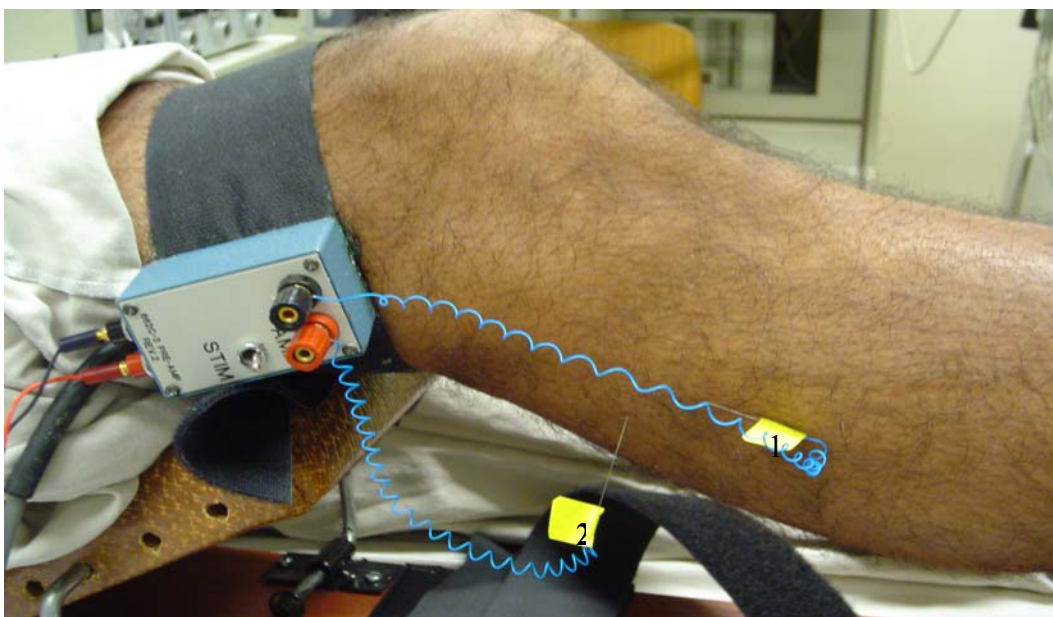


Figura 1. Técnica de microneurografia. 1=eletrodo terra; 2=eletrodo inserido no nervo fibular.

Os registros foram obtidos através da implantação de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo referência, a aproximadamente um centímetro de distância do primeiro. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo foi alimentado através de um filtro passa-banda e, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural.

A atividade nervosa simpática foi avaliada através de um registro contínuo da atividade simpática neuromuscular. O sinal do nervo foi analisado por um mesmo observador para todos os pacientes através da

contagem do número de impulsos ocorridos por minuto ou número de impulsos a cada 100 batimentos.

3.2.4. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular

O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado por técnica de pletismografia de oclusão venosa. O braço não dominante foi elevado acima do nível do coração. Um tubo de silástico preenchido com mercúrio, ligado a um transdutor de baixa pressão, foi colocado ao redor do antebraço, a 5 cm de distância da articulação úmero-radial e conectado a um pletismógrafo (Hokanson 201 AG). Um manguito foi colocado ao redor do pulso e outro do braço. Em intervalos de 15 segundos, o manguito do braço foi inflado por 7 - 8 segundos acima da pressão venosa (50 mmHg). O manguito ao redor do pulso foi mantido inflado continuamente numa pressão suprasistólica (240 mmHg) para impedir a passagem de fluxo sanguíneo para a mão. O aumento em tensão no tubo silástico refletiu o volume no antebraço e, conseqüentemente, sua vasodilatação. O fluxo sanguíneo ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$) foi determinado com base na média de quatro medidas por minuto.

O registro da onda de fluxo foi gravado em computador e analisada em softwer específico (AT/CODAS).

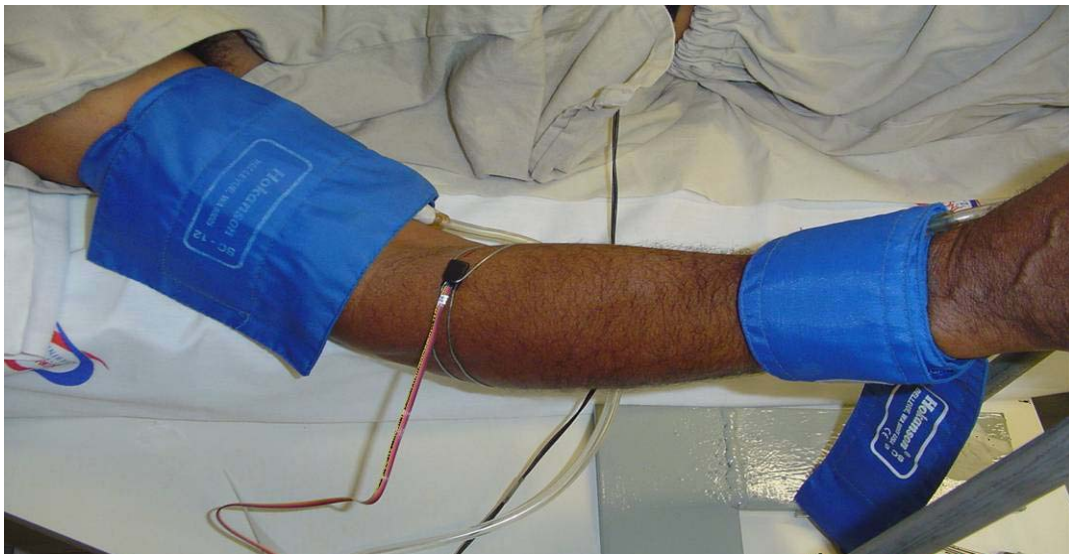


Figura 2. Técnica de Pletismografia para avaliação do fluxo sanguíneo muscular

3.2.5. Avaliação da Pressão Arterial

A pressão arterial durante o protocolo foi medida não invasivamente no membro inferior esquerdo, pelo método oscilométrico (monitor automático de pressão arterial - Dixtal, modelo DX 2710).

A resistência no antebraço foi calculada pela divisão da pressão arterial média (mmHg) pelo fluxo sanguíneo no antebraço ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$).

3.2.6. Avaliação da Frequência Cardíaca

A frequência cardíaca foi determinada por registro eletrocardiográfico, através de eletrodos bipolares. Padronizou-se a derivação de DII para todos os experimentos. O sinal foi pré-amplificado (Polígrafo Gold) e convertido para forma digital.

3.2.7. Protocolo Experimental

Os pacientes foram pesados e medidos no laboratório. Em posição de decúbito dorsal, foram colocados os eletrodos para registro da frequência cardíaca e o manguito na perna esquerda para medida da pressão arterial. No braço e antebraço não dominante foram colocados os manguitos, juntamente com o sensor de estiramento de mercúrio para a medida do fluxo sanguíneo muscular.

Após a realização de estimulação externa para localização do nervo fibular, foi inserido um micro eletrodo para registro da atividade nervosa simpática muscular. Foram feitos registros do fluxo e da atividade nervosa muscular em repouso, com monitorização contínua.

3.2.8. Protocolo de Treinamento Físico

Após todas as avaliações iniciais, o grupo selecionado para treinamento físico foi submetido ao programa de treinamento físico supervisionado, realizado na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração - HCFMUSP. O protocolo de treinamento físico teve duração de quatro meses, com uma frequência de três sessões semanais, com duração de 60 minutos cada sessão, assim distribuída:

- 5 minutos de alongamento;
- 40 minutos de exercício aeróbio (bicicleta ergométrica), com intensidade variando entre o limiar anaeróbio e 10% abaixo do ponto de compensação respiratória, aferido pela frequência cardíaca;
- A carga de treinamento foi ajustada quando se notava o efeito do treinamento físico, normalmente através da percepção do cansaço, pela escala de Borg. A carga foi raramente ajustada pela frequência cardíaca, já que os efeitos do treinamento na sua redução não foram verificados na maioria dos pacientes;
- 10 minutos de exercícios localizados;
- 5 minutos de relaxamento.

3.3. Análise estatística

Os dados são apresentados como média e erro padrão. Para verificar as diferenças iniciais e as mudanças de delta (Pós menos Pré) entre os grupos foi utilizado teste-T para dados não pareados. O teste-T para dados pareados foi utilizado para comparar a mudança dentro dos grupos (Pré vs. Pós). Foram considerados como estatisticamente significativos valores de $P \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características iniciais da amostra

Foram estudados 27 pacientes com insuficiência cardíaca em uso de carvedilol. As características basais estão apresentadas na Tabela 1. Os parâmetros iniciais foram semelhantes entre o grupo IC treinado e IC não treinado (Tabela 1). Todos os pacientes estavam em uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou de bloqueadores do receptor AT1. A dose média de carvedilol foi de 38 ± 4 mg/dia no grupo treinamento físico e de 34 ± 6 mg/dia no grupo sedentário ($P= NS$). A média de tempo em que estes pacientes estavam utilizando o carvedilol foi de 8 ± 2 meses para o grupo treinamento físico e 7 ± 2 meses para o grupo sedentário ($P= NS$). Não houve interrupção ou acréscimos de medicação, assim como alterações na dosagem dos medicamentos no período do estudo.

Tabela 1. Características físicas e funcionais, etiologia e medicações dos pacientes com insuficiência cardíaca incluídos no estudo.

	Treinado N=15	Não Treinado N=12	P
Idade	57 ± 2,6	53 ± 2,5	0,3
Sexo (M/F)	8/7	9/3	0,2
IMC kg/m ²	24 ± 1	24 ± 1	0,5
Etiologia da IC			
Chagas	3	2	
Hipertensão	3	4	
Idiopática	5	4	
Isquêmica	4	2	
Medicações			
Carvedilol (N de pact/dose, mg)	15/38 ± 4	12/34 ± 6	0,2
IECA	12	10	
BRA	3	2	
Digoxina	9	7	
Diurético	13	10	
Espironolactona	11	9	

Valores ± EP. IMC=índice de massa corpórea; IC=insuficiência cardíaca; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA=Bloqueador do receptor de angiotensina.

