

**ANA LUIZA CARRARI SAYEGH**

**A reabilitação cardiovascular em pacientes com  
endomiocardiofibrose em insuficiência cardíaca classes  
funcionais II e III**

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

Programa de Cardiologia  
Orientador: Prof. Dr. Charles Mady  
Coorientadora: Dra. Maria Janieire Nazaré  
Nunes Alves

**São Paulo**

**2016**

## DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à minha família. Não podia ser diferente.

**Vera e Rubens**, obrigada por terem me apoiado em todos os momentos da minha vida. Vocês sempre me deram tudo de melhor, sem medirem esforços, e por isso consegui chegar até aqui. O carinho, atenção, companheirismo, cuidado e dedicação foram essenciais para que eu aguentasse todos os momentos difíceis, e comemorasse todos os momentos felizes dessa longa jornada. Muito obrigada por serem esses pais maravilhosos, que em todos os momentos, sempre me incentivaram!

Dedico também ao meu irmão **Fabio**. Você, com seu jeito carinhoso e atencioso, me ajudou em cada etapa dessa caminhada. Seus conselhos sempre me acalmaram, e suas atitudes sempre me serviram de exemplo.

Muito obrigada por estarem sempre ao meu lado e possibilitarem que eu concluísse esse sonho!

Essa conquista também é de vocês!

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, **Doutor Charles Mady**, pela confiança. Sempre me deixou livre para fazer as escolhas mais interessantes para mim. Ao mesmo tempo, orientou-me para que eu não saísse do caminho e completasse essa jornada com profissionalismo e alegria. Foi uma honra ter sido sua aluna!

Agradeço também à minha coorientadora, **Doutora Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves**, que apesar de ser coorientadora no papel, foi minha orientadora na prática e segunda mãe no dia-a-dia. Você sempre me mostrou o que era importante e como alcançar meus objetivos da melhor forma. Você não só me ensinou a pensar, você me fez pensar! Ensinou-me a ter seriedade, ética e comprometimento científico. Mesmo em momentos muito difíceis, você abriu mão das suas prioridades para me ajudar a conquistar o meu caminho. Serei sempre grata ao seu acolhimento de mãe! Esta conquista não teria sido alcançada sem a sua ajuda!

Agradeço ao **Marcelo Rodrigues dos Santos**, meu “pai”. Você me acolheu, me educou, me ensinou e me fez crescer profissionalmente. Todas as conquistas que tive foram com o seu auxílio, sabedoria e ensinamentos. Muito obrigada por “pegar na minha mão”, ter tanta paciência e ter-me trazido até aqui.

À **Dra Vera Salemi**. Agradeço pelo compromisso em assumir a realização da excelente análise ecocardiográfica do nosso estudo. Muito obrigada por me ensinar tudo o que sei sobre ecocardiografia, me ensinar sobre os cuidados com os pacientes e sempre estar disponível mesmo com tantos afazeres. Sem sua ajuda esse trabalho não teria esse resultado.

Ao meu querido e paciente amigo / professor, **Eduardo Rondon**. Você sempre me ajudou quando eu precisei, sem sequer medir esforços. Aprendeu coisas novas, só para me ensinar. Foi sempre um prazer ir à USP para sentarmos e discutirmos novas ideias. Muito obrigada por toda a paciência que sempre teve comigo! Essa tese é uma conquista sua também!

À querida **Dra. Patrícia Oliveira**, que me ajudou a aprender e entender tudo que sei sobre ergoespirometria. Sua disponibilidade e ajuda foram fundamentais para que eu pudesse ter alcançado os resultados que alcancei.

Aos meus queridos amigos, companheiros e “irmãos”: **Akothirene Dutra, Camila Vieira Teixeira, Felipe Cepeda, Igor dos Santos, Sara Rodrigues e Thais Pavan**. Vocês são fundamentais na minha vida. Só foi possível ter caminhado por essa jornada com vocês ao meu lado. Mentes fortes discutem ideias, mentes medianas discutem eventos, mentes fracas discutem pessoas. Juntos, discutimos sempre ideias... Inúmeras ideias!

Aos meus conselheiros e cuidadores da minha alma, **Adriana Sarmento, Patrícia Trevisan, Glauce de Carvalho Sanches, Aída Turquetto e Marcel Costa**. Vocês cuidaram de mim, deram-me força e alegria. Cada conversa com vocês foi uma lição de vida!

Aos meus companheiros de equipe e amigos, **Rafael Armani, Thúlio de Andrade, Francis Ribeiro, Kelly Correia e Guilherme Fonseca**, pela ajuda nas coletas deste trabalho e por estarem ao meu lado.

À **Dra Viviane Hotta**. Agradeço pela ajuda e ensinamentos sobre os pacientes e sobre as análises ecocardiográficas. Ter a sua ajuda e poder trabalhar ao seu lado foi fundamental para o meu crescimento.

Às queridas médicas da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, **Dra. Ana Maria Braga e Dra. Fabiana Hodas**. Muito obrigada pelo apoio aos exames, discussões de corredor e ajuda com os pacientes.

Às queridas e pacientes, **Roseli Chaves, Lucia Oliveira e Paula Buck**, que sempre me ajudaram com qualquer coisa que eu precisasse. Sem vocês, esses anos no InCor teriam sido muito difíceis.

Às Professoras, **Dra. Ivani Credidio Trombetta e Me. Camila Paixão Jordão** da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, pela ajuda, suporte científico e seriedade, que sempre tiveram, e por tudo que me ensinaram. Obrigada pela convivência, carinho e atenção.

Aos médicos da Unidade de Miocardiopatia, **Dr Fabio Fernandes, Dr. Edmundo Arteaga e Dra. Barbara Ianni**. Vocês me ensinaram muito sobre miocardiopatia. Muito obrigada.

À **Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon**, que apesar de não termos convivido o quanto eu gostaria, foi quem me recebeu em primeiro lugar na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor. Sem a sua recepção, nada disso teria acontecido.

Ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão**, por abrir as portas da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor e pelo grande aprendizado científico de todos os dias.

Aos amigos **Thiago Goya, Renan Guerra, Jefferson Cabral e Rosivaldo, Daniela Agostinho, Raphaela Groehs, Denise Lobo, Larissa dos Santos e Ligia Correa**. Com vocês passei muitas horas dos meus dias, que ficarão em minha memória para sempre. Obrigada pela oportunidade de compartilharmos nossas aflições, alegrias e refeições. Com certeza, facilitou muito essa jornada.

Às secretárias da Unidade, **Monica Marques, Sandra Sino, Mari Santos, Fabiana Guimarães e Ro Aureliano**, pelo carinho, ajuda, paciência e prontidão ao longo desses anos.

Agradeço também às secretárias da pós-graduação em Cardiologia pela assistência ao longo do doutorado. **Neusa, Juliana** e mais recentemente, **Val**. Vocês foram fundamentais para que o Doutorado caminhasse.

A todos os **aprimorandos, estagiários e professores de educação física**, que passaram pela da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, pela dedicação durante o período de treinamento físico dos pacientes.

Agradeço às secretárias da Comissão Científica do InCor, **Elaine e Fabiana**. Obrigada por toda a ajuda com o projeto.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)**, pela bolsa de estudo durante esses anos de doutorado e à **Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo apoio financeiro ao projeto de pesquisa (projeto nº 2009/17529-9).

À **Fundação Zerbini**, pelo apoio financeiro em viagens para congressos internacionais, que com certeza me trouxeram grande conhecimento e contato com a pesquisa de ponta.

À **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP) e ao Instituto do Coração (InCor)**, pelo incrível aprimoramento que me proporcionou e pela possibilidade de fazer parte de um seleto grupo de pesquisadores de ponta. Com certeza saio daqui com uma visão diferenciada sobre o que é pesquisa científica.

E por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer a **todos os pacientes com endomiocardiofibrose**, que participaram deste estudo. Mesmo com dificuldades, sempre se esforçaram em cumprir os horários marcados, as consultas e, alguns, o treinamento físico. Muito obrigada pela ajuda e dedicação. Espero ter contribuído para a melhora de suas vidas!

## **EPÍGRAFE**

“A mente que se abre a uma nova ideia  
jamais voltará ao seu tamanho original.”

**Albert Einstein**

“Sometimes we put up walls. Not to keep people out, but to see who cares enough to knock them down.”

**Sócrates**

## NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	25
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	36
<b>2.1. Objetivos Primários</b> .....	37
<b>2.2. Objetivos Secundários</b> .....	37
<b>3. MÉTODOS</b> .....	38
<b>3.1. Casuística</b> .....	39
<b>3.2. Critérios de Inclusão e Exclusão</b> .....	42
<b>3.3. Métodos de avaliação</b> .....	43
<b>3.3.1. Avaliação ecodopplercardiográfica transtorácica</b> .....	43
3.3.1.1. Avaliação dos volumes e índices de função sistólica do átrio e ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma bidimensional. ....	44
3.3.1.2. Avaliação da massa do VE pelo ecocardiograma modo-M .....	45
3.3.1.3. Avaliação da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo .....	46
3.3.1.4. Quantificação dos fluxos transvalvares mitral e tricúspide .....	47
3.3.1.5. Avaliação da pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) .....	47
3.3.1.6. Classificação da pressão de enchimento do átrio esquerdo .....	48
3.3.1.7. Avaliação do grau de disfunção diastólica.....	49
<b>3.3.2. Teste de esforço cardiopulmonar (TECP)</b> .....	50
3.3.2.1. Consumo de oxigênio (VO <sub>2</sub> ).....	52
3.3.2.2. Limiar anaeróbio (LA).....	53
3.3.2.3. Ponto de compensação respiratória (PCR).....	54
3.3.2.4. Ventilação pulmonar (V <sub>E</sub> ).....	54
3.3.2.5. Pulso de oxigênio (pulso de O <sub>2</sub> ).....	54
3.3.2.6. Relação $\Delta$ frequência cardíaca/ $\Delta$ consumo de oxigênio ( $\Delta$ FC/ $\Delta$ VO <sub>2</sub> ).....	55
3.3.2.7. Relação $\Delta$ consumo de oxigênio/ $\Delta$ potência ( $\Delta$ VO <sub>2</sub> / $\Delta$ W).....	55
3.3.2.8. Equivalente respiratório para o dióxido de carbono ( <i>slope</i> V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> ).....	57
3.3.2.9. Frequência cardíaca de recuperação (FC de recuperação).....	59
<b>3.3.3. Avaliação do questionário de qualidade de vida</b> .....	59
<b>3.4. Protocolo Experimental</b> .....	60
<b>3.4.1. Reabilitação Cardiovascular</b> .....	60
<b>3.5. Análise estatística</b> .....	62

3.6. <i>Comissão de Ética</i> .....	64
<b>4. RESULTADOS</b> .....	65
4.1. <i>Avaliações pré-intervenção</i> .....	66
4.1.1. <i>Características físicas e clínicas</i> .....	66
4.1.2. <i>Avaliações ecocardiográficas</i> .....	69
4.1.3. <i>Avaliações cardiopulmonares</i> .....	73
4.1.4. <i>Avaliação da qualidade de vida</i> .....	78
4.2. <i>Resultados do efeito do treinamento físico</i> .....	79
4.2.1. <i>Avaliações ecocardiográficas</i> .....	79
4.2.2. <i>Avaliações cardiopulmonares</i> .....	85
4.2.3. <i>Correlações entre as variáveis ecocardiográficas e cardiopulmonares</i> .....	101
4.2.4. <i>Avaliação da qualidade de vida</i> .....	104
4.3. <i>Sumário dos resultados</i> .....	105
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	107
5.1. <i>Limitações do estudo</i> .....	119
5.2. <i>Perspectivas</i> .....	120
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	121
<b>7. ANEXOS</b> .....	123
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	125

## LISTA DE ABREVIATURAS

AD = átrio direito

AE = átrio esquerdo

ANOVA = análise de variância

ASC = área de superfície corporal

BRA = bloqueadores dos receptores de angiotensina

Ca = cálcio

C(a-v)O<sub>2</sub> = diferença arteriovenosa de oxigênio

CAPPesq = Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CF = classe funcional

CM = cardiomiopatia

CMR = cardiomiopatia restritiva

CO<sub>2</sub> = gás carbônico

CSS = controle saudável sedentário

DC = débito cardíaco

DIVE = dimensão interna do ventrículo esquerdo

ECO = ecocardiograma

EMF = endomiocardiofibrose

EPP = espessura da parede posterior

ESIV = espessura do septo interventricular

FC = frequência cardíaca

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FMUSP = Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HC = Hospital das Clínicas

IAM = infarto agudo do miocárdio

IC = insuficiência cardíaca

IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina

IMC = índice de massa corporal

InCor = Instituto do Coração

IQR = intervalo interquartil

LA = limiar anaeróbio

MLWHFQ = Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire

NYHA = New York Heart Association

O<sub>2</sub> = oxigênio

PA = pressão arterial

PAD = pressão arterial diastólica

PAS = pressão arterial sistólica

PCR = ponto de compensação respiratória

PetCO<sub>2</sub> = pressão parcial de dióxido de carbono

PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar

PSVD = pressão sistólica do ventrículo direito

RER = razão de troca respiratória

Sed = sedentário

TCLE = termo de consentimento livre e esclarecido

TD = tempo de desaceleração

TECP = teste de esforço cardiopulmonar

TF = treinamento físico

TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico

VD = ventrículo direito

VDF = volume diastólico final

V<sub>E</sub> = ventilação pulmonar

VE = ventrículo esquerdo

VS = volume sistólico

VSF = volume sistólico final

VO<sub>2</sub> = consumo de oxigênio

VCO<sub>2</sub> = concentração de dióxido de carbono

W = potência

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\Delta$  = delta

$^{\circ}$  = graus

$>$  = maior

$\pm$  = mais ou menos

$<$  = menor

% = porcentagem

bpm = batimentos por minuto

cm = centímetros

dl = decilitros

g = gramas

kg = quilogramas

L = litros

Mhz = mega-hertz

$m^2$  = metro quadrado

m = metros

mg = miligramas

ml = mililitros

mm = milímetros

mmHg = milímetros de mercúrio

min = minutos

ms = milissegundos

n = número

rpm = rotações por minuto

s = segundos

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Caracterização da disfunção diastólica .....	26
<b>Figura 2</b> - Locais de interferência na interação ventilatória-cardiovascular-metabólica.....	30
<b>Figura 3</b> - Variáveis avaliadas por meio do teste de esforço cardiopulmonar. ....	32
<b>Figura 4</b> - Benefícios promovidos pelo treinamento físico.....	34
<b>Figura 5</b> - Distribuição do fluxo de entrada dos pacientes com endomiocardiofibrose.....	40
<b>Figura 6</b> – Distribuição dos pacientes com endomiocardiofibrose e dos indivíduos controle saudável sedentário dentre os grupos do estudo.....	41
<b>Figura 7</b> - Presença de fibrose no endomiocárdio (ápice e região septal) do ventrículo esquerdo. ....	44
<b>Figura 8</b> - Algoritmo diagnóstico para estimar a pressão de enchimento do átrio esquerdo em pacientes com fração de ejeção normal .....	49
<b>Figura 9</b> - Esquema para classificar o grau de disfunção diastólica. ....	50
<b>Figura 10</b> - Teste de esforço cardiopulmonar e medida da pressão arterial. ....	51
<b>Figura 11</b> - Análise da relação $\Delta VO_2/\Delta W$ . ....	57
<b>Figura 12</b> - Análise do equivalente respiratório de dióxido de carbono. ....	58
<b>Figura 13</b> - Treinamento físico aeróbio realizado em cicloergômetro.....	61
<b>Figura 14</b> - Treinamento físico resistido. EMF = endomiocardiofibrose. ....	62
<b>Figura 15</b> - Questionário de qualidade de vida dos pacientes com endomiocardiofibrose (MLWHFQ).....	78
<b>Figura 16</b> - Consumo de O <sub>2</sub> pico atingido pelos pacientes com endomiocardiofibrose.. ..	91
<b>Figura 17</b> - Comportamento do pulso de O <sub>2</sub> corrigido pela carga nos pacientes com endomiocardiofibrose.. ..	93

<b>Figura 18</b> - Comportamento do pulso de O <sub>2</sub> corrigido pela porcentagem do VO <sub>2</sub> pico nos pacientes com endomiocardiofibrose.....	94
<b>Figura 19</b> - Relação $\Delta$ frequência cardíaca/ $\Delta$ consumo de oxigênio ( $\Delta FC/\Delta VO_2$ ) dos pacientes com endomiocardiofibrose.....	96
<b>Figura 20</b> - Relação $\Delta$ consumo de oxigênio/ $\Delta$ potência ( $\Delta VO_2/\Delta W$ ) dos pacientes com endomiocardiofibrose. ....	98
<b>Figura 21</b> - Equivalente respiratório de dióxido de carbono ( <i>slope</i> $V_E/VCO_2$ ) dos pacientes com endomiocardiofibrose. ....	100
<b>Figura 22</b> - Correlação entre a relação $\Delta VO_2/\Delta W$ e o volume sistólico dos pacientes com endomiocardiofibrose, no momento pós-treinamento.. ....	101
<b>Figura 23</b> - Correlação entre a variação do pulso de O <sub>2</sub> pico e a variação do VDF do VE dos pacientes com endomiocardiofibrose.....	102
<b>Figura 24</b> - Correlação entre a variação da relação $\Delta FC/\Delta VO_2$ e a variação do volume diastólico do átrio esquerdo dos pacientes com endomiocardiofibrose.....	103
<b>Figura 25</b> - Questionário de qualidade de vida dos pacientes com endomiocardiofibrose (MLWHFQ).....	104

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Classificação da severidade da disfunção cardíaca ou circulatória de acordo com a capacidade funcional..... 53
- Tabela 2** - Caracterização clínica e física entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico), comparados com o grupo controle saudável sedentário. .... 67
- Tabela 3** - Medicamentos utilizados entre os pacientes com EMF..... 68
- Tabela 4** - Variáveis ecocardiográficas entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico) no momento pré-intervenção. .... 70
- Tabela 5** - Avaliação dos refluxos valvares entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico) no momento pré-intervenção. .... 71
- Tabela 6** - Classificação da pressão de enchimento do átrio esquerdo e grau de disfunção diastólica entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico) no momento pré-intervenção..... 72
- Tabela 7** - Variáveis atingidas no teste cardiopulmonar entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico), comparados com grupo controle saudável, no momento pré-intervenção..... 75
- Tabela 8** - Variáveis ecocardiográficas entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico) no momento pré e pós-intervenção. .... 81
- Tabela 9** - Refluxos dos pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico) no momento pré e pós-intervenção..... 83
- Tabela 10** - Classificação da pressão de enchimento do átrio esquerdo e grau de disfunção diastólica entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico) no momento pré e pós-intervenção..... 84

<b>Tabela 11</b> - Variáveis atingidas no teste cardiopulmonar entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico), comparados com o grupo controle saudável, no momento pré e pós-intervenção.....	88
<b>Tabela 12</b> – Sumário dos principais resultados encontrados nos pacientes com EMF após o período de intervenção.....	105

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1</b> - Questionário para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca (MLWHFQ).....	124
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

## RESUMO

**Sayegh, ALC.** A reabilitação cardiovascular em pacientes com endomiocardiofibrose em insuficiência cardíaca classes funcionais II e III [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

**INTRODUÇÃO:** Endomiocardiofibrose (EMF) é uma cardiomiopatia restritiva (CMR), caracterizada por uma disfunção diastólica, mas com a função sistólica e a fração de ejeção preservadas ou, em fases avançadas da doença, pouco prejudicadas. O consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$ ) é um marcador de mortalidade na insuficiência cardíaca sistólica (ICS). Apesar da mortalidade ser semelhante entre a CMR e ICS, ainda não é conhecido se o treinamento físico pode melhorar o  $VO_2$  pico em pacientes com EMF. O objetivo deste estudo foi verificar se 4 meses de treinamento combinado podem melhorar a capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com EMF. **MÉTODOS:** Vinte e um pacientes com EMF (classe funcional II e III, NYHA) foram divididos em 2 grupos: treinamento físico (EMF-TF, n = 9) e sedentários (EMF-Sed, n = 12). Foram avaliados:  $VO_2$  pico, pulso de  $O_2$ , relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$  e relação  $\Delta VO_2/\Delta W$ , pelo teste cardiopulmonar (TECP); volume diastólico final (VDF), volume sistólico (VS) e volume diastólico do átrio esquerdo (AE), pela ecocardiografia (Simpson); e qualidade de vida, pelo questionário Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ). Os resultados do TECP dos pacientes com EMF foram comparados com os resultados de indivíduos controle saudáveis sedentários (CSS). Foi considerado significativo  $P < 0,05$ . **RESULTADOS:** Idade não foi diferente entre EMF-Sed, EMF-TF e CSS ( $58 \pm 9$  vs.  $55 \pm 8$  vs.  $53 \pm 6$  anos,  $P = 0,31$ ; respectivamente). O grupo EMF-TF apresentou um aumento do  $VO_2$  pico pós-intervenção, comparado com o momento pré e comparado com o grupo EMF-Sed, mas esse valor foi menor, comparado ao CSS ( $17,4 \pm 3,0$  para  $19,7 \pm 4,4$  vs.  $15,3 \pm 3,0$  para  $15,0 \pm 2,0$  vs.  $24,5 \pm 4,6$  ml/kg/min,  $P < 0,001$ ; respectivamente). O pulso de  $O_2$  do grupo EMF-TF no momento pós-intervenção foi maior, comparado ao momento pré e ao grupo EMF-Sed, mas foi semelhante, quando comparado ao grupo CSS ( $9,3 \pm 2,6$  para  $11,1 \pm 2,8$  vs.  $8,6 \pm 2,2$  para  $8,6 \pm 1$  vs.  $11,2 \pm 2,9$  ml/batimentos;  $P < 0,05$ ; respectivamente). A relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$  diminuiu no momento pós-intervenção no grupo EMF-TF, comparado ao momento pré e ao grupo EMF-Sed, igualando-se ao grupo CSS ( $75 \pm 36$  para  $57 \pm 14$  vs.  $68 \pm 18$  para  $73 \pm 14$  vs.  $56 \pm 17$  bpm/L;  $P < 0,05$ ; respectivamente). O grupo EMF-TF reduziu significativamente a relação  $\Delta VO_2/\Delta W$ , após o período de treinamento, comparado ao momento pré e ao grupo EMF-Sed, igualando-se ao grupo CSS ( $12,3 \pm 2,8$  para  $10,2 \pm 1,9$  vs.  $12,6 \pm 1,7$  para  $12,4 \pm 1,7$  vs.  $10,0 \pm 0,9$  ml/min/Watts;  $P = 0,002$ ;

respectivamente). O treinamento físico também aumentou o VDF do grupo EMF-TF, quando comparado ao grupo EMF-Sed ( $102,1 \pm 64,6$  para  $136,2 \pm 75,8$  vs.  $114,4 \pm 55,0$  para  $100,4 \pm 49,9$  ml;  $P < 0,001$ ; respectivamente) e o VS ( $57,5 \pm 31,9$  para  $72,2 \pm 27,4$  vs.  $60,1 \pm 25,2$  para  $52,1 \pm 18,1$  ml;  $P = 0,01$ ; respectivamente), e diminuiu o volume diastólico do AE [ $69,0$  ( $33,3-92,7$ ) para  $34,9$  ( $41,1-60,9$ ) vs.  $44,6$  ( $35,8-73,3$ ) para  $45,6$  ( $27,0-61,7$ ) ml;  $P < 0,001$ ; respectivamente). A qualidade de vida dos pacientes EMF-TF, quando comparados com o grupo EMF-Sed também melhorou após o período de treinamento físico ( $45 \pm 17$  para  $27 \pm 15$  vs.  $47 \pm 20$  para  $45 \pm 23$  pontos;  $P < 0,05$ ; respectivamente). **CONCLUSÃO:** Esses resultados esclarecem que os pacientes com EMF se beneficiaram com o treinamento físico combinado, enfatizando a importância dessa ferramenta não farmacológica no tratamento clínico habitual desses pacientes.

**Descritores:** Fibrose endomiocárdica; Cardiomiopatia restritiva; Insuficiência cardíaca diastólica; Teste de esforço; Qualidade de vida; Exercício.

## ABSTRACT

**Sayegh, ALC.** Cardiovascular rehabilitation in patients with endomyocardial fibrosis in functional class II and III [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016

**BACKGROUND:** Endomyocardial fibrosis (EMF) is a restrictive cardiomyopathy (RCM), characterized by a diastolic dysfunction, but with preserved systolic function and preserved ejection fraction, except in severe cases, in which these two present mild reduction. Maximal oxygen consumption ( $\text{VO}_2$ ) is a marker of mortality in systolic heart failure (SHF). Although mortality in RCM can be similar to SHF, it is still unknown if physical training can improve peak  $\text{VO}_2$  in patients with EMF. The aim of the present study was to evaluate if 4 months of combined physical training could improve functional capacity and quality of life in patients with EMF. **METHODS:** Twenty one EMF patients (functional class II and III, NYHA) were divided into 2 groups: physical training (EMF-PT, n = 9) and sedentary (EMF-Sed, n = 12). Peak  $\text{VO}_2$ ,  $\text{O}_2$  pulse,  $\Delta\text{FC}/\Delta\text{VO}_2$  relation and  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$  relation were evaluated by cardiopulmonary exercise test (CPX); end diastolic volume (EDV), stroke volume (SV) and left atrium diastolic volume were evaluated by echocardiography (Simpson); and quality of life was evaluated by Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ). CPX results from EMF patients were compared to a healthy sedentary (HS) control group. Significance was considered  $P < 0,05$ . **RESULTS:** Age was not different between EMF-PT, EMF-Sed and HS ( $58\pm 9$  vs.  $55\pm 8$  vs.  $53\pm 6$  years,  $P = 0,31$ ; respectively). EMF-PT group presented an increase in peak  $\text{VO}_2$  after training compared to EMF-Sed group, but was lower compared to HS ( $17,4\pm 3,0$  to  $19,7\pm 4,4$  vs.  $15,3\pm 3,0$  to  $15,0\pm 2,0$  vs.  $24,5\pm 4,6$  ml/kg/min,  $P < 0,001$ ; respectively).  $\text{O}_2$  pulse in EMF-PT group increased after training compared to EMF-Sed group, and was similar compared to HS ( $9,3\pm 2,6$  to  $11,1\pm 2,8$  vs.  $8,6\pm 2,2$  to  $8,6\pm 1$  vs.  $11,2\pm 2,9$  ml/betas;  $P < 0,05$ ; respectively).  $\Delta\text{FC}/\Delta\text{VO}_2$  relation decreased after training in EMF-PT group compared to EMF-Sed group, and was similar compared to HS ( $75\pm 36$  to  $57\pm 14$  vs.  $68\pm 18$  to  $73\pm 14$  vs.  $56\pm 17$  bpm/L;  $P < 0,05$ ; respectively).  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$  relation decreased after training in EMF-PT group compared to EMF-Sed group, and was similar compared to HS ( $12,3\pm 2,8$  to  $10,2\pm 1,9$  vs.  $12,6\pm 1,7$  to  $12,4\pm 1,7$  vs.  $10,0\pm 0,9$  ml/min/Watts;  $P = 0,002$ ; respectively). Physical training also increased EDV in EMF-PT compared to EMF-Sed ( $102,1\pm 64,6$  to  $136,2\pm 75,8$  vs.  $114,4\pm 55,0$  to  $100,4\pm 49,9$  ml;  $P < 0,001$ ; respectively) and SV ( $57,5\pm 31,9$  to  $72,2\pm 27,4$  vs.  $60,1\pm 25,2$  to  $52,1\pm 18,1$  ml;  $P = 0,01$ ; respectively), and decreased left atrium diastolic volume [ $69,0$  (33,3-92,7) to  $34,9$  (41,1-60,9) vs.  $44,6$  (35,8-

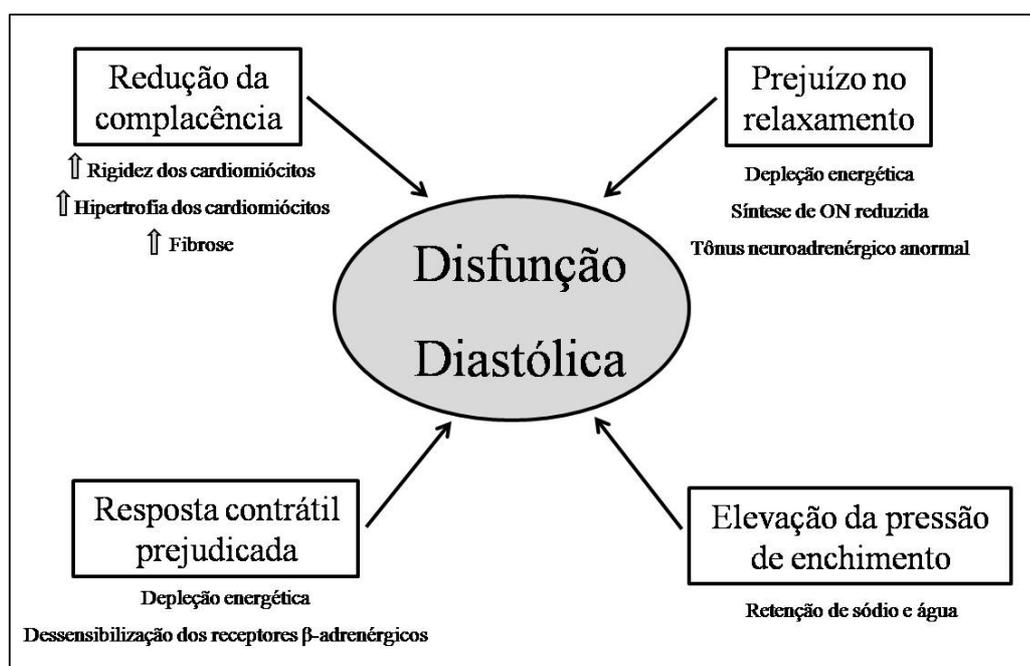
73,3) to 45,6 (27,0-61,7) ml;  $P < 0,001$ ; respectively). Quality of life in EMF-PT group improved after training when compared to EMF-Sed group ( $45 \pm 17$  to  $27 \pm 15$  vs.  $47 \pm 20$  to  $45 \pm 23$  points;  $P < 0,05$ ; respectively). **CONCLUSION:** These results point out that patients with EMF benefit from combined physical training emphasizing the importance of this non-pharmacological tool in the clinical treatment of these patients.

**Descriptors:** Endomyocardial fibrosis; Restrictive cardiomyopathy; Diastolic Heart failure; Cardiopulmonary test; Quality of life; Exercise.

## **1. INTRODUÇÃO**

---

Cardiomiopatia restritiva (CMR) caracteriza-se por uma restrição ao aumento do volume ventricular, reduzindo o fluxo sanguíneo sistêmico. Essa restrição pode ocorrer de forma intrínseca, devido a um espessamento fibroso no endocárdio e miocárdio, ou extrínseca, devido a um espessamento fibroso no epicárdio (1). Quando essa restrição compromete o endocárdio, ocorre um depósito de colágeno, de forma progressiva, envolvendo as paredes ventriculares, de um ou ambos os ventrículos, tornando-as rígidas e diminuindo a sua distensibilidade (2). A diminuição da distensibilidade cardíaca resulta em disfunção diastólica, que é secundária às alterações estruturais no endocárdio (figura 1) (1).



