



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Tainá Fabri Carneiro Valadão**

**EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO  
COMBINADO SOBRE A FUNÇÃO CARDÍACA,  
CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA DE  
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

**Orientadora: Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan**

**Botucatu  
2020**

*Tainá Fabri Carneiro Valadão*

**EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO  
COMBINADO SOBRE A FUNÇÃO CARDÍACA,  
CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA DE  
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,  
Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora  
em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. *Silméia Garcia Zanati Bazan*

Botucatu  
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Valadão, Tainá Fabri Carneiro.

Efeitos de um programa de exercício físico combinado sobre a função cardíaca, capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca / Tainá Fabri Carneiro Valadão. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Silméia Garcia Zanati Bazan

Capes: 40101100

1. Insuficiência cardíaca. 2. Ecocardiograma. 3. Remodelação cardíaca. 4. Exercícios físicos. 5. Pacientes.

Palavras-chave: Ecocardiograma; Exercício físico; Função ventricular; Insuficiência cardíaca; Remodelação cardíaca.

**DEDICATÓRIA**

Dedico esta tese à minha mãe MIRIAN, por sempre estar ao meu lado, minha maior incentivadora em todas as minhas realizações, pelo apoio e incentivo constantes.

# **AGRADECIMENTOS**

À DEUS, por todas as bênçãos alcançadas em minha vida e por ter me guiado para que chegasse até aqui.

À minha orientadora Profa. Dra. SILMÉIA GARCIA ZANATI BAZAN, meus agradecimentos por toda sua dedicação, competência e orientação na condução deste trabalho, por todos os seus ensinamentos.

Ao Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN e ao Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI, pelas enriquecedoras contribuições no exame de qualificação do doutorado.

À EQUIPE DO SERVIÇO DE CARDIOLOGIA do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, pelos serviços prestados e pelo cuidado com os pacientes.

Ao Prof. HÉLIO RUBENS DE CARVALHO NUNES, pela ajuda na realização da análise estatística.

Ao MÁRIO AUGUSTO DALLAQUA, pelo cuidado com a editoração da tese de doutorado.

À bibliotecária ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE da Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação do Campus de Botucatu - UNESP, pela elaboração da ficha catalográfica.

Aos FUNCIONÁRIOS DA SECÃO TÉCNICA DE PÓS-GRADUAÇÃO e do DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA pela prestatividade com que sempre me atenderam.

Aos PACIENTES que, ao concordarem em participar, viabilizaram este trabalho, minha gratidão pela confiança e paciência.

À TODOS que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento deste trabalho, os meus agradecimentos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP processo 2016/04959-9) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, pelo apoio financeiro.

# SUMÁRIO

Lista de tabelas .....	iii
Lista de figuras .....	v
Lista de abreviaturas .....	vii
Resumo .....	1
Abstract .....	4
1. Introdução .....	7
2. Hipótese .....	12
3. Objetivos .....	14
4. Métodos .....	16
5. Resultados .....	25
6. Discussão .....	40
7. Conclusão .....	48
8. Referências .....	50

# LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Diferenças mínimas significativas estimadas .....	17
<b>Tabela 2.</b>	Características basais clínicas e demográficas dos Grupos Controle e Intervenção .....	27
<b>Tabela 3.</b>	Classificação do nível de atividade física nos Grupos Controle e Intervenção nos momentos pré e pós-intervenção.....	28
<b>Tabela 4.</b>	Terapia medicamentosa otimizada nos Grupos Controle e Intervenção .....	28
<b>Tabela 5.</b>	Comparação da composição corporal entre os momentos pré e pós nos Grupos Controle e Intervenção.....	29
<b>Tabela 6.</b>	Comparação da variação da composição corporal entre os Grupos Controle e Intervenção.....	29
<b>Tabela 7.</b>	Comparação das dimensões do questionário de QV SF36 entre os momentos pré e pós nos Grupos Controle e Intervenção.....	30
<b>Tabela 8.</b>	Comparação das variações das dimensões do questionário de QV SF36 entre os Grupos Controle e Intervenção.....	31
<b>Tabela 9.</b>	Comparação das variáveis de capacidade funcional entre os momentos pré e pós nos Grupos Controle e Intervenção.....	32
<b>Tabela 10.</b>	Comparação das variações das variáveis de capacidade funcional entre os Grupos Controle e Intervenção.....	32
<b>Tabela 11.</b>	Comparação da força de preensão manual entre os momentos pré e pós nos Grupos Controle e Intervenção.....	33
<b>Tabela 12.</b>	Comparação da variação da força de preensão manual entre os Grupos Controle e Intervenção.....	33
<b>Tabela 13.</b>	Comparação das variáveis ecocardiográficas entre os momentos pré e pós nos Grupos Controle e Intervenção.....	35
<b>Tabela 14.</b>	Comparação das variações das variáveis ecocardiográficas entre os Grupos Controle e Intervenção.....	36

# **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Fluxograma de inclusão de pacientes.....	26
<b>Figura 2.</b> Associação entre a distância percorrida e a força de prensão manual.....	33
<b>Figura 3.</b> Associação entre a distância percorrida e o volume do átrio esquerdo indexado.....	37
<b>Figura 4.</b> Associação entre a distância percorrida e a razão entre as ondas E e e' médio.....	38
<b>Figura 5.</b> Associação entre a distância percorrida e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	39
<b>Figura 6.</b> Associação entre a distância percorrida e a velocidade de excursão sistólica do anel mitral ao Doppler tissular.....	39

# **LISTA DE ABREVIATURAS**

**A:** pico de velocidade de fluxo transvalvar mitral na fase de contração atrial

**a' médio:** velocidade de excursão diastólica do anel mitral ao Doppler tissular na fase de contração atrial (média das porções medial e lateral)

**AE:** átrio esquerdo

**BIA:** bioimpedância elétrica

**BRA:** bloqueador do receptor de angiotensina II

**CEP:** Comitê de Ética em Pesquisa

**CF:** capacidade funcional

**DATASUS:** Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

**DC:** débito cardíaco

**%deltaD:** fração de encurtamento do ventrículo esquerdo

**DDVE:** diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

**DSVE:** diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

**E:** pico de velocidade de fluxo transvalvar mitral na fase de enchimento ventricular rápido

**e' médio:** velocidade de excursão diastólica do anel mitral ao Doppler tissular na fase de enchimento rápido (média das porções medial e lateral)

**E/A:** razão entre as ondas E e A

**E/e' médio:** razão entre as ondas E e e' médio

**EF:** exercício físico

**EFC:** exercício físico combinado

**ERP:** espessura relativa da parede ventricular

**ESC:** Sociedade Europeia de Cardiologia

**FC:** frequência cardíaca

**FEs:** fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método Simpson

**FEVE:** fração de ejeção do ventrículo esquerdo

**GC:** grupo controle

**GI:** grupo intervenção

**IC:** insuficiência cardíaca

**ICFEI:** insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária

**ICFEP:** insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

**ICFER:** insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

**IECA:** inibidor da enzima conversora de angiotensina

**IMC:** índice de massa corporal

**IPAQ:** *International Physical Activity Questionnaire*

**MET:** equivalente metabólico

**MME:** massa muscular esquelética

**MVE:** massa do ventrículo esquerdo

**IMVE:** índice de MVE

**NYHA:** New York Heart Association

**PAD:** pressão arterial diastólica

**PAS:** pressão arterial sistólica

**PP:** parede posterior

**QV:** qualidade de vida

**RCQ:** relação cintura-quadril

**RCV:** reabilitação cardiovascular

**S médio:** velocidade de excursão sistólica do anel mitral ao Doppler tissular (média das porções medial e lateral)

**SF-36:** *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*

**SIV:** septo interventricular

**TCLE:** termo de consentimento livre e esclarecido

**TDE:** tempo de desaceleração da onda E

**TRIV:** tempo de relaxamento isovolumétrico

**VAE:** volume do átrio esquerdo

**VAEi:** volume do átrio esquerdo indexado

**VE:** ventrículo esquerdo

**VO<sub>2</sub> de pico:** consumo de oxigênio de pico

**RESUMO**

## **Efeitos de um programa de exercício físico combinado sobre a função cardíaca, capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca**