4.1.1. Consumo de oxigênio pico

Conforme demonstrado na Figura 3, os grupos IC treinado e IC não treinado não apresentaram diferenças significativas em relação ao consumo de oxigênio pico antes do acompanhamento ($13,2 \pm 1,1$ vs $13 \pm 0,9$ ml/kg/min). Após o período experimental, isto é, pós-treinamento físico ou pós-sedentarismo, verificou-se aumento significativo do consumo de oxigênio pico no grupo IC treinado ($13,2 \pm 1,1$ vs $16 \pm 0,9$ ml/Kg/min). No grupo IC não treinado o consumo de oxigênio pico foi semelhante entre as fases pré e pós-sedentarismo ($13 \pm 0,9$ vs $12 \pm 0,9$).

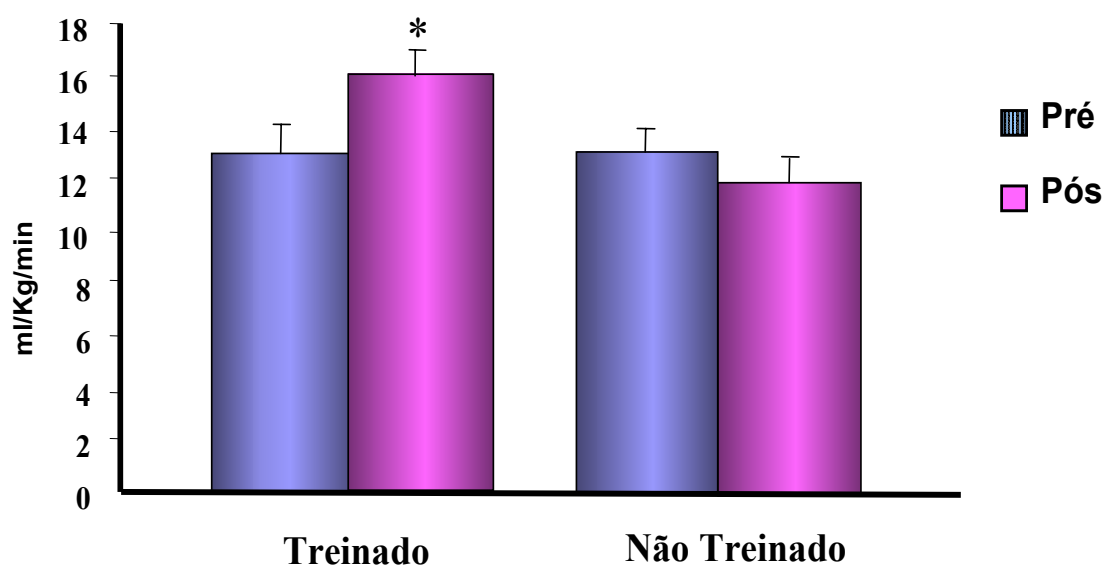


Figura 3. Consumo de oxigênio pico nos períodos pré e pós-experimental nos grupos IC treinado e IC não treinado. *Diferença dentro do grupo IC treinado, $P < 0,05$.

4.1.2. Fração de ejeção

Conforme demonstrado na Figura 4, os grupos IC treinado e IC não treinado não apresentaram diferenças significativas em relação à fração de ejeção antes do período experimental (27 ± 2 vs. 26 ± 2 %). Após o período experimental, não foram observadas alterações significativas da fração de ejeção nos grupos IC treinado (27 ± 2 vs. 28 ± 2 %, $P=0,48$) e IC não treinado (26 ± 2 vs. 27 ± 1 %, $P=0,53$).

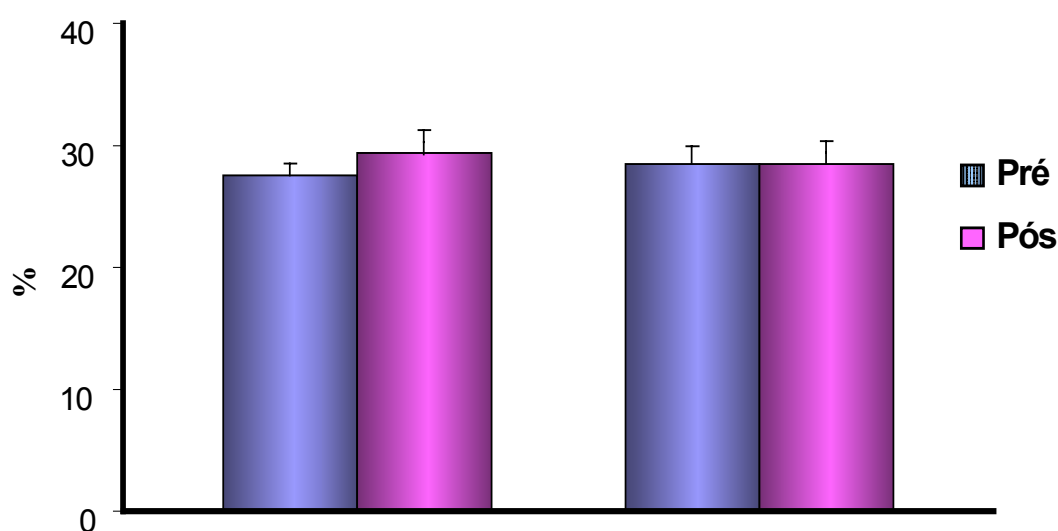


Figura 4. Fração de ejeção nos períodos pré e pós-experimental nos grupos IC treinado e IC não treinado. Não houve diferenças significativas na fração de ejeção entre os grupos durante o acompanhamento.

4.1.3. Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

Conforme demonstrado na figura 5, os grupos IC treinado e IC não treinado não apresentaram diferenças significativas em relação ao diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo antes do período experimental (70 ± 2 vs. 76 ± 3 mm). Após o período experimental, não foram observadas alterações significativas no diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo nos grupos IC treinado (70 ± 2 vs. 68 ± 2 mm, $P=0,5$) e IC não treinado (76 ± 3 vs. 77 ± 1 mm, $P=0,65$).

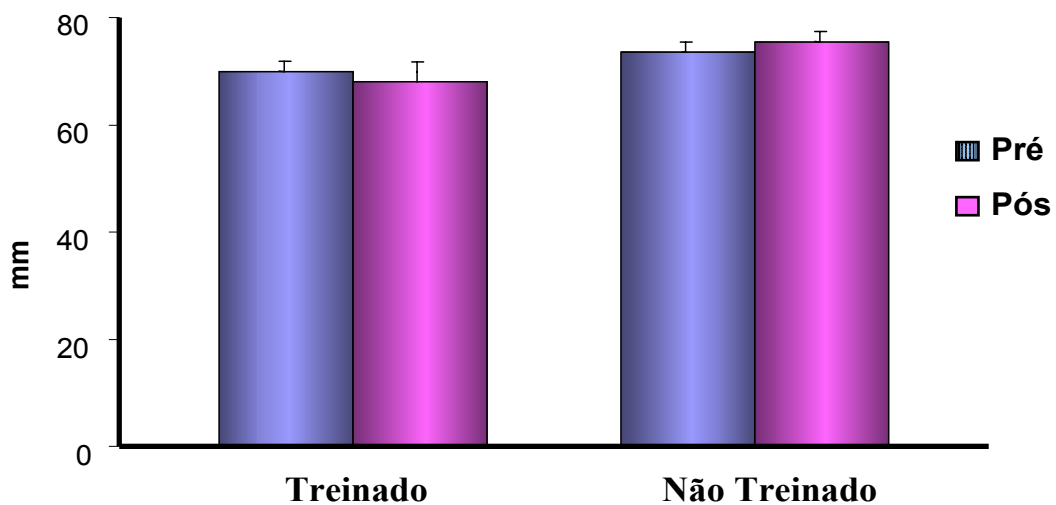


Figura 5. Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerda nos períodos pré e pós-experimental nos grupos IC treinado e IC não treinado. Não houve diferenças significativas no diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo entre os grupos durante o acompanhamento.

4.1.4. Freqüência cardíaca

Conforme demonstrado na Figura 6, os grupos IC treinado e IC não treinado não apresentaram diferenças significativas de seus valores em relação à freqüência cardíaca de repouso antes do período experimental (66 ± 2 vs. 66 ± 3 bpm). Após o período experimental, não foi observada redução significativa da freqüência cardíaca nos grupos IC treinado (66 ± 2 vs. 63 ± 3 bpm, $P=0,3$) e IC não treinado (66 ± 3 vs. 66 ± 3 bpm, $P=0,9$).

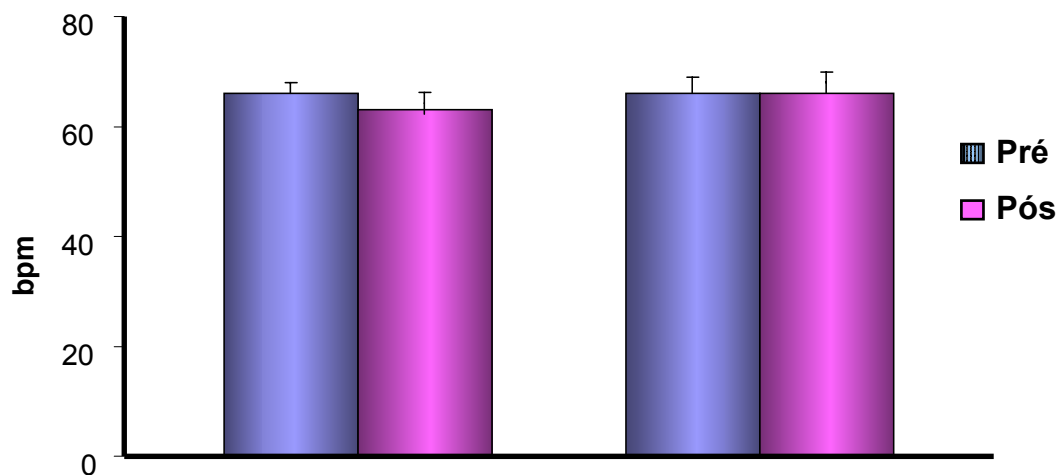


Figura 6. Freqüência cardíaca de repouso nos períodos pré e pós-experimental nos grupos IC treinado e IC não treinado. Não houve diferenças significativas na freqüência cardíaca de repouso entre os grupos durante o acompanhamento.

4.1.5. Pressão arterial média

Conforme demonstrado na figura 7, os grupos IC treinado e IC não treinado não apresentaram diferenças significativas de seus valores em relação à pressão arterial média antes do período experimental (92 ± 4 vs. 98 ± 3 mmHg). Após o período experimental, não foi observada redução significativa da pressão arterial média nos grupos IC treinado (92 ± 4 vs. 96 ± 3 mmHg, $P=0,4$) e IC não treinado (98 ± 3 vs. 98 ± 3 mmHg, $P=0,4$).