**Figura 1** - Caracterização da disfunção diastólica [adaptado de Abbate A e colaboradores (3)].  
ON = óxido nítrico.

A CMR é a cardiomiopatia (CM) menos comum dentre os diversos tipos (1, 4), apresentando uma prevalência de 5% na população mundial (4). Nos Estados Unidos, a etiologia mais comum de CMR é amiloidose (4) (primária, familiar e senil). Nos países tropicais, como no Brasil, Índia e em alguns países da África, a endomiocardiofibrose (EMF) é uma das causas mais comuns de CMR (5, 6). Curiosamente, embora sendo uma das causas mais comuns, a EMF é muito rara e de etiologia desconhecida (7, 8), e por isso o seu

diagnóstico e tratamento são negligenciados. Consequentemente, poucos são os estudos que discutem a fisiopatologia e os desfechos clínicos relacionados a essa doença.

A EMF apresenta um espessamento fibroso decorrente das cicatrizes no endocárdio e, em fases mais avançadas, também no miocárdio adjacente, como é comum nas CMRs (1, 9). O tecido fibroso envolve principalmente a porção apical e via de entrada das câmaras ventriculares, direita e/ou esquerda, preservando a via de saída dos ventrículos (10). A fibrose pode comprometer os músculos papilares, interferindo na fisiopatologia das valvas átrio-ventriculares (11). Dessa forma, a gravidade da disfunção cardíaca depende do grau de acometimento e disfunção do aparelho valvar, e piora as consequências da restrição ventricular e do relaxamento miocárdico (12, 13).

Embora os ventrículos estejam acometidos por fibrose endocárdica, que restringe a função diastólica, a função sistólica mantém-se preservada, ou, em fases avançadas da doença, pouco prejudicada. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) cursa com padrão normal ou discretamente diminuída (8). Nessa patologia restritiva, observa-se que a contração ventricular está preservada, apesar da disfunção diastólica. Sendo assim, a quantidade reduzida de sangue que entra no ventrículo, pouco dilatado, é ejetado com eficiência, mantendo a fração de ejeção preservada.

A presença do depósito de colágeno inflamatório, espessamento cicatricial e a extensa fibrose no endocárdio levam à diminuição do relaxamento ventricular (7), aumento do átrio esquerdo (AE), aumento da pressão nos capilares pulmonares e progressivo aumento da pressão arterial pulmonar. Por isso, esses pacientes geralmente apresentam sinais de hipertensão pulmonar, que pode provocar sintomas progressivos tais como: dispnéia, ortopnéia, hepatomegalia, edemas de membros inferiores e ascite (2).

Diversas técnicas podem ser utilizadas para avaliar a disfunção diastólica ventricular, dentre elas, o ecocardiograma (ECO) bidimensional com *Doppler* (14). Essa técnica não

invasiva é de fácil acesso diagnóstico e possibilita a análise de diversos índices diastólicos ventriculares (15).

Alguns dos principais índices de disfunção diastólica que podem ser avaliados por meio do ECO são: 1) onda E, que representa a velocidade do fluxo sanguíneo durante o enchimento rápido; 2) onda A, que representa o enchimento ventricular durante a contração atrial; 3) relação E/A, que representa a razão entre a velocidade do fluxo sanguíneo durante o enchimento rápido e o enchimento ventricular durante a contração atrial; 4) tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV); 5) tempo de desaceleração (TD); 6)  $e'$ , que representa o relaxamento ventricular; e 7) relação E/ $e'$ , que representa a pressão de enchimento ventricular (16, 17). Além desses índices de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE), o ECO também pode ser utilizado para avaliar os volumes atriais e ventriculares, esquerdo e direito.

Para melhor entendimento da insuficiência cardíaca iniciada por uma disfunção diastólica, é importante descrever as fases da diástole ventricular. A diástole pode ser dividida em 4 fases: 1) fase isovolumétrica: valvas mitral e aórtica encontram-se fechadas e há um aumento da pressão intraventricular sem alteração do volume; 2) fase de enchimento rápido: a pressão ventricular encontra-se menor que a pressão atrial e há a abertura da valva mitral, ocorrendo assim o rápido enchimento ventricular (entrada de cerca de 60 a 90% do volume sanguíneo); 3) enchimento lento: o relaxamento ventricular torna-se lento enquanto o átrio se esvazia, mantendo as pressões atrial e ventricular praticamente iguais (contribuindo com 5% do volume total); 4) fase da contração atrial: fase final em que ocorre a contração atrial, contribuindo com cerca de 15% do enchimento ventricular em condições normais, mas podendo ser maior em condições patológicas (chegando a contribuir em até 35% do enchimento em algumas doenças) (18, 19).

Dessa forma, é fundamental ressaltar a importância da contribuição atrial para o enchimento ventricular. A restrição do enchimento ventricular provoca uma dificuldade de

esvaziamento dos átrios, aumentando a sobrecarga pressórica, causando inicialmente uma dilatação do AE e/ou do átrio direito (AD) (7, 20). Como observado em estudo anterior, o aumento do volume do AE associado a alterações do fluxo sanguíneo periférico são os mecanismos adaptativos mais importantes na EMF (21).

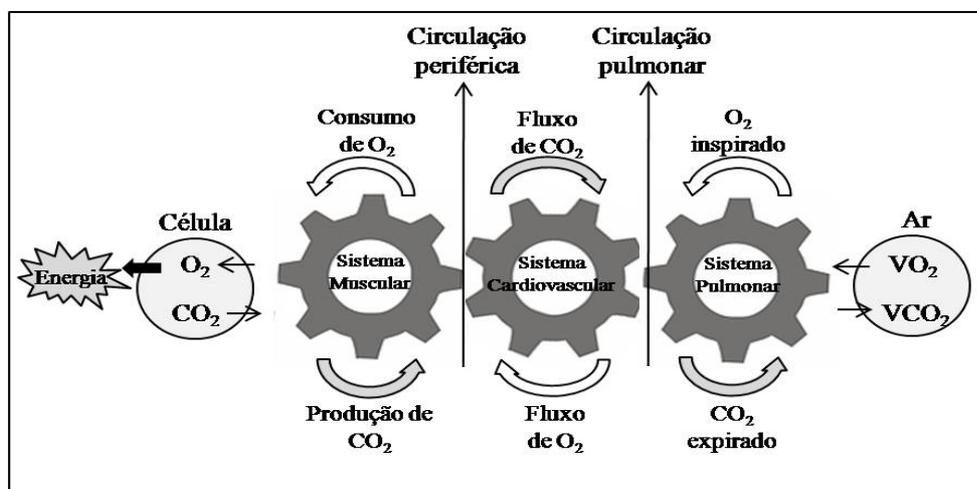
A redução da complacência ventricular caracteriza a redução da função diastólica cardíaca. Para que o débito cardíaco (DC) seja mantido de forma adequada, além de ser necessário um aumento da pressão intra-atrial (22), também há o aumento da atividade nervosa simpática (cardíaca e periférica), que por sua vez, provoca um aumento da resistência vascular periférica (23). Esse aumento da resistência periférica irá possibilitar um retorno venoso suficiente para que o enchimento ventricular seja feito de forma mais adequada (22, 24). Estudo anterior comprovou que a dimensão atrial esquerda é mais influenciada por alterações crônicas do que agudas, e essa hipertrofia atrial reflete a duração e gravidade da disfunção diastólica (25). Por isso, o volume diastólico do AE é considerado um preditor independente de mortalidade em cardiopatas (26, 27).

O volume diastólico do AE também está inversamente correlacionado com o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) em pacientes com EMF (11). Os pacientes que apresentaram um volume diastólico do AE aumentado e um  $VO_2$  pico  $< 53\%$  do predito para a idade, apresentaram uma taxa de mortalidade de aproximadamente 50%, em um período de 20 meses de acompanhamento (20). Dessa forma, o  $VO_2$  pico expressa um prognóstico de limitação à tolerância ao esforço, sendo também utilizada como um marcador independente da gravidade e de mortalidade tanto em pacientes com IC (28, 29), ou doença coronariana, (30, 31) como em indivíduos saudáveis (32, 33).

Considerando que os pacientes com EMF apresentam uma limitação do enchimento ventricular, há a necessidade de aumento da resistência vascular periférica, como um mecanismo de compensação à ineficiência cardíaca para manter o DC.

Assim, o teste de esforço cardiopulmonar (TECP) é de grande importância para se avaliar, não só  $\text{VO}_2$  pico, como também outros parâmetros cardiopulmonares. O TECP permite a análise, respiração-a-respiração, das concentrações de oxigênio ( $\text{O}_2$ ), gás carbônico ( $\text{CO}_2$ ) e do fluxo respiratório durante o estresse de esforço físico progressivo (34, 35). A gravidade da doença pode, então, ser avaliada por meio dos índices ventilatórios encontrados durante a execução de um esforço máximo, bem como, pode-se utilizar o TECP para guiar o tratamento clínico (36, 37).

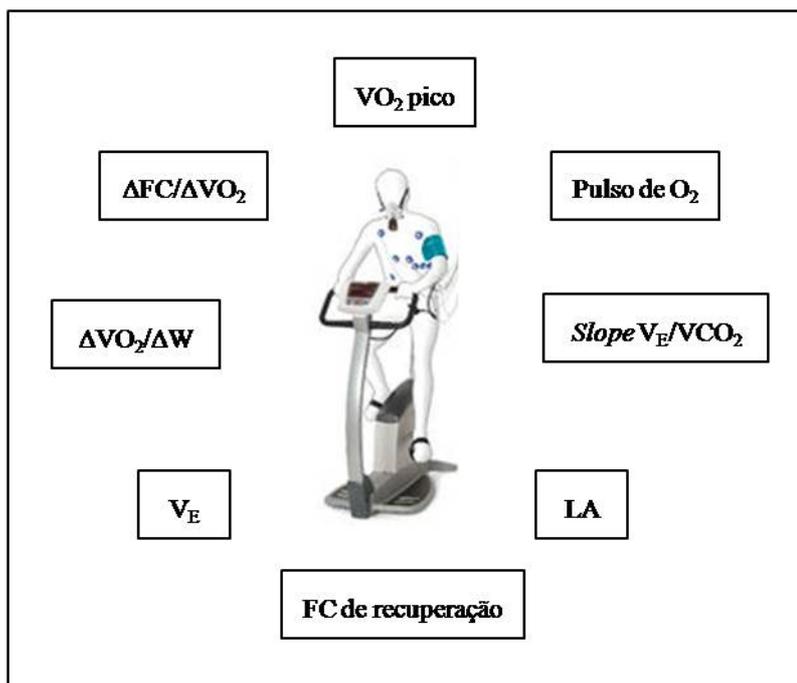
A interpretação dos valores adquiridos no TECP depende de um entendimento mais profundo das respostas fisiológicas e fisiopatológicas envolvidas nessas trocas gasosas centrais e periféricas. A troca gasosa feita pelos pulmões resulta na diferença alveolar entre  $\text{O}_2$  inspirado e o  $\text{CO}_2$  eliminado (37). Em resposta à eficiente troca alvéolo-capilar de  $\text{O}_2$  e  $\text{CO}_2$ , o coração auto-regula o DC e o retorno venoso, para a manutenção do fluxo sanguíneo cardíaco e sistêmico, e perfusão tecidual (34, 36). A captação de  $\text{O}_2$  na musculatura periférica depende da pressão de perfusão arterial, da concentração de hemoglobina e da capacidade mitocondrial em utilizar o  $\text{O}_2$  como principal substrato para gerar energia na musculatura, durante um determinado trabalho (figura 2).



**Figura 2** - Locais de interferência na interação ventilatória-cardiovascular-metabólica [adaptado de *Prova de Esforço: Princípios e Interpretações* (38)].  $\text{VO}_2$  = consumo de oxigênio;  $\text{VCO}_2$  = concentração de dióxido de carbono;  $\text{CO}_2$  = dióxido de carbono;  $\text{O}_2$  = oxigênio.

Tendo em vista esses conceitos, pode-se afirmar que o coração e o pulmão trabalham em conjunto com a hemoglobina, para possibilitar a captação e transporte de  $O_2$  e eliminação de  $CO_2$  (34). Pacientes com doenças cardíacas e/ou pulmonares, que apresentam limitações na tolerância ao esforço, demonstram anormalidades em algumas variáveis do TECP. É fundamental, portanto, o monitoramento das trocas gasosas durante o esforço progressivo até a exaustão, a fim de demonstrar possíveis anormalidades cardiopulmonares (39).

As principais variáveis a serem avaliadas por meio do TECP são: 1)  $VO_2$  pico, que avalia a capacidade do sistema cardiovascular em captar e distribuir o  $O_2$ , e da musculatura, em utilizar o  $O_2$  como fonte energética (34); 2) Pulso de  $O_2$ , que representa a quantidade de  $O_2$  consumida a cada batimento cardíaco em um determinado esforço, e pode representar, de forma indireta, o aumento do volume sistólico (VS) (40); 3) limiar anaeróbio (LA), que demonstra a capacidade do músculo em captar o  $O_2$  ofertado e gerar energia oxidativa para manter o metabolismo aeróbio (34); 4) ventilação pulmonar ( $V_E$ ), que representa a capacidade de complacência alveolar (41); 5) relação  $\Delta$  frequência cardíaca/ $\Delta$  consumo de oxigênio ( $\Delta FC/\Delta VO_2$ ), que representa o esforço cardíaco necessário para ofertar 1 litro de  $O_2$  para o organismo suprir as demandas metabólicas (42); 6) relação  $\Delta$  consumo de oxigênio/ $\Delta$  potência (relação  $\Delta VO_2/\Delta W$ ), que representa a capacidade de absorção, distribuição e utilização de  $O_2$  frente a uma determinada carga de trabalho físico (43); 7) equivalente respiratório de dióxido de carbono (*slope*  $V_E/VCO_2$ ), que representa a capacidade de difusão artério-venosa de  $CO_2$ , por meio da eliminação de  $CO_2$  para uma determinada resposta ventilatória (44-46) e 8) frequência cardíaca (FC) de recuperação, que é considerada uma variável prognóstica importante de risco cardiovascular, por representar a reativação vagal após o esforço (figura 3) (47, 48).



**Figura 3** - Variáveis avaliadas por meio do teste de esforço cardiopulmonar. VO<sub>2</sub> = consumo de oxigênio; O<sub>2</sub> = oxigênio; V<sub>E</sub> = ventilação pulmonar; VCO<sub>2</sub> = concentração de dióxido de carbono; LA = limiar anaeróbio; FC = frequência cardíaca; Δ = delta; W = potência.

O TECP é utilizado para se elucidar a intolerância ao esforço decorrente de causas cardíacas, pulmonares ou de ambos os sistemas. Por último, a avaliação cardiopulmonar pode classificar o grau de gravidade da doença e avaliar se o tratamento realizado está sendo efetivo ou não.

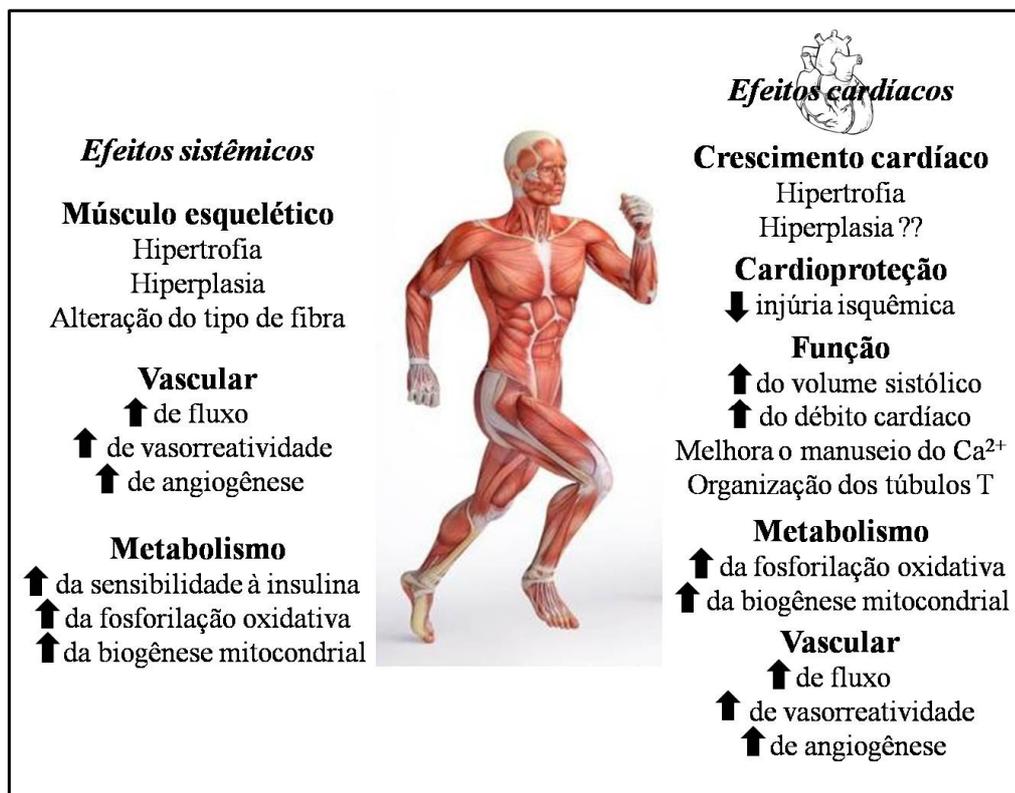
A partir da avaliação cardiopulmonar dos pacientes com EMF, deve-se pensar na melhor forma de tratar clinicamente esses pacientes. Dentre as formas de tratamento, além do manuseio clínico convencional, inclui-se a cirurgia de ressecção da fibrose endocárdica, associada ou não à valvoplastia e/ou troca de uma, ou de ambas as valvas atrioventriculares. Esse tratamento tem sido empregado como um tratamento primordial no controle da alta taxa de mortalidade naqueles pacientes em classe funcional (CF) III e IV, segundo *New York Heart Association* (NYHA), que descompensam ao tratamento clínico (12, 49).

Após a cirurgia, a capacidade funcional desses pacientes tende a melhorar, permanecendo entre as CF I e II (NYHA). Quando o paciente mantém-se nessa fase

(independente de ter feito a cirurgia ou não), ou em CF III, clinicamente compensado, o tratamento clínico é preconizado por meio de medicamentos, a fim de aliviar os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (IC). Esse tratamento farmacológico, no entanto, tem sua efetividade limitada (50, 51).

O principal foco do tratamento farmacológico para esses pacientes é a redução do retorno venoso em uma tentativa de diminuir, pelo menos em parte, a pré-carga do AE, baseando-se no uso de diuréticos, antiarrítmicos, anticoagulantes, estatinas e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA). Esse último, importante controlador de depósito de colágeno intersticial no miocárdio, previne o aumento da fibrose (2). Os beta-bloqueadores também devem ser usados com cautela, pois podem diminuir muito a FC, desfavorecendo o enchimento ventricular, uma vez que o VDF do VE desse paciente tende a ser fixo (2, 21). Porém, poucos estudos têm demonstrado os benefícios do tratamento farmacológico, a longo prazo, em reduzir a morbidade e mortalidade nessa população específica com CMR, especialmente com EMF (1). Dessa forma, a abordagem terapêutica por meio da associação entre o tratamento farmacológico e não farmacológico, tal como o exercício físico crônico, faz-se necessária para esses pacientes.

Nas últimas duas décadas, estudos têm demonstrado que o treinamento físico é uma das intervenções clínicas adicionais efetivas para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares (52-54). De fato, foi demonstrado que o sedentarismo é um dos fatores independentes de mortalidade (55, 56). O exercício não só diminui os fatores de risco cardiovasculares (54, 57-59), como também melhora a qualidade de vida, tanto em indivíduos saudáveis (60), quanto em idosos (61) e em pacientes com IC (figura 4) (53, 62, 63).



**Figura 4** - Benefícios promovidos pelo treinamento físico [adaptado de Mann N e Rosenzweig A. (52)]. Ca = cálcio.

Diversos estudos comprovam que pacientes com IC sistólica apresentaram uma melhora na tolerância ao esforço e na capacidade funcional, após serem submetidos a um período de treinamento físico aeróbio supervisionado por 4 meses (64-66).

O treinamento combinado (exercício aeróbio associado ao treinamento de resistência muscular localizada), realizado por no mínimo 3 meses, foi mais eficaz para aumentar a capacidade funcional em pacientes com IC sistólica (62, 67, 68). Além disso, quanto maior é o tempo sob treinamento físico, maior é o aumento do  $\text{VO}_2$  pico atingido no TECP (68).

Demonstrou-se também que o treinamento físico aeróbio pode promover um remodelamento positivo no VE em pacientes com IC sistólica (58). Uma meta-análise avaliou os efeitos do exercício físico regular, em pacientes com IC sistólica após infarto agudo do miocárdio (IAM), e demonstrou uma melhora na resposta de FEVE, VDF e volume sistólico final (VSF) (58). Os mecanismos envolvidos nessas melhoras podem ser explicados por um

melhor controle neurovascular, uma redução da atividade nervosa simpática e um aumento do fluxo sanguíneo muscular periférico, prevenindo a piora da função cardíaca após IAM (69).

Outro remodelamento importante promovido pelo treinamento físico deve-se à redução da pressão de enchimento atrial em repouso. Esse achado foi demonstrado como sendo um dos mecanismos fundamentais para permitir o aumento do VS em repouso, e do VS, DC e  $VO_2$  durante o esforço máximo (70).

Outro ponto importante, diz respeito à segurança do exercício nesses pacientes. Os benefícios de um programa de reabilitação cardíaca em pacientes com IC sistólica têm sido demonstrados como uma terapia segura (53, 71-74). Por outro lado, para pacientes com CMR, que apresentam uma disfunção diastólica, não é conhecido se o treinamento físico pode resultar em melhora da tolerância ao esforço, aumento do  $VO_2$  pico e melhora da qualidade de vida.

Assim sendo, seguindo os consensos nacionais (75-77) e internacionais recentes, a recomendação de reabilitação cardíaca adicionada ao tratamento clínico para pacientes compensados com IC (sistólica e diastólica) tem sua indicação precisa (78-80).

A partir dessa abordagem geral da literatura, a principal hipótese deste estudo é que o treinamento físico regular melhora a capacidade física ( $VO_2$  pico) e a qualidade de vida em pacientes portadores de CMR com diagnóstico de EMF. Esses pacientes apresentam uma grande morbidade, apesar do tratamento clínico otimizado. Por isso, é importante investigar, por meio dos parâmetros ecocardiográficos e ergoespirométricos, quais as possíveis modificações e adaptações cardiovasculares promovidas pelo exercício físico crônico nessa população específica.

## **2. OBJETIVOS**

---

### **2.1. *Objetivos Primários***

Testar a hipótese de que:

O treinamento físico aumenta a capacidade física ( $VO_2$  pico) em pacientes com EMF;

O treinamento físico melhora a qualidade de vida em pacientes com EMF.

### **2.2. *Objetivos Secundários***

Testar a hipótese de que:

O treinamento físico melhora os índices de função diastólica em pacientes com EMF;

O treinamento físico melhora a função sistólica em pacientes com EMF;

O treinamento físico melhora a potência aeróbia durante o esforço progressivo em pacientes com EMF.

### **3. MÉTODOS**

---

### **3.1. Casuística**

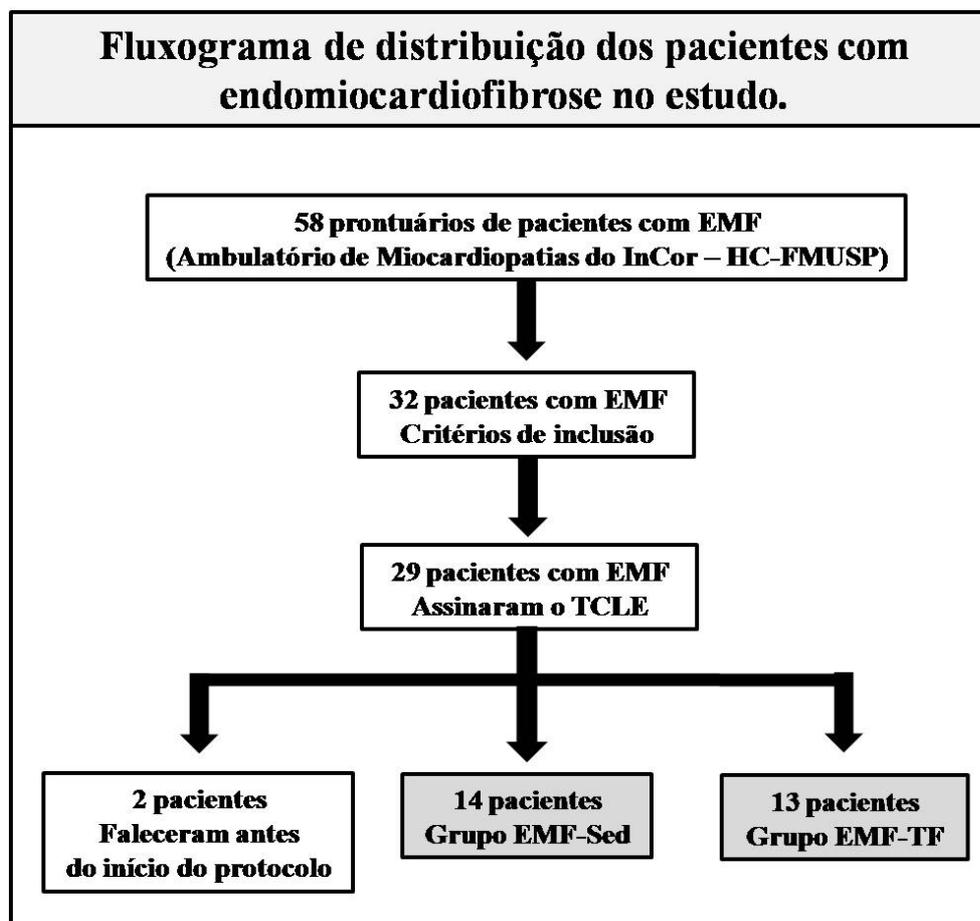
Foram selecionados 58 pacientes com EMF, provenientes do Ambulatório de Miocardiopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HC-FMUSP). Todos os pacientes encontravam-se em classe funcional II e III (NYHA) e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), concordando em participar do estudo.

A partir dos 58 pacientes pré-selecionados, foram triados 32 pacientes (55%) que apresentavam os critérios de inclusão para participar do estudo. Desses, 29 (91%) aceitaram participar do protocolo (figura 5), mas 2 pacientes faleceram antes de iniciar os exames.

Todos os pacientes foram previamente submetidos à investigação da sua história clínica atual, exame físico geral e avaliação diagnóstica para confirmar a EMF. A partir da confirmação do diagnóstico, os pacientes realizaram os exames de ecocardiograma para avaliar a função cardíaca; ergoespirometria para avaliar a capacidade funcional; e responderam a um questionário para avaliar a qualidade de vida. Com os resultados desses exames, os pacientes foram subdivididos em dois grupos:

**Grupo 1** – Treinamento Físico (EMF-TF) n = 13

**Grupo 2** – Sedentário (EMF-Sed) n = 14



**Figura 5** - Distribuição do fluxo de entrada dos pacientes com endomiocardiofibrose. EMF = endomiocardiofibrose; InCor = Instituto do Coração; HC-FMUSP = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; TCLE = termo de consentimento livre e esclarecido; Sed = sedentários; TF = treinamento físico.

No grupo EMF-TF, 9 pacientes finalizaram o protocolo. Dos 4 pacientes restantes do grupo EMF-TF, 1 paciente desistiu do protocolo antes de finalizar os exames pré-intervenção. Três pacientes realizaram os exames pré-intervenção e iniciaram o protocolo de treinamento. Porém, uma paciente interrompeu o treinamento físico devido à piora clínica (no terceiro mês de intervenção), 1 paciente faleceu por descompensação clínica da IC (no segundo mês de intervenção) e a terceira paciente desistiu do protocolo de treinamento no primeiro mês de intervenção.

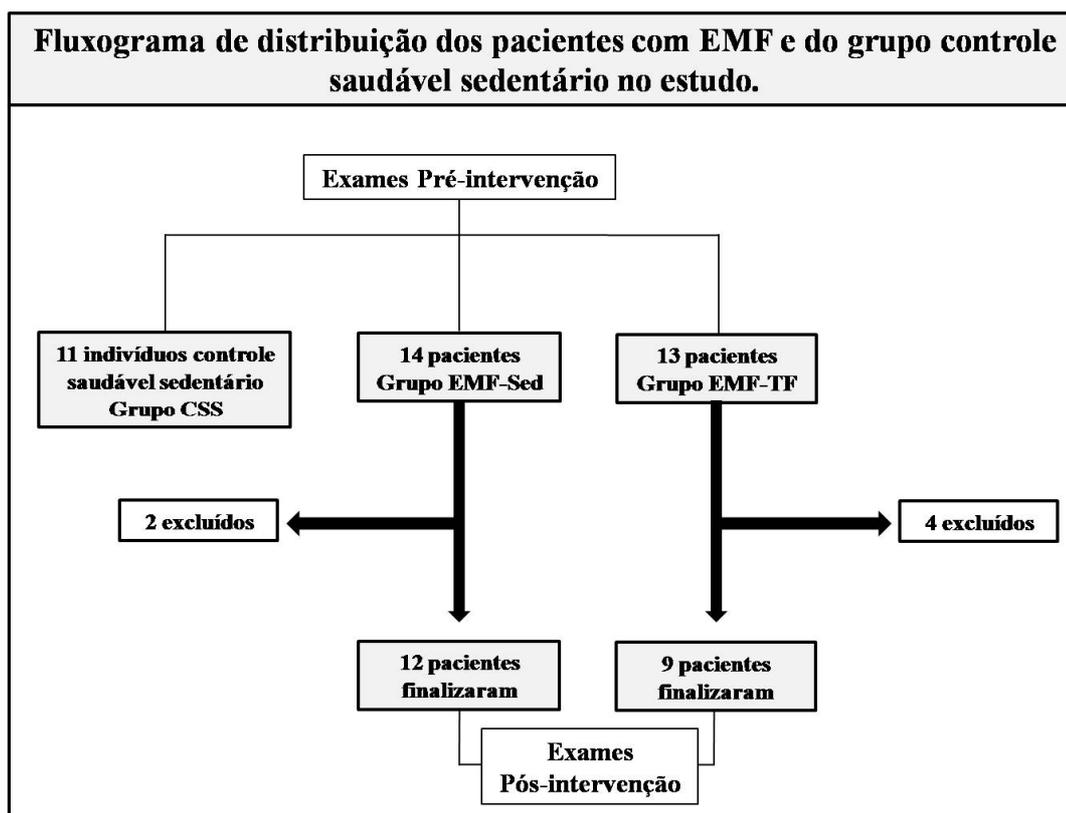
No grupo EMF-Sed, 12 pacientes finalizaram o protocolo. Dos 2 pacientes restantes, uma paciente realizou os exames pré-intervenção, mas faleceu por piora do quadro da IC, e outro paciente desistiu do protocolo antes de realizar os exames finais (figura 6).