**Fundamento:** O arsenal terapêutico da insuficiência cardíaca (IC) consiste em diversas classes de medicamentos, utilização de marcapasso e cardiodesfibriladores implantáveis e reeducação alimentar. E são cada vez mais reconhecidos os benefícios do exercício físico (EF) na sobrevivência, na qualidade de vida (QV), na capacidade funcional (CF), na inflamação, na função autonômica, no remodelamento cardíaco reverso e na função endotelial. A hipótese é a de que um programa de EF combinado (EFC), ou seja, EF aeróbico complementado por EF de força é capaz de promover melhora na função cardíaca global, e que esses efeitos estão associados ao aumento da CF e da QV desses pacientes. **Objetivos:** Verificar o efeito de um programa de EFC sobre as variáveis ecocardiográficas morfológicas e funcionais cardíacas; Avaliar a CF e a QV dos pacientes; Analisar a associação ou correlação entre as variáveis clínicas. **Métodos:** Ensaio clínico longitudinal, randomizado e controlado, composto por pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER). Foram incluídos 82 voluntários divididos em dois grupos: Grupo Controle (GC n=41): receberam apenas recomendação médica de atividades físicas de rotina; Grupo Intervenção (GI n=41): submetidos a um programa de EFC e supervisionado, composto por exercício aeróbico do tipo caminhada contínua, acrescidos de EF de força, três vezes por semana durante 16 semanas. Ambos os grupos foram submetidos inicialmente e após 16 semanas de protocolo, aos seguintes procedimentos: teste de caminhada Cooper 12 minutos, questionários IPAQ e de QV (SF36), teste de prensão manual e ecocardiograma transtorácico. **Resultados:** Foram analisadas as participações no estudo de 82 voluntários (GC=41 e GI=41), pareados por idade e sexo. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre as variáveis clínicas, terapia otimizada e de composição corporal entre os participantes. Houve melhora estatisticamente significativa da QV no GI no momento pós em relação ao momento pré-treino em sete das oito dimensões reveladas pelo questionário de QV-SF36. Houve melhora significativa no GI em relação ao GC em cinco das oito dimensões do questionário de QV-SF36. Em relação

à CF houve melhora significativa da distância percorrida e do  $VO_2$  de pico nos dois grupos no momento pós em relação ao momento pré-treino. Na comparação entre os grupos, o GI mostrou melhora significativa em relação ao GC das variáveis de CF: distância percorrida ( $p < 0,001$ );  $VO_2$  de pico ( $p < 0,001$ ) e Escore de Borg ( $p = 0,002$ ). Em relação à força de preensão manual houve melhora significativa da força de preensão tanto na mão direita ( $p < 0,001$ ) como na mão esquerda ( $p = 0,003$ ) no GI no momento pós em relação ao momento pré-treino e melhora significativa da força de preensão da mão direita no GI em relação ao GC ( $p < 0,001$ ). Sobre as variáveis ecocardiográficas, houve melhora significativa no GI no momento pós em relação ao momento pré-treino nas variáveis morfológicas: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE,  $p < 0,001$ ), diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE,  $p < 0,001$ ), espessura relativa da parede (ERP,  $p = 0,039$ ), índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE,  $p = 0,01$ ) e diâmetro do átrio esquerdo (AE,  $p < 0,001$ ); de função sistólica do VE: fração de encurtamento do VE (% $\Delta D$ ,  $p < 0,001$ ), fração de ejeção do VE (FEs,  $p < 0,001$ ), velocidade de excursão sistólica do anel mitral ao Doppler tissular ( $S_{médio}$ ,  $p < 0,001$ ) e débito cardíaco (DC,  $p < 0,001$ ) e de função diastólica do VE: volume do átrio esquerdo indexado (VAEi,  $p < 0,001$ ) e razão entre as ondas E de velocidade de fluxo transvalvar mitral na fase de enchimento ventricular rápido e  $e'$  de velocidade de excursão diastólica do anel mitral ao Doppler tissular na fase de enchimento rápido (E/ $e'$  médio,  $p = 0,002$ ). E quando comparado ao GC, o GI mostrou melhora significativa das variáveis ecocardiográficas morfológicas: DDVE ( $p < 0,001$ ), DSVE ( $p < 0,001$ ), ERP ( $p = 0,025$ ) e AE ( $p < 0,001$ ); de função sistólica do VE: % $\Delta D$  ( $p < 0,001$ ), FEs ( $p < 0,001$ ),  $S_{médio}$  ( $p < 0,001$ ) e DC ( $p < 0,001$ ) e de função diastólica do VE: VAEi ( $p < 0,001$ ) e E/ $e'$ médio ( $p < 0,001$ ) ao final do protocolo. **Conclusões:** O presente estudo apresenta resultados, que corroboram a literatura atual e achados de relevância clínica, como a melhora das alterações morfofuncionais cardíacas. Dessa forma, o estudo evidencia a importância do programa de EFC supervisionado na reabilitação dos indivíduos em seguimento por IC.

**Registro Ensaio Clínico:** ReBEC - RBR-6djqxz

**Palavras-chave:** insuficiência cardíaca, ecocardiograma, função ventricular, exercício físico, remodelação cardíaca.

**ABSTRACT**

## **Effects of a combined physical exercise program on cardiac function, functional capacity and quality of life of heart failure patients**

**Background:** The therapeutic arsenal of heart failure (HF) consists of several classes of drugs, use of pacemakers and implantable cardioresynchronizers, and nutritional education. And the benefits of physical exercise (PE) on survival, quality of life (QoL), functional capacity (FC), inflammation, autonomic function, reverse cardiac remodeling and endothelial function are increasingly recognized. The hypothesis is that a combined PE (CPE) program, ie, aerobic PE supplemented by strength PE, is capable of improving overall heart function and that these effects are associated with increased FC and QoL of these patients. **Objectives:** To verify the effect of a CPE program on cardiac morphological and functional echocardiographic variables; Evaluate the FC and QoL of the patients; Analyze the association or correlation between clinical variables. **Methods:** Longitudinal randomized controlled trial composed of patients with HF with reduced ejection fraction (HFrEF). Eighty-two volunteers were divided into two groups: Control Group (CG n = 41): received only medical recommendations for routine physical activities; Intervention Group (IG n = 41): undergoing a supervised CPE program, consisting of continuous walking type aerobic exercise, plus strength PE three times a week for 16-weeks. Both groups were initially submitted and after 16 weeks of protocol to the following procedures: 12-minute Cooper walk test, IPAQ and QoL questionnaires (SF36), handgrip test and transthoracic echocardiogram. **Results:** Participations in the study of 82 volunteers (CG = 41 and IG = 41), matched for age and gender, were analyzed. No statistical differences were found between clinical variables, optimized therapy and body composition among participants. There was a statistically significant improvement in QoL in the IG at the post-training moment compared to the pre-training moment in seven of the eight dimensions revealed by the QoL-SF36 questionnaire. There was a significant improvement in IG compared to CG in five of the eight dimensions of the QoL-SF36 questionnaire. Regarding FC, there was a significant improvement in the distance covered and peak  $\text{VO}_2$  in two groups in the post-relationship moment at the pre-training moment. In the comparison between the groups, the IG showed significant improvement in relation to the CG of the FC