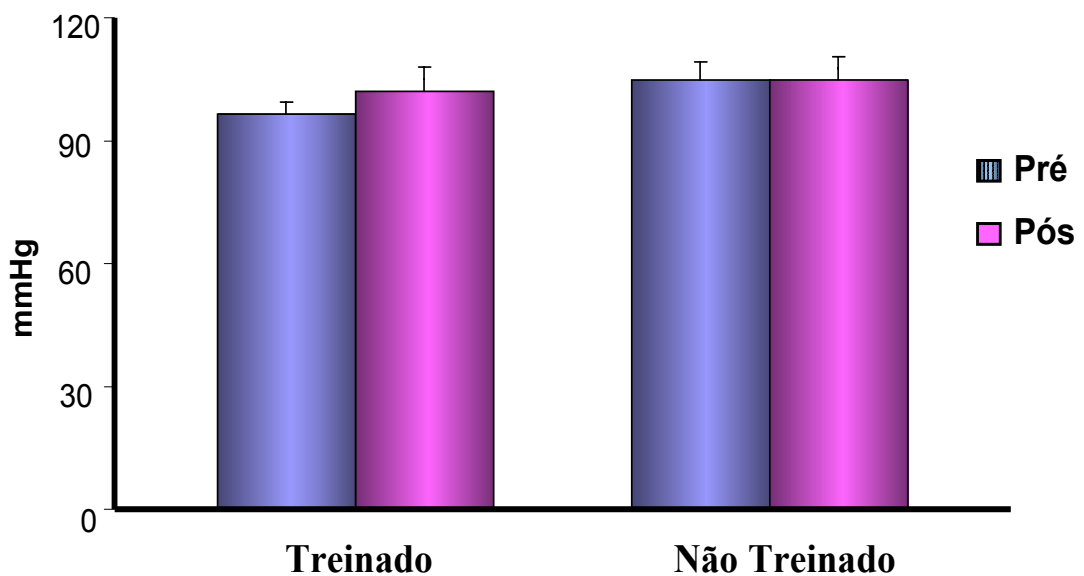


Figura 7. Pressão arterial média nos períodos pré e pós-experimental nos grupos IC treinado e IC não treinado. Não houve diferenças significativas na pressão arterial média entre os grupos durante o acompanhamento.

4.1.6. Atividade nervosa simpática muscular

No início do estudo, a atividade nervosa simpática muscular era semelhante nos grupos IC treinado e IC não treinado ($45 \pm 3,6$ vs. $44 \pm 4,6$ impulsos/minuto e $68 \pm 4,5$ vs. 66 ± 5 impulsos/100batimentos, figuras 8A e 8B, respectivamente). Após 4 meses de treinamento físico houve uma redução significativa da atividade nervosa simpática muscular no grupo IC treinado, tanto quando avaliada por impulsos por minuto como por impulsos por 100 batimentos ($45 \pm 3,6$ vs. 35 ± 5 impulsos/minuto e $68 \pm 4,5$ vs. 54 ± 5 impulsos 100/batimentos, figuras 8A e 8B, respectivamente). Não houve mudanças significativas no grupo não treinado.

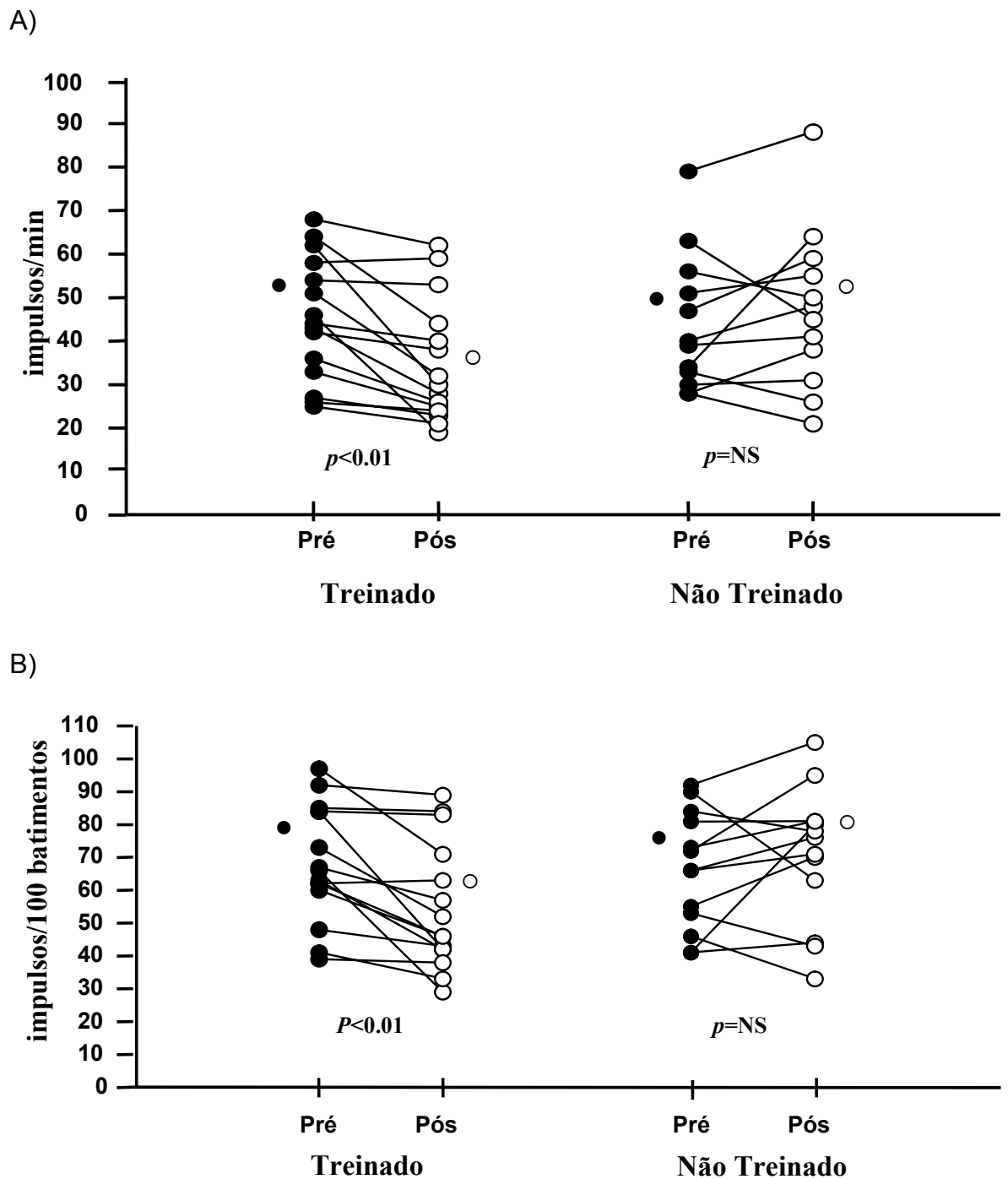


Figura 8. Atividade nervosa simpática muscular em impulsos/min (A) e impulsos por 100/batimentos (B) nos períodos pré e pós-experimental nos grupos IC treinado e IC não treinado. Nota-se que o treinamento físico reduziu significativamente a atividade nervosa simpática muscular em impulsos por minuto e impulsos por 100/batimentos.

4.1.7. Fluxo sanguíneo muscular

O fluxo sanguíneo muscular era semelhante entre os grupos IC treinado e IC não treinado no início do estudo ($1,4 \pm 0,1$ vs. $1,6 \pm 0,1$ $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{ml}^{-1}$). Após 4 meses de treinamento físico houve aumento significativo no fluxo sanguíneo muscular no grupo IC treinado ($1,4 \pm 0,1$ vs. $2,0 \pm 0,1$ $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{ml}^{-1}$). No grupo IC não treinado não se verificou diferença no fluxo sanguíneo muscular ($1,6 \pm 0,1$ vs. $1,5 \pm 0,1$ $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{ml}^{-1}$).

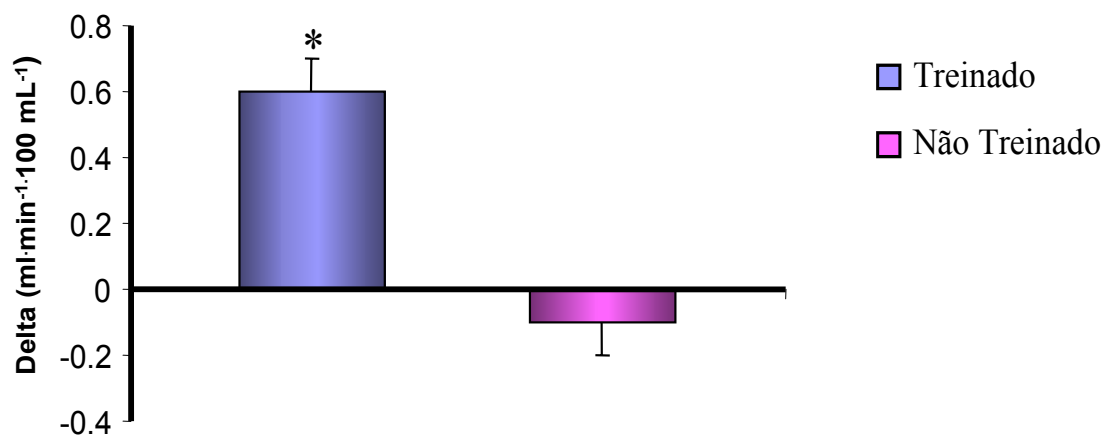


Figura 9. Diferença no fluxo sanguíneo muscular no início e no final do período experimental nos grupos IC treinado e IC não treinado (pós-pré). Nota-se aumento significativo do fluxo sanguíneo muscular após treinamento físico. * $P < 0,01$

4.1.8. Resistência vascular muscular

A resistência vascular do antebraço no início do estudo era semelhante nos grupos IC treinado e IC não treinado (65 ± 3 vs. $63 \pm 4,5$ unidades). O treinamento físico diminuiu significativamente a resistência vascular no antebraço (65 ± 3 vs. $50 \pm 4,5$ unidades). No grupo IC não treinado não se verificou mudança significativa na resistência vascular muscular ($63 \pm 4,5$ vs. $66 \pm 4,5$ unidades).