Para a avaliação comparativa das variáveis do TECP, foi acrescentado um grupo controle saudável sedentário, pareados pela idade, da seguinte forma:

**Grupo 1** – EMF com Treinamento Físico (EMF-TF) n = 13

**Grupo 2** – EMF Sedentário (EMF-Sed) n = 14

**Grupo 3** – Controle Saudável Sedentário (CSS) n = 11



**Figura 6** – Distribuição dos pacientes com endomiocardiopatia e dos indivíduos controle saudável sedentário dentro dos grupos do estudo. CSS = controle saudável sedentário; EMF = endomiocardiopatia; Sed = sedentários; TF = treinamento físico.

### 3.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

*Os critérios de inclusão para os pacientes com EMF foram os seguintes:*

- Portadores de EMF com comprometimento univentricular (direito ou esquerdo) ou biventricular;
- Cirurgia de ressecção da fibrose intraventricular há pelo menos 6 meses;
- Disfunção cardíaca em CF II ou III (NYHA) compensados clinicamente;
- Ambos os sexos;
- Idade entre 18 e 75 anos;
- Medicação otimizada e inalterada por no mínimo 4 semanas anteriores ao início do protocolo.

*Os critérios de exclusão para os pacientes com EMF foram os seguintes:*

- Acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico;
- Infarto do miocárdio recente, há pelo menos 3 meses, e/ou *angina pectoris* instável;
- Arritmias ventriculares complexas;
- Gravidez;
- Doença pulmonar grave;
- Hipertensão arterial sistêmica resistente;
- Alterações neurológicas e ortopédicas incapacitantes;
- Portadores de marca-passo definitivo;
- Diabéticos (glicemia > 140mg/dl).

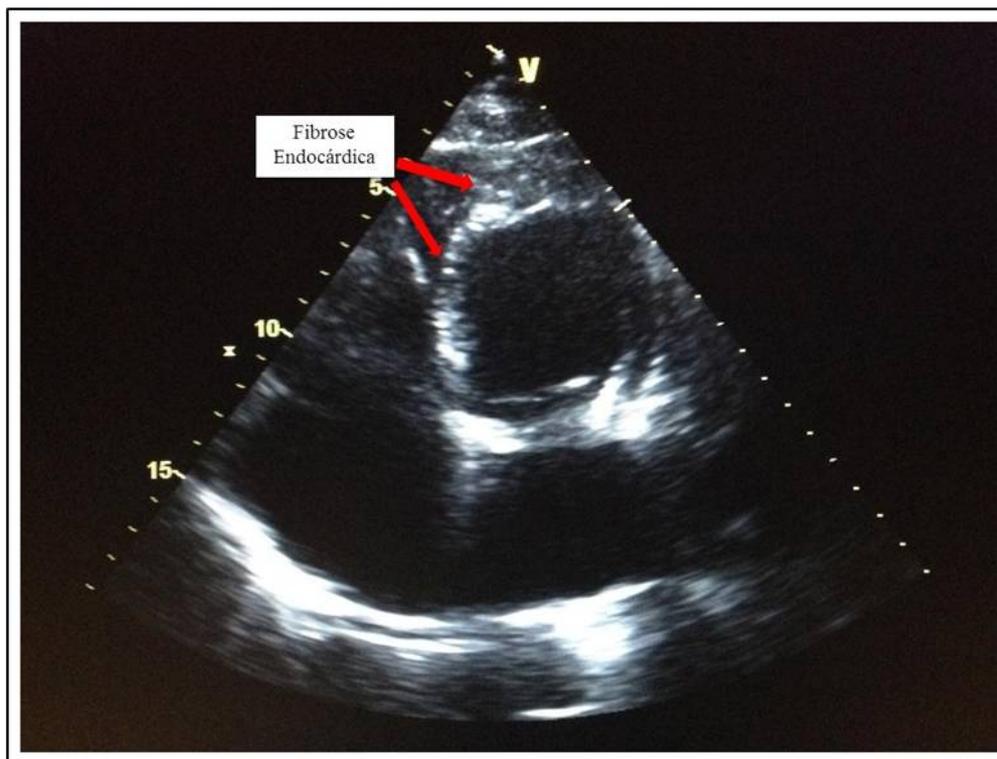
### 3.3. Métodos de avaliação

#### 3.3.1. Avaliação ecodopplercardiográfica transtorácica

Os pacientes foram submetidos a estudo ecocardiográfico transtorácico de repouso unidimensional (modo-M), bidimensional com *Doppler* pulsado, contínuo e em cores. Foi utilizado o aparelho Sequóia 512 (Acuson, Mountain View, CA), equipado com o transdutor multifrequencial, modelo 3V2c, de 2.5-4.0 Mhz. Os exames foram gravados em fita cassete ou disco óptico.

Os pacientes foram examinados em decúbito lateral esquerdo com a cabeça elevada a 30°. Colocaram-se 3 eletrodos eletrocardiográficos na parede torácica para registro simultâneo do eletrocardiograma no sistema de ultrassom. Foram obtidos os seguintes cortes: paraesternal eixo longo, paraesternal eixo curto, ao nível de aorta/AE, ao nível de valva mitral e ao nível do músculo papilar e apical, em 4 e 2 câmaras.

O diagnóstico ecocardiográfico da EMF foi feito pela presença de fibrose no ápice de ambos os ventrículos e/ou septo interventricular, acompanhado ou não de refluxo atrioventricular direito e/ou esquerdo (figura 7) (81). Na sístole, foi considerada obrigatoriamente a presença do movimento da região apical para dentro da cavidade ventricular (82).



**Figura 7** - Presença de fibrose no endomiocárdio (ápice e região septal) do ventrículo esquerdo.

### 3.3.1.1. Avaliação dos volumes e índices de função sistólica do átrio e ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma bidimensional.

As imagens bidimensionais do AE e do VE foram utilizadas para os cálculos dos VDF e VSF e do volume diastólico do AE, pelo método de Simpson biplano modificado, por meio dos cortes ortogonais apicais em 4 e 2 câmaras, no final da expiração (83, 84).

O princípio para se medir o volume, por meio do método de Simpson convencional, é dividir uma câmara cardíaca em fatias de espessura conhecida. O volume final é igual à soma dos cortes fatiados. Através da modificação deste método, ao invés de se realizarem cortes transversais em vários níveis, é possível fazer-se a análise acurada do volume com apenas 2 cortes apicais ortogonais.

Neste estudo, após identificar-se uma imagem adequada, os volumes foram medidos 4 vezes em ritmo sinusal e 6 vezes em ritmo de fibrilação atrial. O AE foi medido apenas no seu volume máximo, sendo tracejado ao longo da superfície interna de sua parede.

O VS (VDF do VE – VSF do VE) e a FEVE [(VS/VDF) x 100%], também foram calculados pelo mesmo método. As vantagens na utilização do método são: a verificação de alterações segmentares de contratilidade, a independência da morfologia pré-concebida e o fato de poder ser executado tão rapidamente quanto os outros métodos nos aparelhos atuais. Os volumes das câmaras esquerdas foram calculados pela soma das áreas do diâmetro  $a_i$  e  $b_i$  de vinte discos (cortes), com altura igual, feitos pelo aparelho ecocardiográfico.

### 3.3.1.2. Avaliação da massa do VE pelo ecocardiograma modo-M

A massa do VE foi estimada através do modo-M, com corte transverso ao nível dos músculos capilares, pela medida das dimensões das cavidades e espessuras das suas paredes. A partir do volume do VE, obtido pela dimensão entre o lado direito do septo interventricular e o epicárdio da parede posterior do VE, subtraiu-se o volume da cavidade para a obtenção do volume das paredes (85).

Para sua determinação em gramas, utilizou-se a seguinte fórmula:

$$\text{Massa} = 1,04 [(DIVE + EPP + ESIV)^3 - DIVE^3] \times 0,8 + 0,6$$

onde: DIVE = dimensão interna do VE; EPP = espessura da parede posterior; ESIV = espessura do septo interventricular; 1,04 indica a gravidade específica do miocárdio; 0,8 e 0,6 são os fatores de correção.

Todas as medidas foram realizadas no final da diástole (ou seja, no início da onda R) e em centímetros, seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (86).

### 3.3.1.3. Avaliação da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

Para a avaliação da disfunção diastólica realizaram-se as medidas de velocidade de influxo mitral registradas durante apnéia expiratória, utilizando o *Doppler* pulsado convencional no apical quatro câmaras, com a posição do volume de amostra na ponta dos folhetos mitrais, com medidas das velocidades do fluxo sanguíneo durante o enchimento rápido (E) e durante a contração atrial (A), TD e cálculo da razão E/A como recomenda o Comitê da Sociedade Americana de Ecocardiografia (87).

O tempo de desaceleração da velocidade de E foi medido como o intervalo entre o pico de velocidade de E, e o ponto em que o segmento descendente da onda E cruza a linha de velocidade no ponto zero. O TRIV foi obtido com a amostra do *Doppler* tecidual entre a valva mitral e a via de saída do VE. A amostra de volume foi de 3 – 4 mm. Mediu-se o tempo entre o clique do fechamento da valva aórtica e o início do fluxo correspondente à abertura da valva mitral.

Utilizando o apical quatro câmaras e o apical 2 câmaras, um volume de amostra de 2 mm foi colocado na junção da parede do VE com o anel mitral septal para o registro do *Doppler* tecidual, derivando as velocidades do traçado durante a sístole (s'), relaxamento ventricular rápido (e') e relaxamento ventricular durante a contração atrial (a'). Foi calculada a relação E/e', que representa a pressão de enchimento do VE. A aquisição do *Doppler* tecidual foi feita no final da expiração para evitar alterações das velocidades, em consequência do movimento respiratório (88).

Todas as medidas e cálculos foram resultantes da média de pelo menos 3 ciclos cardíacos, exceto em fibrilação atrial, em que as medidas foram resultantes da média de 6 ciclos cardíacos.

#### 3.3.1.4. Quantificação dos fluxos transvalvares mitral e tricúspide

A insuficiência valvar analisada pelo *Doppler* em cores apresenta-se como fluxo turbulento, ou seja, em mosaico, devido ao jato sistólico de alta velocidade. A planimetria da área máxima do jato regurgitante pelo *Doppler* colorido, em relação à área das 4 câmaras, em 3 planos ortogonais (paraesternal eixo longo, paraesternal eixo curto e apical 4 câmaras), permitiu a quantificação das insuficiências mitral e tricúspide (89). A porcentagem média dos 3 planos, quando menor que 20%, classificou as insuficiências como discretas; entre 20 e 40%, como moderadas; maior que 40%, como importantes.

#### 3.3.1.5. Avaliação da pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP)

A técnica empregada para quantificar a PSAP foi a análise do jato de regurgitação tricúspide pelo *Doppler* contínuo (90). Na insuficiência tricúspide há um gradiente de pressão sistólica entre o AD e o ventrículo direito (VD).

O pico gradiente de pressão transtricuspídeo sistólico entre o AD e o VD é representado por:

$$4 \times (\text{pico de velocidade do refluxo Tr})^2 = \text{PSVD} - \text{Pressão do AD};$$

portanto,

$$\text{PSVD} = [4 \times (\text{pico de velocidade do refluxo Tr})^2] + \text{Pressão do AD}$$

onde, PSVD = pressão sistólica do VD; pressão do AD = átrio direito.

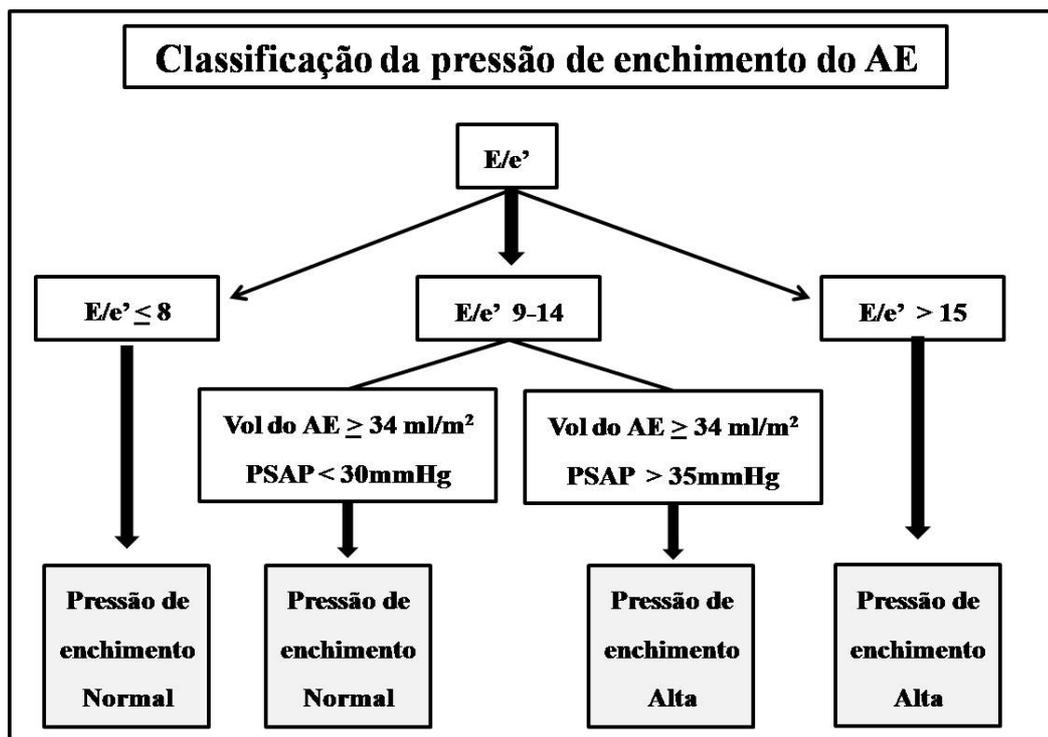
Para a pressão média do AE, atribuiu-se um valor empírico de 10 mmHg.

Na ausência de estenose pulmonar ou obstrução da via de saída do VD, a pressão sistólica do VD corresponde à PSAP. Ela foi quantificada como discreta quando entre 30 e 35 mmHg; moderada quando entre 40 e 69 mmHg; importante se  $>$  que 70 mmHg.

#### 3.3.1.6. Classificação da pressão de enchimento do átrio esquerdo

A classificação da pressão de enchimento do AE foi calculada através dos valores da relação  $E/e'$ , volume diastólico do AE, PSAP e TRIV como descrito anteriormente (15, 16).

Através do algoritmo diagnóstico para estimar a pressão de enchimento do átrio esquerdo em pacientes com fração de ejeção normal, essa variável foi classificada entre normal ou alta (figura 8).

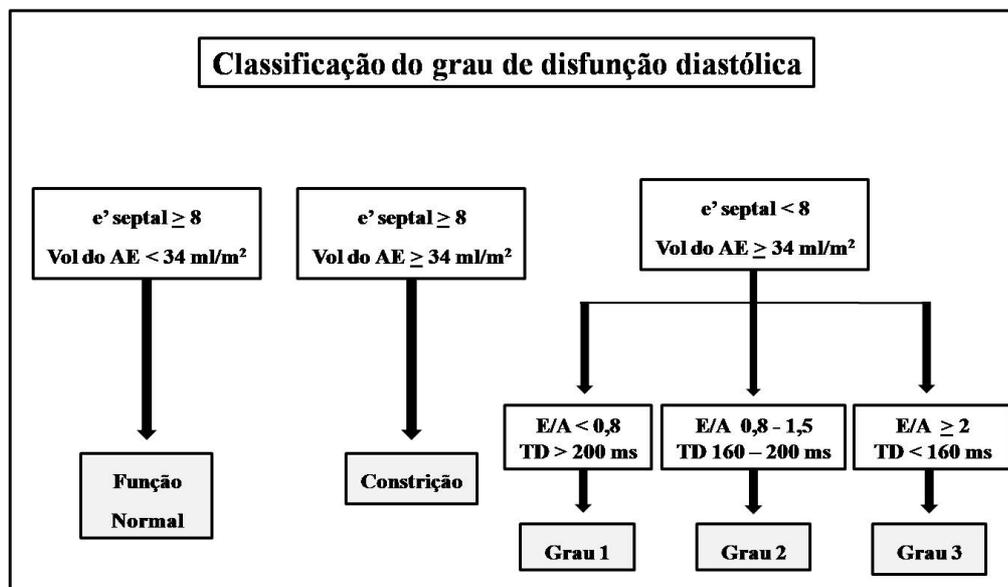


**Figura 8** - Algoritmo diagnóstico para estimar a pressão de enchimento do átrio esquerdo em pacientes com fração de ejeção normal [adaptado de Nagueh SF e colaboradores (16)]. AE = átrio esquerdo; Vol = volume; PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar.

### 3.3.1.7. Avaliação do grau de disfunção diastólica

A classificação do grau de disfunção diastólica do AE foi calculada através dos valores do  $e'$ , volume diastólico do AE, relação E/A e TD como descrito anteriormente (15, 16).

Através do esquema a seguir, o grau de disfunção diastólica foi calculado dentre: função normal, constrição, disfunção diastólica grau 1, disfunção diastólica grau 2 e disfunção diastólica grau 3 (figura 9).



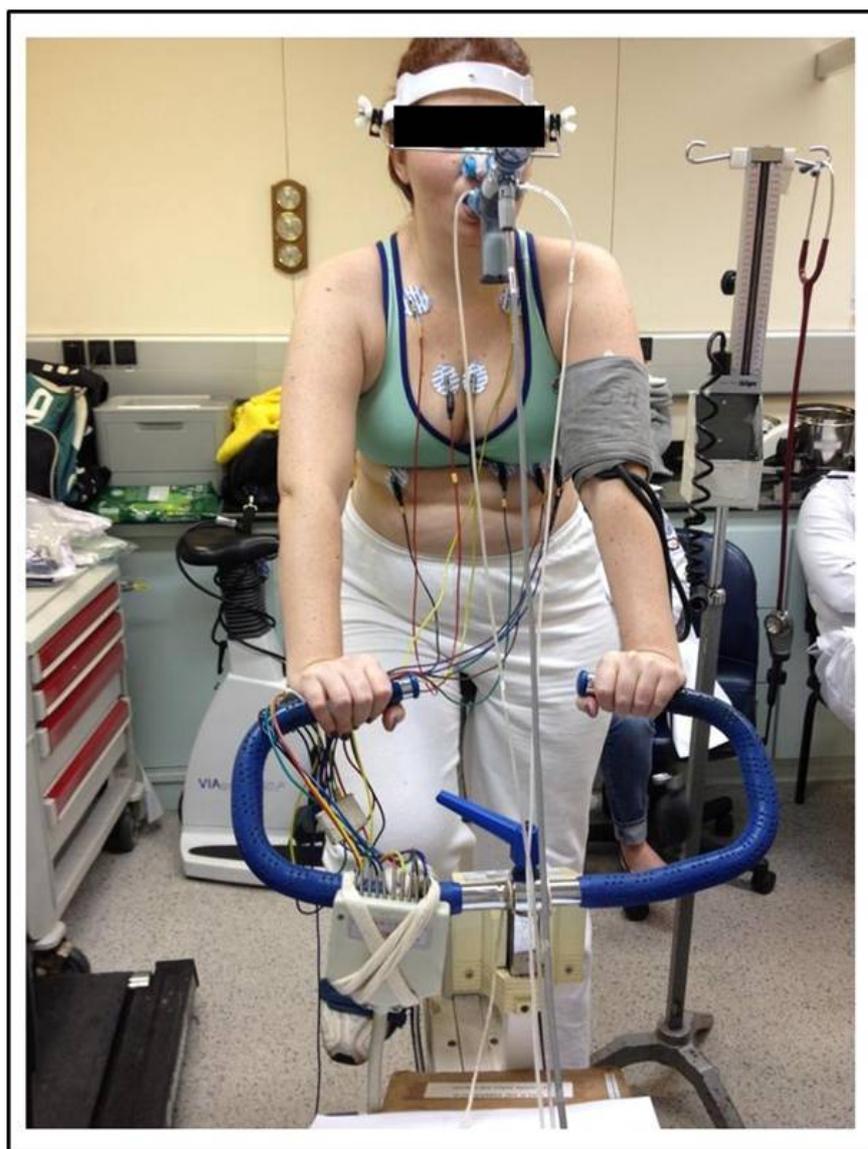
**Figura 9** - Esquema para classificar o grau de disfunção diastólica [adaptado de Nagueh SF e colaboradores (16)]. Vol = volume; AE = átrio esquerdo; TD = tempo de desaceleração.

### 3.3.2. Teste de esforço cardiopulmonar (TECP)

Foi realizado um eletrocardiograma de repouso em posição sentada, utilizando as doze derivações padrão (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6) em eletrocardiógrafo (Micromed – Cardio PC 13). A pressão arterial (PA) de repouso foi medida pelo método auscultatório, com o indivíduo na posição sentada. Em seguida, os indivíduos realizaram o teste em cicloergômetro eletromagnético (Ergoline – Via Sprint 150 P), seguindo um protocolo de incremento progressivo de carga (Rampa), mantendo uma velocidade constante de 60 a 70 rotações por minuto, até a exaustão.

A FC foi registrada com o indivíduo posicionado no cicloergômetro em repouso, ao final de cada minuto durante o teste de esforço, e no 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup>, 4<sup>o</sup> e 6<sup>o</sup> minutos do período de recuperação. Simultaneamente ao teste de esforço, conectou-se o indivíduo a um ergoespirômetro computadorizado (SensorMedics – Vmax Analyzer Assembly modelo Encore 29S Pulmonary Function / Cardiopulmonary Exercise Testing Instrument), por meio de um sistema de sensor. A  $V_E$  foi medida a cada expiração (figura 10). Foram analisadas as

concentrações de  $O_2$  e de  $CO_2$ , a cada ciclo respiratório por meio de sensores de  $O_2$  e de  $CO_2$  respectivamente. A partir das análises da  $V_E$  e das concentrações dos gases expirados, foram computados o  $VO_2$  e a produção de  $CO_2$ . O teste cardiopulmonar foi considerado máximo quando o indivíduo atingia pelo menos 1 dos parâmetros seguintes: razão de troca respiratória (RER)  $> 1,10$ ; FC  $> 95\%$  do predito para a idade; cansaço extremo.



**Figura 10** - Teste de esforço cardiopulmonar e medida da pressão arterial.

### 3.3.2.1. Consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>)

Foi considerado como VO<sub>2</sub> pico, o VO<sub>2</sub> obtido no pico do exercício, quando o indivíduo não conseguiu mais manter a velocidade (60 a 70 rpm) do pedal da bicicleta, ou referiu cansaço extremo. Este índice é determinado por meio do produto do trabalho cardíaco máximo (DC) e da extração máxima de O<sub>2</sub> feita pelos tecidos [diferença arteriovenosa de O<sub>2</sub>, C(a-v)O<sub>2</sub>] (91). Essa medida é adquirida de forma direta pelo ergoespirômetro.

$$VO_2 = DC \times C(a-v)O_2$$

onde o DC é o produto do VS e da FC;

$$DC = VS \times FC$$

Portanto, a distribuição de O<sub>2</sub> depende do aumento do DC e da vasodilatação, que irão possibilitar uma boa perfusão sanguínea (rica em O<sub>2</sub>) para a musculatura envolvida no exercício. No entanto, devemos levar em consideração que a C(a-v)O<sub>2</sub> permanece quase que constante durante um esforço máximo (92). Por isso, o aumento do VO<sub>2</sub> ocorre de forma linear e progressiva, conforme o aumento do DC a uma carga imposta. Esse aumento segue até o momento em que o DC atinge seu esforço máximo e o VO<sub>2</sub> permanece em um platô (41, 93). Ou seja, há aumento de carga, mas o consumo de O<sub>2</sub> permanece estável (94).

Pacientes que apresentam valores reduzidos de VO<sub>2</sub> pico em relação aos valores preditos para a idade apresentam um pior prognóstico como mostrado na tabela 1 (95).

**Tabela 1** - Classificação da gravidade da disfunção cardíaca ou circulatória de acordo com a capacidade funcional.

<b>Gravidade</b>	<b>Classe</b>	<b>VO<sub>2</sub> pico (ml/kg/min)</b>
Nenhuma a Leve	A	> 20
Leve a Moderada	B	16-20
Moderada a Grave	C	10-16
Grave	D	6-10
Gravíssima	E	< 6

[Adaptado de Weber KT e colaboradores (95)]. VO<sub>2</sub> = consumo de oxigênio.

A partir da determinação da capacidade funcional máxima do participante, foram determinados o LA e o ponto de compensação respiratória (PCR) (96), que foram utilizados para determinar os limites de intensidade do treinamento físico.

### 3.3.2.2. Limiar anaeróbio (LA)

Durante um exercício progressivo a partir de certo ponto, a demanda de O<sub>2</sub> pelo músculo ativo passa a ser maior que a disponibilidade de O<sub>2</sub>, favorecendo um acúmulo de ácido lático no sangue maior do que as quantidades normalmente encontradas em repouso (34). Esse acúmulo faz com que a musculatura passe a utilizar fontes anaeróbias como energia, para manter o seu metabolismo (97). O LA é então o momento com o maior consumo de O<sub>2</sub>, logo antes do aumento das concentrações de ácido lático (41).

Valores abaixo de 40% do VO<sub>2</sub> predito para a idade indicam uma ineficiência na distribuição de O<sub>2</sub>, aumento do recrutamento de fibras tipo II (glicolíticas) ou disfunção enzimática mitocondrial. No entanto, a análise isolada dessa variável não permite a diferenciação entre as limitações cardiovasculares e o sedentarismo (35).

### 3.3.2.3. Ponto de compensação respiratória (PCR)

O PCR foi determinado no minuto em que o indivíduo apresentou valor mínimo de equivalente ventilatório de CO<sub>2</sub>, antes que esse parâmetro iniciasse um aumento progressivo; e o valor máximo de pressão parcial de CO<sub>2</sub> (PetCO<sub>2</sub>) no final da expiração, antes de uma queda progressiva dessa resposta (96).

### 3.3.2.4. Ventilação pulmonar (V<sub>E</sub>)

Durante um exercício progressivo, a V<sub>E</sub> deve aumentar de forma linear em relação ao aumento do VO<sub>2</sub>, até o LA ser atingido. A partir desse momento, a V<sub>E</sub> depende das concentrações do VCO<sub>2</sub> (34).

A avaliação da V<sub>E</sub> é importante para o diagnóstico diferencial de alterações pulmonares (41).

### 3.3.2.5. Pulso de oxigênio (pulso de O<sub>2</sub>)

O pulso de O<sub>2</sub> representa a quantidade de sangue que é ejetada a cada batimento cardíaco. Esta variável reflete o incremento no VS e a extração de O<sub>2</sub> realizada pela musculatura em exercício. O pulso de O<sub>2</sub> pico foi calculado por meio da razão entre o VO<sub>2</sub> pico e a FC no pico do esforço, como demonstrado anteriormente (40).

$$\text{Pulso O}_2 = \frac{\text{VO}_2 \text{ pico}}{\text{FC pico}}$$

Foi calculada a curva de progressão do aumento do pulso de O<sub>2</sub> durante o esforço, com o objetivo de se avaliar possíveis limitações do aumento do VS. Para melhor exemplificar a resposta do pulso de O<sub>2</sub> durante o esforço, observou-se, em estudo anterior, que o achatamento da curva do pulso de O<sub>2</sub> na fase final do esforço estava correlacionado com uma redução do VS e/ou deficiência para aumentar a extração periférica de O<sub>2</sub> (91).

### 3.3.2.6. Relação $\Delta$ frequência cardíaca/ $\Delta$ consumo de oxigênio ( $\Delta FC/\Delta VO_2$ )

A relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$  foi analisada a partir da razão entre: diferença da FC pico e da FC de repouso; e da diferença entre o VO<sub>2</sub> pico (ml/min) atingido durante o TECP e o VO<sub>2</sub> de repouso (ml/min) como demonstrado anteriormente (35).

$$\frac{\Delta FC}{\Delta VO_2} = \frac{FC \text{ pico} - FC \text{ de repouso}}{VO_2 \text{ pico} - VO_2 \text{ de repouso}}$$

Essa relação representa o trabalho do miocárdio para uma determinada demanda de O<sub>2</sub>. Dessa forma, valores superiores a 50 batimentos/L podem indicar uma resposta cardiovascular hiperdinâmica (42), ou seja, um trabalho cardíaco aumentado para distribuir 1 litro de O<sub>2</sub>. Nesses casos, há uma relação com um estado de descondicionamento físico, intolerância ao esforço ou limitação ventilatória (98).

### 3.3.2.7. Relação $\Delta$ consumo de oxigênio/ $\Delta$ potência ( $\Delta VO_2/\Delta W$ )

Esse índice representa a capacidade de absorção de O<sub>2</sub> realizada pelos pulmões; distribuição desse O<sub>2</sub> realizada pelo coração e circulação; e eficiência dos músculos (vias predominantemente aeróbias) em utilizar o O<sub>2</sub> ofertado para gerar energia suficiente e adequada, frente a uma determinada carga de trabalho físico e cardíaco (43).

A relação  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$  foi analisada a partir da carga de trabalho, potência ( $\text{W}$ , *watts*) e do  $\text{VO}_2$  ( $\text{ml}/\text{min}$ ) após o primeiro minuto, a cada minuto, até o final do teste, como demonstrado anteriormente (99-101).

Foi feita uma regressão linear de primeiro grau ( $y = ax + b$ ), com as variáveis obtidas durante o exercício progressivo, onde:  $a$  = coeficiente angular da reta e  $b$  = coeficiente linear da reta. Considerou-se o valor de  $a$  como a relação  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$  e  $b$  como o valor do  $\text{VO}_2$  de repouso (figura 11). Foram utilizados os valores de  $\text{VO}_2$  e  $\text{W}$  a partir do 1º minuto de esforço até o pico do exercício, considerando-se a média dos valores obtidos a cada 30 segundos, como demonstrado anteriormente (99).

Considerando que o aumento do  $\text{VO}_2$  acontece de forma linear com o aumento da carga até o pico do esforço, os indivíduos saudáveis apresentam um valor de normalidade da relação  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$  de aproximadamente 10  $\text{ml}/\text{min}/\text{watts}$  (39). Valores abaixo disso representam uma redução na função cardíaca de reserva (102); e valores acima disso representam um aumento além do necessário na função cardíaca para um dado esforço.