variables: distance traveled ( $p < 0.001$ ); peak  $VO_2$  ( $p < 0.001$ ) and Borg score ( $p = 0.002$ ). Regarding the handgrip strength, there was a significant increase in the grip strength in the right hand ( $p < 0.001$ ) as in the left hand ( $p = 0.003$ ) in the post-relationship IG at the pre-training moment and a significant improvement in the grip strength in the right hand in the IG compared to the CG ( $p < 0.001$ ). Regarding the echocardiographic variables, there was a significant improvement in IG at the post-training moment compared to the pre-training moment in the morphological variables: left ventricular diastolic diameter (LVDD,  $p < 0.001$ ), left ventricular systolic diameter (LVSD,  $p < 0.001$ ), relative wall thickness (RWT,  $p = 0.039$ ), left ventricular mass index (LVMI,  $p = 0.01$ ) and left atrial diameter (LA,  $p < 0.001$ ); of LV systolic function: LV shortening fraction (%  $\Delta D$ ,  $p < 0.001$ ), LV ejection fraction (EFs,  $p < 0.001$ ), mitral annulus systolic excursion velocity at tissue Doppler (Smean,  $p < 0.001$ ) and cardiac output (CO,  $p < 0.001$ ) and LV diastolic function: indexed left atrial volume (ILAV,  $p < 0.001$ ) and ratio of mitral transvalvular flow velocity E waves in the rapid ventricular filling phase and  $e'$  of diastolic excursion velocity of the mitral annulus to tissue Doppler in the rapid filling phase ( $E/e'$ mean,  $p = 0.002$ ). And when compared to CG, the IG showed significant improvement in morphological echocardiographic variables: LVDD ( $p < 0.001$ ), LVSD ( $p < 0.001$ ), RWT ( $p = 0.025$ ) and LA ( $p < 0.001$ ); LV systolic function: %  $\Delta D$  ( $p < 0.001$ ), EFs ( $p < 0.001$ ), Smean ( $p < 0.001$ ) and CO ( $p < 0.001$ ) and LV diastolic function: ILAV ( $p < 0.001$ ) and  $E/e'$ mean ( $p < 0.001$ ) at the end of the protocol. **Conclusions:** This study presents results that corroborate the current literature and findings of clinical relevance, such as improvements in cardiac morphofunctional changes. Thus, the study highlights the importance of the supervised CPE program in the rehabilitation of individuals undergoing HF.

**Trial registration:** ReBEC - RBR-6djxqz

**Keywords:** heart failure, echocardiogram, ventricular function, physical exercise, cardiac remodeling.

# 1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração, sendo um importante problema de saúde pública. Ela é responsável por aumentar as taxas de hospitalizações e mortalidade mundialmente, sobretudo, entre a população idosa. Trata-se de uma doença crônica e progressiva, caracterizada pela incapacidade do coração de bombear sangue suficiente para atender às demandas metabólicas teciduais do organismo<sup>1</sup>.

Sabe-se que a IC possui, como causas e fatores de risco, a aterosclerose, o infarto agudo do miocárdio, a hipertensão arterial, valvopatias, obesidade, arritmias, cardiomiopatias, diabetes mellitus, anemia, tabagismo e neoplasia<sup>1</sup>. Múltiplos fatores de riscos são apresentados simultaneamente e estes precedem o surgimento da IC, o que torna difícil selecionar sua etiologia e definir ações específicas de planejamento de saúde para seu tratamento<sup>2,3</sup>.

De acordo com os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), há no Brasil, cerca de dois milhões de pacientes com IC, sendo diagnosticados 240 mil casos por ano. Alerta-se que a IC é a causa mais frequente de internação por doença cardiovascular, sendo mais encontrada na faixa etária acima de 60 anos, onde mais de dois terços (69,8%) das hospitalizações foram realizadas e há maior taxa de mortalidade intra-hospitalar entre idosos<sup>4</sup>.

## **1.1 A função cardíaca na IC**

A IC é definida como estado fisiopatológico no qual o coração se torna incapaz de garantir o débito cardíaco adequado às demandas teciduais, ou o faz mediante as elevadas pressões de enchimento das câmaras cardíacas<sup>5</sup>.

No sentido de tentar manter a perfusão tecidual normal, pacientes acometidos com IC, apresentam mecanismos adaptativos que em longo prazo levam à deteriorização miocárdica, como a elevada estimulação do sistema nervoso simpático e alterações neuro-humorais e inflamatórias.

A IC pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), apresentando pacientes com FEVE normal ( $\geq 50\%$ ), denominada IC com FEVE preservada (ICFEP); pacientes com FEVE intermediária

(entre 40 a 49%), denominada IC com FEVE intermediária (ICFEI) e pacientes com FEVE reduzida (<40%), denominada IC com FEVE reduzida (ICFER)<sup>6</sup>.

A IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) é a forma clínica mais frequentemente diagnosticada da doença, caracterizada pela redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE<40%)<sup>7</sup>.

As principais causas de ICFER são doenças que promovem a perda de miócitos por necrose ou apoptose e sua consequente substituição por tecido fibroso reparativo<sup>8</sup>. Um exemplo clássico são os pacientes com infarto do miocárdio extenso e falência cardíaca. A ICFER cursa concomitantemente com aumento da pressão de enchimento do VE, coexistindo disfunção sistólica e disfunção diastólica do VE.

Em contraste à ICFER, a ICFEP é causada por uma disfunção ventricular, evidenciada pela rigidez passiva do miocárdio, alteração na geometria ventricular, a força de contenção do pericárdio e a interação entre os ventrículos<sup>8-10</sup>.

## **1.2 Exercício físico e insuficiência cardíaca**

Até os anos 1960-1970, recomendava-se repouso de três semanas aos pacientes que se recuperavam de algum evento cardíaco, baseando-se no pressuposto de que o repouso facilitaria o processo de recuperação do miocárdio. Entretanto, observou-se que o repouso prolongado no leito resultava em alguns efeitos deletérios e a atividade física promovia vantagens.

*Efeitos deletérios do repouso prolongado no leito:*

- Redução da capacidade funcional (CF)
- Redução da volemia
- Redução do rendimento cardíaco
- Alteração dos reflexos cardíacos
- Predisposição ao tromboembolismo pulmonar
- Redução da massa muscular
- Aumento da depressão e ansiedade

As vantagens do exercício físico (EF) para pacientes com IC consistem em programas de reabilitação cardiovascular (RCV). Ele é baseado em uma abordagem individualizada dos pacientes, realizada por uma equipe capaz de prescrever EF aeróbico e de força, que orienta sobre hábitos alimentares saudáveis e estimula a prática de atividades físicas diárias<sup>11,12</sup>.

Apesar da RCV ser considerada segura e com bons indicadores de custo-efetividade, o encaminhamento por parte dos cardiologistas ainda é baixo<sup>12</sup>. A inserção de pacientes aos programas de EF pode otimizar o tratamento farmacológico, melhorando assim a qualidade de vida (QV) e reduzir a intolerância ao esforço físico.

Os benefícios dos programas de EF do tipo aeróbico são muito consistentes para essa população de acordo com a literatura vigente<sup>13-15</sup>. Esses programas que possuem carga de trabalho entre 12 a 16 semanas numa frequência semanal entre três a cinco vezes e intensidade inicial a 55% do VO<sub>2</sub> de pico promovem aumento da CF, da QV destes pacientes com melhora no aporte de oxigênio, influenciando diretamente no prognóstico da doença. É possível citar também que EF aeróbicos acarretam a leve diminuição da hipotrofia muscular esquelética e a melhora da resposta endotelial periférica e no retorno venoso em pacientes com IC<sup>15,16</sup>.

Exercícios de força de intensidade baixa a moderada, também são considerados seguros e recomendados pelas diretrizes de reabilitação cardíaca e pela diretriz brasileira de IC crônica<sup>17,3</sup>, além de amplamente estudado pela literatura atual<sup>18-21</sup>.

Pacientes com IC têm um estado clínico ruim e a CF prejudicada devido a limitações cardíacas e má adaptação periférica da musculatura esquelética. É demonstrado<sup>19</sup> que a atrofia muscular é uma característica da IC e o principal princípio dos programas de EF de força nesses pacientes é treinar a musculatura esquelética de maneira eficaz, sem produzir grande estresse cardiovascular. Por esse motivo, novos programas de treinamento e novos métodos são aplicados. O treinamento de força nessa população é realizado a uma intensidade geralmente entre 50 a 60% de uma repetição máxima utilizando pesos livres pequenos (0,5, 1

ou 3 kg), elásticos ou máquinas específicas para o grupamento muscular desejado realizando series únicas com 8 a 10 repetições por grupamento muscular.