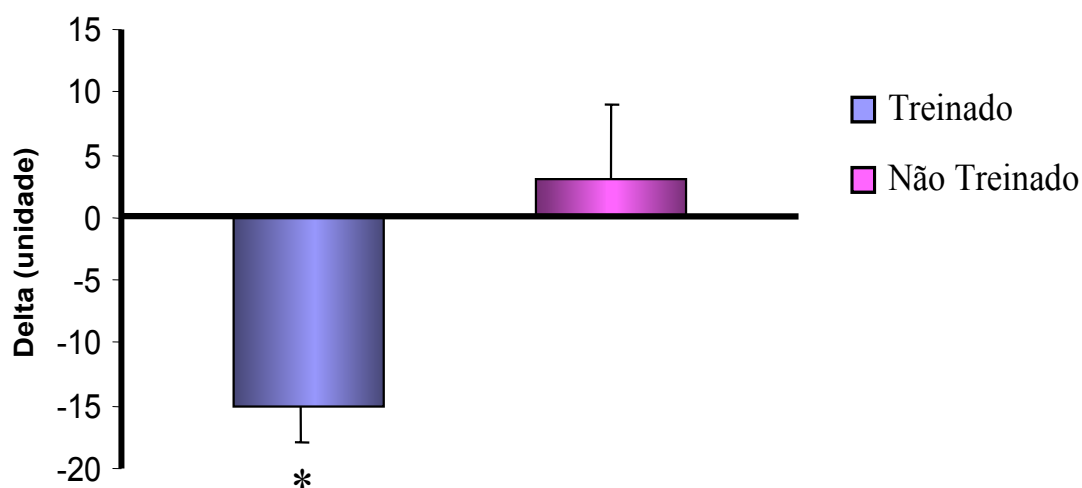


Figura 10. Diferença na resistência vascular muscular no início e no final do período experimental nos grupos IC treinado e IC não treinado (pós-pré). Nota-se aumento significativo da resistência vascular muscular após treinamento físico. * $P < 0,01$

4.1.9. Freqüência cardíaca no período de recuperação

Na avaliação inicial, a queda da freqüência cardíaca no período de recuperação era semelhante nos grupos IC treinado e IC não treinado (-16 ± 3 vs. -13 ± 3 bpm, fig.11). Após 4 meses, ocorreu uma redução significativa da freqüência cardíaca de recuperação no grupo IC treinado (-16 ± 3 vs. -24 ± 4 bpm, $P < 0,05$, fig.11). No entanto, no grupo não treinado não se verificaram mudanças significativas.

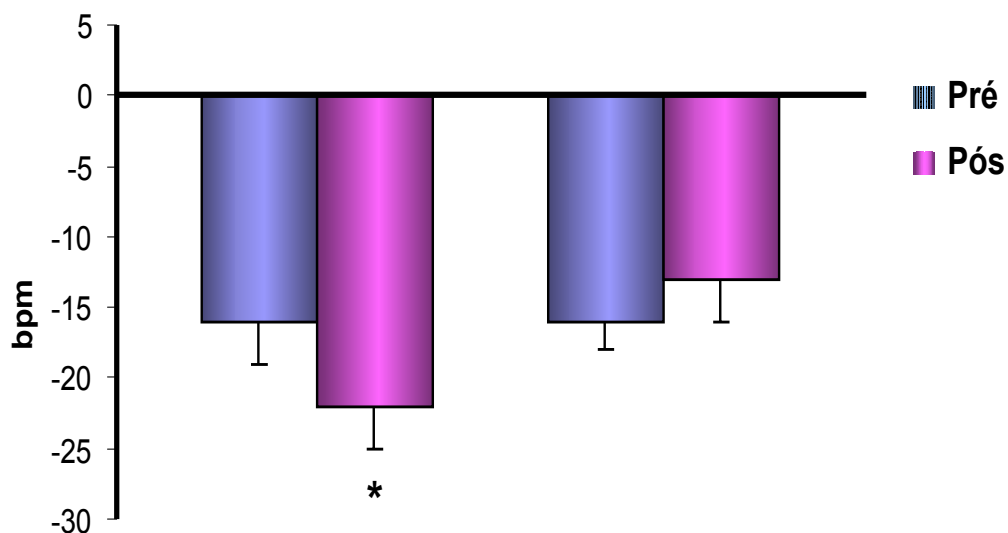


Figura 11. Redução da freqüência cardíaca no 1º minuto de recuperação nos períodos pré e pós-experimental nos grupos IC treinado e IC não treinado. Nota-se redução significativa da freqüência cardíaca no 1º minuto de recuperação após treinamento físico. * $P < 0,05$

4.1.10. Slope de VE/VCO₂

No período inicial, a relação de VE/VCO₂ era semelhante nos grupos IC treinado e IC não treinado (42 ± 3 vs. 45 ± 3 , Fig.12). Após 4 meses, ocorreu uma redução significativa na relação VE/VO₂ no grupo IC treinado (42 ± 3 vs. 37 ± 2 , Fig. 12). Não houve mudanças significativas no grupo não treinado.

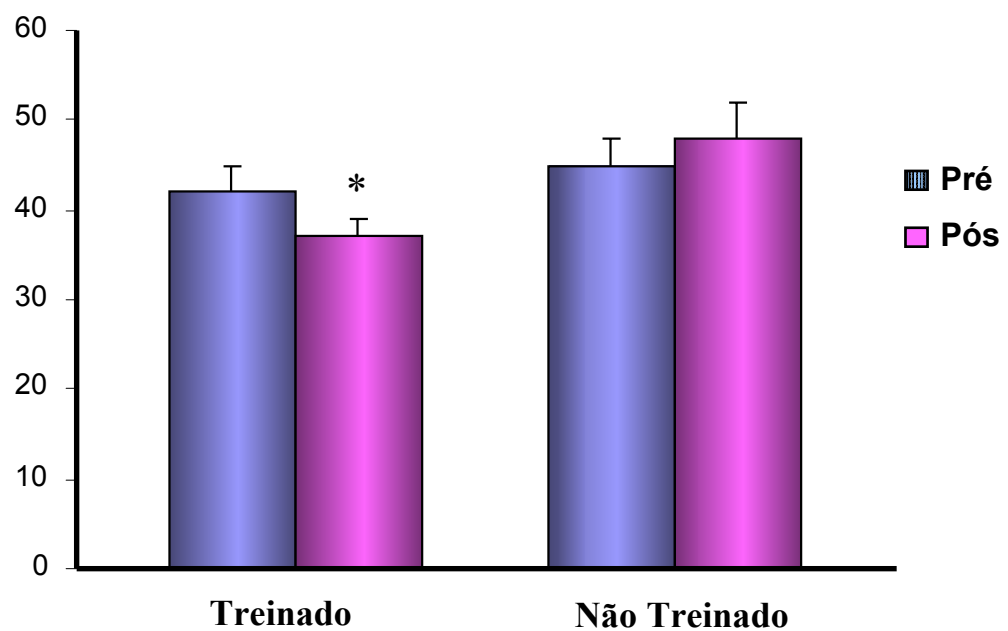


Figura 12. Relação VE/VCO₂ nos períodos pré e pós-experimental nos grupos IC treinado e IC não treinado. Nota-se redução significativa da relação VE/VCO₂ após treinamento físico. * $P < 0,05$

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo é o fato de que o treinamento físico aeróbio reduz significativamente a atividade nervosa simpática muscular, nos pacientes com IC tratados com carvedilol. Além disso, o carvedilol não impede os efeitos benéficos do treinamento físico sobre o aumento do fluxo sanguíneo muscular e a melhora da capacidade funcional.

A redução da atividade nervosa simpática muscular, após treinamento físico, nos pacientes com IC tem importantes implicações clínicas, já que a ativação simpática está diretamente associada ao avanço dos sintomas e piora do prognóstico da IC^{1,2,13}. Além disso, estudo recente do nosso grupo demonstrou que a atividade nervosa simpática muscular exacerbada é um marcador independente de mortalidade nestes pacientes¹³.

Embora nosso estudo seja insuficiente para concluir que o treinamento físico melhore o prognóstico nos pacientes com IC, ele sugere que a melhora do fluxo sanguíneo muscular e capacidade funcional após o treinamento físico seja, em parte, associada a uma redução da atividade nervosa simpática.

Uma conclusão definitiva sobre o efeito do treinamento físico no prognóstico de pacientes com IC poderá ser encontrada com o término do estudo HF-ACTION, conduzido pelo National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), que pretende randomizar três mil pacientes com IC para avaliar prospectivamente os efeitos do treinamento físico sobre a morbimortalidade na IC⁵⁸.

5.1. Efeito do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular nos pacientes com IC

Ainda que não tenhamos informações definitivas para esclarecer os mecanismos exatos envolvidos na redução da atividade nervosa simpática muscular após treinamento físico nos pacientes com IC, recentes observações em modelos experimentais sugerem algumas explicações neste sentido.

A redução da atividade simpática após treinamento físico é, em parte, decorrente de uma melhora na sensibilidade barorreflexa arterial⁶¹. Liu e colaboradores descreveram que o treinamento físico restaurou o controle barorreflexo, em coelhos com IC induzida por marca-passo de alta frequência⁵⁹. Neste estudo, a melhora da sensibilidade barorreflexa foi relacionada à normalização dos elevados níveis centrais de angiotensina II e do RNA mensageiro dos receptores AT1. Mais recentemente, Rondon e colaboradores mostraram que essa melhora no

controle barorreflexo pode estar relacionada ao aumento na sensibilidade do nervo depressor aórtico⁴⁸.

O treinamento físico também melhora o controle do reflexo cardiopulmonar na IC. Pliquett e colaboradores demonstraram que três semanas de treinamento físico restauraram a sensibilidade do reflexo cardiopulmonar em coelhos com IC induzida por marca-passo de alta frequência. A melhora na sensibilidade deste reflexo, após treinamento físico, foi acompanhada por redução significativa da atividade nervosa simpática renal nestes coelhos^{60,61}.