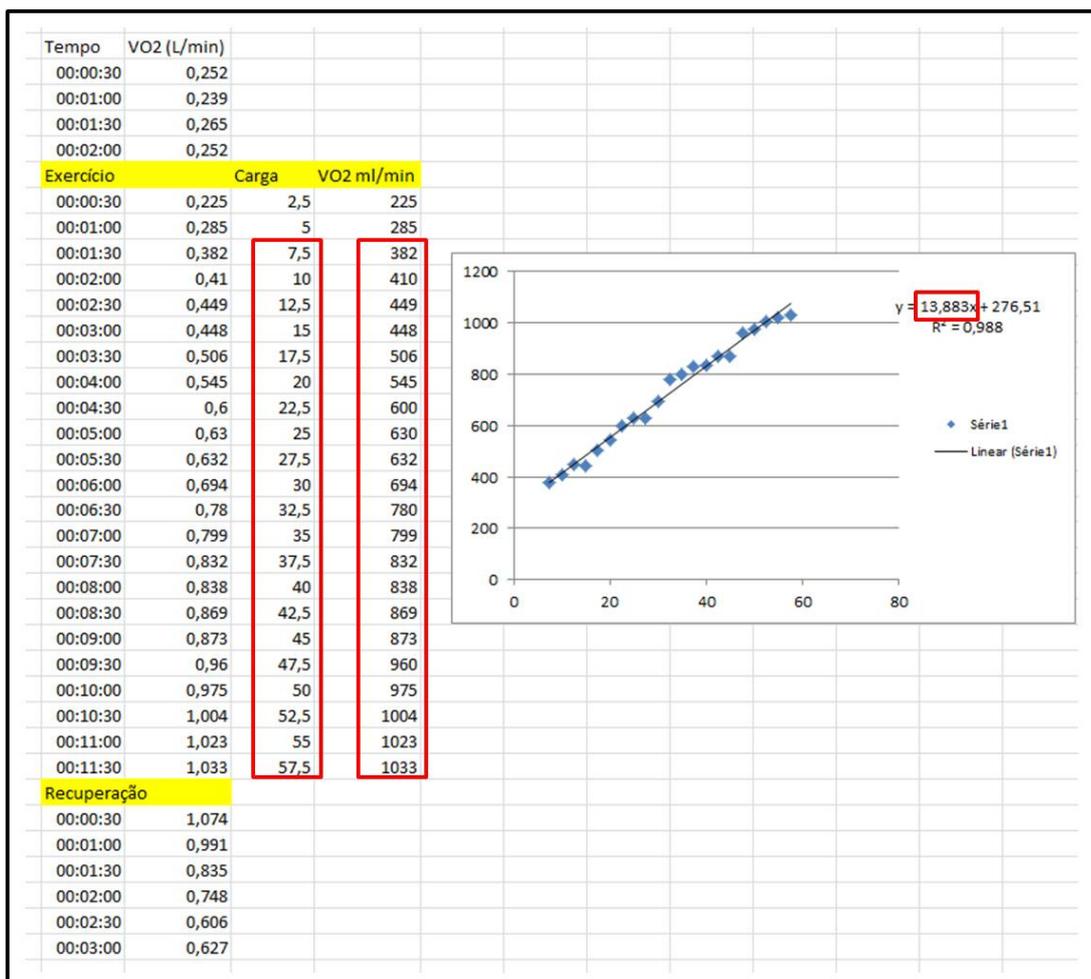
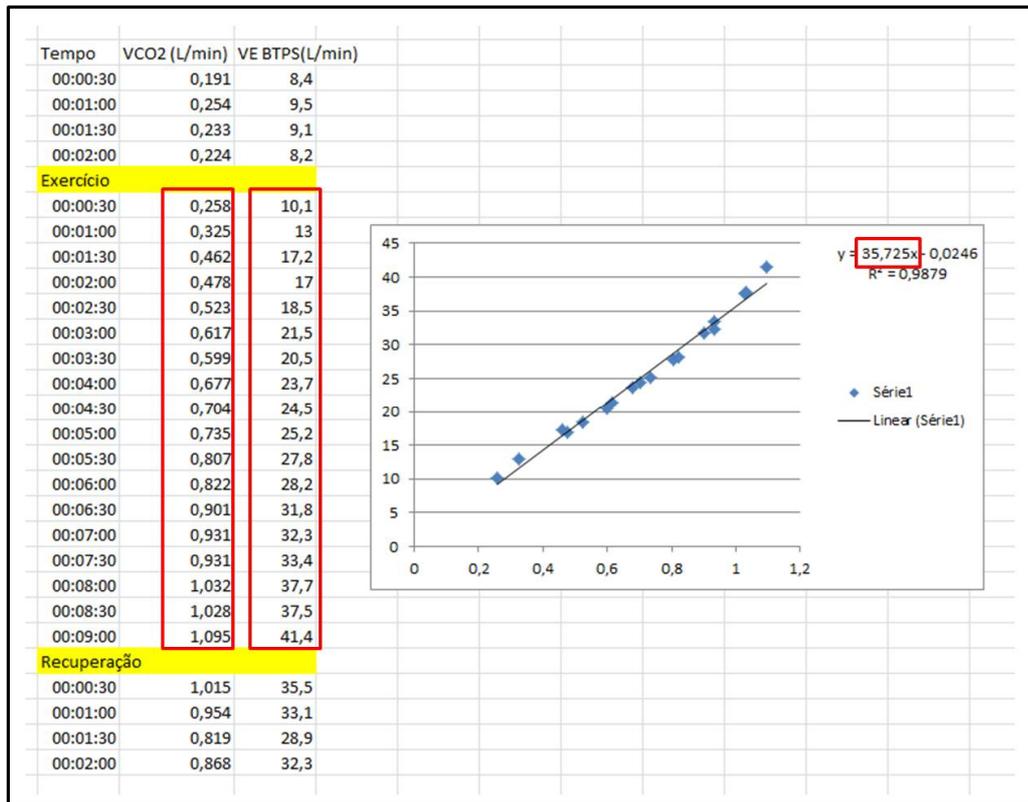


Figura 11 - Análise da relação  $\Delta VO_2/\Delta W$ .

### 3.3.2.8. Equivalente respiratório para o dióxido de carbono (*slope* $V_E/VCO_2$ )

O equivalente respiratório de  $CO_2$  foi avaliado por meio do *slope*  $V_E/VCO_2$ , calculado por uma regressão linear de primeiro grau ( $y = ax + b$ ), com as variáveis  $V_E$  e  $VCO_2$  obtidas durante o exercício progressivo, onde:  $a$  = coeficiente angular da reta e  $b$  = coeficiente linear da reta. Considerou-se o valor de  $a$  como o *slope*  $V_E/VCO_2$  e  $b$  como o valor do  $V_E$  de repouso (figura 12) (99). Essa variável tem uma importância clínica como fator independente de morbi-mortalidade em pacientes com IC sistólica (103).

Foram utilizados os valores de  $V_E$  e  $VCO_2$  do início do esforço ao pico do exercício, considerando-se a média dos valores obtidos a cada 30 segundos, como demonstrado anteriormente (104, 105).



**Figura 12** - Análise do equivalente respiratório de dióxido de carbono.

Valores considerados normais encontram-se aproximadamente entre 23 e 25L de  $V_E$  para eliminar 1 litro de  $CO_2$ . No pico do exercício, o *slope*  $V_E/VCO_2$  é geralmente menor que 35 (106). Quando esse valor está acima de 40, é necessária uma hiperventilação, na tentativa de compensar a inabilidade dos pulmões em eliminar o  $CO_2$  produzido durante o esforço, ou seja, os pulmões não conseguem realizar as trocas gasosas necessárias de forma eficiente (107).

### 3.3.2.9. Frequência cardíaca de recuperação (FC de recuperação)

A FC de recuperação foi avaliada no 1º e 2º minutos da recuperação após o término do TECP. O cálculo da FC de recuperação do 1º minuto foi realizado por meio da diferença entre a FC pico atingida no TECP e a FC no primeiro minuto de recuperação. O cálculo da FC de recuperação do 2º minuto foi realizado por meio da diferença entre a FC pico atingida no TECP e a FC no 2º minuto de recuperação, como demonstrado anteriormente (48).

$$\text{FC de recuperação do 1º minuto} = \text{FC pico} - \text{FC no 1º minuto da recuperação}$$

$$\text{FC de recuperação do 2º minuto} = \text{FC pico} - \text{FC no 2º minuto da recuperação}$$

A FC de recuperação retrata a reativação vagal após o esforço máximo e tem um valor de risco prognóstico para doença aterosclerótica coronariana (108, 109). Para indivíduos saudáveis, espera-se uma redução de pelo menos 12 batimentos no primeiro minuto e de 22 batimentos no 2º minuto após o esforço (108-110).

### 3.3.3. Avaliação do questionário de qualidade de vida

Foi utilizado o *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* (MLWHFQ) para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com EMF. Esse questionário foi validado por estudo internacional, randomizado para avaliar a qualidade de vida em pacientes portadores de IC (111), e traduzido e validado para a língua portuguesa (Brasil) (112).

O MLWHFQ (anexo 1) foi respondido pelos pacientes em sala isolada, sem a interferência do pesquisador. Esse questionário é composto por 21 questões objetivas,

relativas às limitações associadas à IC e permite uma auto-avaliação do impacto físico, psicológico e social da IC. Nove questões são relacionadas com os sintomas de dispnéia e fadiga (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12 e 13) e avaliam a dimensão da limitação física. Cinco questões são relacionadas aos aspectos emocionais (17, 18, 19, 20 e 21) e outras sete questões (8, 9, 10, 11, 14, 15 e 16) são somadas às questões de dimensão física e emocional, que compõem o escore total.

Antes de responder o questionário, o paciente foi orientado a responder as questões demonstrando o quanto a doença cardíaca interferia na sua qualidade de vida durante o último mês. Caso o item não se aplicasse, o paciente era instruído a marcar a pontuação = 0 (que significa não), mas se o item se aplicasse, o paciente deveria assinalar de 1 a 5, onde 1 equivalia ao grau mínimo e 5 equivalia ao grau máximo.

### ***3.4. Protocolo Experimental***

#### ***3.4.1. Reabilitação Cardiovascular***

Após as avaliações iniciais, o grupo submetido à reabilitação cardiovascular (EMF-TF) participou de um período de 16 semanas de treinamento físico combinado (4 meses), com uma frequência de 3 sessões semanais com duração de 70 minutos. O treinamento aeróbio foi realizado por 40 minutos de exercício no cicloergômetro com intensidade entre o LA e o PCR (aferida pela frequência cardíaca). O treinamento de resistência muscular localizada foi realizado imediatamente após o exercício aeróbio e foi programado para ser realizado a uma intensidade leve a moderada, sem estímulo de valsalva durante a execução dos movimentos, mantendo o esforço subjetivo de 13 na escala de Borg (113, 114). Observou-se a manutenção da velocidade e do movimento de cada exercício durante as repetições. Foram estipuladas

para todos os indivíduos 3 séries de 10 a 12 repetições, com um exercício para cada grupo muscular.

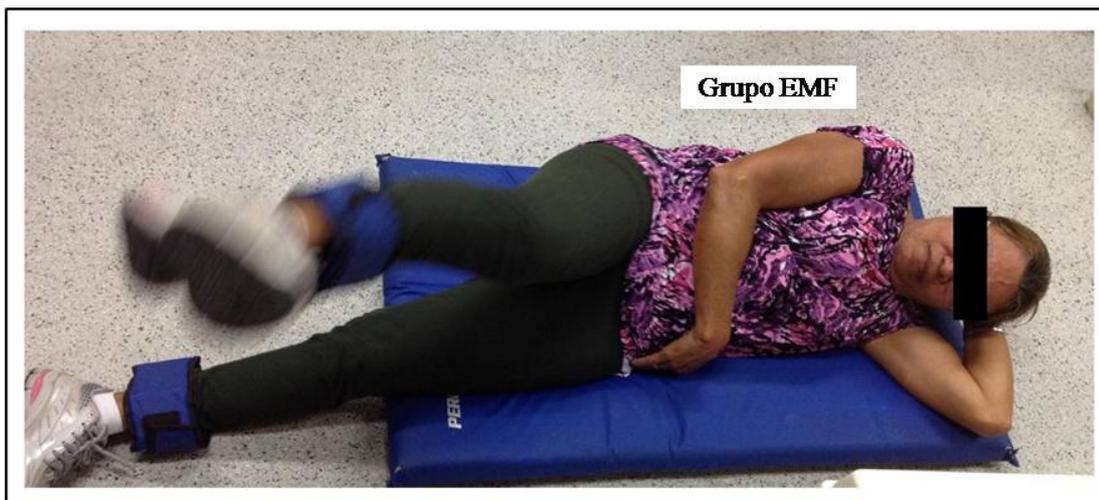
Todas as sessões foram supervisionadas por um profissional de educação física e um profissional médico.

As sessões foram compostas da seguinte maneira:

- 5 minutos de aquecimento;
- 40 minutos de exercício aeróbio (figura 13);
- 20 minutos de exercício resistido (figura 14);
- 5 minutos de relaxamento.



**Figura 13** - Treinamento físico aeróbio realizado em cicloergômetro. CSS = controle saudável sedentário; EMF = endomiocardiofibrose.



**Figura 14** - Treinamento físico resistido. EMF = endomiocardiofibrose.

### 3.5. *Análise estatística*

O cálculo amostral foi baseado em um poder de pelo menos 80%, para avaliar uma diferença estatística no  $VO_2$  pico (ml/kg/min), entre o grupo EMF-TF, após o período de treinamento físico, com um nível de significância de 5% (115). Calculou-se um total de 18 pacientes (9 pacientes para cada grupo com EMF). Considerando-se possível perda no seguimento (desistência voluntária do paciente, hospitalização ou falecimento), foram incluídos 24 pacientes.

Testaram-se a normalidade (teste *Kolmogorov-Smirnov*) e homogeneidade (teste de *Levene*) para todas as variáveis, em cada grupo, no período pré e pós-intervenção.

Para a análise das variáveis qualitativas: sexo, medicamentos e classe funcional, utilizou-se o *Chi-SquareTest*.

Para as variáveis com distribuição normal e homogênea utilizaram-se testes paramétricos. No momento pré-intervenção, para a comparação das características basais e das características cardiopulmonares entre os 3 grupos (EMF-Sed, EMF-TF e CSS), utilizou-se a análise de variância (ANOVA) de um fator. Em caso de diferença significativa, utilizou-

se a comparação entre os grupos pelo *Post-hoc* de *Scheffè*. Para comparar as variáveis ecocardiográficas entre os dois grupos com EMF (Sed e TF), utilizou-se test *t-Student*.

Para verificar as possíveis alterações no período pós-intervenção em relação ao período pré-intervenção, nos grupos EMF-Sed e EMF-TF, utilizou-se o ANOVA para medidas repetidas, tanto para avaliar as variáveis ecocardiográficas quanto para avaliar as variáveis cardiopulmonares. Em caso de diferença significativa, utilizou-se a comparação entre os grupos pelo *Post-hoc* de *Scheffè*.

Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal e/ou homogeneidade utilizaram-se testes não paramétricos.

No momento pré-intervenção, para a comparação das características basais e das características cardiopulmonares entre os 3 grupos (EMF-Sed, EMF-TF e CSS), utilizou-se Kruskal-Wallis. Para comparar as variáveis ecocardiográficas entre os dois grupos com EMF (Sed e TF), utilizou-se Mann-Whitney. Para comparar o período pós-intervenção com o período pré, utilizou-se o teste de *Fisher*.

Para testar as associações entre as variáveis ecocardiográficas e cardiopulmonares paramétricas e não paramétricas, utilizaram-se as correlações de Pearson e Spearman, respectivamente.

Os valores estão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR, 25%-75%). Foram considerados valores estatisticamente significativos quando  $P < 0,05$ . Todos os cálculos estatísticos foram desenvolvidos através do *software* SPSS versão 21 para *Windows* (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

### 3.6. *Comissão de Ética*

O presente projeto foi submetido à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP, e aprovado sobre o registro: SDC: 3151/08/067 – CAPPesq: 0130/09.

Os aspectos éticos foram preservados de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996; Declaração de Helsinque; Ministério da Saúde e do Comitê de Ética do HC-FMUSP.

Os pacientes assinaram o TCLE após esclarecimento verbal sobre os objetivos e detalhes do estudo, em duas vias, uma das quais foi entregue ao paciente e a outra ficou arquivada no prontuário.

## **4. RESULTADOS**

---

#### **4.1. Avaliações pré-intervenção**

##### *4.1.1. Características físicas e clínicas*

Na tabela 2 estão apresentadas as características físicas e clínicas basais entre os grupos EMF-Sed, EMF-TF e CSS.

Os 3 grupos foram semelhantes para idade e gênero. Além disso, não foram encontradas diferenças entre os grupos para peso, altura e índice de massa corporal (IMC).

Entre os dois grupos de pacientes com EMF não houve diferença na CF, no acometimento ventricular da endomiocardiofibrose e na quantidade de pacientes que apresentavam fibrilação atrial.

**Tabela 2** - Caracterização clínica e física entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico), comparados com o grupo controle saudável sedentário.

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo EMF-Sed (n = 12)</b>	<b>Grupo EMF-TF (n = 9)</b>	<b>Grupo CSS (n = 11)</b>	<b>P</b>
Idade (anos)	58 ± 9	55 ± 8	53 ± 6	0,31
<b>Gênero</b>				
Masculino	2 (16,7%)	2 (22,2%)	3 (27,3%)	1,00
Feminino	10 (83,3%)	7 (77,8%)	8 (72,7%)	
Peso (kg)	70,1 ± 14,4	65,4 ± 7,5	74,5 ± 8,2	0,19
Altura (m)	1,60 ± 0,11	1,57 ± 0,09	1,66 ± 0,09	0,13
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,1 ± 3,1	26,6 ± 1,7	27,2 ± 2,2	0,83
<b>Classe funcional</b>				
II	7 (58,3%)	4 (44,3%)	-	0,67
III	5 (41,7%)	5 (55,6%)	-	
<b>Acometimento ventricular</b>				
Direito	1 (8,3%)	1 (11,1%)	-	0,91
Esquerdo	9 (75,0%)	6 (66,7%)	-	
Biventricular	2 (16,7%)	2 (22,2%)	-	
Fibrilação atrial (n)	3 (25,0%)	4 (44,4%)		0,40

As variáveis estão expressas como média ± desvio padrão da média. EMF = endomiocardiofibrose; Sed = sedentário; TF = treinamento físico; CSS = controle saudável sedentário; IMC = índice de massa corporal.

Os grupos EMF-Sed e EMF-TF não apresentaram diferenças entre os medicamentos utilizados no momento pré-intervenção (tabela 3). Todos os pacientes encontravam-se com a medicação otimizada.

Adicionalmente, não foram observadas mudanças no tipo e nem na dosagem dos medicamentos durante o período de intervenção entre os dois grupos.

**Tabela 3** - Medicamentos utilizados entre os pacientes com EMF.

Variáveis	Grupo EMF-Sed	Grupo EMF-TF	P
	(n = 12)	(n = 9)	
Beta-Bloqueador, n (%)	7 (58,3%)	5 (55,6%)	1,00
IECA e BRA, n (%)	3 (25,0%)	2 (22,2%)	1,00
Diurético, n (%)	10 (83,3%)	7 (77,8%)	1,00
Digoxina, n (%)	2 (16,7%)	1 (11,1%)	1,00
Espironolactona, n (%)	4 (33,3%)	2 (22,2%)	0,66
Estatinas, n (%)	7 (58,3%)	1 (11,1%)	0,07
Anticoagulantes, n (%)	2 (16,7%)	2 (22,2%)	1,00
Antiarrítmicos, n (%)	2 (16,7%)	1 (11,1%)	1,00

As variáveis estão expressas como média  $\pm$  desvio padrão da média. EMF = endomiocardiofibrose; Sed = sedentário; TF = treinamento físico; n = número; IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueadores do receptor de angiotensina.

#### 4.1.2. Avaliações ecocardiográficas

A tabela 4 demonstra as variáveis ecocardiográficas entre os pacientes com EMF (Sed e TF).

Não houve diferença entre os grupos EMF-Sed e EMF-TF para os valores de FEVE e área de superfície corporal (ASC).

Os VDF e VSF e o volume diastólico do AE foram semelhantes entre os 2 grupos com EMF, tanto em valores absolutos quanto corrigidos pela ASC. O VS também foi igual entre os grupos EMF-Sed e EMF-TF.

Não houve diferença entre os grupos com EMF para a PSAP e massa do VE corrigida pela ASC.

Da mesma forma, não foram observadas diferenças significativas para os índices de disfunção diastólica: onda E, onda A, relação E/A, TD e TRIV.

Os valores do *Doppler* tecidual medidos na parede septal, onda s', e' e a' foram semelhantes entre os grupos EMF-Sed e EMF-TF. Além disso, a relação E/e' dos 2 grupos com EMF também foram semelhantes.

**Tabela 4** - Variáveis ecocardiográficas entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico) no momento pré-intervenção.

Variáveis	Grupo EMF-Sed	Grupo EMF-TF	p
	(n = 12)	(n = 9)	
FEVE (%)	54 ± 8	58 ± 7	0,33
ASC (m <sup>2</sup> )	1,69 (1,58-1,85)	1,61 (1,59-1,73)	0,65
VDF (ml)	114,4 ± 55,0	102,1 ± 64,6	0,65
VDF / ASC (ml/m <sup>2</sup> )	65,0 ± 28,9	61,1 ± 36,2	0,79
VSF (ml)	54,4 ± 32,4	44,6 ± 35,2	0,53
VSF / ASC (ml/m <sup>2</sup> )	31,0 ± 17,7	26,7 ± 20,1	0,61
VS (ml)	60,1 ± 25,2	57,5 ± 31,9	0,84
Volume diastólico do AE (ml)	44,6 (35,8-73,3)	69,0 (33,3-92,7)	0,97
Volume diastólico do AE /ASC (ml/m <sup>2</sup> )	28,6 (22,2-46,4)	41,8 (16,6-57,4)	0,85
PSAP (mmHg)	38 (29-53)	35 (32-50)	0,78
Massa de VE / ASC (g/m <sup>2</sup> )	126,5 ± 47,1	144,1 ± 64,3	0,81
Onda E (cm/s)	115 (60-137)	83 (63-133)	0,91
Onda A (cm/s)	63,6 ± 31,7	45,8 ± 10,3	0,21
Relação E/A	1,39 (1,03-3,94)	1,74 (1,12-2,70)	0,84
TD (ms)	192 (152-234)	140 (130-217)	0,47
TRIV (ms)	117,1 ± 43,3	101,9 ± 33,9	0,42
s' septal (cm/s)	7 ± 2	6 ± 1	0,13
e' septal (cm/s)	8 ± 4	7 ± 2	0,29
a' septal (cm/s)	7 ± 3	6 ± 1	0,53
Relação E/e'	14,51 ± 6,88	15,27 ± 5,29	0,80

As variáveis estão expressas como média ± desvio padrão da média e mediana (IQR). EMF = endomiocardiofibrose; Sed = sedentário; TF = treinamento físico; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ASC = área de superfície corporal; VDF = volume diastólico final; VSF = volume sistólico final; VS = volume sistólico; AE = átrio esquerdo; PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; VE = ventrículo esquerdo; TD = tempo de desaceleração; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico.

A tabela 5 demonstra a avaliação dos refluxos valvares entre os grupos EMF-Sed e EMF-TF.

Não houve diferenças entre os grupos com EMF para os refluxos mitral e tricúspide

**Tabela 5** - Avaliação dos refluxos valvares entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico) no momento pré-intervenção.

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo EMF-Sed (n = 12)</b>	<b>Grupo EMF-TF (n = 9)</b>	<b>P</b>
<b>Refluxo Mitral</b>			
Nenhum, n (%)	3 (25,0%)	2 (22,2%)	0,40
Discreto, n (%)	5 (41,6%)	3 (33,3%)	
Moderado, n (%)	2 (16,7%)	1 (11,2%)	
Importante, n (%)	2 (16,7%)	3 (33,3%)	
<b>Refluxo Tricúspide</b>			
Nenhum, n (%)	3 (25,0%)	4 (44,5%)	0,08
Discreto, n (%)	6 (50,0%)	3 (33,3%)	
Moderado, n (%)	0 (0,0%)	2 (22,2%)	
Importante, n (%)	3 (25,0%)	0 (0,0%)	

EMF = endomiocardiofibrose; Sed = sedentário; TF = treinamento físico; n = número.

A tabela 6 demonstra a avaliação da classificação da pressão de enchimento do AE e grau de disfunção diastólica entre os grupos EMF-Sed e EMF-TF.

Não houve diferenças entre os 2 grupos com EMF para a pressão de enchimento do AE.

Observou-se uma distribuição diferente entre os grupos EMF-Sed e EMF-TF para o grau de disfunção diastólica.

Uma paciente do grupo EMF-Sed foi excluída, pois não apresentava todas as variáveis necessárias para o cálculo dessa análise.

**Tabela 6** - Classificação da pressão de enchimento do átrio esquerdo e grau de disfunção diastólica entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico) no momento pré-intervenção.

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo EMF-Sed (n = 11)</b>	<b>Grupo EMF-TF (n = 9)</b>	<b>P</b>
<b>Pressão de enchimento do AE</b>			
Normal, n (%)	5 (45,5%)	2 (22,2%)	0,37
Alta, n (%)	6 (54,5%)	7 (77,8%)	
<b>Grau de disfunção diastólica</b>			
Normal, n (%)	4 (36,4%)	0 (0,0%)	0,05
Constrito, n (%)	1 (9,0%)	2 (22,2%)	
Grau I, n (%)	0 (0,0%)	2 (22,2%)	
Grau II, n (%)	3 (27,3%)	1 (11,2%)	
Grau III, n (%)	3 (27,3%)	4 (44,4%)	

EMF = endomiocardiofibrose; Sed = sedentário; TF = treinamento físico; AE = átrio esquerdo; n = número.

#### 4.1.3. Avaliações cardiopulmonares

A tabela 7 demonstra os resultados obtidos no TECP entre os grupos EMF-Sed, EMF-TF e CSS.

##### *Repouso*

O grupo EMF-TF apresentou valores reduzidos da FC comparado com o grupo CSS. O grupo EMF-Sed apresentou valores de FC semelhantes aos grupos EMF-TF e CSS. Além disso, não houve diferenças entre os 3 grupos para as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD).

Não foram descritos os valores ventilatórios da ergoespirometria para esse momento.

##### *Limiar anaeróbio (LA)*

No LA os dois grupos com EMF (Sed e TF) apresentaram valores reduzidos de  $\text{VO}_2$  em valores relativos, comparados com o grupo CSS. No entanto, não houve diferença entre os grupos EMF-Sed, EMF-TF e CSS para o valor da porcentagem do  $\text{VO}_2$  predito para a idade.

Não foram descritos os valores hemodinâmicos (FC e PA) da ergometria para esse momento.

##### *Pico do exercício*

Os dois grupos com EMF (Sed e TF) apresentaram valores semelhantes entre si, porém reduzidos, quando comparados com o grupo CSS para: FC, porcentagem da FC predita para a idade, carga máxima atingida no pico do esforço,  $\text{VO}_2$  (tanto relativo quanto absoluto), porcentagem do  $\text{VO}_2$  predito para a idade, concentração de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ),  $\text{V}_E$ , pulso de  $\text{O}_2$ , relação  $\Delta\text{FC}/\Delta\text{VO}_2$  e relação  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$ .

A PAS dos pacientes do grupo EMF-TF foi menor, comparado com o CSS. Não houve diferença entre os grupos EMF-Sed e CSS para a PAS.

As variáveis PAD, PetCO<sub>2</sub>, RER, porcentagem do pulso de O<sub>2</sub> predito para a idade e o *slope* V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> foram semelhantes entre os grupos EMF-Sed, EMF-TF e CSS no pico do esforço.

#### *Recuperação pós-esforço*

No 1º e 2º minutos de recuperação após o TECP, os 3 grupos (EMF-Sed, EMF-TF e CSS) apresentaram valores semelhantes entre si para:  $\Delta$  FC no 1º minuto, PAD no 1º e 2º minutos e PAS no 2º minuto.

Os pacientes dos grupos EMF-Sed e EMF-TF apresentaram valores reduzidos da FC no 1º e no 2º minutos, quando comparados ao grupo CSS.

Somente os pacientes com EMF-TF apresentaram valores reduzidos da PAS no 1º minuto, comparados com CSS.

Já os pacientes com EMF-Sed apresentaram uma redução do  $\Delta$  FC no 2º minuto, comparados com os pacientes com EMF-TF e CSS.

Não foram descritos os valores ventilatórios da ergoespirometria para esse momento.

**Tabela 7** - Variáveis atingidas no teste cardiopulmonar entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico), comparados com grupo controle saudável, no momento pré-intervenção.

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo EMF-Sed (n = 12)</b>	<b>Grupo EMF-TF (n = 9)</b>	<b>Grupo CSS (n=11)</b>	<b>P</b>
<b>Repouso</b>				
FC (bpm)	70 ± 9	66 ± 8*	81 ± 18	0.04
PAS (mmHg)	128 (113-130)	120 (110-120)	120 (110-120)	0.21
PAD (mmHg)	80 (73-89)	80 (75-80)	80 (70-80)	0.72
<b>Limiar anaeróbio</b>				
VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	9,4 ± 1.1*	11,7 ± 2.5*	14,7 ± 2,8	<0,001
% doVO <sub>2</sub> predito	42 ± 9	48 ± 11	44 ± 10	0,17
<b>Pico do esforço</b>				
FC (bpm)	122 ± 16*	131 ± 20*	164 ± 18	<0,001
% da FC predita (%)	76 ± 11*	80 ± 12*	98 ± 9	<0,001
PAS (mmHg)	165 ± 26	162 ± 20*	190 ± 24	0,03
PAD (mmHg)	83 ± 16	80 ± 8	82 ± 7	0,85
Carga máxima ( <i>watts</i> )	56 ± 15*	66 ± 25*	153 ± 54	<0,001

*continua*

continuação

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo EMF-Sed (n = 12)</b>	<b>Grupo EMF-TF (n = 9)</b>	<b>Grupo CSS (n=11)</b>	<b>P</b>
VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	15,3 ± 3,0*	17,4 ± 3,0*	24,5 ± 4,6	<0,001
% do VO <sub>2</sub> predito (%)	65 ± 16*	75 ± 15*	93 ± 11	<0,001
VO <sub>2</sub> (L/min)	1,027 ± 0,229*	1,211 ± 0,306*	1,800 ± 0,389	<0,001
VCO <sub>2</sub> (L/min)	1,138 ± 0,266*	1,297 ± 0,288*	2,060 ± 0,411	<0,001
PetCO <sub>2</sub> (mmHg)	30 ± 6	31 ± 2	35 ± 6	0,10
V <sub>E</sub> (L/min)	41,5 ± 10,2*	48,1 ± 12,9*	69,3 ± 19,4	<0,001
RER	1,12 ± 0,13	1,12 ± 0,07	1,16 ± 0,06	0,41
Pulso O <sub>2</sub> (ml/batimentos)	8,6 ± 2,2*	9,3 ± 2,6*	11,2 ± 2,9	0,008
% Pulso O <sub>2</sub> predito	95 ± 19	113 ± 41	108 ± 14	0,29
Relação ΔFC/ΔVO <sub>2</sub> (batimentos /L)	68 ± 18*	75 ± 36*	57 ± 14	0,05
Relação ΔVO <sub>2</sub> /ΔW (ml/min/watts)	12,6 ± 1,7*	12,3 ± 2,8*	10,0 ± 0,9	0,004
Slope V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub>	34 ± 7	33 ± 3	30 ± 5	0,31
<b>Recuperação</b>				
FC (bpm) 1° min	109 ± 19*	110 ± 24*	145 ± 21	<0,001
Δ FC (bpm) 1° min	13 ± 9	21 ± 11	19 ± 11	0,16
PAS (mmHg) 1° min	160 ± 26	151 ± 19*	186 ± 23	0,02

continua

*conclusão*

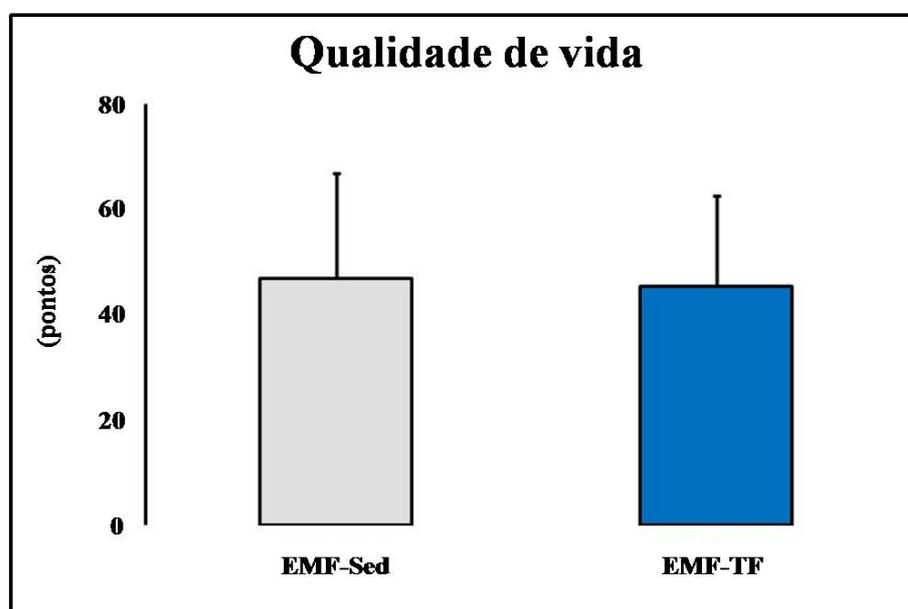
<b>Variáveis</b>	<b>Grupo EMF-Sed (n = 12)</b>	<b>Grupo EMF-TF (n = 9)</b>	<b>Grupo CSS (n=11)</b>	<b>P</b>
PAD (mmHg) 1º min	82 ± 16	79 ± 7	81 ± 9	0,86
FC (bpm) 2º min	103 ± 17*	94 ± 20*	128 ± 20	0,001
Δ FC (bpm) 2º min	19 ± 12*	37 ± 10	48 ± 39	0,03
PAS (mmHg) 2º min	147 ± 24	145 ± 17	171 ± 27	0,08
PAD (mmHg) 2º min	82 ± 16	79 ± 7	78 ± 4	0,79

As variáveis estão expressas como média ± desvio padrão da média e mediana (IQR). EMF = endomiocardiofibrose; Sed = sedentário; TF = treinamento físico; CSS = controle saudável sedentário; n = número; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; VO<sub>2</sub> = consumo de oxigênio; VCO<sub>2</sub> = concentração de dióxido de carbono; PetCO<sub>2</sub> = pressão parcial de dióxido de carbono; V<sub>E</sub> = ventilação pulmonar; RER = razão de troca respiratória; O<sub>2</sub> = oxigênio; Δ = delta; W = potência. \* = vs. CSS.