Com base em evidências científicas recentes<sup>22-24</sup>, a aplicação de programas específicos de exercícios resistidos é segura e induz adaptações histoquímicas, metabólicas e funcionais significativas nos músculos esqueléticos, contribuindo para o tratamento da fraqueza muscular e miopatia específica que ocorrem na maioria dos pacientes com IC. Após período de treinamento de força é observado o aumento da tolerância ao exercício, alterações na composição muscular, aumento na massa muscular, na resistência muscular e na geração de força.

De acordo com novas evidências científicas<sup>23-25</sup>, o exercício de força apropriado deve ser prescrito em combinação ao exercício aeróbico, como um método de treinamento seguro e eficaz, no intuito de combater as alterações periféricas, melhorar a força muscular, a QV e a CF de pacientes com IC estável. Estes efeitos são necessários para atividades de vida diária e de lazer.

## **2. HIPÓTESE**

De acordo com os dados da literatura e pela relevância clínica da questão, a hipótese a ser testada no presente projeto é a de que um programa de exercício físico combinado (EFC), ou seja, EF aeróbico complementado por EF de força é capaz de promover melhora na função cardíaca global, e que esses efeitos estão associados ao aumento da CF e da QV desses pacientes.

## **3. OBJETIVOS**

**Principal:**

- Verificar o efeito de um programa de exercício físico combinado sobre as variáveis ecocardiográficas morfológicas e funcionais cardíacas;

**Secundários:**

- Avaliar a capacidade funcional, a qualidade de vida, a força muscular e a composição corporal dos pacientes antes e após o período de intervenção;
- Analisar se a CF está associada às variáveis ecocardiográficas funcionais cardíacas.

## **4. MÉTODOS**

## 4.1 Amostra

Foi realizado um ensaio clínico longitudinal, randomizado e controlado, composto por pacientes com IC e fração de ejeção reduzida e intermediária (<50%), sendo que os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram encaminhados consecutivamente dos ambulatórios de cardiologia geral. Visto isso, os participantes foram randomizados e, com o auxílio de um programa estatístico, alocados em cada grupo na proporção 1:1.

As pressuposições para o cálculo do tamanho amostral foram: amostra aleatória simples, razão de alocação 1:1, distribuição probabilística dos desfechos aproximadamente normal, erros tipos I e II igual a 0,05 e 0,2 respectivamente, presença de potenciais confundidores e resumos descritivos obtidos em estudos (tabela 1). Com base nessas suposições, estimou-se tamanho amostral mínimo de 90 pacientes divididos em dois grupos constituídos por 45 pacientes (como descrito a seguir).

**Tabela 1.** Diferenças mínimas significativas estimadas

Desfecho	Resumo Descritivo	DMS	Referência
Fração de Ejeção (%)	60 ± 15	8	Lang <i>et al.</i> ,2015 <sup>26</sup>
Onda S (cm/s)	8,1±1,5	1	Lang <i>et al.</i> ,2015 <sup>26</sup>
Massa VE (g/m <sup>2,7</sup> )	70±18	10	Lang <i>et al.</i> ,2015 <sup>26</sup>
Volume do Átrio Esquerdo (ml)	25±6	4	Lang <i>et al.</i> ,2015 <sup>26</sup>
Relação E/A	1,2±0,3	0,2	Lang <i>et al.</i> ,2015 <sup>26</sup>
E'	12±4	3	Lang <i>et al.</i> ,2015 <sup>26</sup>

DMS = Diferença mínima significativa

Alguns desvios-padrão foram determinados fixando coeficiente de variação de 25%

A amostra foi composta por 82 voluntários alocados em dois grupos:

- 1. Grupo Controle (GC):** composto por 41 voluntários, que receberam recomendação médica de atividades físicas de rotina, que de acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC 2016)<sup>6</sup> consiste no aconselhamento do paciente à realização de atividade física aeróbica moderada, do tipo caminhada, ressaltando os cuidados que o mesmo deve ter devido às limitações físicas e

funcionais geradas pela IC. Dessa forma, não foram orientados a realizar o protocolo de EFC proposto pela presente pesquisa.

- 2. Grupo Intervenção (GI):** os voluntários (n=41) do GI realizaram por um período de 16 semanas e frequência de três vezes por semana, um programa de EFC supervisionado, composto por exercício aeróbico do tipo caminhada contínua, acrescidos de EF de força.

Critérios de inclusão:

- Pacientes com IC de fração de ejeção reduzida, de diversas etiologias, com terapia medicamentosa otimizada, idade superior a 18 anos, de ambos os sexos.

Critérios de exclusão:

- IC grau III e IV, estágio D;
- Miocardiopatia hipertrófica;
- Doenças de depósito;
- Estenose mitral e aórtica;
- Descompensação da IC nos últimos três meses;
- Ritmo cardíaco de fibrilação atrial persistente ou permanente e/ou em ritmo de marcapasso artificial;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica;
- Limitações biomecânicas que os impediam de participar do programa de EFC proposto.

## **4.2 Procedimentos**

Os voluntários, tanto do GC como do GI, foram submetidos inicialmente e após 16 semanas de pesquisa, aos seguintes procedimentos, conforme estão descritos abaixo.

**Avaliação clínica:** idade, sexo, raça, fatores de risco cardiovasculares, medicações em uso, nível de atividade física (questionário IPAC) foram registrados nas fichas dos pacientes, além de exame físico.

**Avaliação física:** foram coletadas medidas antropométricas, de composição corporal pelo método da bioimpedância elétrica (BIA), teste de força muscular através de um dinamômetro de mão e teste de aptidão cardiorrespiratória pelo teste de Cooper 12 minutos, conforme estão descritos a seguir:

- **Avaliação da composição corporal por BIA**

A avaliação da composição corporal com o analisador Inbody 720 (Biospace, Seul, Korea) foi realizada utilizando-se de um sistema de oito eletrodos tetrapolares que foram conectados para avaliação da impedância do braço direito, braço esquerdo, tronco, perna direita e perna esquerda dos participantes em seis diferentes frequências (1, 5, 50, 250, 500 e 1000 kHz) para cada segmento do corpo. Os participantes foram instruídos a ficar em pé na plataforma da balança do analisador e segurar as alças do analisador, fornecendo contato com um total de oito eletrodos (dois para cada pé e mão). Após um minuto sobre a plataforma, os resultados do exame foram impressos e o participante orientado a descer da plataforma<sup>27</sup>.

- **Avaliação da força de preensão manual**

A força muscular foi avaliada pelo teste de força de preensão manual, com a utilização do dinamômetro hidráulico Saehan (Saehan Corporation, South Korea), que mede a quantidade de força produzida por uma contração isométrica aplicada sobre as alças, e a preensão palmar foi registrada em quilograma-força (Kgf). Os participantes ficaram sentados confortavelmente em uma cadeira sem braços, com os pés apoiados no chão e quadril e joelho posicionados a aproximadamente 90 graus de flexão. O ombro do membro testado permaneceu aduzido e em rotação neutra, cotovelo em flexão de 90

graus, antebraço na posição neutra e punho entre 0 e 30 graus de extensão e entre 0 a 15 graus de adução. A mão do membro não testado repousou sobre a coxa do mesmo lado. Durante o teste, o voluntário foi orientado a pressionar o aparelho até o alcance de sua força máxima. Foram realizadas três medidas da contração máxima da força de preensão manual com intervalo de descanso de 30 segundos entre cada aferição com a mão direita e depois três medidas foram realizadas com a mão esquerda. O valor da geração de força palmar foi obtido através da média dos valores em cada lado<sup>28</sup>.

#### ● **Avaliação da capacidade funcional pelo teste de Cooper**

Foi realizado em teste de aptidão cardiorrespiratória utilizando o teste de Cooper 12 minutos para avaliação da capacidade funcional. A frequência cardíaca dos pacientes foi monitorada por um cardiofrequencímetro da marca Polar, modelo FT-2 durante todo o teste, porém foram registrados os valores basal e final para uso posterior. O teste consiste em caminhar ou correr, no ritmo máximo, durante 12 minutos em pista demarcada com 100 metros de comprimento. A distância percorrida durante 12 minutos foi registrada e utilizada na fórmula para o cálculo do VO<sub>2</sub> de pico em mlO<sub>2</sub>/Kg/min<sup>29</sup>.

$$VO_2 \text{ pico} = (\text{Distância percorrida em metros} - 504,9) / 44,73$$

E foi solicitado ao participante, nos momentos inicial e final do teste, o relato sobre sua percepção subjetiva de esforço utilizando-se da escala de Borg<sup>30</sup>.