Outra possível explicação para redução da atividade simpática mediada pelo treinamento físico é a melhora da resposta quimiorreflexa periférica. Sun e colaboradores demonstraram em coelhos com IC que quatro semanas de treinamento físico foram suficientes para restaurar a resposta da atividade nervosa simpática renal e da ventilação induzida por hipóxia⁶². Através de bloqueios farmacológicos, esses investigadores concluíram que o aumento na síntese de óxido nítrico no corpo carotídeo, após treinamento físico, era o mecanismo responsável pela melhora na sensibilidade quimiorreflexa periférica nesses animais⁶².

Sabendo-se que o treinamento físico melhora as respostas barorreflexa, do reflexo cardiopulmonar e do quimiorreflexo e que estes são integrados no sistema nervoso central, parece razoável que o treinamento físico provoque mudanças nos mecanismos de comando central¹⁵. De fato, alguns estudos em animais têm demonstrado que o treinamento físico normaliza a expressão de receptores AT1 e reduz os

níveis plasmáticos de angiotensina II no sistema nervoso central. Além disso, o treinamento físico previne a diminuição da sensibilidade barorreflexa induzida pela angiotensina II⁶¹.

Ao mesmo tempo, o treinamento físico causa alterações na expressão de óxido nítrico sintetase, uma substância sabidamente simpatoinibitória. Zengh e colaboradores demonstraram que o treinamento físico aumenta a expressão de óxido nítrico sintetase nos neurônios da região paraventricular de coelhos⁶³. A região paraventricular é um importante núcleo integrativo que emite projeções para a porção rostroventrolateral da medula e possui neurônios que produzem vasopressina. Estudo recente realizado por Gao e colaboradores demonstrou que o treinamento físico normaliza a atividade nervosa simpática e a sensibilidade barorreflexa em coelhos com IC, através do aumento da expressão de superóxido desmutase (potente anti-oxidante) e redução da expressão de NADPH oxidase (produtora de super-óxido) na porção rostroventrolateral da medula⁶⁴. Portanto, estes achados em conjunto demonstram que o treinamento físico causa alterações centrais que se contrapõem à hiperativação simpática na IC.

5.2. Efeito do treinamento físico no fluxo sanguíneo muscular

Nosso estudo demonstra que o treinamento físico aumenta significativamente o fluxo sanguíneo muscular e diminui a resistência

vascular muscular nos pacientes com IC tratados com carvedilol. Este resultado é importante, na medida em que uma das principais metas no tratamento da IC é a redução da resistência vascular periférica.

Diferente dos resultados de aumento do fluxo sanguíneo muscular que obtivemos com o treinamento físico, estudos prévios demonstram que o uso crônico de carvedilol, em pacientes com IC, não provoca modificações significativas na redução da resistência vascular muscular, tanto no repouso como após manobras de simpatoexcitação⁵⁶. Pelo fato do carvedilol ser um β -bloqueador não seletivo, com ação vasodilatadora α_1 -adrenérgica⁵³, poder-se-ia esperar uma melhora do fluxo sanguíneo muscular e da resistência periférica com a sua administração crônica. Entretanto, o efeito vasodilatador do carvedilol a curto prazo pode ser perdido ao longo do tratamento. Uma das possíveis explicações para este fato seria que o seu uso prolongado provocaria tolerância farmacodinâmica. Realmente, estudos prévios com medicações α_1 -bloqueadoras, como o prazosin e doxazosin, mostraram que o efeito vasodilatador destas drogas se perde com o tempo⁶⁵. Outra questão que poderia explicar a ausência do efeito vasodilatador periférico com o uso crônico do carvedilol é o fato desse medicamento exercer ação bloqueadora nos receptores β_2 . Existem claras evidências de que os receptores β_2 -adrenérgicos têm um papel importante na resposta vasodilatadora muscular. Estudo prévio, em indivíduos saudáveis, mostrou que a administração de propranolol, um β -bloqueador não seletivo, aumenta significativamente a resistência vascular na artéria

braquial quando comparado ao bisoprolol, um agente com seletividade para receptores β_1 ⁶⁶. Portanto, apesar do desconhecimento do papel dos receptores β_2 -adrenérgicos na vasodilatação em pacientes com IC, é possível que o efeito antagonista crônico do carvedilol sobre esses receptores possa limitar uma resposta vasodilatadora duradoura.

Em um elegante estudo, Demopoulos e colaboradores observaram que, após quatro meses de treinamento físico em bicicleta ergométrica, houve um aumento significativo do fluxo sanguíneo muscular para as pernas, mas não para o antebraço dos pacientes com IC tratados com carvedilol⁵⁷. Este achado é consistente com a noção de que, em pacientes com IC, o efeito do treinamento físico sobre o aumento do fluxo sanguíneo muscular não é sistêmico, mas específico à musculatura envolvida no exercício. Entretanto, Linke demonstrou que ocorreu aumento do fluxo sanguíneo na artéria radial de pacientes com IC, após um programa de treinamento físico em que predominavam exercícios com as pernas⁶⁷. Em estudos de nosso laboratório, com diferentes grupos de pacientes com IC, também demonstramos aumento do fluxo sanguíneo muscular do antebraço, após treinamento físico em bicicleta ergométrica^{49,68}. A heterogeneidade das populações estudadas e as diferentes intensidades no regime de treinamento poderiam explicar estas diferenças entre o estudo de Demopoulos e os outros.

Os mecanismos envolvidos no aumento do fluxo sanguíneo muscular após treinamento físico, em pacientes com IC tratados com carvedilol, não foram avaliados no nosso estudo. Porém, parece claro que

o treinamento físico modifica o balanço entre os mecanismos que controlam a vasodilatação e a vasoconstrição muscular.

A atividade nervosa simpática apresenta grande importância na modulação do fluxo sanguíneo muscular nos pacientes com IC. Em estudo do nosso laboratório com pacientes com IC demonstrou-se que a infusão intra-arterial de fentolamina – potente bloqueador do sistema nervoso simpático por ação não seletiva em receptores α_1 e α_2 -adrenérgicos pré e pós-sinápticos – aumentou significativamente o fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular durante o exercício. Portanto, em nosso estudo a redução significativa da atividade nervosa simpática muscular após o treinamento físico poderia ser uma das responsáveis pelo aumento do fluxo sanguíneo muscular.

Outro possível mecanismo responsável pelo aumento do fluxo sanguíneo muscular seria a melhora dos controles intrínsecos, que regulam o vaso sanguíneo. Estudos mostram que o treinamento reduz os níveis de citocinas⁶⁹, entre elas o fator de necrose tumoral e a interleucina-6, que estão diretamente associadas à maior ativação do sistema renina-angiotensina⁷⁰ e disfunção endotelial⁷¹. Esta redução nas citocinas diminui as espécies reativas de oxigênio e a degradação de óxido nítrico. O exercício físico também provoca aumento na atividade da eNOS⁷². O resultado de todos estes ajustes vasculares é o aumento de fluxo sanguíneo muscular.

5.3. Treinamento físico e melhora da capacidade funcional

Estudos em indivíduos saudáveis demonstram que os β -bloqueadores, especialmente os não seletivos, atenuam o ganho do VO_2 de pico após treinamento físico⁷³⁻⁷⁵. Ao contrário dos indivíduos normais, o tratamento com carvedilol, em pacientes com IC, não impede os efeitos benéficos do treinamento físico sobre a melhora da capacidade funcional⁵⁷. A diferença entre os efeitos dos β -bloqueadores sobre o VO_2 de pico pode ser explicada pelos distintos mecanismos de adaptações ao treinamento físico que ocorrem nestes dois grupos. Enquanto nos indivíduos normais o condicionamento físico depende principalmente de adaptações cardíacas⁷⁴, nos pacientes com IC esta melhora depende, primariamente, de adaptações da musculatura esquelética^{75,76}. Sabendo-se que os β -bloqueadores não prejudicam as adaptações da musculatura esquelética induzida pelo exercício⁷⁴, os pacientes com IC são menos suscetíveis aos efeitos negativos do bloqueio β -adrenérgico sobre o aumento do VO_2 de pico induzido pelo treinamento. Nosso estudo confirma resultados de outro estudo mostrando que, na presença do carvedilol, o treinamento físico provoca aumento da capacidade funcional nos pacientes com IC⁵⁷. Além disso, sugere que a melhora do VO_2 de pico após treinamento físico é consistente com o aumento do fluxo sanguíneo muscular. Estes achados reforçam a importância da prescrição de treinamento físico associada à terapêutica com carvedilol no tratamento dos pacientes com IC.

Medicações, especialmente os inibidores da enzima conversora de angiotensina, estão associadas a incrementos do VO_2 pico nos pacientes com IC^{77,78}. Este incremento se deve, provavelmente, a melhora clínica e o conseqüente aumento da atividade física espontânea induzida por este medicamento. Ao contrário, os β -bloqueadores, apesar de provocarem importante melhora clínica na IC, não aumentam a capacidade funcional destes pacientes⁵⁶. Este fato está relacionado ao possível efeito dos β - bloqueadores na redução da resposta da frequência cardíaca ao esforço e da limitação da reversão das anormalidades da musculatura periférica. Como nosso estudo ajuda neste conhecimento? Após quatro meses de acompanhamento não houve alteração no pico de VO_2 nos pacientes com IC que permaneceram sem exercício. Portanto, o presente estudo confirma que o carvedilol não melhora a capacidade funcional nos pacientes com IC e que o aumento do VO_2 pico nos mesmos é, de fato, provocado pelo treinamento físico.

5.4. Efeito do treinamento físico na eficiência ventilatória

Nos pacientes com IC, o aumento da relação VE/VCO_2 durante exercício está diretamente relacionada à redução da capacidade funcional e dispnéia, dois dos principais marcadores desta síndrome. Além disso, o aumento da relação VE/VCO_2 contém importantes informações

prognósticas que se somam as obtidas com o valor do VO_2 pico nestes pacientes⁷⁹.

No presente estudo, achamos uma redução significativa da relação VE/VCO_2 , nos pacientes com IC submetidos a treinamento físico. O treinamento físico melhora a difusão alvéolo-capilar e a relação ventilação/perfusão, atrasa o acúmulo de ácido láctico e diminui a produção de CO_2 na musculatura exercitada, com conseqüente redução da ativação dos quimio e ergorreceptores nos pacientes com IC³⁹. Estas mudanças resultam em menor resposta ventilatória durante o exercício e, portanto, diminuição da relação VE/VCO_2 . Estes achados têm importantes implicações clínicas, já que a redução da relação VE/VCO_2 está relacionada à melhora do prognóstico e redução de eventos nos pacientes com IC^{80,81}.