#### 4.1.4. Avaliação da qualidade de vida

A figura 15 demonstra a qualidade de vida, avaliada pelo questionário de Minnesota (MLWHFQ), dos pacientes com EMF-Sed e EMF-TF.

Os grupos EMF-Sed e EMF-TF apresentaram a mesma pontuação no questionário de qualidade de vida.



**Figura 15** - Questionário de qualidade de vida dos pacientes com endomiocardiofibrose (MLWHFQ). EMF = endomiocardiofibrose; Sed = sedentário; TF = treinamento físico.

## 4.2. Resultados do efeito do treinamento físico

### 4.2.1. Avaliações ecocardiográficas

A tabela 8 demonstra as variáveis ecocardiográficas entre os dois grupos EMF-Sed e EMF-TF.

Após o período de 4 meses de intervenção, não houve diferenças significativas entre os pacientes com EMF para os valores de FEVE e ASC.

O grupo de pacientes com EMF, que realizou o período de 4 meses de treinamento físico (EMF-TF), apresentou valores maiores (tanto em valores absolutos, quanto corrigidos pela ASC), quando comparado ao momento pré-intervenção, das seguintes variáveis: VDF ( $P = 0,006$ ;  $P = 0,004$ , respectivamente), VSF ( $P = 0,04$ ;  $P = 0,03$ , respectivamente) e volume diastólico do AE ( $P < 0,001$ ;  $P < 0,05$ , respectivamente). O VS também foi maior no momento pós, quando comparado ao momento pré-intervenção ( $P = 0,02$ ).

Essas mesmas variáveis também foram significativamente maiores no grupo EMF-TF, quando comparados ao grupo EMF-Sed: VDF ( $P = 0,001$ ); VDF/ASC ( $P < 0,001$ ); VSF ( $P = 0,01$ ); VSF/ASC ( $P = 0,04$ ); volume diastólico do AE ( $P < 0,001$ ); volume diastólico do AE/ASC ( $P < 0,001$ ); e VS ( $P = 0,01$ ).

Não houve diferença entre os grupos EMF-Sed e EMF-TF para a PSAP e massa do VE corrigida pela ASC.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos EMF-Sed e EMF-TF para os índices de disfunção diastólica: onda E, onda A, a relação E/A, e TRIV.

O TD foi maior no momento pós-intervenção no grupo EMF-TF em relação ao momento pré ( $P = 0,04$ ), mas não houve diferença, quando comparado ao grupo EMF-Sed, após 4 meses.

Os valores do *Doppler* tecidual, onda  $s'$ ,  $e'$  e  $a'$  não foram diferentes entre os grupos EMF-Sed e EMF-TF, após o período de intervenção. Os valores pós-intervenção da relação  $E/e'$  também foram semelhantes entre os 2 grupos com EMF, e semelhantes quando comparados com o momento pré-intervenção.

**Tabela 8** - Variáveis ecocardiográficas entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico) no momento pré e pós-intervenção.

Variáveis	Grupo EMF-Sed (n = 12)		Grupo EMF-TF (n = 9)		P
	Pré	Pós	Pré	Pós	
FEVE (%)	54 ± 8	54 ± 9	58 ± 7	57 ± 10	0,46
ASC (m <sup>2</sup> )	1,74 ± 0,23	1,75 ± 0,22	1,66 ± 0,13	1,65 ± 0,13	0,31
VDF (ml)	114,4 ± 55,0	100,4 ± 49,9	102,1 ± 64,6	136,2 ± 75,8 <sup>†‡</sup>	< 0,001
VDF / ASC (ml/m <sup>2</sup> )	65,0 ± 28,9	57,6 ± 27,2	61,1 ± 36,2	81,7 ± 42,6 <sup>†‡</sup>	< 0,001
VSF (ml)	54,4 ± 32,4	48,3 ± 33,3	44,6 ± 35,2	64,0 ± 50,7 <sup>‡</sup>	< 0,01
VSF / ASC (ml/m <sup>2</sup> )	31,0 ± 17,7	27,7 ± 18,7	26,7 ± 20,1	38,2 ± 28,9 <sup>†‡</sup>	< 0,01
VS (ml)	60,1 ± 25,2	52,1 ± 18,1	57,5 ± 31,9	72,2 ± 27,4 <sup>†‡</sup>	0,01
Volume diastólico do AE (ml)	44,6 (35,8-73,3)	45,6 (27,0-61,7)	69,0 (33,3-92,7)	34,9 (41,1-60,9) <sup>†‡</sup>	<0,001
Volume diastólico do AE /ASC (ml/m <sup>2</sup> )	28,6 (22,2-46,4)	29,2 (14,3-39,1)	41,8 (16,6-57,4)	21,2 (23,8-37,3) <sup>†‡</sup>	<0,001
PSAP (mmHg)	42 ± 10	41 ± 18	33 ± 2	44 ± 19	0,76
Massa de VE / ASC (g/m <sup>2</sup> )	126,5 ± 47,1	125,7 ± 41,2	144,1 ± 64,3	151,5 ± 57,9	0,39
Onda E (cm/s)	115 (60-137)	97 (65-147)	83 (63 – 133)	95 (67-151)	0,29
Onda A (cm/s)	63,6 ± 31,7	66,0 ± 26,4	45,8 ± 10,3	59,7 ± 16,1	0,34
Relação E/A	1,39 (1,03-3,94)	1,51 (1,05-1,94)	1,74 (1,12-2,70)	1,43 (0,81-2,73)	0,39

*continua*

*conclusão*

Variáveis	Grupo EMF-Sed (n = 12)		Grupo EMF-TF (n = 9)		P
	Pré	Pós	Pré	Pós	
TD (ms)	192 (152-234)	191 (166-251)	140 (130-217)	200 (137-243) <sup>‡</sup>	0,001
TRIV (ms)	117,1 ± 43,3	130,1 ± 46,5	101,9 ± 33,9	144,6 ± 68,8	0,99
s' septal (cm/s)	7 ± 2	6 ± 2	6 ± 1	6 ± 2	0,65
e' septal (cm/s)	8 ± 4	7 ± 3	7 ± 2	8 ± 3	0,85
a' septal (cm/s)	7 ± 3	6 ± 1	6 ± 1	7 ± 2	0,74
Relação E/e'	14,51 ± 6,88	19,03 ± 11,20	15,27 ± 5,29	14,93 ± 6,14	0,48

As variáveis estão expressas como média ± desvio padrão da média e mediana (IQR). EMF = endomiocardiofibrose; Sed = sedentário; n = número; TF = treinamento físico; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ASC = área de superfície corporal; VDF = volume diastólico final; VSF = volume sistólico final; VS = volume sistólico; AE = átrio esquerdo; PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; VE = ventrículo esquerdo; TD = tempo de desaceleração; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico. † = vs. EMF-Sed; ‡ = Pós vs. Pré

Não houve diferenças entre os grupos EMF-Sed e EMF-TF para a quantificação dos refluxos mitral e tricúspide, após o período de intervenção (tabela 9).

**Tabela 9** - Refluxos dos pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico) no momento pré e pós-intervenção.

Variáveis	Grupo EMF-Sed (n = 12)		Grupo EMF-TF (n = 9)		P
	Pré	Pós	Pré	Pós	
<b>Refluxo Mítal</b>					
Nenhum	3 (25,0%)	2 (16,7%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	0,94
Discreto	5 (41,6%)	6 (50,0%)	3 (33,3%)	5 (55,6%)	
Moderado	2 (16,7%)	1 (8,3%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	
Importante	2 (16,7%)	3 (25,0%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)	
<b>Refluxo Tricúspide</b>					
Nenhum	3 (25,0%)	3 (25,0%)	4 (44,5%)	5 (55,6%)	0,19
Discreto	6 (50,0%)	5 (41,6%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)	
Moderado	0 (0,0%)	2 (16,7%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	
Importante	3 (25,0%)	2 (16,7%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	

EMF = endomiocardiofibrose; Sed = sedentário; n = número; TF = treinamento físico.

A tabela 10 demonstra a avaliação da classificação da pressão de enchimento do AE e grau de disfunção diastólica entre os grupos com EMF.

Não houve diferenças entre os grupos EMF-Sed e EMF-TF para a pressão de enchimento do AE, nem para o grau de disfunção diastólica entre os momentos pré e pós-intervenção.

Uma paciente do grupo EMF-Sed foi excluída, pois não apresentava todas as variáveis necessárias para o cálculo dessa análise.

**Tabela 10** - Classificação da pressão de enchimento do átrio esquerdo e grau de disfunção diastólica entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico) no momento pré e pós-intervenção.

Variáveis	Grupo EMF-Sed (n = 11)		Grupo EMF-TF (n = 9)		P
	Pré	Pós	Pré	Pós	
<b>Pressão de enchimento do AE</b>					
Normal, n (%)	5 (45,5%)	4 (36,4 %)	2 (22,2%)	3 (33,3%)	0,67
Alta, n (%)	6 (54,5%)	7 (63,6%)	7 (77,8%)	6 (66,7%)	
<b>Grau de disfunção diastólica</b>					
Normal, n (%)	4 (36,4%)	3 (27,3%)	0 (0,0%)	2 (22,2%)	0,24
Constrito, n (%)	1 (9,1%)	1 (9,0%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	
Grau I, n (%)	0 (0,0%)	3 (27,3%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	
Grau II, n (%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	1 (11,2%)	1 (11,2%)	
Grau III, n (%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	4 (44,4%)	2 (22,2%)	

EMF = endomiocardiofibrose; Sed = sedentário; n = número; TF = treinamento físico; AE = átrio esquerdo.

#### 4.2.2. Avaliações cardiopulmonares

A tabela 11 mostra os resultados do TECP entre os grupos EMF-Sed, EMF-TF e CSS.

##### *Repouso*

Durante o repouso, após o período de 4 meses de treinamento, o grupo EMF-TF apresentou valores menores da FC, comparado a ele mesmo no momento pré-intervenção, e comparado aos pacientes que permaneceram sedentários (EMF-Sed). Os dois grupos com EMF (Sed e TF), tanto no momento pré quanto no momento pós-intervenção, apresentaram valores reduzidos da FC, comparados com o grupo CSS.

A PAS e a PAD foram semelhantes entre os grupos EMF-Sed, EMF-TF e CSS nos momentos pré e pós-intervenção.

Não foram descritos os valores ventilatórios da ergoespirometria para esse momento.

##### *Limiar Anaeróbio (LA)*

Durante o LA, o grupo com EMF-Sed apresentou valores reduzidos do  $VO_2$  comparado aos grupos EMF-TF e CSS.

O grupo EMF-TF não apresentou diferença para o  $VO_2$  entre os momentos pré e pós-intervenção, mas apresentou valores menores de  $VO_2$ , comparado ao grupo CSS.

A porcentagem do  $VO_2$  predito para a idade atingida durante o LA foi semelhante entre os grupos EMF-Sed, EMF-TF e CSS, tanto no momento pré quanto após o período de 4 meses de intervenção.

Não foram descritos os valores hemodinâmicos (FC e PA) da ergometria para esse momento.

#### *Pico do exercício*

O grupo EMF-TF, após o período de 4 meses de intervenção, apresentou valores menores da FC e da porcentagem da FC predita para a idade, comparados ao momento pré-intervenção. Porém, esses valores foram semelhantes aos valores encontrados no grupo EMF-Sed. Os dois grupos com EMF (Sed e TF) apresentaram valores menores da FC e da porcentagem da FC predita para a idade, quando comparados ao grupo CSS.

A PAS dos pacientes com EMF (Sed e TF) foi menor, comparada ao grupo CSS, mas semelhante entre os grupos EMF-Sed e EMF-TF. Não houve diferença para a PAD entre os grupos EMF-Sed, EMF-TF e CSS.

Após o período de intervenção, a carga máxima foi menor nos dois grupos com EMF (Sed e TF), comparados ao grupo CSS. No entanto, os pacientes que participaram do treinamento físico (EMF-TF) apresentaram um aumento significativo dessa variável, quando comparados aos valores pré-intervenção e comparados ao grupo EMF-Sed.

As variáveis: porcentagem do  $VO_2$  predito para a idade,  $VCO_2$  e  $V_E$  foram maiores no grupo EMF-TF após o período de intervenção, comparado ao grupo EMF-Sed. Mas os dois grupos com EMF (Sed e TF) apresentaram valores reduzidos dessas variáveis, quando comparados aos indivíduos CSS.

O  $PetCO_2$  e a RER foram semelhantes entre os grupos EMF-Sed, EMF-TF e CSS no pico do esforço, tanto no momento pré-intervenção quanto pós.

O pulso de  $O_2$  pico foi semelhante entre os grupos EMF-TF e CSS no momento pós-intervenção. Esses valores foram maiores que os valores encontrados nos pacientes do grupo EMF-Sed. Já a porcentagem do pulso de  $O_2$  pico predito para a idade foi maior

no grupo EMF-TF no momento pós-intervenção, quando comparado com o momento pré. Esse valor, pós-treinamento, foi significativamente maior, comparado aos grupos EMF-Sed e CSS. Não houve diferença entre os grupos EMF-Sed e CSS.

#### *Recuperação pós-esforço*

No 1º e 2º minutos de recuperação após o TECP, os grupos EMF-Sed, EMF-TF e CSS apresentaram valores semelhantes entre si para:  $\Delta$  FC no 1º minuto, PAD no 1º e PAD no 2º minutos.

Os pacientes com EMF (Sed e TF) apresentaram valores reduzidos da FC no 1º e no 2º minutos,  $\Delta$  FC no 2º minuto e PAS no 1º e 2º minutos, quando comparados ao grupo CSS. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos EMF-Sed e EMF-TF para essas variáveis entre os momentos pré e pós-intervenção.

Não foram descritos os valores ventilatórios da ergoespirometria para esse momento.

**Tabela 11** - Variáveis atingidas no teste cardiopulmonar entre os pacientes com endomiocardiofibrose (grupos sedentário e treinamento físico), comparados com o grupo controle saudável, no momento pré e pós-intervenção.

Variáveis	Grupo EMF-Sed (n = 12)		Grupo EMF-TF (n = 9)		Grupo CSS (n = 11)	P
	Pré	Pós	Pré	Pós		
<b>Repouso</b>						
FC (bpm)	70 ± 9*	72 ± 9*	66 ± 8*	57 ± 6*†‡	81 ± 18	0,004
PAS (mmHg)	128 (113-130)	120 (110-120)	120 (110-120)	110 (100-125)	120 (110-120)	0,30
PAD (mmHg)	80 (73-89)	80 (70-88)	80 (75-80)	75 (70-80)	80 (70-80)	0,63
<b>Limiar anaeróbio</b>						
VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	9,4 ± 1,1*	10,5 ± 1,4*	11,7 ± 2,5*†	11,9 ± 3,9*†	14,7 ± 2,8	<0,001
% do VO <sub>2</sub> predito	42 ± 9	47 ± 8	48 ± 11	49 ± 17	44 ± 10	0,38
<b>Pico do esforço</b>						
FC (bpm)	122 ± 16*	127 ± 19*	131 ± 20*	117 ± 25*‡	164 ± 18	<0,001
% da FC predita (%)	76 ± 11*	79 ± 10*	80 ± 12*	71 ± 14*‡	98 ± 9	<0,001
PAS (mmHg)	165 ± 26*	168 ± 18*	162 ± 20*	153 ± 20*	190 ± 24	0,007
PAD (mmHg)	83 ± 16	79 ± 9	80 ± 8	72 ± 6	82 ± 7	0,31
Carga máxima (watts)	56 ± 15*	57 ± 16*	66 ± 25*	93 ± 31*†‡	153 ± 54	<0,001
% do VO <sub>2</sub> predito (%)	65 ± 16*	64 ± 12*	75 ± 15*	81 ± 18*†	93 ± 11	<0,001
VCO <sub>2</sub> (L/min)	1,138 ± 0,266*	1,218 ± 0,304*	1,297 ± 0,288*	1,410 ± 0,355*†	2,060 ± 0,411	<0,001

*continua*

conclusão

Variáveis	Grupo EMF-Sed (n = 12)		Grupo EMF-TF (n = 9)		Grupo CSS (n = 11)	P
	Pré	Pós	Pré	Pós		
PetCO <sub>2</sub> (mmHg)	30 ± 6	34 ± 5	31 ± 2	31 ± 3	35 ± 6	0,15
V <sub>E</sub> (L/min)	41,5 ± 10,2*	41,3 ± 8,9*	48,1 ± 12,9*	52,9 ± 16,9*†	69,3 ± 19,4	<0,001
RER	1,12 ± 0,13	1,11 ± 0,06	1,12 ± 0,07	1,16 ± 0,03	1,16 ± 0,06	0,10
Pulso de O <sub>2</sub> (ml/batimentos)	8,6 ± 2,2*	8,6 ± 1,3*	9,3 ± 2,6*	11,1 ± 2,8†	11,2 ± 2,9	0,05
% Pulso O <sub>2</sub> predito (%)	95 ± 19	97 ± 21	113 ± 41	136 ± 36*†‡	108 ± 14	<0,05
<b>Recuperação</b>						
FC 1 <sup>o</sup> min	109 ± 19*	108 ± 18*	110 ± 24*	102 ± 24*	145 ± 21	<0,001
ΔFC 1 <sup>o</sup> min	13 ± 9	19 ± 18	21 ± 11	15 ± 14	19 ± 11	0,80
PAS 1 <sup>o</sup> min	160 ± 26*	145 ± 18*	151 ± 19*	149 ± 19*	186 ± 23	0,005
PAD 1 <sup>o</sup> min	82 ± 16	79 ± 9	79 ± 7	72 ± 6	81 ± 9	0,28
FC 2 <sup>o</sup> min	103 ± 17*	100 ± 16*	94 ± 20*	88 ± 23*	128 ± 20	<0,001
ΔFC 2 <sup>o</sup> min	19 ± 12*	27 ± 11*	37 ± 10*	30 ± 12*	48 ± 39	0,06
PAS 2 <sup>o</sup> min	147 ± 24*	147 ± 16*	145 ± 17*	141 ± 20*	171 ± 27	0,03
PAD 2 <sup>o</sup> min	82 ± 16	79 ± 9	79 ± 7	71 ± 7	78 ± 4	0,31

As variáveis estão expressas como média ± desvio padrão da média e mediana (IQR). EMF = endomiocardiofibrose; Sed = sedentário; n = número; TF = treinamento físico; CSS = controle saudável sedentário; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; VO<sub>2</sub> = consumo de oxigênio; VCO<sub>2</sub> = concentração de dióxido de carbono; PetCO<sub>2</sub> = pressão parcial de dióxido de carbono; V<sub>E</sub> = ventilação pulmonar; RER = razão de troca respiratória; O<sub>2</sub> = oxigênio; Δ = delta. \* = vs. CSS; † = vs. EMF-Sed; ‡ = Pós vs. Pré.

### *Consumo de oxigênio pico (VO<sub>2</sub> pico)*

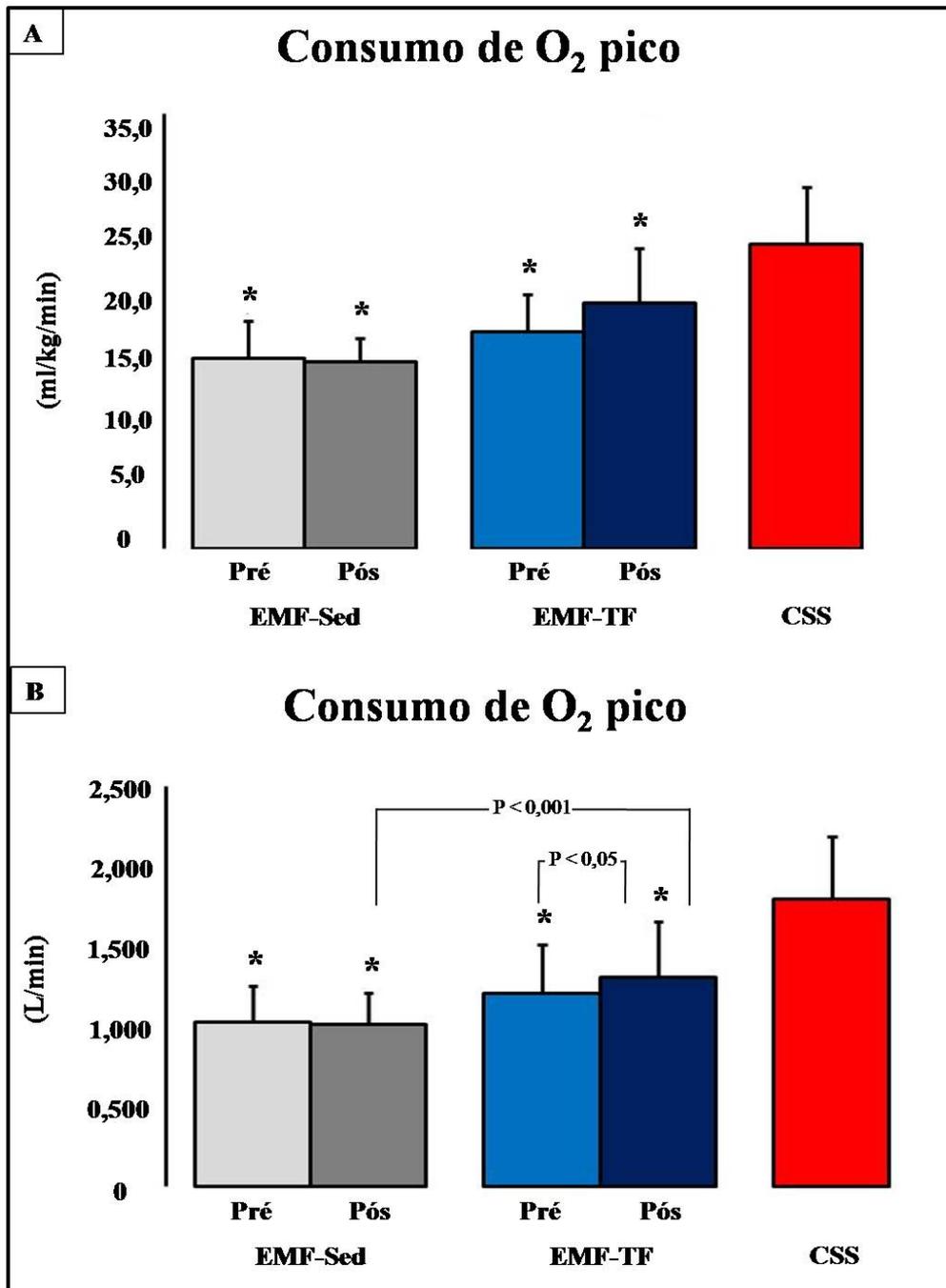
A figura 16 demonstra as diferenças encontradas no VO<sub>2</sub> pico, tanto em valores relativos (ml/kg/min, figura 16A) quanto em valores absolutos (L/min, figura 16B), entre os grupos EMF-Sed, EMF-TF e CSS.

O grupo EMF-TF aumentou o VO<sub>2</sub> pico relativo ( $17,4 \pm 3,0$  vs.  $19,7 \pm 4,4$  ml/kg/min,  $P = 0,03$ ; figura 16A; respectivamente) e absoluto ( $1,211 \pm 0,306$  vs.  $1,310 \pm 0,346$  L/min,  $P = 0,02$ ; figura 16B; respectivamente), em comparação ao momento pré-intervenção.

No momento pós-intervenção, o VO<sub>2</sub> pico relativo e VO<sub>2</sub> pico absoluto do grupo EMF-TF também foram maiores em comparação ao grupo EMF-Sed ( $19,7 \pm 4,4$  vs.  $15,0 \pm 2,0$  ml/kg/min,  $P = 0,002$ , figura 16A; e  $1,310 \pm 0,346$  vs.  $1,018 \pm 0,197$  L/min,  $P < 0,001$ , figura 16B; respectivamente).

No entanto, o treinamento físico não restaurou o VO<sub>2</sub> pico no grupo EMF-TF. Os valores dessa variável foram menores, quando comparados ao grupo CSS ( $19,7 \pm 4,4$  vs.  $24,5 \pm 4,6$  ml/kg/min,  $P < 0,001$ , figura 16A; e  $1,310 \pm 0,346$  vs.  $1,800 \pm 0,389$  L/min,  $P < 0,001$ , figura 16B; respectivamente).

O grupo EMF-Sed não apresentou alterações nos valores de VO<sub>2</sub> pico (relativo e absoluto) entre os momentos pré e pós-intervenção ( $15,3 \pm 3,0$  vs.  $15,0 \pm 2,0$  ml/kg/min,  $P = 1,00$ , figura 16A; e  $1,027 \pm 0,229$  vs.  $1,018 \pm 0,197$  L/min,  $P = 1,00$ , figura 16B; respectivamente).



**Figura 16** - Consumo de oxigênio pico atingido pelos pacientes com endomiocardiofibrose. A = Consumo de oxigênio pico relativo. B = Consumo de oxigênio pico absoluto. O<sub>2</sub> = oxigênio; EMF = endomiocardiofibrose; Sed = sedentário; TF = treinamento físico; CSS = controle saudável sedentário. \* = P < 0,05 vs. CSS.

### *Comportamento do pulso de oxigênio (O<sub>2</sub>)*

As figuras 17 e 18 demonstram o comportamento do pulso de O<sub>2</sub> durante o TECP, tanto corrigido pela carga de trabalho quanto corrigido pela % do VO<sub>2</sub> pico atingido, respectivamente.

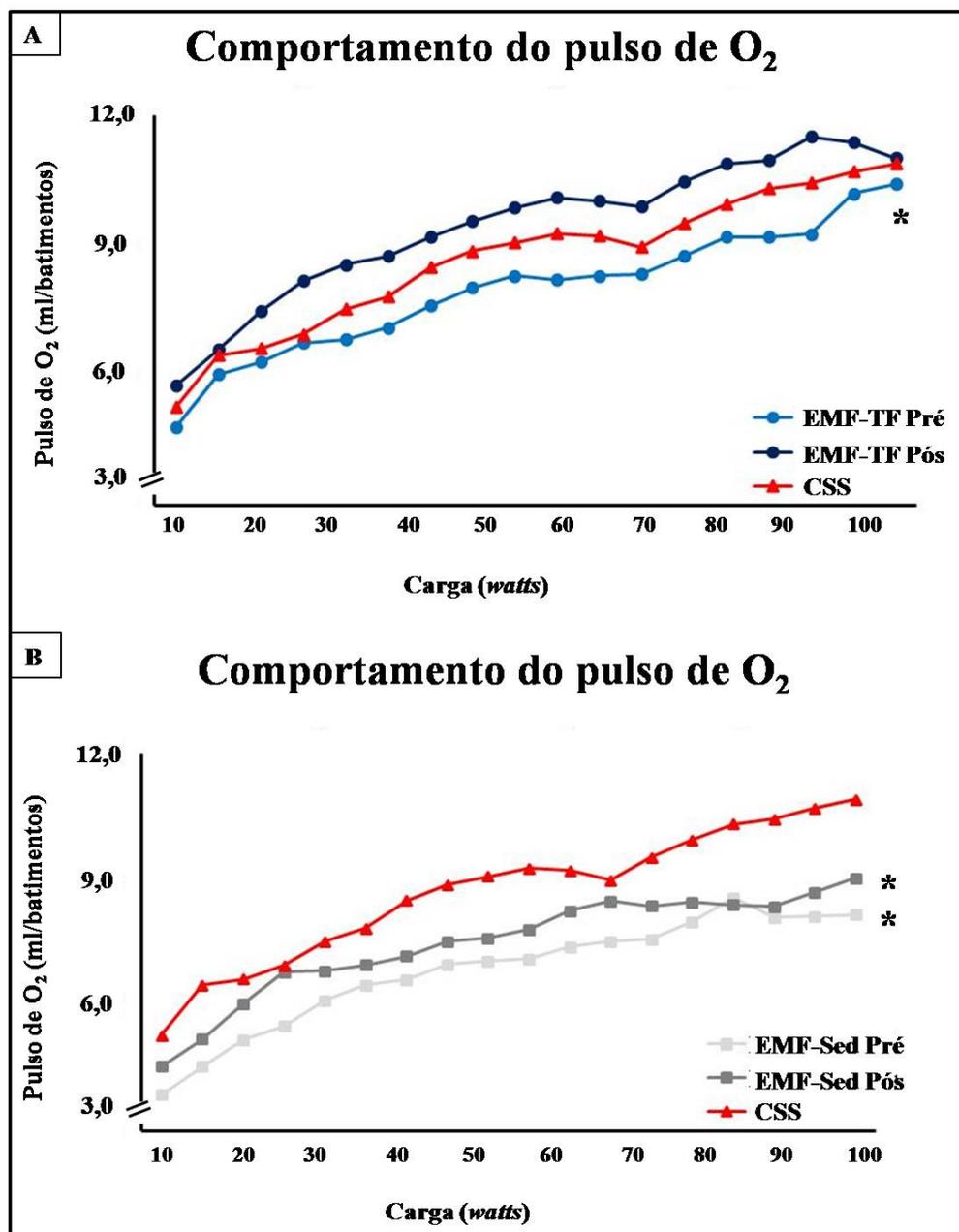
O grupo EMF-TF apresentou uma diferença significativa entre o comportamento do pulso de O<sub>2</sub> no momento pós, comparado ao momento pré-intervenção, tanto corrigido pela carga ( $P < 0,05$ , figura 17A) quanto corrigido pela % do VO<sub>2</sub> pico atingido ( $P = 0,02$ , 18A).