**Avaliação do nível de atividade física:** utilizando-se do questionário *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*<sup>31</sup> foi possível analisar e classificar o nível de atividade física dos voluntários nos dois grupos tanto no momento basal como ao final do estudo. A classificação do nível de atividade física revelada pelo questionário consiste em:

- **SEDENTÁRIO:** aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.
- **IRREGULARMENTE ATIVO:** aquele que realiza atividade física, porém insuficiente para ser classificado como ativo, pois não cumpre as

recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa). Este grupo foi dividido em dois sub-grupos de acordo com o cumprimento ou não de alguns dos critérios de recomendação:

- IRREGULARMENTE ATIVO B: aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à frequência nem quanto à duração.
- IRREGULARMENTE ATIVO A: aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à frequência ou quanto à duração da atividade:

a) Frequência: 5 dias /semana ou b) Duração: 150 min / semana.

- ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de: a) VIGOROSA:  $\geq 3$  dias/sem e  $\geq 20$  minutos por sessão; ou b) MODERADA ou CAMINHADA:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão; ou c) Qualquer atividade somada:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 150$  minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).
- MUITO ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de: a) VIGOROSA:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão b) VIGOROSA:  $\geq 3$  dias/sem e  $\geq 20$  minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão.

**Avaliação da qualidade de vida:** foi realizada por um único avaliador pelo questionário *Medical Outcomes Study 36 - Item Short- Form Health Survey (SF-36)*<sup>32</sup>. Consiste em um questionário multidimensional, retrospectivo há quatro semanas, formado por 36 itens, englobados em oito escalas ou dimensões, que são: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental.

**Avaliação Doppler-ecocardiográfica:** os exames Doppler-ecocardiográficos foram realizados por um único examinador, utilizando-se o equipamento Vivid S6 da GE®, dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens. Durante o procedimento, os pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior

esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi continuamente monitorada. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>26</sup>.

#### Variáveis morfométricas

- Diâmetro máximo do átrio esquerdo (cm): AE;
- Volume do átrio esquerdo (VAE, mL), obtido pelo método de Simpson, em dois planos longitudinais, quatro e duas câmaras;
- Índice de volume do átrio esquerdo (VAEi, mL/m<sup>2</sup>): correspondente ao VAE normalizado para a superfície corporal;
- Diâmetros diastólico e sistólico do VE (mm): DDVE e DSVE, respectivamente;
- Espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (mm): SIV e PP, respectivamente;
- Espessura relativa da parede ventricular (ERP) =  $(2 \times PP) / DDVE$ ;
- Massa do VE (MVE, g) =  $0,8 \times \{1,04 \times [(SIV + PP + DDVE)^3 - DDVE^3]\} + 0,6$ ;
- Índice de MVE (IMVE, g/m<sup>2,7</sup>) =  $MVE / \text{altura}^{2,7}$ .

#### Variáveis de função sistólica

- Fração de ejeção do VE (FE), obtida por meio do ecocardiograma modo M, aplicando-se a fórmula:  $(DDVE^3 - DSVE^3) / DDVE^3$  e por meio do método de Simpson biplano (FE<sub>sp</sub>);
- Porcentagem de variação do diâmetro ventricular (% $\Delta D$ ) =  $(DDVE - DSVE) / DDVE \times 100$ ;
- Velocidade máxima de excursão sistólica do anel mitral: onda S, obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em suas porções medial e lateral.

#### Variáveis de função diastólica

- Volume do átrio esquerdo (VAE, mL), normalizado para a superfície corporal (VAEi, mL/m<sup>2</sup>);

- Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s): obtida pelo registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral;
- Velocidade máxima de enchimento tardio, durante a contração atrial (pico da onda A, cm/s): obtida pelo mesmo registro;
- Razão E/A;
- Tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV, ms), correspondente ao período entre o final da ejeção ventricular e o início do fluxo diastólico transvalvar mitral;
- Tempo de desaceleração da onda E (TDE, ms), correspondente ao tempo entre o pico de velocidade inicial do fluxo transvalvar mitral e sua extrapolação para a linha de base;
- Velocidades máximas de excursão do anel mitral, na fase de enchimento ventricular rápido (E' médio, cm/s) e durante a contração atrial (A' médio, cm/s), obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em suas porções medial e lateral;
- Razão E/E' médio.

**Programa de Exercícios Físicos Combinados:** Os voluntários do GI executaram por um período de 16 semanas e frequência de três vezes por semana, um programa de EF combinado, composto por exercício aeróbico do tipo caminhada contínua, numa intensidade inicial de 50-65% do  $VO_2$  de pico (com evolução de até 80% do  $VO_2$  de pico, de acordo com o desempenho individual) e volume de 30 minutos, complementado por exercícios de musculação de baixa intensidade (inicialmente a 50% da CVM) realizados através de séries múltiplas (três séries) com repetições entre 12 a 15 dos seguintes exercícios: extensão e flexão de joelhos, flexão plantar, extensão e flexão de braços e cotovelos e flexão de tronco. Os voluntários foram orientados a respeitar uma pausa de 40 segundos

entre as séries de exercícios. A evolução da intensidade dos exercícios de força foi realizada observando os seguintes sinais do participante: fluidez respiratória, velocidade do movimento e pelo relato sobre a percepção do esforço. Cada sessão foi composta ainda de exercícios de flexibilidade global realizados nos principais grupamentos musculares, sempre ao final e por exercícios preparatórios ao início das sessões. Em caso de piora da dispneia, presença de sintomas de dor torácica ou sinais sugestivos de isquemia, o esforço físico foi interrompido imediatamente e o voluntário avaliado por cardiologista responsável, conforme já acontece em programas de reabilitação cardíaca.