5.5. Efeito do treinamento físico na frequência cardíaca de repouso e de recuperação

A frequência cardíaca é um importante marcador de condicionamento físico em humanos⁸². Estudos prévios, em pacientes com IC que não utilizavam β -bloqueador, demonstram que o treinamento físico provoca redução expressiva na frequência cardíaca de repouso. Ao contrário, neste estudo não ocorreu alteração significativa da frequência cardíaca de repouso após treinamento físico. O bloqueio adrenérgico e a

menor frequência cardíaca de repouso, antes do início do treinamento físico, poderiam justificar estes resultados.

Outro achado interessante do nosso estudo foi o fato de que o treinamento físico melhora significativamente a frequência cardíaca de recuperação nos pacientes com IC tratados com carvedilol. Chama atenção, no entanto, que esta medicação administrada isoladamente em pacientes com IC não provoca melhora da frequência cardíaca de recuperação⁸³. Este fato é importante, pois estudos prévios mostram que a alteração na recuperação da frequência cardíaca no período pós-esforço é um marcador de pior prognóstico em indivíduos com IC^{84,85}. A maior queda da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação no grupo IC treinado pode ser explicada por uma retomada vagal mais rápida nestes pacientes. Portanto, a melhora na modulação parassimpática que ocorre após treinamento físico pode ser benéfica e permitir melhora do prognóstico. Outros estudos mostraram melhora na frequência cardíaca de recuperação após treinamento físico nos pacientes com IC, porém nem todos os indivíduos nestas investigações usavam β -bloqueador^{86,87}.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Nosso estudo contém importantes informações no que se refere ao tratamento da insuficiência cardíaca. Ele demonstra que uma medida não farmacológica, como o treinamento físico, reduz a atividade nervosa simpática e melhora o fluxo sanguíneo muscular e a capacidade funcional em pacientes com IC tratados com carvedilol. Embora o carvedilol apresente propriedades vasodilatadoras, esta medicação não provoca, a longo prazo, aumento do fluxo sanguíneo muscular e da capacidade funcional⁵⁷. Portanto, nosso estudo enfatiza que o treinamento físico deve ser fortemente recomendado no tratamento da IC mesmo em pacientes que utilizam carvedilol.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics — 2007 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2007.
- 2- Albanesi Filho FM. What is the current scenario for heart failure in Brazil ? *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85: 155-56.
- 3- Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:72-84.
- 4- Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhemsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation.* 1990;82:1730-36.
- 5- Gaffney TE, Braunwald E. Importance of the adrenergic nervous system in the support of the circulatory function in patients with congestive heart failure. *Am J Med.* 1963;34:320-24.
- 6- Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretsky E, Yusuf S. Comparison of neuroendocrine activation in patientes with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 1990;82:1724-

- 29.
- 7- Middlekauff HR. Mechanisms and implications of autonomic nervous system dysfunction in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 1997;12:265-75.
- 8- Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of Heart Failure. In Zipes DP, Libby P, Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6.ed. Philadelphia. Elsevier Inc; 2001:503-34.
- 9- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341:577-85.
- 10- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311:819-23.
- 11- Esler M, Kaye D. Measurement of sympathetic nervous system activity in heart failure: the role of norepinephrine kinetics. *Heart Fail Rev.* 2000;5:17-25.
- 12- Negrao CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, Reis SF, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Middlekauff HR. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:1286-92.
- 13- Barreto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Middlekauff HR, Negrão CE. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts

- mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2008 (Epub ahead of print).
- 14- Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol.* 1993;25:563-75.
 - 15- Negrão CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008;13:51-60.
 - 16- Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med.* 1971;14;285:877-83.
 - 17- Al-Hesayen A, Parker JD. Impaired baroreceptor control of renal sympathetic activity in human chronic heart failure. *Circulation.* 2004;109:2862-65.
 - 18- Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, Del Bo A, Sala C, Bolla GB, Pozzi M. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation.* 1995;92:3206-321.
 - 19- Middlekauff HR, Nitzsche EU, Hamilton MA, Schelbert HR, Fonarow GC, Morigushi JD, Hage A, Saleh S, Gibbs GG. Evidence for preserved cardiopulmonary baroreflex control of renal cortical blood flow in humans with advanced heart failure. A positron emission tomography study. *Circulation.* 1995;92:395-401.

- 20- Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJ. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J AM Coll Cardiol*. 1996;27:650-57.
- 21- Chugh SS, Chua TP, Coats AJ. Peripheral chemoreflex in chronic heart failure: friend and foe. *Am Heart J*. 1996;132:900-04.
- 22- Di Vanna A, Braga AM, Laterza MC, Ueno LM, Rondon MU, Barretto AC, Middlekauff HF, Negrao CE. Blunted muscle vasodilatation during chemoreceptor stimulation in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:846-52.
- 23- Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Ondusova D, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Volterrani M, Colombo R, Mazzuero G, Giordano A, Coats AJ. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation*. 1997; 96:2586-94.
- 24- Zhu GQ, Patel KP, Zucker IH, Wang W. Microinjection of ANG II into paraventricular nucleus enhanced cardiac sympathetic afferent reflex in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H2039-45.
- 25- Zucker IH. Brain Angiotensin II: New Insights in to its role in sympathetic regulation. *Circ Res*. 2002;90:503-05.
- 26- Liu JL, Murakami H, Zucker IH. Angiotensin II-nitric oxide interaction on sympathetic outflow in conscious rabbits. *Circ Res* 1998;82:496-502.

-
- 27- Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation*. 1995;92:47-53.
- 28- Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P. Dissociation between peak exercise oxygen consumption and hemodynamic dysfunction in potential heart transplant candidates. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:429-35.
- 29- Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure: Relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. *Circulation*. 1991;84:1597-607.
- 30- Lunde PK, Sjaastad I, Schiotz Thorud HM, Sejersted OM. Skeletal muscle disorders in heart failure. *Acta Physiol Scand*. 2001;171:277-94.
- 31- Harrington D, Anker SD, Chua TP, Webb-Peploe KM, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1758-64.
- 32- Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*. 1992;85:1751-59.
- 33- Lang CC, Rayos GH, Chomsky DB, Wood AJ, Wilson JR. Effect of sympathoinhibition on exercise performance in patients with heart failure. *Circulation*. 1997;96:238-45.

- 34- Shoemaker JK, Naylor HL, Hogeman CS, Sinoway LI. Blood flow dynamics in heart failure. *Circulation*. 1999;99:3002-08.
- 35- Shoemaker JK, Pandey P, Herr MD, Silber DH, Yang QX, Smith MB, Gray K, Sinoway LI. Augmented sympathetic tone alters muscle metabolism with exercise: lack of evidence for functional sympatholysis. *J Appl Physiol*. 1997;82:1932-38.
- 36- Joyner MJ, Nauss LA, Warner MA, Warner DO. Sympathetic modulation of blood flow and O₂ uptake in rhythmically contracting human forearm muscles. *Am J Physiol*. 1992;263:1078-83.
- 37- Reid MB, Li YP. Cytokines and oxidative signaling in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*. 2001;171:225-32.
- 38- Dalla Libera L, Sabbadini R, Renken C, Ravara B, Sandri M, Betto R, Angelini A, Vescovo G. Apoptosis in the skeletal muscle of rats with heart failure is associated with increased serum levels of TNF-alpha and sphingosine. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:1871-78.
- 39- Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ, American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107:1210-25.
- 40- Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, Tjønnha AE, Helgerud J, Slørdahl AS, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen Ø, Skjærpe T. Superior

- cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115:3086-94.
- 41- Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation*. 1988;78:506-15.
- 42- Erbs S, Linke A, Gielen S, Fiehn E, Walther C, Yu J, Adams V, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size. A retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003; 10:336-44.
- 43- Medeiros A, Rolim NP, Oliveira RS, Rosa KT, Mattos KC, Casarini DE, Irigoyen MC, Krieger EM, Krieger JE, Negrao CE, Brum PC. exercise training delays cardiac dysfunction and prevents calcium handling abnormalities in sympathetic hyperactivity-induced heart failure mice. *J Appl Physiol*. 2008;104:103-9.
- 44- Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kälberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kübler W, Schuler G. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* .1995;25:1239-49.
- 45- Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, Niebauer J, Weigl C, Hilbrich L, Adams V, Riede U, Schuler G. Effects of endurance training on mitochondrial

- ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1067-73.
- 46- Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, Mc Cance A, Meyer TE, Bernadi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*. 1992;85:2119-31.
- 47- Liu JL, Irvine S, Reid IA, Patel KP, Zucker IH. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: A role for angiotensin II. *Circulation*. 2000;102:1854-62.
- 48- Rondon E, Brasileiro-Santos MS, Moreira ED, Rondon MU, Mattos KC, Coelho MA, Silva GJ, Brum PC, Fiorino P, Irigoyen MC, Krieger EM, Middlekauff HR, Negrao CE. Exercise training improves aortic depressor nerve sensitivity in rats with ischemia-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:2801-06.
- 49- Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Negrao CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:854-60.
- 50- Lee S, Spencer A. Beta-blockers to reduce mortality in patients with systolic dysfunction: a meta-analysis. *J Fam Pract*. 2001;50:499-504.
- 51- Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, Macmahon S. Effects of beta - blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J*.

- 1997;18:560-65.
- 52- Lechat P, Packer M, Chalon S, Chucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta- adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*. 1998;98:1184-91.
- 53- Bristow MR, Roden RL, Lowes BD, Gilbert EM, Eichhorn EJ. The role of third generation β -blocking agents in chronic heart failure. *Clin Cardiol*. 1998;21:13-13.
- 54- Rahman MA, Hara K, Daly PA, Wigle ED, Floras JS. Reductions in muscle sympathetic nerve activity after long term metoprolol for dilated cardiomyopathy. *BR heart J*. 1995;74: 431-36.
- 55- Azevedo ER, Kubo T, Mak S, Al Hesayen A, Schofield A, Allan R, Kelly S, Newton GE, Flora JS, Parker JD. Nonselective versus selective β - adrenergic receptor blockade in congestive heart failure: differential effects on sympathetic activity. *Circulation*. 2001;104:2194-99.
- 56- Matos LD, Gardenghi G, Rondon MU, Soufen HN, Tirone AP, Barreto AC, Brum PC, Middlekauff HR, Negrão CE. Impact of 6 months of therapy with carvedilol on muscle sympathetic nerve activity in heart failure patients. *J card Fail*. 2004;10: 496-502.
- 57- Demopoulos L, Yeh M, Gentilucci M, Testa M, Bijou R, Katz SD, Mancini D, Jones M LeJemtel TH. Nonselective β -adrenergic blockade with carvedilol does not hinder the benefits of exercise training in patients with congestive heart failure. *Circulation*.