O grupo EMF-TF apresentou um deslocamento do comportamento do pulso de O<sub>2</sub> para cima no momento pós-intervenção, igualando-se ao CSS, tanto corrigido pela carga ( $P = 0,81$ ; figura 17) quanto corrigido pela % do VO<sub>2</sub> pico atingido ( $P = 0,96$ ; figura 18A), após 4 meses de treinamento físico.

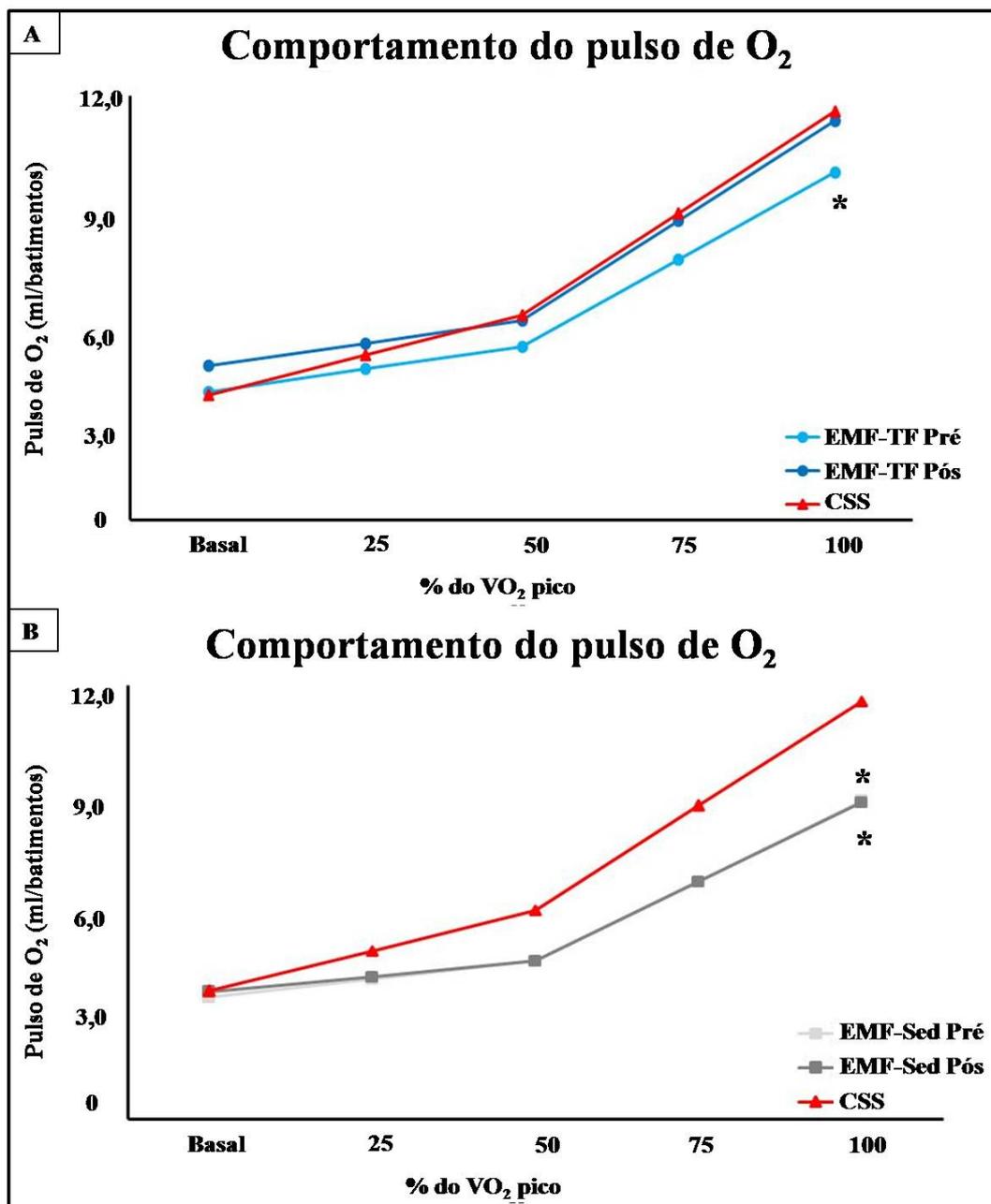
No momento pós-intervenção, o comportamento do pulso de O<sub>2</sub> do grupo EMF-TF foi diferente do comportamento do pulso de O<sub>2</sub> do grupo EMF-Sed, corrigido pela carga ( $P = 0,03$ ) e corrigido pela % do VO<sub>2</sub> pico atingido ( $P = 0,02$ ).

O grupo EMF-Sed não apresentou diferenças no comportamento do pulso de O<sub>2</sub> entre os momentos pré e pós-intervenção, nem corrigido pela carga de trabalho ( $P = 0,12$ ; figura 17B) nem corrigido pela % do VO<sub>2</sub> pico atingido ( $P = 0,96$ ; figura 18B), após os 4 meses de acompanhamento clínico, quando comparado ao momento pré-intervenção.

Além disso, o grupo EMF-Sed apresentou um achatamento do comportamento do pulso de O<sub>2</sub>, quando comparado ao grupo CSS, corrigido pela carga (figura 17B), no momento pré ( $P < 0,0001$ ) e no momento pós-intervenção ( $P = 0,04$ ). O mesmo resultado foi confirmado, quando o comportamento do pulso de O<sub>2</sub> foi corrigido pela % do VO<sub>2</sub> pico atingido (figura 18B), tanto no momento pré ( $P = 0,01$ ) quanto no momento pós-intervenção ( $P = 0,02$ ).



**Figura 17** - Comportamento do pulso de oxigênio corrigido pela carga nos pacientes com endomiocardiopatia. A = Comportamento do pulso de oxigênio corrigido pela carga no grupo EMF-TF. B = Comportamento do pulso de oxigênio corrigido pela carga no grupo EMF-Sed. O<sub>2</sub> = oxigênio; EMF = endomiocardiopatia; TF = treinamento físico; CSS = controle saudável sedentário; Sed = sedentário. \* = P < 0,05 vs. CSS.



**Figura 18** - Comportamento do pulso de oxigênio corrigido pela porcentagem do VO<sub>2</sub> pico nos pacientes com endomiocardiofibrose. A = Comportamento do pulso de oxigênio corrigido pela porcentagem do VO<sub>2</sub> pico no grupo EMF-TF. B = Comportamento do pulso de oxigênio corrigido pela porcentagem do VO<sub>2</sub> pico no grupo EMF-Sed. O<sub>2</sub> = oxigênio; EMF = endomiocardiofibrose; TF = treinamento físico; CSS = controle saudável sedentário; Sed = sedentário; % = porcentagem; VO<sub>2</sub> = consumo de oxigênio. \* = P < 0,05 vs. CSS.

*Relação  $\Delta$  frequência cardíaca/ $\Delta$  consumo de oxigênio ( $\Delta FC/\Delta VO_2$ )*

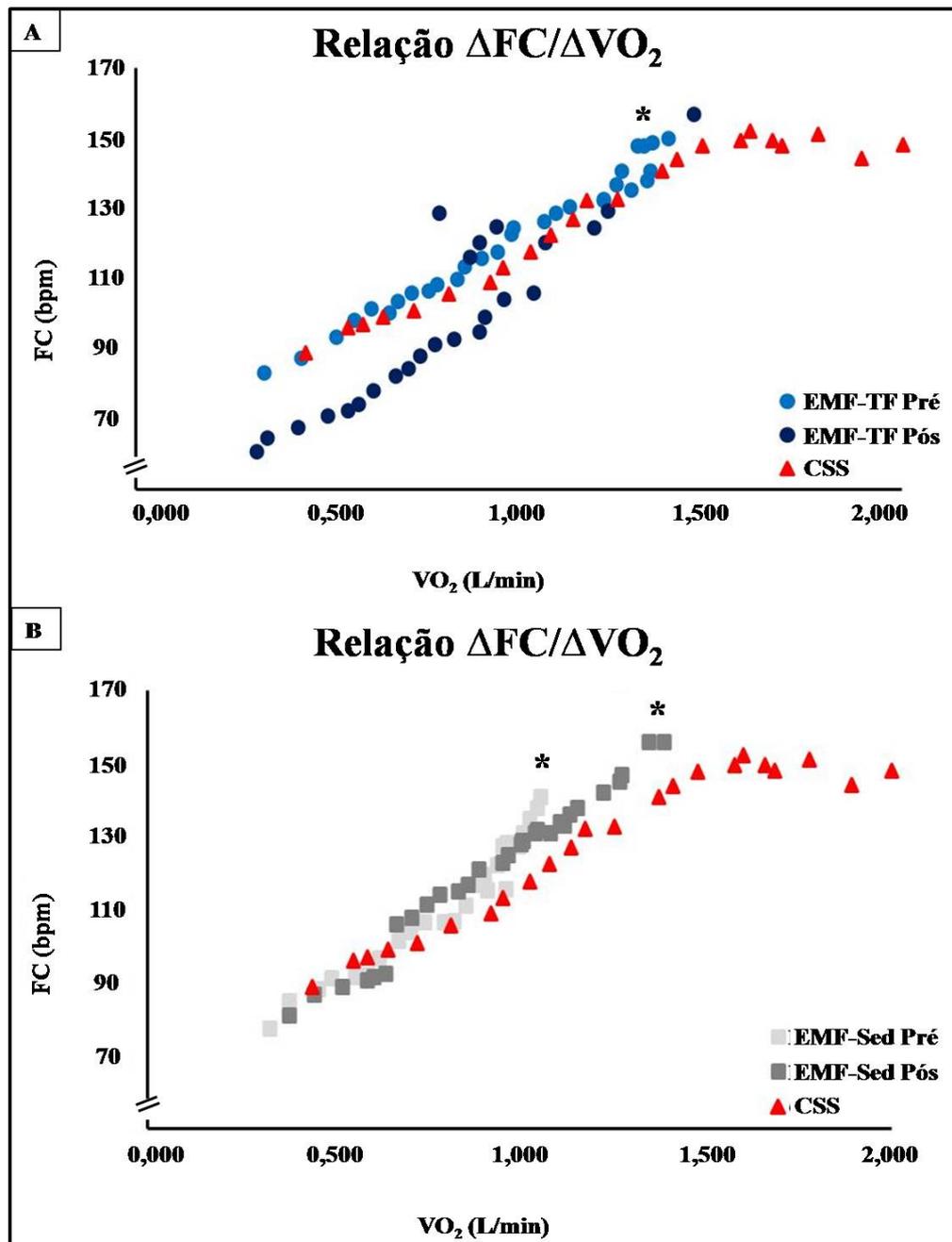
A relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$  está representada na figura 19.

O grupo que realizou o treinamento físico (EMF-TF) apresentou uma redução dessa relação no momento pós-intervenção, quando comparado ao momento pré ( $75 \pm 36$  vs.  $57 \pm 14$  batimentos/L,  $P < 0,05$ ; figura 19A; respectivamente).

Os valores das relações  $\Delta FC/\Delta VO_2$  entre os grupos EMF-TF e CSS após treinamento físico foram semelhantes ( $57 \pm 14$  vs.  $56 \pm 17$  batimentos/L,  $P = 1,00$ ; figura 19A; respectivamente).

Os pacientes que permaneceram sedentários (EMF-Sed) não apresentaram diferenças dessa relação entre os momentos pré e pós-acompanhamento clínico ( $68 \pm 18$  vs.  $73 \pm 14$  batimentos/L,  $P = 0,96$ ; figura 19B; respectivamente).

No entanto, o grupo EMF-Sed apresentou uma diferença significativa da relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$ , quando comparado ao CSS (figura 19B), tanto no momento pré ( $68 \pm 18$  vs.  $56 \pm 17$  batimentos/L,  $P < 0,05$ ; respectivamente) quanto no momento pós-intervenção ( $73 \pm 14$  vs.  $56 \pm 17$  batimentos/L,  $P = 0,04$ ; respectivamente).



**Figura 19** - Relação  $\Delta$  frequência cardíaca/ $\Delta$  consumo de oxigênio ( $\Delta FC/\Delta VO_2$ ) dos pacientes com endomiocardiopatia. A = Relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$  nos pacientes do grupo EMF-TF. B = Relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$  nos pacientes do grupo EMF-Sed. EMF = endomiocardiopatia; TF = treinamento físico; CSS = controle saudável sedentário; Sed = sedentário; FC = frequência cardíaca; VO<sub>2</sub> = consumo de oxigênio. \* = P < 0,05 vs. CSS.

*Relação  $\Delta$  consumo de oxigênio/ $\Delta$  potência ( $\Delta VO_2/\Delta W$ )*

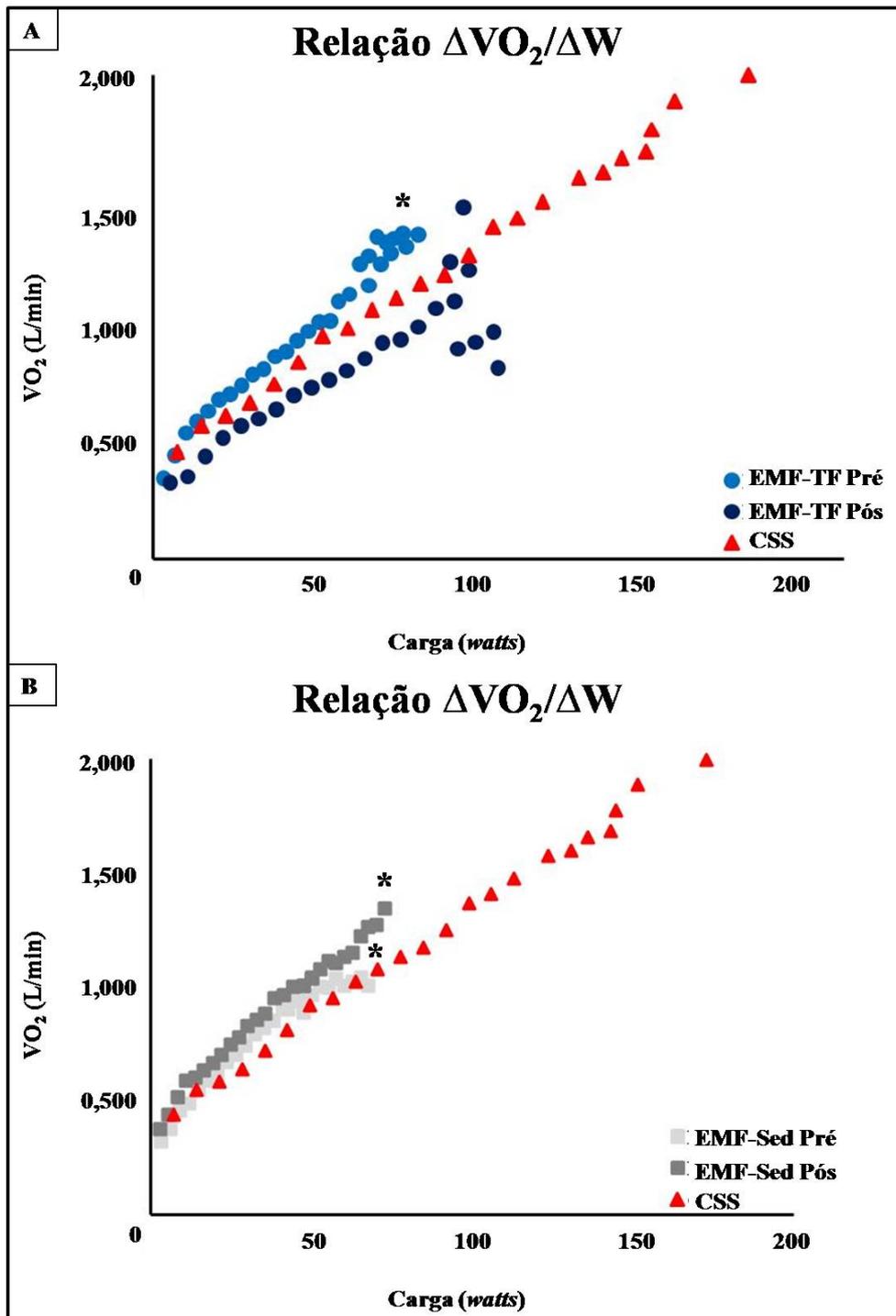
A relação  $\Delta VO_2/\Delta W$  está representada na figura 20.

Os pacientes que realizaram o treinamento físico (EMF-TF) apresentaram uma redução da inclinação desta relação no momento pós-intervenção, quando comparado ao momento pré ( $12,3 \pm 2,8$  vs.  $10,2 \pm 1,9$  ml/min/watts,  $P < 0,05$ ; figura 20A; respectivamente).

Após o período de 4 meses, o grupo EMF-TF apresentou valores iguais da relação  $\Delta VO_2/\Delta W$  ao grupo CSS ( $10,2 \pm 1,9$  vs.  $10,0 \pm 0,9$  ml/min/watts,  $P = 0,23$ ; figura 20A; respectivamente).

Não houve diferença na inclinação desta relação entre os momentos pré e pós-intervenção ( $12,6 \pm 1,7$  vs.  $12,4 \pm 1,7$  ml/min/watts,  $P = 1,00$ ; figura 20B; respectivamente) no grupo de pacientes que permaneceram sedentários (EMF-Sed)

Além disso, o grupo EMF-Sed apresentou valores maiores da inclinação da relação  $\Delta VO_2/\Delta W$ , quando comparado ao CSS (figura 20B), tanto no momento pré ( $12,6 \pm 1,7$  vs.  $10,0 \pm 0,9$  ml/min/watts,  $P < 0,001$ ; respectivamente) quanto no momento pós-intervenção ( $12,4 \pm 1,7$  vs.  $10,0 \pm 0,9$  ml/min/watts,  $P < 0,001$ ; respectivamente).



**Figura 20** - Relação  $\Delta$  consumo de oxigênio/ $\Delta$  potência ( $\Delta VO_2/\Delta W$ ) dos pacientes com endomiocardiopatia. A = Relação  $\Delta VO_2/\Delta W$  nos pacientes do grupo EMF-TF. B = Relação  $\Delta VO_2/\Delta W$  nos pacientes do grupo EMF-Sed. \* =  $P < 0,05$  vs. CSS. EMF = endomiocardiopatia; TF = treinamento físico; Sed = sedentário; CSS = controle saudável sedentário;  $VO_2$  = consumo de oxigênio

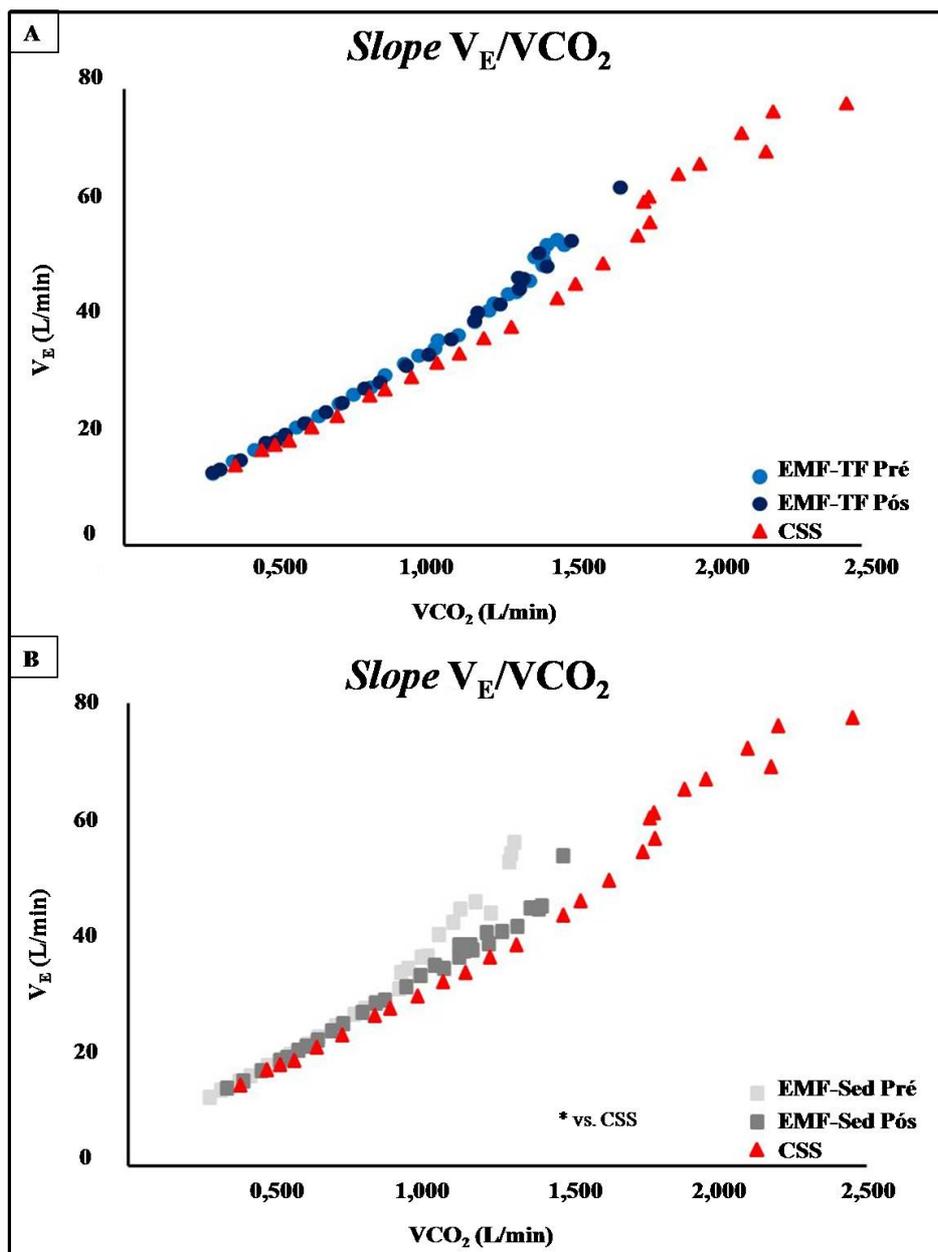
*Equivalente respiratório para o dióxido de carbono (slope  $V_E/VCO_2$ )*

O *slope*  $V_E/VCO_2$  está representado na figura 21.

Não houve diferenças entre os grupos EMF-TF e CSS para os valores da inclinação do *slope*  $V_E/VCO_2$  (figura 21A) no momento pré ( $33 \pm 3$  vs.  $30 \pm 5$ ; respectivamente) nem no momento pós-intervenção ( $32 \pm 3$  vs.  $30 \pm 5$ ; respectivamente).

Da mesma forma, o grupo EMF-Sed, também não apresentou diferenças para a inclinação do *slope*  $V_E/VCO_2$  (figura 21B) no momento pré ( $34 \pm 7$  vs.  $30 \pm 5$ ; respectivamente) nem no momento pós-intervenção ( $33 \pm 6$  vs.  $30 \pm 5$ ; respectivamente), comparado com o grupo CSS.

Não houve diferença entre os grupos EMF-Sed, EMF-TF e CSS nos momentos pré e pós-intervenção ( $P = 0,31$ ).



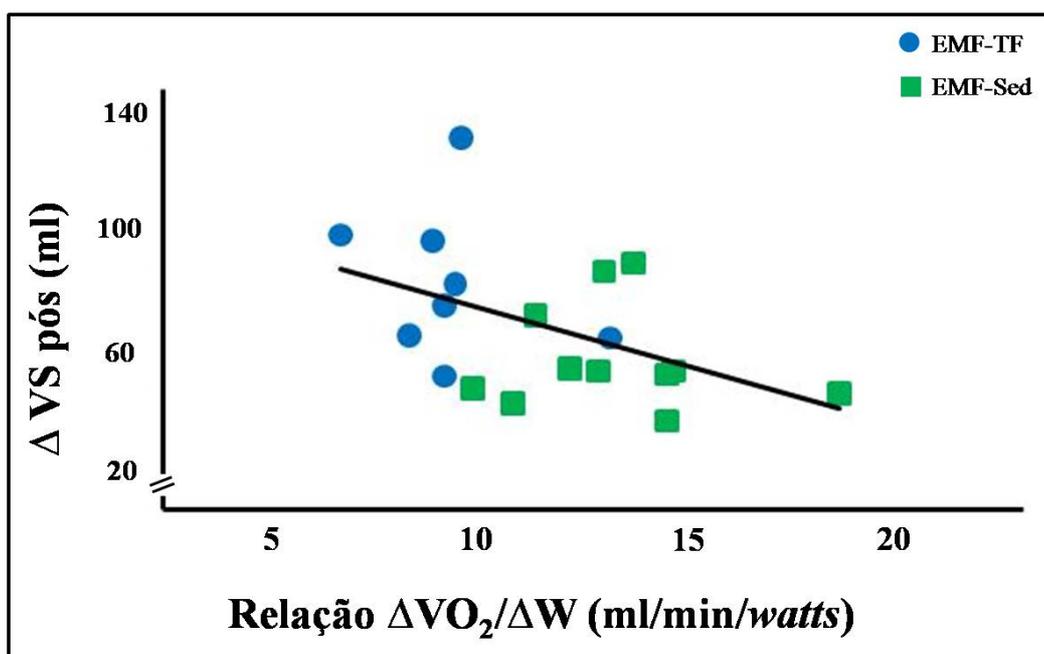
**Figura 21** - Equivalente respiratório de dióxido de carbono (*slope  $V_E/VCO_2$* ) dos pacientes com endomiocardiopatia. A = *Slope  $V_E/VCO_2$*  nos pacientes do grupo EMF-TF. B = *Slope  $V_E/VCO_2$*  nos pacientes do grupo EMF-Sed. EMF = endomiocardiopatia; TF = treinamento físico; CSS = controle saudável sedentário; Sed = sedentário;  $V_E$  = ventilação pulmonar;  $VCO_2$  = concentração de dióxido de carbono.

#### 4.2.3. Correlações entre as variáveis ecocardiográficas e cardiopulmonares

##### Relação $\Delta VO_2/\Delta W$ pós-intervenção e VS pós-intervenção

A correlação entre os valores da inclinação relação  $\Delta VO_2/\Delta W$  e do VS após período de intervenção está demonstrada na figura 22.

Houve uma correlação negativa entre os valores da inclinação da relação  $\Delta VO_2/\Delta W$  e do VS ( $R = -0,474$ ;  $P = 0,04$ ).

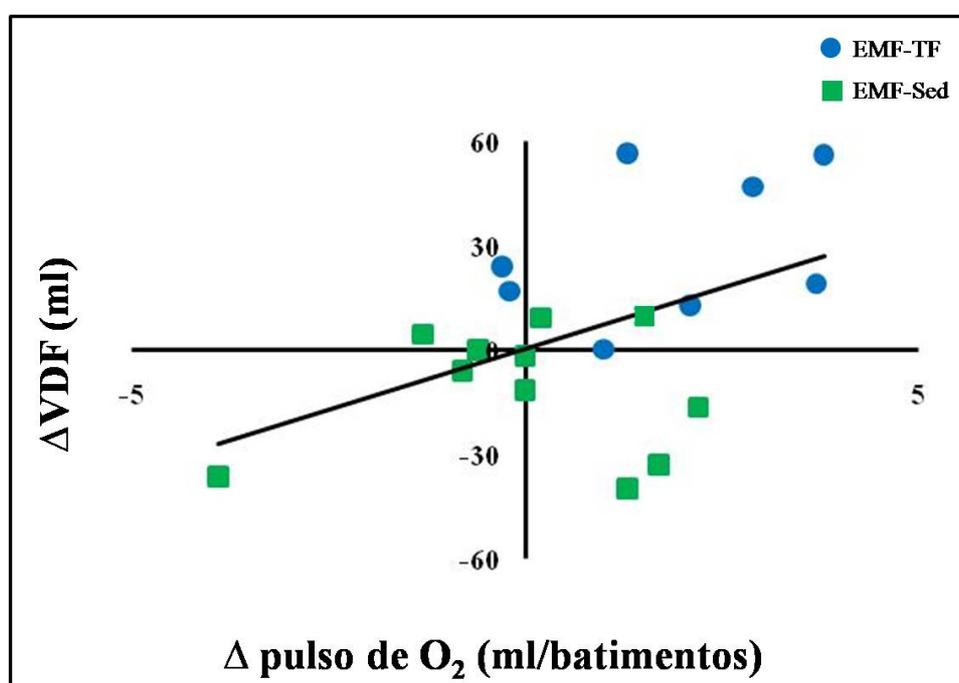


**Figura 22** - Correlação entre a relação  $\Delta VO_2/\Delta W$  e o volume sistólico dos pacientes com endomiocardiopatia, no momento pós-treinamento. EMF = endomiocardiopatia; TF = treinamento físico; Sed = sedentário;  $\Delta$  = delta;  $VO_2$  = consumo de oxigênio; W = potência; VS = volume sistólico.

### *Pulso de O<sub>2</sub> pico e VDF do VE*

A correlação entre a variação do pulso de O<sub>2</sub> pico ( $\Delta$  pulso de O<sub>2</sub> pico) e a variação do VDF do VE ( $\Delta$ VDF), entre os momentos pré e pós-intervenção, está demonstrada na figura 23.

Observou-se uma correlação positiva entre a melhora do pulso de O<sub>2</sub> pico e a melhora do VDF do VE ( $R = 0,471$ ;  $P = 0,04$ ).

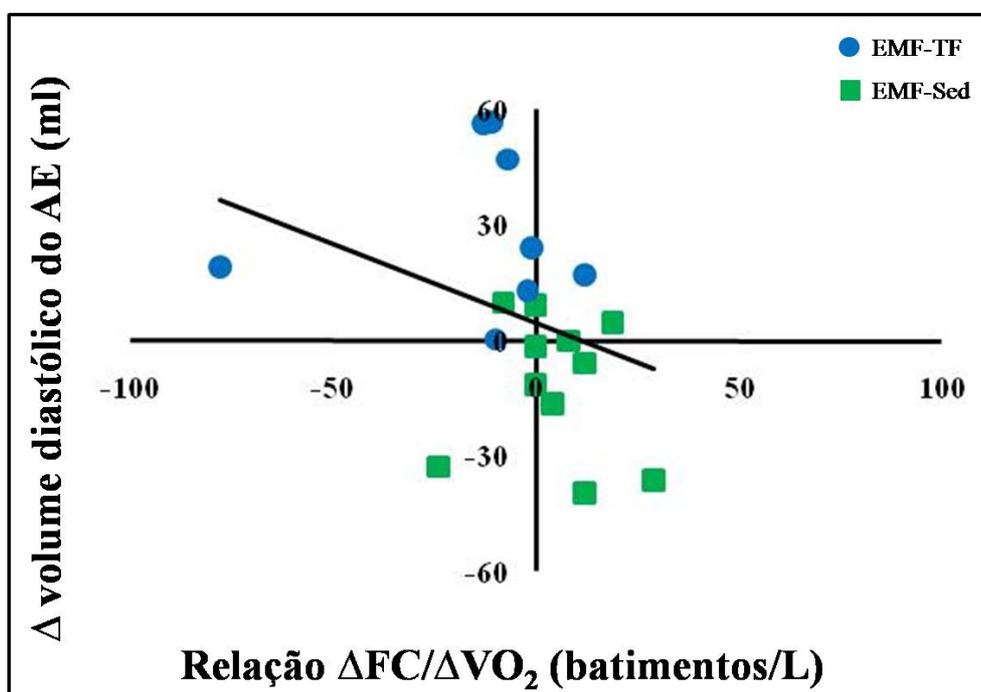


**Figura 23** - Correlação entre a variação do pulso de O<sub>2</sub> pico e a variação do VDF do VE dos pacientes com endomiocardiofibrose. EMF = endomiocardiofibrose; TF = treinamento físico; Sed = sedentário;  $\Delta$  = delta; O<sub>2</sub> = oxigênio; VDF = volume diastólico final.

*Relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$  e Volume diastólico do AE*

A correlação entre a variação da relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$  e a variação do volume diastólico do AE está demonstrada na figura 24.

Houve uma correlação negativa entre a melhora da relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$  e a melhora do volume diastólico do AE ( $R = -0,620$ ;  $P = 0,005$ ).



**Figura 24** - Correlação entre a variação da relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$  e a variação do volume diastólico do átrio esquerdo dos pacientes com endomiocardiopatia. EMF = endomiocardiopatia; TF = treinamento físico; Sed = sedentário;  $\Delta$  = delta; FC = frequência cardíaca;  $VO_2$  = consumo de oxigênio; AE = átrio esquerdo.

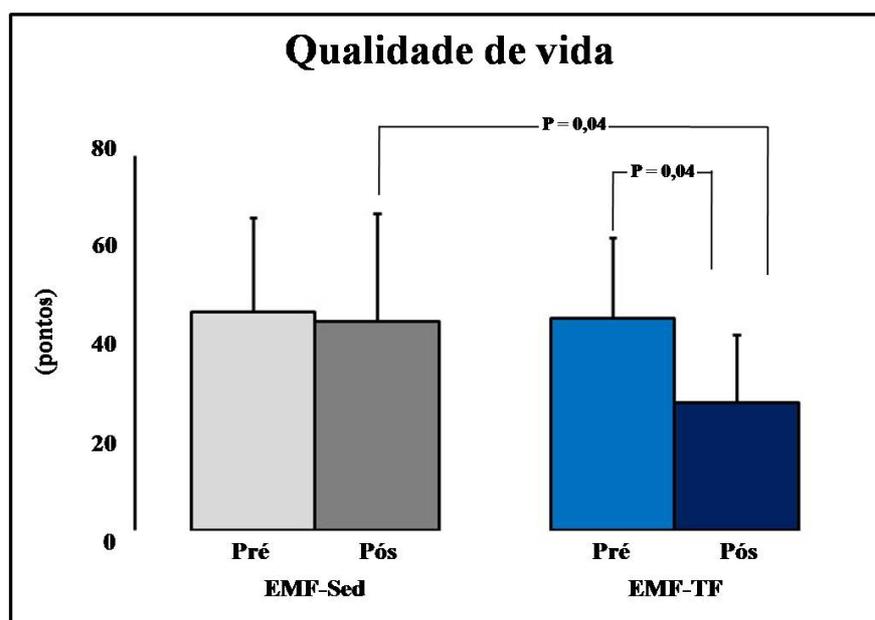
#### 4.2.4. Avaliação da qualidade de vida

A figura 25 demonstra a qualidade de vida, avaliada pelo questionário de Minnesota (MLWHFQ), dos pacientes com EMF-Sed e EMF-TF.

Os pacientes com EMF-TF apresentaram uma redução da pontuação do questionário de qualidade de vida no momento pós-intervenção, quando comparados ao momento pré ( $45 \pm 17$  vs.  $27 \pm 15$ ,  $P = 0,04$ ; respectivamente).

Essa redução da pontuação do questionário de qualidade de vida no momento pós-intervenção do grupo EMF-TF foi significativa, quando comparado ao grupo EMF-Sed momento pós-intervenção ( $P = 0,04$ ).

O grupo que permaneceu sedentário (EMF-Sed) não apresentou diferença para a pontuação do questionário entre os momentos pré e pós-intervenção ( $47 \pm 20$  vs.  $45 \pm 23$ ,  $P = 0,98$ ; respectivamente).



**Figura 25** - Questionário de qualidade de vida dos pacientes com endomiocardiofibrose (MLWHFQ). EMF = endomiocardiofibrose; Sed = sedentário; TF = treinamento físico.

### 4.3. Sumário dos resultados

Os principais resultados encontrados nos pacientes com EMF que permaneceram sedentários (EMF-Sed) e que participaram do treinamento físico (EMF-TF), após o período de 4 meses, estão descritos na tabela 12.

**Tabela 12** – Sumário dos principais resultados encontrados nos pacientes com EMF após o período de intervenção.

Variáveis	Grupo EMF-Sed (n = 12)	Grupo EMF-TF (n = 9)
<b>Ecocardiográficas</b>		
VDF do VE (ml)	→	↑
VSF do VE (ml)	→	↑
VS do VE (ml)	→	↑
Volume diastólico do AE (ml)	→	↓
<b>Cardiopulmonares</b>		
FC repouso (bpm)	→	↓
FC máxima (bpm)	→	↓
VO <sub>2</sub> pico (ml/kg/min)	→	↑
VO <sub>2</sub> pico (L/min)	→	↑
Carga máxima (watts)	→	↑
Pulso de O <sub>2</sub> pico (ml/batimentos)	→	↑
Comportamento da curva do pulso de O <sub>2</sub>	→	↑

*continua*

*conclusão*

Variáveis	Grupo EMF-Sed	Grupo EMF-TF
	(n = 12)	(n = 9)
$\Delta FC/\Delta VO_2$ (batimentos/L)	➡	⬇
$\Delta VO_2/\Delta W$ (ml/min/watts)	➡	⬇
<b>Correlações</b>		
Relação $\Delta VO_2/\Delta W$ e VS do VE		Negativa
$\Delta$ Pulso de $O_2$ pico e VDF do VE		Positiva
$\Delta FC/\Delta VO_2$ e Volume diastólico do AE		Negativa
<b>Qualidade de Vida</b>		
Pontuação (MLWHFQ)	➡	⬇

EMF = endomiocardiopatia; Sed = sedentário; TF = treinamento físico; VDF = volume diastólico final; VE = ventrículo esquerdo; VSF = volume sistólico final; VS = volume sistólico; AE = átrio esquerdo; FC = frequência cardíaca;  $VO_2$  = consumo pico de oxigênio;  $O_2$  = oxigênio;  $\Delta FC/\Delta VO_2$  = relação frequência cardíaca/ consumo de oxigênio;  $\Delta VO_2/\Delta W$  = relação consumo de oxigênio/potência;  $\Delta$  = delta; MLWHFQ = questionário de qualidade de vida.

⬆ = aumentou    ⬇ = diminuiu    ➡ = manteve

## **5. DISCUSSÃO**

---

Os principais achados deste estudo devem-se à melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida, após um período de 4 meses de reabilitação cardiovascular em pacientes com CMR, especificamente com EMF.

Diversos estudos já demonstraram os benefícios de um período de treinamento físico em pacientes com CM dilatada (116-118), CM hipertrófica (119, 120) e CM chagásica (121, 122). No entanto, até o presente momento, ainda não era conhecido se pacientes com CMR poderiam se beneficiar desse tratamento clínico não farmacológico.

É bem conhecida na literatura a importância da melhora da capacidade funcional em pacientes com IC sistólica (123-125). De fato, o treinamento físico é recomendado em diversos consensos clínicos, como uma intervenção importante para a melhora da capacidade funcional em pacientes com IC sistólica estável (78, 80). No presente estudo, os pacientes com EMF, que realizaram o período de treinamento físico, apresentaram uma melhora de 13% do  $VO_2$  pico (relativo), enquanto os pacientes que permaneceram sedentários não apresentaram alteração alguma nessa variável.

Piña e colaboradores (126) e outros autores (53, 127) comprovaram que um aumento do  $VO_2$  pico em pacientes com IC sistólica reduziu as taxas de mortalidade e de hospitalização em até 26%. Esses pacientes encontravam-se com medicação otimizada, ou seja, doses otimizadas de beta-bloqueadores, IECA e BRA. Por isso, os autores comprovaram que o treinamento físico deve ser um tratamento adicional ao tratamento clínico em pacientes com IC sistólica.

Os mecanismos envolvidos nessa redução da mortalidade ainda não são conhecidos. A melhora da capacidade funcional demonstrada pelo aumento do  $VO_2$  pico, neste trabalho, pode ser atribuída principalmente a: 1) redução da FC, que favorece o tempo de enchimento sanguíneo ventricular nesses pacientes, possibilitando um menor esforço cardíaco; 2) o aumento do enchimento ventricular, por sua vez, favorece um

aumento do VS, que conseqüentemente favorece um aumento do DC; 3) o aumento da carga de trabalho durante o esforço demonstra que esses pacientes passaram a suportar uma carga de trabalho maior, decorrente de um trabalho cardíaco mais eficiente. Com esses achados, pode-se sugerir que o treinamento físico melhorou a distribuição, captação e utilização de O<sub>2</sub> ofertado. Além disso, a melhora das variáveis ecocardiográficas analisadas em repouso, tais como, VDF e VS do VE, e volume diastólico do AE, comprovam melhoras centrais nos pacientes com EMF.

Assim sendo, pode-se sugerir que as melhoras encontradas na capacidade funcional dependem de melhoras de vários fatores associados, tanto centrais, quanto periféricos como: musculatura, circulação periférica, metabolismo e coração.

Diversos estudos anteriores demonstraram que o treinamento físico beneficiou a qualidade de vida em pacientes com IC sistólica (53, 128-131). Os achados deste estudo corroboram com os achados anteriores da literatura. Os pacientes com EMF melhoraram a qualidade de vida após realizarem o treinamento físico por 4 meses. O grupo EMF-TF apresentou uma redução de 60% na pontuação do questionário de qualidade de vida (MLWHFQ), enquanto os pacientes que permaneceram sedentários não apresentaram alteração alguma na pontuação.

Alguns estudos, que investigaram os efeitos benéficos a longo prazo da reabilitação cardiovascular em pacientes com IC diastólica, têm mostrado uma melhora somente da qualidade de vida (63, 132). A alteração positiva da qualidade de vida nos pacientes com morbidade aumentada é muito importante, independente de alterações na capacidade funcional. Demonstrou-se no presente estudo uma melhora significativa dessas duas variáveis. A melhora na qualidade de vida em conjunto com a melhora na capacidade funcional pode ser devido ao tipo de treinamento físico supervisionado.

Os programas de treinamento físico, tradicionalmente, prescrevem o exercício aeróbio contínuo para a reabilitação cardiovascular (133-135). Porém, somente o treinamento aeróbio pode não estimular de forma ótima a musculatura periférica, minimizando os benefícios cardiovasculares e musculares em uma determinada população que, em condições patológicas, apresentam limitações nessas variáveis, dificultando suas atividades físicas diárias.

Em pacientes com IC sistólica, que apresentam atrofia muscular, documentaram-se menores quantidades de fibras musculares, capilarização e presença de enzimas oxidativas (136), mas o treinamento físico resistido foi eficiente em reverter essas alterações periféricas causadas pela redução crônica do DC (131, 137-143). O *European Heart Failure Training Group* (68) sugere, então, uma combinação entre o treinamento físico aeróbio e o treinamento resistido, como uma forma ótima de prescrição de exercício.

Como não havia na literatura um conhecimento sobre os efeitos do exercício físico regular em pacientes com EMF, o treinamento combinado (aeróbio e resistido) foi privilegiado neste estudo, com o objetivo de otimizar os efeitos conhecidos do treinamento físico aeróbio isolado, utilizado em pacientes com disfunção cardíaca.

A intolerância ao esforço ocasionada pela cardiopatia culmina com um grau elevado de descondicionamento físico independente da doença. Para distinguir então as limitações inerentes à cardiopatia daquelas relacionadas a apenas um descondicionamento físico, avaliou-se, neste estudo, a relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$ , por meio da ergoespirometria. Essa relação representa a real necessidade do trabalho cardíaco ( $\Delta FC$ , quantidade de batimentos) para consumir 1 litro de  $O_2$ . Observou-se que os pacientes com EMF apresentaram um estado hipercinético, antes de iniciarem o programa de reabilitação cardiovascular. Mas, é interessante ressaltar que os pacientes que realizaram o treinamento físico mostraram um melhor desempenho por meio da relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$ , ou seja,

reduziram o trabalho cardíaco em relação ao consumo de 1 litro de O<sub>2</sub>, igualando-se ao grupo CSS (normocinéticos).

A alteração encontrada nessa variável pode ser atribuída ao aumento do VO<sub>2</sub> pico após o período de treinamento físico. Pode-se sugerir que o VO<sub>2</sub> pico aumentou em consequência a um possível aumento do volume de enchimento cardíaco, uma vez que a FC, tanto em repouso quanto no pico do exercício, diminuiu. Essa redução da FC favorece um maior tempo para a diástole, promovendo o aumento do VDF. Essa hipótese está de acordo com os achados encontrados pelo ECO em repouso. Os pacientes que realizaram o período de treinamento físico, apresentaram um aumento do VDF do VE, provavelmente favorecido pela redução da FC de repouso (avaliada por meio do TECP). Assim, podemos afirmar que a relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$  indica modificações centrais, ou seja, relacionadas principalmente ao trabalho cardíaco.

Outro achado importante observado neste estudo foi a redução da relação  $\Delta VO_2/\Delta W$ , avaliada também por meio do TECP. Essa relação representa, indiretamente, a capacidade do sistema em distribuir, captar e utilizar o O<sub>2</sub> ofertado pela perfusão sanguínea, para produzir energia e realizar um determinado trabalho muscular periférico, conseqüente a uma carga imposta (43).

Pelo fato do VO<sub>2</sub> aumentar de forma linear e progressiva ao aumento da carga durante o TECP, indivíduos saudáveis sedentários consomem uma quantidade constante de O<sub>2</sub> para gerar energia e suprir as demandas metabólicas em uma determinada carga de trabalho, independente da idade ou nível de treinamento. Esse valor é considerado normal quando está próximo a 10 ml/min/*watts*. Antes do treinamento físico, os pacientes com EMF apresentaram valores dessa relação em torno de 12,5 ml/min/*watts*. O aumento dessa relação representa um alto gasto energético, ou seja, um consumo exagerado de O<sub>2</sub>,

comparado ao grupo CSS, para produzir energia suficiente e suprir as demandas metabólicas musculares, em uma mesma carga de trabalho.

Trounce e colaboradores demonstraram que o envelhecimento está associado a uma redução progressiva das taxas respiratórias mitocondriais e das suas atividades enzimáticas. Essas alterações, associadas a uma redução do volume mitocondrial, contribuem para a redução da capacidade oxidativa muscular e, conseqüentemente, da capacidade física nessa população (144). Sendo assim, as reduções do  $VO_2$  e da relação  $\Delta VO_2/\Delta W$  encontradas nos pacientes com EMF sedentários podem ser explicadas, pelo menos em parte, por esses mesmos mecanismos.

Naqueles pacientes que realizaram o treinamento físico, surpreendentemente, evidenciou-se uma diminuição da relação  $\Delta VO_2/\Delta W$ , indicando uma melhor eficiência da musculatura periférica em produzir energia a partir do  $O_2$  ofertado. Esse achado é importante, haja vista que um dos principais mecanismos que levam à atrofia muscular é um consumo energético elevado para a execução de simples tarefas (145). Uma rápida depleção de energia nas fibras com maior disfunção mitocondrial contribui para um aumento da fadiga muscular. Esse fator também está associado a uma redução da capacidade em manter um exercício de menor intensidade por um período mais longo, em que a produção de energia oxidativa é crucial. Ao contrário da capacidade em manter um exercício de curta duração e alta intensidade, em que a produção energética depende primordialmente das vias glicolíticas (144).

Adams e colaboradores (146) demonstraram que pacientes com IC sistólica apresentam uma redução da quantidade de mitocôndrias. Essa redução mitocondrial e a diminuição da capacidade oxidativa da musculatura esquelética podem ser os mecanismos que provocam um aumento excessivo da utilização do  $O_2$  para uma determinada carga, desencadeando a redução da capacidade física, principal característica dos pacientes com

IC. Estudos adicionais, de investigação biomolecular, poderão elucidar, no futuro, essa questão em pacientes com CMR.

Considerando esses fatos, sugere-se que essa variável ergoespirométrica (relação  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$ ) mostra-se sensível para evidenciar alterações do metabolismo energético, especialmente em pacientes portadores de CMR por EMF.

Levando isso em consideração, pode-se especular que os pacientes com EMF apresentavam uma disfunção mitocondrial comparados com os indivíduos saudáveis, uma vez que o  $\text{VO}_2$  estava reduzido e a relação  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$  encontrava-se maior que o normal. Ou seja, para gerar uma quantidade de energia (de fonte oxidativa) suficiente para manter o esforço em uma mesma carga, os pacientes com EMF necessitaram de um consumo maior de  $\text{O}_2$ .

No entanto, sabe-se que a densidade capilar e a atividade enzimática mitocondrial melhoram a partir de um período de treinamento de 8 semanas (147, 148). Após o período de 4 meses, os pacientes com EMF que realizaram o treinamento físico mostraram aumento do  $\text{VO}_2$  e normalização da relação  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$ , enquanto os pacientes que permaneceram sedentários não demonstraram modificação alguma nos valores de  $\text{VO}_2$  pico e da relação  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$ . Dessa forma, é possível sugerir que os pacientes com EMF podem desenvolver uma melhora da densidade capilar e mitocondrial, após um período de treinamento físico. No entanto, estudos adicionais serão necessários para confirmar essa hipótese.

Além das melhoras já citadas encontradas nos pacientes com EMF após um período de treinamento, as alterações no pulso de  $\text{O}_2$  também são importantes para observar as melhoras hemodinâmicas em pacientes com EMF.

O pulso de  $\text{O}_2$  é calculado através da divisão do  $\text{VO}_2$  pela FC. Essa variável representa o produto do VS e da  $\text{C(a-v)}\text{O}_2$ , ou seja, a quantidade de  $\text{O}_2$  extraída a cada

batimento cardíaco (91). Todos os pacientes com EMF apresentaram valores reduzidos do pulso de  $O_2$  pico, no momento pré-intervenção, em comparação ao grupo CSS. Nessa situação, pode-se supor que durante o exercício progressivo, o coração encontrou uma certa dificuldade em possibilitar o aumento do VS, e manter a tolerância ao esforço. Ou, por outro lado, a musculatura periférica não está conseguindo extrair o  $O_2$  ofertado, durante o esforço, de forma eficiente.

Durante o incremento do exercício, o pulso de  $O_2$  depende, primordialmente, tanto do aumento do VS quanto da extração de  $O_2$  periférica (40). Assim, um achatamento da curva do pulso de  $O_2$ , durante o exercício, representa a incapacidade do sistema em aumentar o VS e manter o débito cardíaco, em um esforço de moderado a intenso (91). Outra condição que limita o aumento do pulso de  $O_2$ , em uma situação de estresse, é o descondicionamento físico.

Dessa forma, pode-se sugerir que um achatamento da curva do pulso de  $O_2$  pode representar: um descondicionamento físico do indivíduo, uma doença cardiovascular, ou uma intolerância física precoce por uma deficiência na ventilação.

Os pacientes com EMF apresentam uma disfunção diastólica, que dificulta o aumento do VDF, que por sua vez, dificulta o aumento do VS. Esses dois fatores, são os principais mecanismos responsáveis por limitar o VS e, assim, dificultar o aumento do pulso de  $O_2$  durante o exercício.

Por outro lado, foi observado neste estudo que o treinamento físico em pacientes com EMF foi capaz de aumentar os valores do pulso de  $O_2$  no pico do esforço, e deslocar a curva do pulso de  $O_2$  para a direita (tanto corrigida pela carga de trabalho quanto pela % do  $VO_2$  pico atingido), quando comparados ao grupo CSS. Com estes achados, é possível sugerir que o treinamento físico beneficiou tanto a periferia, quanto a parte central desses pacientes.

A melhora do pulso de  $O_2$  pode ser associada à melhora da extração de  $O_2$  periférica realizada pela musculatura. Essa alteração na extração de  $O_2$  periférica pode ser comprovada pela melhora da relação  $\Delta VO_2/\Delta W$ . Por outro lado, os pacientes com EMF apresentaram uma melhora significativa do VS em repouso, e assim, pode-se especular que essa variável também aumentou durante o exercício.

Como foi citada acima, a melhora do pulso de  $O_2$  depende do VDF de ventrículo esquerdo. Foi observada nesse estudo, uma correlação positiva entre a melhora do VDF e a melhora do pulso de  $O_2$ . Apesar dessas duas variáveis terem sido avaliadas por meios diferentes (ECO e TECP) e em momentos diferentes (repouso e pico do esforço), pode-se sugerir que os pacientes que apresentaram uma melhora do VDF, possibilitaram um aumento do VS e, dessa forma, apresentaram uma variação maior do pulso de  $O_2$  pico após o período de treinamento físico.

Está bem descrito na literatura que um período de treinamento físico possibilita adaptações cardíacas (58, 72, 116, 149). De fato, estudo anterior demonstrou que após um período de treinamento físico, houve um aumento do VDF de repouso e aumento do VS no pico do exercício em pacientes com IC sistólica. Essas alterações foram relacionadas com uma redução da resistência vascular sistêmica tanto em repouso quanto no pico do exercício, respectivamente (72, 150). Belardinelli e colaboradores demonstraram que um período de treinamento aeróbio melhora a contratilidade miocárdica e enchimento diastólico em pacientes com CM isquêmica e FE reduzida (151, 152). Apesar de ainda não ter sido descrito na literatura se o treinamento físico promove alguma alteração na composição do colágeno que compõe o tecido fibroso endocárdico, é possível acreditar que o treinamento físico promoveu um remodelamento estrutural positivo em pacientes com EMF, haja vista as variações em medidas estruturais observadas pelo ECO, após um período de treinamento físico.

Esses achados possibilitam sugerir que o aumento do VS, em resposta ao treinamento, foi associado à combinação entre o aumento da cavidade ventricular esquerda (fundamental para aumentar o VDF) e a melhora do relaxamento ventricular, por meio do mecanismo de Frank-Starling. Esta hipótese pode ser comprovada neste estudo, pelas correlações entre a melhora do VDF e a melhora do pulso de O<sub>2</sub>, e entre os valores de VS e os valores da relação  $\Delta VO_2/\Delta W$  (após o período de treinamento físico), que sugerem modificações funcionais dependentes de uma melhora cardíaca.

O aumento do comprimento da fibra miocárdica do VE, desencadeada pelo exercício físico crônico, parece ser o principal mecanismo de melhora na contratilidade miocárdica (153, 154). Esse aumento do comprimento da fibra miocárdica pode ser provocado pelo aumento da pré-carga promovida pelo exercício, favorecendo o aumento do VDF e, conseqüentemente, o aumento da contratilidade. Estudo anterior demonstrou que um período de treinamento físico aeróbio foi eficaz em promover uma dilatação (relaxamento) ventricular em indivíduos saudáveis (155). Assim, pode-se especular que os pacientes com EMF apresentaram mecanismos adaptativos semelhantes, uma vez que se observou significativo aumento do VDF e do VS em repouso, nas medidas do ECO.

Os mecanismos pelos quais o exercício favorece um remodelamento do VE ainda não estão claros. No entanto, estudo de meta-análise anterior demonstrou que pacientes com IC apresentam um remodelamento positivo do VE, após um período de treinamento. Este estudo ainda sugere que essa melhora no remodelamento pode estar associada com uma redução dos neuro-hormônios vasoconstritores, ou uma redução na sobrecarga hemodinâmica do VE (58).

Diversos estudos comprovaram que um período de treinamento físico aeróbio está associado a reduções de angiotensina II plasmática, vasopressinas, níveis de epinefrina e norepinefrinas (72, 150, 156, 157), além de reduções no tônus simpático com concomitante

aumento na atividade vagal em pacientes com IC estáveis (71). Essa melhora no balanço simpato-vagal, acompanhada de reduções nos neuro-hormônios vasoconstritores, está associada a uma redução na sobrecarga vascular, que pode favorecer um remodelamento ventricular (58).

Essas melhoras centrais e periféricas promovidas pelo exercício foram eficazes em promover um remodelamento não só do VE, mas também do AE. Como citado anteriormente, a hipertrofia atrial é um dos principais mecanismos adaptativos em pacientes com EMF (21). Sabe-se que uma função do AE preservada depende de um enchimento ventricular eficiente, da capacidade física adequada e do aumento do DC (158). Os pacientes com EMF apresentaram um aumento da câmara atrial esquerda, justificada pela disfunção diastólica, intolerância ao esforço e redução do DC.

Essa hipertrofia atrial, principalmente evidenciada no grupo EMF-TF, foi normalizada com o treinamento físico. Segundo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (159), volumes diastólicos do AE, corrigidos pela ASC, acima de 34 ml/m<sup>2</sup> caracterizam uma hipertrofia. Como demonstrado neste estudo, um período de 4 meses de treinamento físico foi suficiente para promover uma redução do volume diastólico do AE [de 41,8 (16,6-57,4) para 21,2 (23,8-37,3) ml/m<sup>2</sup>, respectivamente] nos pacientes EMF-TF, enquanto que os pacientes que permanecerem sedentários não apresentaram modificações da cavidade atrial esquerda.

Adicionalmente, a partir dos achados de redução do tamanho da cavidade do AE após um período de treinamento físico, pode-se sugerir que houve uma redução do retorno venoso sistêmico. Essa redução do retorno venoso promove uma diminuição da sobrecarga pressórica no AE, favorecendo uma redução do seu volume diastólico.

Ademais, este estudo identificou uma correlação negativa entre a melhora do volume diastólico do AE e a redução da relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$ . Essa correlação demonstra

que apenas os pacientes com EMF, que apresentaram uma melhora no trabalho cardíaco, apresentaram uma redução do volume do AE. A redução da frequência cardíaca em relação ao aumento do consumo de oxigênio sugere que esses pacientes apresentaram um aumento do VDF, diminuição da pós-carga cardíaca e redução da pressão diastólica final, promovendo progressiva redução da pressão intra-atrial, em oposição ao enchimento cardíaco. A melhora da eficiência cardíaca (redução da relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$ ) pode ser considerada como um dos principais mecanismos adaptativos pós-intervenção, que favoreceram a redução da hipertrofia atrial, uma vez que houve melhoras no enchimento ventricular, na capacidade física e no DC.

De fato, esses resultados são coincidentes com estudo anterior, que demonstrou um pior prognóstico em pacientes com EMF correlacionado com uma hipertrofia do AE (7, 11, 20). Então, com os achados deste estudo, é possível especular que o treinamento físico modifica o prognóstico desses pacientes, uma vez que houve um remodelamento positivo ventricular e atrial, além de diversas melhoras centrais e periféricas comprovadas pelo TECP. Todavia, estudos adicionais com esse objetivo, serão necessários para evidenciar essa hipótese.

### **5.1. Limitações do estudo**

Algumas limitações podem ser levantadas no presente estudo.

Foram estudados apenas pacientes com EMF, que é a principal etiologia de CMR. No entanto, não se pode afirmar que os benefícios do treinamento encontrados neste estudo, podem ser encontrados também em outras etiologias.

Além disso, a EMF é uma doença muito rara, e por isso a quantidade de pacientes que foram estudados foi pequena. Seis pacientes incluídos no estudo não terminaram o protocolo, principalmente por piora clínica, o que culminou em reinternações e alguns óbitos. Esse fato ocorreu em consequência à gravidade da insuficiência cardíaca dos pacientes envolvidos neste estudo, e por se tratar de uma pesquisa com longo período de intervenção.

Por último, é importante ressaltar que alguns pacientes apresentavam uma janela ecocardiográfica limitada, que dificultou, porém não impossibilitou as análises.

## 5.2. *Perspectivas*

Os achados confirmam a hipótese inicial do estudo, de que o treinamento físico proporcionaria benefícios na capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com EMF. Verificou-se também que além do  $\text{VO}_2$  pico, outras variáveis do TECP devem ser levadas em consideração durante a avaliação clínica em pacientes com CMR, como as relações  $\Delta\text{FC}/\Delta\text{VO}_2$  e  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$ .

Adicionalmente, o *slope* do  $\text{V}_E/\text{VCO}_2$ , consagrado para o acompanhamento evolutivo e prognóstico em IC sistólicas, mostrou não ter significado clínico em pacientes com CMR, especialmente na população com EMF.

Importante ressaltar também que o presente estudo demonstrou que o treinamento físico deve ser uma conduta não farmacológica fundamental no tratamento clínico desses pacientes. Perspectiva futura sugere especular uma possível modificação na curva de morbi-mortalidade nesses pacientes com EMF, após um período de treinamento físico.

## **6. CONCLUSÃO**

---

O treinamento físico combinado (aeróbio e resistido) melhorou a capacidade física e qualidade de vida dos pacientes com EMF, uma das formas de CMR. Essa melhora ocorreu tanto por modificações estruturais (evidenciada pelo ECO), quanto funcionais (evidenciadas pelo TECP). Foi possível sugerir que a melhora da capacidade física ocorreu tanto por mecanismos centrais, quanto periféricos, devido às fortes correlações encontradas entre as variáveis funcionais e estruturais.

Neste estudo ficou demonstrado que o treinamento físico pode ser instituído como tratamento, não farmacológico, fundamental para a melhora da capacidade funcional e gerenciamento clínico dessa co-morbidade cardíaca.

Apesar de não ter havido melhora nos índices de função diastólica, variáveis ecocardiográficas demonstraram um remodelamento cardíaco positivo, comprovando a melhora da função sistólica nesses pacientes.

Variáveis provenientes do TECP também demonstraram-se sensíveis para evidenciar a melhora da tolerância ao esforço e identificar as modificações funcionais nos pacientes com EMF, tais como: a relação  $\Delta FC/\Delta VO_2$  e a relação  $\Delta VO_2/\Delta W$ . Por isso, tais modificações devem ser consideradas na evolução e investigação clínica dos pacientes com CMR.

## **7. ANEXOS**

---

**Anexo 1 - Questionário para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca (MLWHFQ).**

**Convivendo com a Insuficiência Cardíaca**  
**Questionário da Universidade de Minnesota**

As perguntas abaixo tem por objetivo definir em que grau a sua insuficiência cardíaca(o seu problema no coração) tem lhe impedido de viver como você gostaria nos últimos trinta dias. Os itens listados abaixo representam diferentes formas de como suas atividades poderiam ser afetadas. Se a pergunta não se aplica ao seu caso ou não está relacionado à sua insuficiência cardíaca, assinale com um círculo o zero (0) e passe para o próximo item. Caso um item se aplique a você, assinale de 1 a 5, de acordo com a proporção em que suas atividades são afetadas pela situação em questão. Lembre-se de que as perguntas referem-se apenas ao **ÚLTIMO MÊS**.