### **4.3 Aspectos éticos**

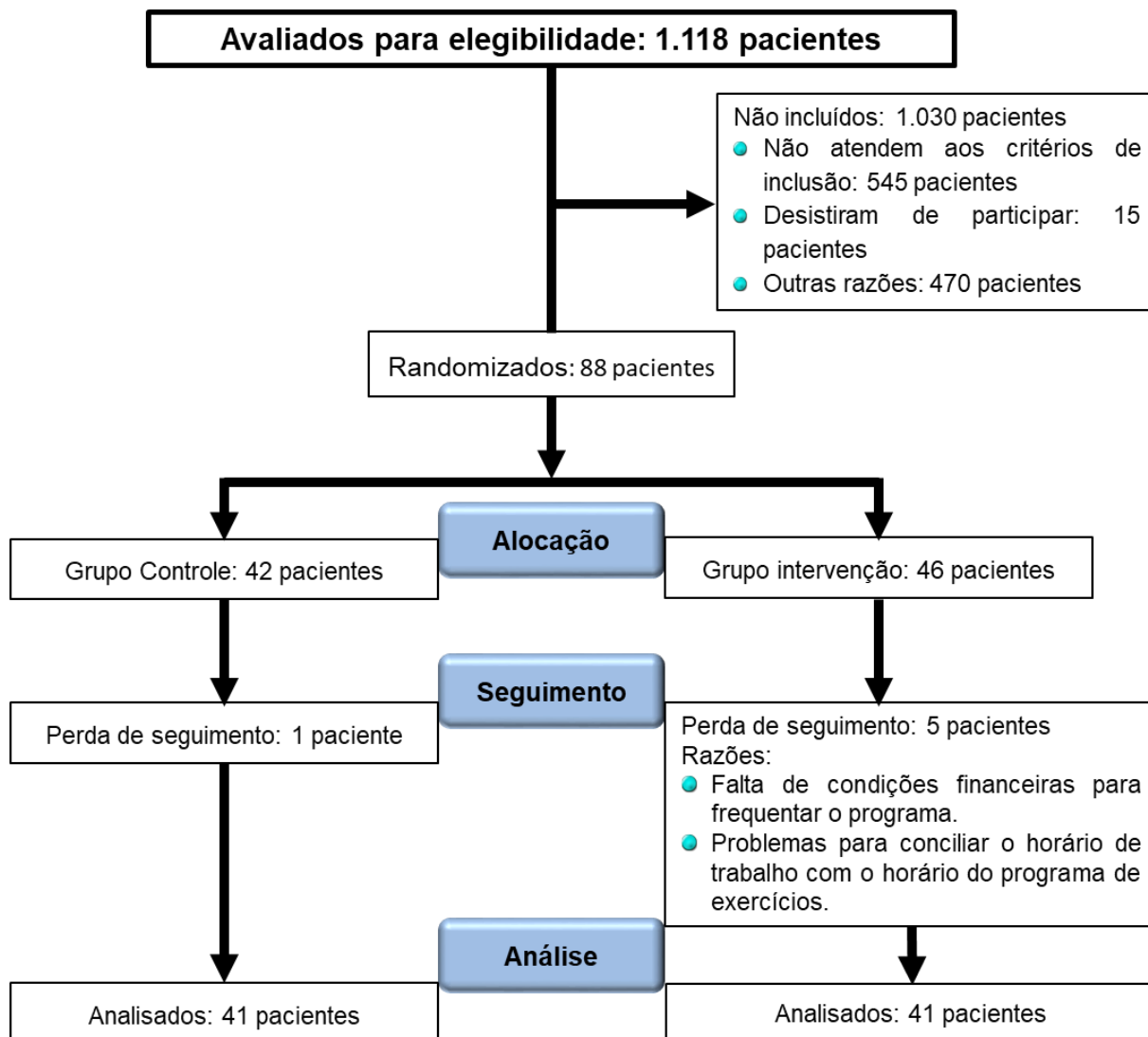
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (CAAE: 51093215.1.0000.5411) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC - RBR-6djkqz). Todos os pacientes incluídos no estudo foram informados sobre os procedimentos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) previamente à sua participação.

### **4.4 Análise estatística**

As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos. As comparações entre grupos foram efetuadas por meio do teste t de Student. As comparações entre os dois momentos, pré e pós intervenção, foram efetuadas por meio do teste t pareado, após verificação da normalidade por meio do teste Shapiro-Wilk. As associações entre variáveis clínicas e ecocardiográficas com a distância percorrida foram analisadas por meio do coeficiente de correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ . A análise dos dados ocorreu por meio do software SPSS v21.0

## **5. RESULTADOS**

Para descrever de forma completa e transparente cada etapa deste ensaio clínico, foi utilizado o protocolo do *CONSORT Statement*<sup>33</sup>. E utilizando seu fluxograma, exibimos a seguir as etapas do presente estudo e suas dificuldades (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma de inclusão de pacientes

Foram finalizadas e analisadas as participações no estudo de 82 voluntários (GC = 41 e GI = 41). Não houve diferenças estatisticamente significantes em relação às características basais clínicas e demográficas entre os grupos. Em relação à classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) para insuficiência cardíaca, houve maior número de pacientes com classe funcional I no GC (66%,  $p=0,02$ ) e maior número de pacientes em classe funcional II no GI (56%,  $p=0,045$ ) no momento basal, conforme mostra a tabela 2.

**Tabela 2.** Características basais clínicas e demográficas dos Grupos Controle e Intervenção

Variável	Média ± DP ou %		*p
	Grupo Controle (n=41)	Grupo Intervenção (n=41)	
Idade (anos)	63,8±9,1	65±10,2	0,67
Raça (% negra)	36,6%	24,4%	0,23
Sexo (% masculino)	73,2%	70,7%	0,80
Classe funcional IC NYHA (%)			
I	66%	44%	*0,02
II	34%	56%	*0,045
PAS (mmHg)	124±15,4	122,6±14,2	0,51
PAD (mmHg)	71±10,3	71±9,8	0,97
FC média (BPM)	69±7,7	68,5±7,3	0,76
FES (%)	42,2±8,8	44,5±7,9	0,20

Valores expressos em média e DP (desvio padrão) ou em porcentagem: IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; FES: fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson.

A classificação dos indivíduos em classe funcional da NYHA no momento pós, não foi observada diferença significativa no GC. Já no GI, os indivíduos classificados em classe funcional II no momento pré, obtiveram melhora significativa ao serem reclassificados em classe funcional I ( $p=0,038$ ) no momento pós-participação do programa de EFC.

Em relação às etiologias da IC, houve predomínio da miocardiopatia isquêmica nos dois grupos.

Sobre o nível de atividade física, a tabela 3 mostra que não houve diferença significativa entre os momentos pré e pós no grupo controle ( $p= 0,37$ ). E no momento pós-treino no grupo intervenção, todos os voluntários tornaram-se ativos.

**Tabela 3.** Classificação do nível de atividade física nos Grupos Controle e Intervenção nos momentos pré e pós-intervenção

	Classificação do nível de atividade física: n e (%)	
	Grupo Controle (n=41) Pré / Pós	Grupo Intervenção (n=41) Pré / Pós
Sedentário	17 (41,5%) / 15 (36,6%)	22 (53,6%) / 0 (0%)
Irregularmente ativo B	17 (41,5%) / 16 (39%)	10 (24,4%) / 0 (0%)
Irregularmente ativo A	7 (17%) / 8 (19,5%)	9 (22%) / 0 (0%)
Ativo	0 (0%) / 2 (4,9%)	0 (0%) / 41 (100%)
Muito ativo	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)

Valores expressos em número (n) e porcentagem.

A tabela 4 mostra a terapia medicamentosa otimizada para o tratamento da IC. Os pacientes não apresentaram diferenças significantes quanto ao uso dos medicamentos para o tratamento da IC.

**Tabela 4.** Terapia medicamentosa otimizada nos Grupos Controle e Intervenção

	Classe de medicamentos (%)		*p
	Grupo Controle (n=41)	Grupo Intervenção (n=41)	
Beta-bloqueador	97,6%	87,8%	0,09
IECA	61%	58,5%	0,88
BRA	29,3%	39%	0,35
Diurético	58,5%	51,2%	0,50
Espironolactona	24,4%	17,1%	0,41
Digital	17,1%	14,6%	0,76
Nitrato	17,1%	14,6%	0,76
Antiagregante	92,7%	95,1%	0,64
Estatina	97,6%	100%	0,31
HP oral	34,1%	36,6%	0,81
Insulina	19,5%	12,2%	0,36

Valores expressos em porcentagem. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; HP oral: Hipoglicemiante oral. Valores significativos \*p<0,05.

A tabela 5 mostra as comparações das variáveis de composição corporal entre os momentos pré e pós nos grupos controle e intervenção. Foi observada diferença significativa na relação cintura-quadril dos participantes do GI ao final da intervenção ( $p=0,017$ ). Nas demais variáveis, não foram encontradas diferenças significantes entre os momentos pré e pós nos dois grupos.

**Tabela 5.** Comparação da composição corporal entre os momentos pré e pós nos Grupos Controle e Intervenção

Variável	Média ± DP		*p
	Grupo Controle (n=41) Pré / Pós	Grupo Intervenção (n=41) Pré / Pós	
Peso (kg)	68±13 / 73±10	78±12 / 81±11	0,45 / 0,52
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,1±4,6 / 27,3±4,9	26,5±4,4 / 26,4±4,5	0,23 / 0,56
RCQ	1±0,1 / 0,9±0,1	0,94±0,07 / 0,91±0,1	0,69 / *0,017
MME (kg)	29,1±5,7 / 28,9±5,6	29,1±7,3 / 29,9±6,3	0,63 / 0,06
Gordura (kg)	21±9,4 / 21,6±10,7	19,8±8,2 / 18,9±8,6	0,36 / 0,22

Valores expressos em média e DP (desvio padrão) nos momentos pré e pós nos dois grupos. IMC: índice de massa corporal; RCQ: relação cintura-quadril; MME: massa muscular esquelética. Valores significativos \* $p<0,05$ .