- 1997;95:1764-67.
- 58- Cleland JG, Huan Loh P, Freemantle N, Clark AL, Coletta AP. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: SENIORS, ACES, PROVE-IT, ACTION, and the HF-ACTION trial. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:787-791.
- 59- Liu JL, Kulakofsky J, Zucker IH. Exercise training enhances baroreflex control of heart rate by a vagal mechanism in rabbits with heart failure. *J Appl Physiol.* 2002;92:2403-08.
- 60- Pliquett RU, Kornish KG, Patel KP, Shultz HD, Peuler JD, Zucker IH. Amelioration of depressed cardiopulmonary reflex control of sympathetic nerve activity by short-term exercise training in male rabbits with heart failure. *J Appl Physiol.* 2003;95:1883-88.
- 61- Zucker IH, Patel KP, Schultz HD, Li YF, Wang W, Pliquett RU. Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32:107-11.
- 62- Sun SY, Wang L, Wang W, Zucker IH, Schultz HD. Exercise training normalizes enhanced peripheral chemoreflex function in rabbits with heart failure. *FASEB J.* 1999;86:1264-72.
- 63- Zheng H, Li YF, Cornish KG, Zucker IH, Patel KP. Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:2332-41.

- 64- Gao L, Wang W, Liu D, Zucker IH. Exercise training normalizes sympathetic outflow by central antioxidant mechanisms in rabbits with pacing-induced chronic heart failure. *Circulation*. 2007;115:3095-102.
- 65- Colucci WS, Williams GH, Alexander RW, Braunwald E. Mechanisms and implications of vasodilator tolerance in the treatment of congestive heart failure. *Am J Med*. 1981 Jul;71(1):89-99.
- 66- Bailliant O, Kedra AW, Bonnin P, Savin E, Martineaud JP. Effects of bisoprolol on local vascular resistance. *Eur Heart J*. 1987;8:87-93.
- 67- Linke A, Schoene N, Gielen S, Hofer J, Erbs S, Schuler G, Hambrecht R. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:392-97.
- 68- de Mello Franco FG, Santos AC, Rondon MU, Trombetta IC, Strunz C, Braga AM, Middlekauff HR, Negrão CE, Pereira Barreto AC. Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:851-55.
- 69- Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, Kempf W, Schubert A, Schuller G, Hambrecht R. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:861-68.
- 70- Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323:236-41.

- 71- Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, Mabuchi N, Sawaki M, Kinoshita M. Interleucin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleucin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:391-8.
- 72- Ennezat PV, Malendowicz SL, Testa M, Colombo PC, Cohen-Solal A, Evans T, LeJemtel TH. Physical training in patients with chronic heart failure enhances the expression of genes encoding antioxidative enzymes. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:194-8.
- 73- Marsh RC, Hiatt WR, Brammell H, Horwitz L. Attenuation of exercise conditioning by low dose beta-adrenergic receptor blockade. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2:551-56.
- 74- Wolfel EE, Hiatt WR, Brammell HL, Carry MR, Ringel SP, Travis V, Horwitz LD. Effects of selective and nonselective β -adrenergic blockade on mechanisms of exercise conditioning. *Circulation*. 1986;74:664-74.
- 75- Sable DL, Brammell HL, Sheehan MW, Nies AS, Gerber J, Horwitz LD. Attenuation of exercise conditioning by β -adrenergic blockade. *Circulation*. 1982;65:679-84.
- 76- Gielen S, Adams V, Linke A, Erbs S, Möbius-Winkler S, Schubert A, Schuller G, Hambrecht R. Exercise training in chronic heart failure: correlation between reduced local inflammation and improved oxidative capacity in the skeletal muscle. *Eur J Cardiovasc Prev*

- Rehabil.* 2005;12:393-400.
- 77- Minotti JR, Massie BM. Exercise training in heart failure patients. Does reversing the peripheral abnormalities protect the heart? *Circulation.* 1992;85:2323-25.
- 78- Mancini DM, Davis L, Wexler JP, Chadwick B, LeJemtel TH. Dependence of enhanced maximal exercise performance on increased peak skeletal muscle perfusion during long-term captopril therapy in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:845-50.
- 79- Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, Sperfeld A, Gläser S. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation.* 2000; 101: 2803–09.
- 80- Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferent to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation.* 1996; 93: 940–52.
- 81- Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. *J Appl Physiol.* 2004;97:1866-73.
- 82- Forjaz CL, Matsudaira Y, Rodrigues FB, Nunes N, Negrão CE. Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31:1247-1255.
- 83- Racine N, Blanchet M, Ducharme A, Marquis J, Boucher JM, Juneau M, Whit M. Decreased heart rate recovery after exercise in patients

- with congestive heart failure: effect of B-blocker therapy. *J Card Fail.* 2003; 9: 296-302.
- 84- Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation.* 2001; 104: 1911-16.
- 85- Bilsel T, Terzi S, Akbulut T, Sayar N, Hobikoglu G, Yesilcimen K. Abnormal heart rate recovery immediately after cardiopulmonary exercise testing in heart failure patients. *Int Heart J.* 2006;47: 431-40.
- 86- Myers J, Hadley D, Oswald U, Bruner K, Kottman W, Hsu L, Dubach P. Effects of exercise training on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2007;153:1056-63.
- 87- Streuber SD, Amsterdam EA, Stebbins CL. Heart rate recovery in heart failure patients after a 12-week cardiac rehabilitation program. *Am J Cardiol.* 2006;97:694-8.

8. ANEXO

8. ANEXOS

Anexo 1. Sexo e idade dos grupos insuficiência cardíaca treinado (ICT) e insuficiência cardíaca não treinado (ICNT).

N	ICT		N	ICNT	
	Sexo	Idade		Sexo	Idade
1	M	54	1	F	53
2	M	48	2	M	43
3	M	54	3	M	49
4	M	48	4	M	51
5	F	75	5	M	53
6	M	57	6	M	47
7	M	63	7	M	59
8	F	68	8	M	45
9	F	58	9	M	66
10	F	57	10	F	63
11	M	37	11	F	42
12	F	62	12	M	68
13	F	42			
14	F	66			
15	M	68			
Média		57	Média		53
Erro-P		±3	Erro-P		±2,5

Anexo 2. Peso, estatura e índice de massa corpórea (IMC) nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca treinado.

N	PRÉ			N	PÓS		
	Peso (Kg)	Estatura (m)	IMC (Kg/m ²)		Peso (Kg)	Estatura (m)	IMC (Kg/m ²)
1	59	1,58	23,6	1	59	1,58	23,6
2	61	1,66	22,1	2	60	1,66	21,8
3	48	1,53	20,5	3	48	1,53	20,5
4	80	1,67	28,6	4	76	1,67	27,3
5	56	1,55	23,3	5	56	1,55	23,3
6	74	1,63	27,8	6	75	1,63	28,0
7	61	1,75	19,9	7	60	1,75	19,6
8	56	1,51	29,4	8	56	1,51	24,6
9	58	1,6	22,6	9	58	1,6	22,7
10	73	1,65	26,8	10	72	1,65	26,6
11	77	1,69	27,0	11	77	1,69	27,0
12	52	1,65	19,1	12	53	1,65	19,5
13	75	1,61	28,8	13	73	1,61	28,2
14	64	1,56	26,1	14	64	1,56	26,3
15	71	1,81	21,7	15	71	1,81	21,7
Média	64	1,63	24	Média	64	1,63	24,0
Erro-P	±2,5	±0,02	±1	Erro-P	±2,5	±0,02	±1

Anexo 3. Peso, estatura e índice de massa corpórea (IMC) nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca não treinado.

N	PRÉ			N	PÓS		
	Peso (Kg)	Estatura (m)	IMC (Kg/m ²)		Peso (Kg)	Estatura (m)	IMC (Kg/m ²)
1	53	1,63	20	1	53	1,63	20
2	75	1,68	26	2	74	1,68	26
3	66	1,81	20	3	66	1,81	20
4	79	1,72	27	4	80	1,72	27
5	81	1,73	27	5	80	1,73	27
6	58	1,58	24	6	58	1,58	23
7	61	1,7	21	7	62	1,7	21
8	53	1,54	22	8	53	1,54	22
9	64	1,56	26	9	63	1,56	26
10	52	1,65	19	10	52	1,65	19
11	75	1,61	29	11	75	1,61	29
12	71	1,81	22	12	70	1,81	21
Média	66	1,67	24	Média	65	1,66	23,5
Erro-P	±3	±0,02	±1	Erro-P	±3	±0,02	±1

Anexo 4. Etiologia, classe funcional e dose de Carvedilol nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca treinado.

N	PRÉ			N	PÓS		
	Etiologia	CF	Carvedilol (mg)		Etiologia	CF	Carvedilol (mg)
1	Idiopático	III	50	1	Idiopático	III	50
2	Isquêmico	II	25	2	Isquêmico	II	25
3	Isquêmico	II	25	3	Isquêmico	II	25
4	Hipertensivo	II	50	4	Hipertensivo	II	50
5	Isquêmico	III	25	5	Isquêmico	II	25
6	Idiopático	III	50	6	Idiopático	III	50
7	Idiopático	II	50	7	Idiopático	II	50
8	Chagas	III	25	8	Chagas	III	25
9	Chagas	III	50	9	Chagas	II	50
10	Idiopático	II	12,5	10	Idiopático	I	12,5
11	Hipertensivo	II	50	11	Hipertensivo	II	50
12	Chagas	II	25	12	Chagas	II	25
13	Idiopático	III	25	13	Idiopático	II	25
14	Hipertensivo	II	50	14	Hipertensivo	II	50
15	Isquêmico	III	50	15	Isquêmico	III	50
Média			38	Média			38
Erro-P			±4	Erro-P			±4

Anexo 5. Etiologia, classe funcional e dose de carvedilol nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca não treinado.