A sua doença lhe impediu de viver como você gostaria no último mês devido a:	Não	Pouco				Muito
1. Inchaço nos tornozelos, pernas, etc...?	0	1	2	3	4	5
2. Necessidade de sentar ou deitar para descansar durante o dia?	0	1	2	3	4	5
3. Dificuldade para andar ou subir escadas?	0	1	2	3	4	5
4. Dificuldade para fazer tarefas domésticas?	0	1	2	3	4	5
5. Dificuldade para ir a lugares longe de casa?	0	1	2	3	4	5
6. Dificuldade para dormir à noite?	0	1	2	3	4	5
7. Dificuldades no relacionamento com amigos e familiares?	0	1	2	3	4	5
8. Dificuldades no trabalho?	0	1	2	3	4	5
9. Dificuldades para atividades de lazer, esportes ou hobbies?	0	1	2	3	4	5
10. Dificuldades nas atividades sexuais?	0	1	2	3	4	5
11. Impossibilidade de comer alimentos dos quais você gosta?	0	1	2	3	4	5
12. Presença de falta de ar?	0	1	2	3	4	5
13. Presença de fadiga, cansaço ou adinamia?	0	1	2	3	4	5
14. Necessidade de hospitalização?	0	1	2	3	4	5
15. Gastos com o tratamento?	0	1	2	3	4	5
16. Efeitos colaterais com as medicações?	0	1	2	3	4	5
17. Sensação de que tornou-se um peso para familiares e amigos?	0	1	2	3	4	5
18. Sensação de perda de controle sobre a sua vida?	0	1	2	3	4	5
19. Preocupação constante?	0	1	2	3	4	5
20. Dificuldade para concentrar-se ou lembrar-se das coisas?	0	1	2	3	4	5
21. Presença de depressão ?	0	1	2	3	4	5

Universidade de Minnesota, 1986.

## **8. REFERÊNCIAS**

---

1. Abelman WH, Lorell BH. The challenge of cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989 May;13(6):1219-39. PubMed PMID: 2649530.
2. Albanesi Filho F. [Cardiomyopathies]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1998 Aug;71(2):95-107. PubMed PMID: 9816680. Cardiomiopatas.
3. Abbate A, Arena R, Abouzaki N, Van Tassell BW, Canada J, Shah K, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: refocusing on diastole. *International journal of cardiology*. 2015 Jan 20;179:430-40. PubMed PMID: 25465302.
4. Sanchez Torres RJ, Calderon R. The cardiomyopathies, a review for the primary physician. *Puerto Rico health sciences journal*. 2004 Dec;23(4):285-92. PubMed PMID: 15776691.
5. Modesto K, Sengupta PP. Myocardial mechanics in cardiomyopathies. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014 Jul-Aug;57(1):111-24. PubMed PMID: 25081406.
6. Chelo D, Nguetack F, Mbassi Awa HD, Kingue S. Endomyocardial fibrosis in Sub Saharan Africa: The geographical origin, socioeconomic status, and dietary habits of cases reported in Yaounde, Cameroon. *Annals of pediatric cardiology*. 2015 Sep-Dec;8(3):202-9. PubMed PMID: 26556966. Pubmed Central PMCID: 4608197.
7. Salemi VM, Picard MH, Mady C. Assessment of diastolic function in endomyocardial fibrosis: value of flow propagation velocity. *Artificial organs*. 2004 Apr;28(4):343-6. PubMed PMID: 15084193.
8. Iglesias SD, Benvenuti LA, Calabrese F, Salemi VM, Silva AM, Carturan E, et al. Endomyocardial fibrosis: pathological and molecular findings of surgically resected ventricular endomyocardium. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2008 Sep;453(3):233-41. PubMed PMID: 18762973.
9. Maia CP, Gali LG, Schmidt A, de Almeida Filho OC, Santos MK, Saraiva LA, et al. A Challenging Differential Diagnosis: Distinguishing between Endomyocardial Fibrosis and Apical Hypertrophic Cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2016 May 4. PubMed PMID: 27144839.
10. Salemi VM, Rochitte CE, Shiozaki AA, Andrade JM, Parga JR, de Avila LF, et al. Late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of endomyocardial fibrosis patients. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2011 May;4(3):304-11. PubMed PMID: 21415124.

11. Mady C, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, Arteaga E. [Relation between left atrial dimension and exercise capacity in endomyocardial fibrosis]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2005 Mar;84(3):222-4. PubMed PMID: 15867995. Relacao do tamanho do atrio esquerdo com a capacidade de exercicio na endomiocardiofibrose.
12. Mady C. [Endomyocardial fibrosis]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1992 Dec;59(6):483-6. PubMed PMID: 1341874. Endomiocardiofibrose.
13. Artz G, Wynne J. Restrictive Cardiomyopathy. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2000 Oct;2(5):431-8. PubMed PMID: 11096547.
14. Poulsen SH. Clinical aspects of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography following acute myocardial infarction. *Danish medical bulletin*. 2001 Nov;48(4):199-210. PubMed PMID: 11767125.
15. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009 Feb;22(2):107-33. PubMed PMID: 19187853.
16. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2016 Apr;29(4):277-314. PubMed PMID: 27037982.
17. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009 Mar;10(2):165-93. PubMed PMID: 19270053.
18. Palmiero P, Zito A, Maiello M, Cameli M, Modesti PA, Muiesan ML, et al. Left ventricular diastolic function in hypertension: methodological considerations and clinical implications. *Journal of clinical medicine research*. 2015 Mar;7(3):137-44. PubMed PMID: 25584097. Pubmed Central PMCID: 4285058.
19. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU, Gillebert TC, Housmans PR. Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function of the heart. *Progress in cardiovascular diseases*. 1985 Sep-Oct;28(2):143-63. PubMed PMID: 2930867.

20. Salemi VM, Leite JJ, Picard MH, Oliveira LM, Reis SF, Pena JL, et al. Echocardiographic predictors of functional capacity in endomyocardial fibrosis patients. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009 May;10(3):400-5. PubMed PMID: 18952626.
21. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 1997 Jan 23;336(4):267-76. PubMed PMID: 8995091.
22. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, Werner JA, Holly AN. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *American heart journal*. 1979 Dec;98(6):742-51. PubMed PMID: 495426.
23. Korthuis RJ. *Skeletal Muscle Circulation. Integrated Systems Physiology: from Molecule to Function to Disease*. San Rafael (CA)2011.
24. Benchimol A, Ellis JG, Dimond EG. Hemodynamic consequences of atrial and ventricular pacing in patients with normal and abnormal hearts. Effect of exercise at a fixed atrial and ventricular rate. *The American journal of medicine*. 1965 Dec;39(6):911-22. PubMed PMID: 5322355.
25. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993 Dec;22(7):1972-82. PubMed PMID: 8245357.
26. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Jun 20;47(12):2357-63. PubMed PMID: 16781359.
27. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2012 Aug;14(8):803-69. PubMed PMID: 22828712.
28. Bittner V. Exercise testing in heart failure: maximal, submaximal, or both? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Jul 2;42(1):123-5. PubMed PMID: 12849671.

29. Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, Fasullo S, Paterna S, Licata P, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> Slope. *The open cardiovascular medicine journal*. 2010;4:127-34. PubMed PMID: 20657715. Pubmed Central PMCID: 2908890.
30. Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, Gilliland Y. Psychological factors and cardiac risk and impact of exercise training programs-a review of ochsner studies. *The Ochsner journal*. 2007 Winter;7(4):167-72. PubMed PMID: 21603539. Pubmed Central PMCID: 3096413.
31. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clinic proceedings*. 2009 Apr;84(4):373-83. PubMed PMID: 19339657. Pubmed Central PMCID: 2665984.
32. Lee DC, Sui X, Ortega FB, Kim YS, Church TS, Winett RA, et al. Comparisons of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness as predictors of all-cause mortality in men and women. *British journal of sports medicine*. 2011 May;45(6):504-10. PubMed PMID: 20418526.
33. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *Jama*. 2009 May 20;301(19):2024-35. PubMed PMID: 19454641.
34. Weber KT, Janicki JS, McElroy PA, Reddy HK. Concepts and applications of cardiopulmonary exercise testing. *Chest*. 1988 Apr;93(4):843-7. PubMed PMID: 3280261.
35. Ramos RP, Alencar MC, Treptow E, Arbex F, Ferreira EM, Neder JA. Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental cardiopulmonary exercise testing. *Pulmonary medicine*. 2013;2013:359021. PubMed PMID: 23766901. Pubmed Central PMCID: 3666297.
36. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *The American journal of cardiology*. 1985 Jan 11;55(2):22A-31A. PubMed PMID: 3966407.
37. McElroy PA, Janicki JS, Weber KT. Cardiopulmonary exercise testing in congestive heart failure. *The American journal of cardiology*. 1988 Jul 11;62(2):35A-40A. PubMed PMID: 3133938.

38. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Prova de Esforço. Princípios e Interpretações ed. a, editor. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda.; 2005. 554 p.
39. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *European heart journal*. 2003 Jul;24(14):1304-13. PubMed PMID: 12871687.
40. Munhoz EC, Hollanda R, Vargas JP, Silveira CW, Lemos AL, Hollanda RM, et al. Flattening of oxygen pulse during exercise may detect extensive myocardial ischemia. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007 Aug;39(8):1221-6. PubMed PMID: 17762353.
41. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *The American review of respiratory disease*. 1975 Aug;112(2):219-49. PubMed PMID: 239617.
42. Eschenbacher WL, Mannina A. An algorithm for the interpretation of cardiopulmonary exercise tests. *Chest*. 1990 Feb;97(2):263-7. PubMed PMID: 2298049.
43. Woo JS, Derleth C, Stratton JR, Levy WC. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Mar 7;47(5):1049-57. PubMed PMID: 16516092.
44. Whipp BJ, Ward SA, Wasserman K. Ventilatory responses to exercise and their control in man. *The American review of respiratory disease*. 1984 Feb;129(2 Pt 2):S17-20. PubMed PMID: 6421213.
45. Fink LI, Wilson JR, Ferraro N. Exercise ventilation and pulmonary artery wedge pressure in chronic stable congestive heart failure. *The American journal of cardiology*. 1986 Feb 1;57(4):249-53. PubMed PMID: 3946215.
46. Buller NP, Poole-Wilson PA. Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *British heart journal*. 1990 May;63(5):281-3. PubMed PMID: 2126185. Pubmed Central PMCID: 1024476.
47. Levy MN. Autonomic interactions in cardiac control. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1990;601:209-21. PubMed PMID: 2221687.

48. Barak OF, Ovcin ZB, Jakovljevic DG, Lozanov-Crvenkovic Z, Brodie DA, Grujic NG. Heart rate recovery after submaximal exercise in four different recovery protocols in male athletes and non-athletes. *Journal of sports science & medicine*. 2011;10(2):369-75. PubMed PMID: 24149885. Pubmed Central PMCID: 3761860.
49. Cherian G, Vijayaraghavan G, Krishnaswami S, Sukumar IP, John S, Jairaj PS, et al. Endomyocardial fibrosis: report on the hemodynamic data in 29 patients and review of the results of surgery. *American heart journal*. 1983 Apr;105(4):659-66. PubMed PMID: 6340450.
50. Sisakian H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World journal of cardiology*. 2014 Jun 26;6(6):478-94. PubMed PMID: 24976920. Pubmed Central PMCID: 4072838.
51. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Oct 15;62(16):e147-239. PubMed PMID: 23747642.
52. Mann N, Rosenzweig A. Can exercise teach us how to treat heart disease? *Circulation*. 2012 Nov 27;126(22):2625-35. PubMed PMID: 23184282. Pubmed Central PMCID: 4000019.
53. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999 Mar 9;99(9):1173-82. PubMed PMID: 10069785.
54. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American heart journal*. 2011 Oct;162(4):571-84 e2. PubMed PMID: 21982647.
55. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, Jr., et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *Jama*. 1996 Jul 17;276(3):205-10. PubMed PMID: 8667564.
56. D'Amore S, Mora S. Gender-specific prediction of cardiac disease: importance of risk factors and exercise variables. *Cardiology in review*. 2006 Nov-Dec;14(6):281-5. PubMed PMID: 17053374.

57. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Aug 4;44(3):671-719. PubMed PMID: 15358045.
58. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Jun 19;49(24):2329-36. PubMed PMID: 17572248.
59. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *Jama*. 2009 Apr 8;301(14):1439-50. PubMed PMID: 19351941. Pubmed Central PMCID: 2916661.
60. Lejczak A, Josiak K, Wegrzynowska-Teodorczyk K, Rudzinska E, Jankowska EA, Banasiak W, et al. Nordic Walking May Safely Increase the Intensity of Exercise Training in Healthy Subjects and in Patients with Chronic Heart Failure. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2016 Jul-Aug;25(1):145-9. PubMed PMID: 26935509.
61. Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. *Sports medicine*. 2004;34(5):329-48. PubMed PMID: 15107011.
62. Tabet JY, Meurin P, Driss AB, Weber H, Renaud N, Grosdemouge A, et al. Benefits of exercise training in chronic heart failure. *Archives of cardiovascular diseases*. 2009 Oct;102(10):721-30. PubMed PMID: 19913773.
63. Whellan DJ, O'Connor CM, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): design and rationale. *American heart journal*. 2007 Feb;153(2):201-11. PubMed PMID: 17239677.
64. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Sep 3;42(5):854-60. PubMed PMID: 12957432.

65. Groehs RV, Toschi-Dias E, Antunes-Correa LM, Trevizan PF, Rondon MU, Oliveira P, et al. Exercise training prevents the deterioration in the arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity in chronic heart failure patients. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2015 May 1;308(9):H1096-102. PubMed PMID: 25747752. Pubmed Central PMCID: 4551124.
66. Dos Santos MR, Sayegh AL, Bacurau AV, Arap MA, Brum PC, Pereira RM, et al. Effect of Exercise Training and Testosterone Replacement on Skeletal Muscle Wasting in Patients With Heart Failure With Testosterone Deficiency. *Mayo Clinic proceedings*. 2016 May;91(5):575-86. PubMed PMID: 27040087.
67. Mandic S, Tymchak W, Kim D, Daub B, Quinney HA, Taylor D, et al. Effects of aerobic or aerobic and resistance training on cardiorespiratory and skeletal muscle function in heart failure: a randomized controlled pilot trial. *Clinical rehabilitation*. 2009 Mar;23(3):207-16. PubMed PMID: 19218296.
68. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. European Heart Failure Training Group. *European heart journal*. 1998 Mar;19(3):466-75. PubMed PMID: 9568451.
69. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJ, et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*. 2011 Dec;58(6):1049-56. PubMed PMID: 22025377.
70. Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation*. 1993 Jul;88(1):116-26. PubMed PMID: 8319324.
71. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*. 1992 Jun;85(6):2119-31. PubMed PMID: 1591831.
72. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *Jama*. 2000 Jun 21;283(23):3095-101. PubMed PMID: 10865304.
73. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation*. 1988 Sep;78(3):506-15. PubMed PMID: 3409495.

74. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *The American journal of medicine*. 2004 May 15;116(10):693-706. PubMed PMID: 15121496.
75. [Guidelines of the Brazilian Cardiology Society to the diagnosis and treatment of heart failure]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1999 Feb;72 Suppl 1:1-30. PubMed PMID: 10488571. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnostico e tratamento da insuficiencia cardiaca.
76. Simao AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa FH, Saraiva JF, Oliveira GM, et al. [I Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013 Dec;101(6 Suppl 2):1-63. PubMed PMID: 24554026. I Diretriz Brasileira de Prevencao Cardiovascular.
77. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2009;93(1 Suppl 1):3-70. PubMed PMID: 20963312. III Diretriz Brasileira de Insuficiencia Cardiaca Cronica.
78. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003 Mar 4;107(8):1210-25. PubMed PMID: 12615804.
79. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European heart journal*. 2008 Oct;29(19):2388-442. PubMed PMID: 18799522.
80. Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure in elderly patients. *Heart disease*. 2003 Jul-Aug;5(4):279-94. PubMed PMID: 12877761.
81. Brindeiro Filho D, Cavalcanti C. [Value of Doppler echocardiography in the diagnosis and management of endomyocardial fibrosis]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1996 Oct;67(4):279-84. PubMed PMID: 9181729. O valor da ecoDopplercardiografia na identificacao diagnostica e no manuseio da endomiocardiofibrose.

82. Acquatella H, Schiller NB, Puigbo JJ, Gomez-Mancebo JR, Suarez C, Acquatella G. Value of two-dimensional echocardiography in endomyocardial disease with and without eosinophilia. A clinical and pathologic study. *Circulation*. 1983 Jun;67(6):1219-26. PubMed PMID: 6851016.
83. Berensztein CS, Pineiro D, Marcotegui M, Brunoldi R, Blanco MV, Lerman J. Usefulness of echocardiography and doppler echocardiography in endomyocardial fibrosis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2000 May;13(5):385-92. PubMed PMID: 10804436.
84. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1989 Sep-Oct;2(5):358-67. PubMed PMID: 2698218.
85. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American journal of cardiology*. 1986 Feb 15;57(6):450-8. PubMed PMID: 2936235.
86. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978 Dec;58(6):1072-83. PubMed PMID: 709763.
87. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA, Doppler Quantification Task Force of the N, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2002 Feb;15(2):167-84. PubMed PMID: 11836492.
88. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997 Nov 15;30(6):1527-33. PubMed PMID: 9362412.
89. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation*. 1987 Jan;75(1):175-83. PubMed PMID: 3791603.

90. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984 Oct;70(4):657-62. PubMed PMID: 6478568.
91. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003 May 15;167(10):1451; author reply PubMed PMID: 12738602.
92. Wait J. Cardiopulmonary stress testing. A review of noninvasive approaches. *Chest*. 1986 Oct;90(4):504-10. PubMed PMID: 3093152.
93. Snell PG, Mitchell JH. The role of maximal oxygen uptake in exercise performance. *Clinics in chest medicine*. 1984 Mar;5(1):51-62. PubMed PMID: 6723243.
94. Mitchell JH, Blomqvist G. Maximal oxygen uptake. *The New England journal of medicine*. 1971 May 6;284(18):1018-22. PubMed PMID: 5553467.
95. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982 Jun;65(6):1213-23. PubMed PMID: 6804111.
96. Skinner JS, McLellan TM. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Research quarterly for exercise and sport*. 1980 Mar;51(1):234-48. PubMed PMID: 7394286.
97. Spiro SG. Exercise testing in clinical medicine. *British journal of diseases of the chest*. 1977 Jul;71(3):145-72. PubMed PMID: 329851.
98. Pianosi P, Pelech A. Stroke volume during exercise in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996 Mar;153(3):1105-9. PubMed PMID: 8630552.
99. Koike A, Hiroe M, Adachi H, Yajima T, Itoh H, Takamoto T, et al. Cardiac output-O<sub>2</sub> uptake relation during incremental exercise in patients with previous myocardial infarction. *Circulation*. 1992 May;85(5):1713-9. PubMed PMID: 1572029.
100. Hansen JE, Casaburi R, Cooper DM, Wasserman K. Oxygen uptake as related to work rate increment during cycle ergometer exercise. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1988;57(2):140-5. PubMed PMID: 3349978.

101. Koike A, Weiler-Ravell D, McKenzie DK, Zanconato S, Wasserman K. Evidence that the metabolic acidosis threshold is the anaerobic threshold. *Journal of applied physiology*. 1990 Jun;68(6):2521-6. PubMed PMID: 2384430.
102. Yazbek Junior P, de Carvalho RT, Sabbag LM, Battistella LR. [Ergospirometry. Cardiopulmonary exercise test, methodology and interpretation]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1998 Nov;71(5):719-24. PubMed PMID: 10347958. Ergoespirometria. Teste de esforco cardiopulmonar, metodologia e interpretacao.
103. Myers J, Arena R, Cahalin LP, Labate V, Guazzi M. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *Current problems in cardiology*. 2015 Aug;40(8):322-72. PubMed PMID: 26096801.
104. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997 Jun;29(7):1585-90. PubMed PMID: 9180123.
105. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest*. 2003 Aug;124(2):720-7. PubMed PMID: 12907564.
106. American Thoracic S, American College of Chest P. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003 Jan 15;167(2):211-77. PubMed PMID: 12524257.
107. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *The American review of respiratory disease*. 1984 Feb;129(2 Pt 2):S49-55. PubMed PMID: 6421218.
108. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *The New England journal of medicine*. 1999 Oct 28;341(18):1351-7. PubMed PMID: 10536127.
109. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001 Dec;38(7):1980-7. PubMed PMID: 11738304.

110. Hai JJ, Siu CW, Ho HH, Li SW, Lee S, Tse HF. Relationship between changes in heart rate recovery after cardiac rehabilitation on cardiovascular mortality in patients with myocardial infarction. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010 Jul;7(7):929-36. PubMed PMID: 20346416.
111. Rector TS, Tschumperlin LK, Kubo SH, Bank AJ, Francis GS, McDonald KM, et al. Use of the Living With Heart Failure questionnaire to ascertain patients' perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death. *Journal of cardiac failure*. 1995 Jun;1(3):201-6. PubMed PMID: 9420652.
112. Carvalho VO, Guimaraes GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2009 Jul;93(1):39-44. PubMed PMID: 19838469.
113. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982;14(5):377-81. PubMed PMID: 7154893.
114. Borg E, Kaijser L. A comparison between three rating scales for perceived exertion and two different work tests. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2006 Feb;16(1):57-69. PubMed PMID: 16430682.
115. Antunes-Correa LM, Melo RC, Nobre TS, Ueno LM, Franco FG, Braga AM, et al. Impact of gender on benefits of exercise training on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in heart failure. *European journal of heart failure*. 2010 Jan;12(1):58-65. PubMed PMID: 20023046. Pubmed Central PMCID: 2796143.
116. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Berman N, Ginzton L, Purcaro A. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. *Circulation*. 1995 Jun 1;91(11):2775-84. PubMed PMID: 7758184.
117. Myers J, Wagner D, Schertler T, Beer M, Luchinger R, Klein M, et al. Effects of exercise training on left ventricular volumes and function in patients with nonischemic cardiomyopathy: application of magnetic resonance myocardial tagging. *American heart journal*. 2002 Oct;144(4):719-25. PubMed PMID: 12360170.
118. Kemps HM, Schep G, de Vries WR, Schmikli SL, Zonderland ML, Thijssen EJ, et al. Predicting effects of exercise training in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2008 Oct 15;102(8):1073-8. PubMed PMID: 18929712.

119. Sugishita Y, Iida K, Matsuda M, Ajisaka R, Ito I, Koshinaga J, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy, a guideline to prevention in daily life. *Acta cardiologica*. 1988;43(6):677-88. PubMed PMID: 3266414.
120. Cirino AL, Ho C. Hypertrophic Cardiomyopathy Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA)1993.
121. Fialho PH, Tura BR, Sousa AS, Oliveira CR, Soares CC, Oliveira JR, et al. Effects of an exercise program on the functional capacity of patients with chronic Chagas' heart disease, evaluated by cardiopulmonary testing. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2012 Mar-Apr;45(2):220-4. PubMed PMID: 22534996.
122. Amaral da Silva Souza MV, Santos Soares CC, Rega de Oliveira J, Rosa de Oliveira C, Hargreaves Fialho P, Cunha DM, et al. [Heart rate variability: analysis of time-domain indices in patients with chronic Chagas disease before and after an exercise program]. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2013 Mar;32(3):219-27. PubMed PMID: 23499156. Variabilidade da frequência cardíaca: análise dos índices no domínio do tempo em portadores de cardiopatia chagásica crônica, antes e após um programa de exercícios.
123. McConnell TR. A review to develop an effective exercise training for heart failure patients. *Europa medicophysica*. 2005 Mar;41(1):49-56. PubMed PMID: 16175770.
124. Howell J, Strong BM, Weisenberg J, Kakade A, Gao Q, Cuddihy P, et al. Maximum daily 6 minutes of activity: an index of functional capacity derived from actigraphy and its application to older adults with heart failure. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010 May;58(5):931-6. PubMed PMID: 20374397. Pubmed Central PMCID: 3779057.
125. Dekleva M, Dungen HD, Gelbrich G, Incrot S, Suzic Lazic J, Pavlovic Kleut M, et al. Beta blockers therapy is associated with improved left ventricular systolic function and sustained exercise capacity in elderly patients with heart failure. CIBIS-ELD sub-study. *Aging clinical and experimental research*. 2012 Dec;24(6):675-81. PubMed PMID: 23147689.
126. Pina IL, Bittner V, Clare RM, Swank A, Kao A, Safford R, et al. Effects of exercise training on outcomes in women with heart failure: analysis of HF-ACTION (Heart Failure-A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing) by sex. *JACC Heart failure*. 2014 Apr;2(2):180-6. PubMed PMID: 24720927.

127. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, ExTra MC. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj*. 2004 Jan 24;328(7433):189. PubMed PMID: 14729656. Pubmed Central PMCID: 318480.
128. Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, Kataoka T, Rogers FJ, Schairer JR, et al. Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1996 Jun 15;124(12):1051-7. PubMed PMID: 8633818.
129. Kavanagh T, Myers MG, Baigrie RS, Mertens DJ, Sawyer P, Shephard RJ. Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure: effects of 12 months' aerobic training. *Heart*. 1996 Jul;76(1):42-9. PubMed PMID: 8774326. Pubmed Central PMCID: 484423.
130. Kiilavuori K, Naveri H, Salmi T, Harkonen M. The effect of physical training on skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2000 Mar;2(1):53-63. PubMed PMID: 10742704.
131. Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. Exercise training increases arterial compliance in patients with congestive heart failure. *Clinical science*. 2002 Jan;102(1):1-7. PubMed PMID: 11749654.
132. Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL, Bhella PS, Shibata S, Palmer D, et al. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *American heart journal*. 2012 Dec;164(6):869-77. PubMed PMID: 23194487. Pubmed Central PMCID: 3727249.
133. Dunlay SM, Witt BJ, Allison TG, Hayes SN, Weston SA, Koepsell E, et al. Barriers to participation in cardiac rehabilitation. *American heart journal*. 2009 Nov;158(5):852-9. PubMed PMID: 19853708. Pubmed Central PMCID: 2778257.
134. Pasquali SK, Alexander KP, Peterson ED. Cardiac rehabilitation in the elderly. *American heart journal*. 2001 Nov;142(5):748-55. PubMed PMID: 11685158.
135. Bittner V, Sanderson B, Breland J, Green D. Referral patterns to a University-based cardiac rehabilitation program. *The American journal of cardiology*. 1999 Jan 15;83(2):252-5, A5. PubMed PMID: 10073829.
136. Larsen AI, Lindal S, Aukrust P, Toft I, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. *International journal of cardiology*. 2002 Apr;83(1):25-32. PubMed PMID: 11959380.

137. Owen A, Croucher L. Effect of an exercise programme for elderly patients with heart failure. *European journal of heart failure*. 2000 Mar;2(1):65-70. PubMed PMID: 10742705.
138. Cider A, Tygesson H, Hedberg M, Seligman L, Wennerblom B, Sunnerhagen KS. Peripheral muscle training in patients with clinical signs of heart failure. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1997 Jun;29(2):121-7. PubMed PMID: 9198262.
139. Delagardelle C, Feiereisen P, Krecke R, Essamri B, Beissel J. Objective effects of a 6 months' endurance and strength training program in outpatients with congestive heart failure. *Medicine and science in sports and exercise*. 1999 Aug;31(8):1102-7. PubMed PMID: 10449010.
140. Gordon A, Tyni-Lenne R, Persson H, Kaijser L, Hultman E, Sylven C. Markedly improved skeletal muscle function with local muscle training in patients with chronic heart failure. *Clinical cardiology*. 1996 Jul;19(7):568-74. PubMed PMID: 8818438.
141. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1996 Jan 15;93(2):210-4. PubMed PMID: 8548890.
142. Minotti JR, Johnson EC, Hudson TL, Zuroske G, Murata G, Fukushima E, et al. Skeletal muscle response to exercise training in congestive heart failure. *The Journal of clinical investigation*. 1990 Sep;86(3):751-8. PubMed PMID: 2394829. Pubmed Central PMCID: 296789.
143. Tyni-Lenne R, Gordon A, Europe E, Jansson E, Sylven C. Exercise-based rehabilitation improves skeletal muscle capacity, exercise tolerance, and quality of life in both women and men with chronic heart failure. *Journal of cardiac failure*. 1998 Mar;4(1):9-17. PubMed PMID: 9573499.
144. Trounce I, Byrne E, Marzuki S. Decline in skeletal muscle mitochondrial respiratory chain function: possible factor in ageing. *Lancet*. 1989 Mar 25;1(8639):637-9. PubMed PMID: 2564459.
145. Bacurau AV, Cunha TF, Souza RW, Voltarelli VA, Gabriel-Costa D, Brum PC. Aerobic Exercise and Pharmacological Therapies for Skeletal Myopathy in Heart Failure: Similarities and Differences. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016:4374671. PubMed PMID: 26904163. Pubmed Central PMCID: 4745416.

146. Adams V, Doring C, Schuler G. Impact of physical exercise on alterations in the skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2008;13:302-11. PubMed PMID: 17981548.
147. Coggan AR, Spina RJ, King DS, Rogers MA, Brown M, Nemeth PM, et al. Histochemical and enzymatic comparison of the gastrocnemius muscle of young and elderly men and women. *Journal of gerontology*. 1992 May;47(3):B71-6. PubMed PMID: 1573181.
148. Coggan AR, Spina RJ, King DS, Rogers MA, Brown M, Nemeth PM, et al. Skeletal muscle adaptations to endurance training in 60- to 70-yr-old men and women. *Journal of applied physiology*. 1992 May;72(5):1780-6. PubMed PMID: 1601786.
149. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Tavazzi L, Group E-CS. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation*. 2003 Aug 5;108(5):554-9. PubMed PMID: 12860904.
150. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995 May;25(6):1239-49. PubMed PMID: 7722116.
151. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction. *American heart journal*. 1996 Jul;132(1 Pt 1):61-70. PubMed PMID: 8701877.
152. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, Cianci G, Purcaro A. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1998 Feb 17;97(6):553-61. PubMed PMID: 9494025.
153. Baggish AL, Yared K, Wang F, Weiner RB, Hutter AM, Jr., Picard MH, et al. The impact of endurance exercise training on left ventricular systolic mechanics. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2008 Sep;295(3):H1109-H116. PubMed PMID: 18621855.
154. Ehsani AA, Ogawa T, Miller TR, Spina RJ, Jilka SM. Exercise training improves left ventricular systolic function in older men. *Circulation*. 1991 Jan;83(1):96-103. PubMed PMID: 1984902.

155. Becker M, Kramann R, Dohmen G, Luckhoff A, Autschbach R, Kelm M, et al. Impact of left ventricular loading conditions on myocardial deformation parameters: analysis of early and late changes of myocardial deformation parameters after aortic valve replacement. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007 Jun;20(6):681-9. PubMed PMID: 17543737.
156. Braith RW, Welsch MA, Feigenbaum MS, Kluess HA, Pepine CJ. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999 Oct;34(4):1170-5. PubMed PMID: 10520808.
157. Passino C, Severino S, Poletti R, Piepoli MF, Mammì C, Clerico A, et al. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 May 2;47(9):1835-9. PubMed PMID: 16682309.
158. Jikuhara T, Sumimoto T, Tarumi N, Yuasa F, Hattori T, Sugiura T, et al. Left atrial function as a reliable predictor of exercise capacity in patients with recent myocardial infarction. *Chest*. 1997 Apr;111(4):922-8. PubMed PMID: 9106570.
159. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of, Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016 Apr;17(4):412. PubMed PMID: 26983884.