Na tabela 6 são apresentadas as comparações das variáveis de composição corporal entre os grupos controle e intervenção. Não foram observadas diferenças significantes entre os grupos.

**Tabela 6.** Comparação da variação da composição corporal entre os Grupos Controle e Intervenção

Variável	Média DIF ± DP		*p
	Grupo Controle (n=41)	Grupo Intervenção (n=41)	
Peso (kg)	5 ± 0,10	3 ± 0,07	0,84
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,19 ± 1	-0,08 ± 0,89	0,15
RCQ	0 ± 0,08	-0,03 ± 0,07	0,55
MME (kg)	-0,21 ± 2,8	0,81 ± 2,72	0,08
Gordura (kg)	0,59 ± 4,11	-0,85 ± 4,31	0,13

Valores expressos em média e DP (desvio padrão) das DIF (diferenças) entre os momentos pós e pré treino nos dois grupos. IMC: índice de massa corporal; RCQ: relação cintura-quadril; MME: massa muscular esquelética. Valores significativos \* $p<0,05$ .

A tabela 7 mostra as comparações das dimensões do questionário de QV SF-36 entre os momentos pré e pós-treino nos grupos controles e intervenção. Houve melhora significativa no GI no momento pós em relação ao momento pré-treino em sete das oito dimensões reveladas pelo questionário de QV-SF36. Somente a dimensão aspectos emocionais não mostrou melhora significativa em relação ao início do estudo ( $p=0,21$ ). Em relação ao grupo controle foi observada diferença significativa no momento pós em relação ao momento pré-treino nas seguintes dimensões: limitação física ( $p=0,038$ ); dor ( $p=0,006$ ); estado geral de saúde ( $p<0,001$ ) e aspectos emocionais ( $p<0,001$ ).

**Tabela 7.** Comparação das dimensões do questionário de QV SF36 entre os momentos pré e pós nos Grupos Controle e Intervenção

Dimensão	Média ± DP		*p
	Grupo Controle (n=41) Pré / Pós	Grupo Intervenção (n=41) Pré / Pós	
Capacidade funcional	62,7±15,3 / 64,1±16,3	65±12,1 / 80±12,5	0,54/*<0,001
Limitação física	72,9±28,1 / 61±27,5	68,3±15,8 / 80±11,7	*0,038/*<0,001
Dor	62,7±24 / 76,6±24,9	68,7±18,7 / 75,9±15	*0,006/*0,01
Estado Geral de saúde	52,4±19,7 / 66,6±17,8	69,2±13,5 / 75,5±10,5	*<0,001/*<0,001
Vitalidade	65,2±15,2 / 68,4±24,8	70,4±12,1 / 76,4±12,1	0,50/*<0,001
Aspectos sociais	73,3±22,7 / 67±20,6	69±12,1 / 78,6±12,4	0,091/*<0,001
Aspectos emocionais	75,9±22,7 / 64,3±16,5	72,3±16,4 / 75,1±14,6	*<0,001/0,21
Saúde mental	65,9±21,1 / 66,3±28,4	69,4±13,7 / 74,4±11,1	0,93/*0,017

Valores expressos em média e DP (desvio padrão) nos momentos pré e pós nos dois grupos. Valores significativos \* $p<0,05$ .

Na tabela 8 são apresentadas as comparações das dimensões do questionário de QV SF-36 entre os grupos controles e intervenção. Houve melhora significativa no GI em relação ao GC nas seguintes dimensões do questionário de QV: capacidade funcional ( $p<0,001$ ) limitação física ( $p<0,001$ ); estado geral de saúde ( $p=0,015$ ); aspectos sociais ( $p<0,001$ ) e aspectos emocionais ( $p<0,001$ ).

**Tabela 8.** Comparação das variações das dimensões do questionário de QV SF36 entre os Grupos Controle e Intervenção

Dimensão	Média DIF ± DP		*p
	Grupo Controle (n=41)	Grupo Intervenção (n=41)	
Capacidade funcional	1,39 ± 14,7	15,05 ± 8,1	*<0,001
Limitação física	-11,93 ± 35,5	11,73 ± 15,3	*<0,001
Dor	13,93 ± 30,8	7,27 ± 17,1	0,23
Estado Geral de saúde	14,24 ± 18,9	6,29 ± 8	*0,015
Vitalidade	3,15 ± 30,1	5,95 ± 9,5	0,57
Aspectos sociais	-6,32 ± 23,3	9,61 ± 9,9	*<0,001
Aspectos emocionais	-11,66 ± 19,3	2,78 ± 14	*<0,001
Saúde mental	0,44 ± 36,5	4,98 ± 12,8	0,45

Valores expressos em média e DP (desvio padrão) das DIF (diferenças) entre os momentos pós e pré-treino nos dois grupos. Valores significativos \*p<0,05.

As tabelas 9 e 10 mostram as comparações das variáveis de capacidade funcional entre os momentos pré e pós e entre os grupos, respectivamente. Na tabela 9 foi observada melhora significativa na distância percorrida no teste e no VO<sub>2</sub> de pico nos dois grupos no momento pós em relação ao momento pré-estudo. No entanto, não foi observada melhora significativa na percepção subjetiva do esforço (Escore de Borg) no GC no momento pós; e foi observada melhora no GI após 16 semanas de treinamento físico (p<0,001). A tabela 10 mostrou melhora significativa no GI em relação ao GC de todas as variáveis de capacidade funcional: distância percorrida (p<0,001); VO<sub>2</sub> de pico em mlO<sub>2</sub>/kg/min (p<0,001); VO<sub>2</sub> de pico em MET (p<0,001); e Escore de Borg (p=0,002).

**Tabela 9.** Comparação das variáveis de capacidade funcional entre os momentos pré e pós nos Grupos Controle e Intervenção

Variável	Média ± DP		*p
	Grupo Controle (n=41) Pré / Pós	Grupo Intervenção (n=41) Pré / Pós	
Distância percorrida (m) <sup>£</sup>	854±191/887±200	852±248/1084±268	*0,006/*<0,001
VO <sub>2</sub> de pico em mlO <sub>2</sub> /kg/min	7,8±4,2 / 8,5±4,4	7,7±5,5 / 12,9±6	*0,006/*<0,001
VO <sub>2</sub> de pico em MET	2,2±1,2 / 2,4±1,3	2,2±1,6 / 3,7±1,7	*0,007/*<0,001
Escore de Borg	6,9±1 / 7±1	7±0,9 / 6,5±0,6	0,361 / *<0,001

Valores expressos em média e DP (desvio padrão) nos momentos pré e pós nos dois grupos. <sup>£</sup>Distância percorrida no teste de Cooper 12 minutos; MET: equivalente metabólico. Valores significativos \*p<0,05.

**Tabela 10.** Comparação das variações das variáveis de capacidade funcional entre os Grupos Controle e Intervenção

Variável	Média DIF ± DP		*p
	Grupo Controle (n=41)	Grupo Intervenção (n=41)	
Distância percorrida (m) <sup>£</sup>	33,6 ± 73,96	232,07 ± 155,84	*<0,001
VO <sub>2</sub> de pico em mlO <sub>2</sub> /kg/min	0,75 ± 1,64	5,15 ± 3,47	*<0,001
VO <sub>2</sub> de pico em MET	0,21 ± 0,47	1,48 ± 0,99	*<0,001
Escore de Borg	0,15 ± 1	-0,49 ± 0,75	*0,002

Valores expressos em média e DP (desvio padrão) das DIF (diferenças) entre os momentos pós e pré-treino nos dois grupos. <sup>£</sup>Distancia percorrida no teste de Cooper 12 minutos; MET: equivalente metabólico. Valores significativos \*p<0,05.