PRÉ				PÓS			
N	Etiologia	CF	Carvedilol (mg)	N	Etiologia	CF	Carvedilol (mg)
1	Isquêmico	II	37,5	1	Isquêmico	III	37,5
2	Hipertensivo	III	50	2	Hipertensivo	III	50
3	Chagas	III	12,5	3	Chagas	II	12,5
4	Hipertensivo	II	50	4	Hipertensivo	II	50
5	Idiopático	II	50	5	Idiopático	II	50
6	Idiopático	II	12,5	6	Idiopático	III	12,5
7	Isquêmico	III	25	7	Isquêmico	II	25
8	Chagas	II	50	8	Chagas	III	50
9	Hipertensivo	II	6,25	9	Hipertensivo	II	6,25
10	Idiopático	II	50	10	Idiopático	II	50
11	Hipertensivo	II	50,0	11	Hipertensivo	III	50,0
12	Idiopático	III	12,5	12	Idiopático	III	12,5
Média			34	Média			34
Erro-P			±6	Erro-P			±6

Anexo 6. Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE) e fração de ejeção (FE) nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca treinado.

N	PRÉ		N	PÓS	
	DDVE (mm)	FE (%)		DDVE (mm)	FE (%)
1	77	31	1	74	28
2	60	30	2	58	35
3	61	30	3	69	25
4	74	33	4	73	28
5	66	20	5	65	20
6	74	25	6	67	32
7	70	28	7	74	25
8	78	25	8	60	32
9	72	19	9	75	25
10	74	31	10	65	35
11	75	22	11	74	27
12	56	35	12	58	35
13	70	21	13	72	25
14	68	25	14	73	25
15	74	33	15	70	30
Média	70	27	Média	68	28
Erro-P	±2	±2	Erro-P	±2	±2

Anexo 7. Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE) e fração de ejeção (FE) nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca treinado.

N	DDVE (mm)	FE (%)	N	DDVE (mm)	FE (%)
1	78	17	1	78	25
2	70	34	2	74	30
3	86	17	3	84	20
4	74	22	4	76	25
5	83	29	5	82	32
6	77	19	6	80	26
7	78	15	7	76	23
8	80	30	8	82	30
9	72	34	9	69	28
10	76	35	10	78	35
11	76	22	11	78	24
12	58	33	12	65	28
Média	76	26	Média	77	27
Erro-P	±3	±2	Erro-P	±1	±1

Anexo 8. Consumo de oxigênio (VO₂) pico nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca treinado.

N	PRÉ	PÓS
	VO ₂ pico (ml/Kg/min)	VO ₂ pico (ml/Kg/min)
1	10	10,5
2	16,1	18,8
3	19	17,1
4	12,8	14,8
5	9,3	11,3
6	7,1	8,8
7	15	17,7
8	8,5	10,3
9	9,3	19,2
10	18	22,3
11	19	21
12	19,8	22,3
13	10,8	12,9
14	15,1	18
15	8,5	10
Média	13	16
Erro-P	±1,1	±0,9

Anexo 9. Consumo de oxigênio (vo_2) pico nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca não treinado.

N	PRÉ	PÓS
	VO ₂ pico (ml/Kg/min)	VO ₂ pico (ml/Kg/min)
1	11,1	9,3
2	10,9	10
3	10,2	14,2
4	13,7	12,5
5	13,1	10,8
6	19,3	13
7	10,2	11
8	13,2	7,3
9	15,8	15,1
10	17,2	18,9
11	15,7	10,8
12	10,9	8,5
Média	13	12
Erro-P	±0,9	±0,9

Anexo 10. Slope de VE/VCO₂ nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca treinado.

N	PRÉ	PÓS
	VE/VCO ₂	VE/VCO ₂
1	59	33
2	43	35
3	37	28
4	44	42
5	40	34
6	64	66
7	42	36
8	45	42
9	39	38
10	29	32
11	27	31
12	37	33
13	44	41
14	33	29
15	43	40
Média	42	37
Erro-P	±3	±2

Anexo 11. Slope de VE/VCO₂ nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca não treinado.

N	PRÉ	PÓS
	VE/VCO ₂	VE/VCO ₂
1	54	65
2	42	45
3	56	53
4	30	28
5	45	56
6	36	39
7	45	68
8	50	47
9	48	44
10	46	44
11	45	49
12	40	46
Média	45	49
Erro-P	±3	±2

Anexo 12. Freqüência cardíaca(FC) nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca treinado.

N	PRÉ	PÓS
	FC	FC
	(bpm)	(bpm)
1	53	54
2	56	53
3	63	67
4	74	70
5	68	67
6	68	70
7	71	64
8	74	72
9	66	62
10	60	57
11	70	65
12	66	62
13	61	63
14	70	62
15	64	64
Média	66	63
Erro-P	±2	±3

Anexo 13. Frequência cardíaca (FC) nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca não treinado.

N	PRÉ	PÓS
	FC (bpm)	FC (bpm)
1	82	80
2	51	54
3	59	54
4	55	59
5	70	71
6	73	70
7	65	62
8	86	84
9	67	64
10	62	60
11	61	64
12	63	68
Média	66	66
Erro-P	±3	±3

Anexo 14. Pressão arterial média (PAM) nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca treinado.

N	PRÉ	PÓS
	PAM (mmHg)	PAM (mmHg)
1	99	101
2	100	111
3	90	100
4	107	114
5	92	91
6	87	76
7	85	90
8	77	83
9	98	104
10	51	77
11	111	108
12	79	92
13	94	100
14	107	87
15	102	107
Média	92	96
Erro-P	±4	±3

Anexo 15. Pressão arterial média (PAM) nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca não treinado.

N	PRÉ	PÓS
	PAM (mmHg)	PAM (mmHg)
1	92	90
2	111	105
3	77	98
4	105	86
5	95	96
6	97	90
7	97	76
8	77	88
9	106	75
10	104	98
11	107	112
12	102	108
Média	98	93
Erro-P	±3	±3

Anexo 16. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e atividade nervosa simpática muscular por 100 batimentos (ANSM/100 bat) nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca treinado.

N	PRÉ		N	PÓS	
	ANSM (impulsos/min)	ANSM/100 bat (impulsos/100 bat)		ANSM (impulsos/min)	ANSM/100 bat (impulsos/100 bat)
1	33	62	1	25	46
2	27	48	2	23	43
3	42	67	3	38	57
4	68	92	4	62	89
5	43	63	5	28	42
6	58	85	6	59	84
7	44	62	7	40	63
8	62	84	8	30	42
9	64	97	9	44	71
10	36	60	10	26	46
11	46	66	11	19	29
12	26	39	12	24	38
13	25	41	13	21	33
14	51	73	14	32	52
15	54	84	15	53	83
Média	45	68	Média	35	54
Erro-P	±3,6	±4,5	Erro-P	±5	±5

Anexo 17. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e atividade nervosa simpática muscular por 100 batimentos (ANSM/100 bat) nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca não treinado.

N	PRÉ		N	PÓS	
	ANSM (impulsos/min)	ANSM/100 bat (impulsos/100 bat)		ANSM (impulsos/min)	ANSM/100 bat (impulsos/100 bat)
1	34	41	1	64	80
2	28	55	2	38	70
3	39	66	3	41	76
4	40	73	4	48	81
5	63	90	5	45	63
6	30	41	6	31	44
7	47	72	7	59	95
8	79	92	8	88	105
9	56	84	9	50	78
10	33	53	10	26	43
11	28	46	11	21	33
12	51	81	12	55	81
Média	44	66	Média	47	71
Erro-P	±4,6	±5	Erro-P	±5,2	±6

Anexo 18. Fluxo sanguíneo muscular (FSM) e resistência vascular muscular (RVM) nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca treinado.

N	PRÉ		N	PÓS	
	FSM (ml· min ⁻¹ ·100ml ⁻¹)	RVM (U)		FSM (ml· Min ⁻¹ ·100ml ⁻¹)	RVM (U)
1	1,4	69	1	2,3	44
2	2,0	49	2	1,8	62
3	1,5	60	3	2,2	45
4	2,0	55	4	2,5	46
5	1,3	71	5	2,5	36
6	1,2	71	6	1,8	42
7	1,1	78	7	1,4	63
8	1,4	54	8	1,8	46
9	1,6	63	9	1,6	67
10	1,1	47	10	1,6	49
11	1,3	85	11	2,4	45
12	1,3	61	12	1,7	55
13	1,6	60	13	2,1	48
14	1,6	67	14	2,2	40
15	1,2	87	15	1,9	57
Média	1,4	65	Média	2,0	50
Erro-P	±0,1	±3	Erro-P	±0,1	±2,6

Anexo 19. Fluxo sanguíneo muscular (FSM) e resistência vascular muscular (RVM) nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca não treinado.

N	PRÉ		N	PÓS	
	FSM (ml·min ⁻¹ ·100ml ⁻¹)	RVM (U)		FSM (ml·min ⁻¹ ·100ml ⁻¹)	RVM (U)
1	1,26	73	1	2,00	45
2	1,7	65	2	1,50	70
3	1,63	47	3	1,42	69
4	2,51	42	4	1,91	45
5	1,61	59	5	1,18	81
6	1,43	68	6	1,20	75
7	1,62	60	7	1,04	73
8	1,6	48	8	1,30	68
9	1,22	87	9	1,67	45
10	1,2	87	10	1,64	60
11	2,43	44	11	1,56	72
12	1,35	76	12	1,17	92
Média	2	61	Média	1,47	63
Erro-P	±0,12	±4,5	Erro-P	±0,1	±4,3

Anexo 20. Redução da frequência cardíaca no 1º minuto de recuperação nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca treinado.

N	PRÉ	PÓS
	Queda FC 1º min rec (bpm)	Queda FC 1º min rec (bpm)
1	8	16
2	14	28
3	30	40
4	15	10
5	13	22
6	5	20
7	14	38
8	37	38
9	30	27
10	19	29
11	15	23
12	25	36
13	3	7
14	7	20
15	3	5
Média	16	24
Erro-P	±3	±3

Anexo 21. Redução da frequência cardíaca no 1º minuto de recuperação nos períodos pré e pós-experimental do grupo insuficiência cardíaca não treinado.

N	PRÉ	PÓS
	Queda FC 1º min rec (bpm)	Queda FC 1º min rec (bpm)
1	17	10
2	25	20
3	8	17
4	8	10
5	4	9
6	9	5
7	15	9
8	19	11
9	14	11
10	17	15
11	5	11
12	20	6
Média	13	11
Erro-P	±2	±1