Nas tabelas 11 e 12 estão as comparações da força de preensão manual entre os momentos pré e pós e entre os grupos, respectivamente. Na tabela 11 foi observada melhora significativa da força de preensão manual tanto na mão direita (p<0,001) como na mão esquerda (p=0,003) no GI no momento pós em relação ao momento pré-treino. Na tabela 12 foi observada melhora significativa da força de preensão na mão direita no GI em relação ao GC (p<0,001). Não foi observada diferença significativa da força de preensão na mão esquerda entre os grupos controle e intervenção. Na figura 2 está representada graficamente a associação entre a distância percorrida em metros (m) e a força de preensão manual em Kgf (quilograma-força) de toda a amostra estudada. Houve associação positiva e significativa entre as variáveis (r=0,387; p<0,001).

**Tabela 11.** Comparação da força de prensão manual entre os momentos pré e pós nos Grupos Controle e Intervenção

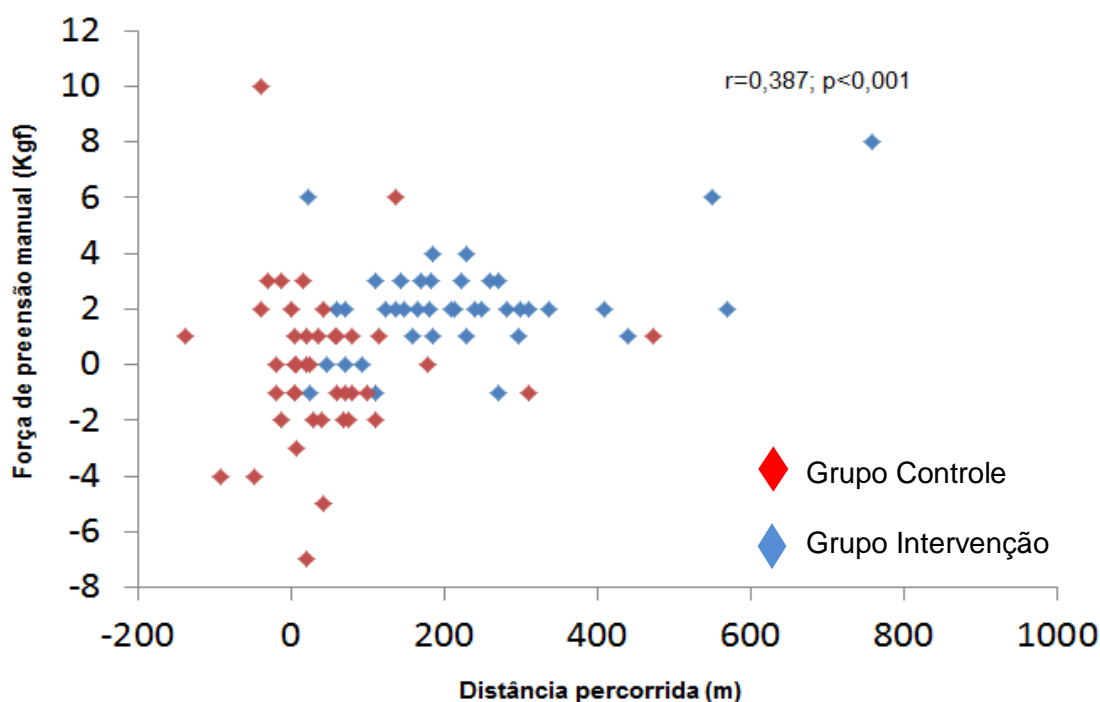
Variável	Média ± DP		*p
	Grupo Controle (n=41) Pré / Pós	Grupo Intervenção (n=41) Pré / Pós	
Força mão direita (Kgf)	25,6±8,6 / 25,5±8,4	26,6±10,9 / 28,7±11,5	0,82 / *<0,001
Força mão esquerda (Kgf)	24±8,6 / 23,9±8,8	24,5±10,4 / 25,5±10,5	0,79 / *0,003

Valores expressos em média e DP (desvio padrão). Kgf: quilograma-força; Valores significativos \*p<0,05.

**Tabela 12.** Comparação da variação da força de prensão manual entre os Grupos Controle e Intervenção

Variável	Média DIF ± DP		*p
	Grupo Controle (n=41)	Grupo Intervenção (n=41)	
Força mão direita (Kgf)	-0,10 ± 2,9	2,1 ± 1,8	*<0,001
Força mão esquerda (Kgf)	-0,17 ± 4,1	0,98 ± 1,9	0,11

Valores expressos em média e DP (desvio padrão) das DIF (diferenças) entre os momentos pós e pré-treino nos dois grupos. Kgf: quilograma-força; Valores significativos \*p<0,05.



**Figura 2.** Associação entre a distância percorrida e a força de prensão manual. Valores significativos \*p<0,05.

As tabelas 13 e 14 mostram as comparações das variáveis ecocardiográficas entre os momentos pré e pós e entre os grupos, respectivamente. Na tabela 13 houve melhora significativa no GI no momento pós em relação ao momento pré-treino nas seguintes variáveis morfológicas: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE,  $p < 0,001$ ), diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE,  $p < 0,001$ ), espessura relativa da parede ventricular (ERP,  $p = 0,039$ ), massa do ventrículo esquerdo (MVE,  $p = 0,014$ ), índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE,  $p = 0,01$ ) e diâmetro do átrio esquerdo (AE,  $p < 0,001$ ); de função sistólica do VE: fração de encurtamento do VE (% $\Delta$ D,  $p < 0,001$ ), fração de ejeção do VE (FEs,  $p < 0,001$ ), excursão sistólica do anel mitral ao Doppler tissular ( $S_{\text{médio}}$ ,  $p < 0,001$ ) e débito cardíaco (DC,  $p < 0,001$ ) e de função diastólica do VE: volume do átrio esquerdo indexado (VAEi,  $p < 0,001$ ), e razão entre as ondas E de velocidade de fluxo transvalvar mitral na fase de enchimento ventricular rápido e  $e'$  de velocidade de excursão diastólica do anel mitral ao Doppler tissular na fase de enchimento rápido ( $E/e'$  médio,  $p = 0,002$ ). A tabela 14 mostrou melhora significativa no GI em relação ao GC das seguintes variáveis morfológicas: DDVE ( $p < 0,001$ ), DSVE ( $p < 0,001$ ), ERP ( $p = 0,025$ ) e AE ( $p < 0,001$ ); de função sistólica do VE: % $\Delta$ D ( $p < 0,001$ ), FEs ( $p < 0,001$ ),  $S_{\text{médio}}$  ( $p = 0,001$ ) e DC ( $p < 0,001$ ) e de função diastólica do VE: VAEi ( $p < 0,001$ ),  $E/e'$  médio ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 13.** Comparação das variáveis ecocardiográficas entre os momentos pré e pós nos Grupos Controle e Intervenção

	Média ± DP		*p
	Grupo Controle (n=41) Pré / Pós	Grupo Intervenção (n=41) Pré / Pós	
<b><u>Variáveis morfológicas</u></b>			
DDVE (mm)	56,1±7,7 / 56,6±7,9	52,9±5,9 / 51,8±5,4	*0,002 / *<0,001
DSVE (mm)	41,4±8,5 / 41,9±8,8	38,2±7 / 35,9±6,6	*0,024 / *<0,001
PP (mm)	10,3±1,4 / 10,2±1,4	10±1 / 10±1	0,14 / 0,79
SIV (mm)	10,3±1,9 / 10,2±1,8	10±1,7 / 10±1,6	0,25 / 0,68
ERP	0,4 ± 0,1 / 0,4 ± 0,1	0,4±0,1 / 0,4±0,0	*0,043 / *0,039
MVE (g)	231±61 / 230±61	201±47 / 194±47	0,71 / *0,014
IMVE (g/m <sup>2,7</sup> )	62±17 / 61±17	52±12 / 50±11	0,73 / *0,01
AE (mm)	44,2±4 / 44,3±4	42,7±4 / 41,4±4	0,36 / *<0,001
<b><u>Variáveis de função sistólica</u></b>			
%deltaD	0,3±0,1 / 0,3±0,1	0,3±0,1 / 0,3±0,1	0,78 / *<0,001
FEs (%)	42±8,8 / 42±8,7	44±7,9 / 48±8,9	0,67 / *<0,001
S médio (cm/s)	6,7±0,9 / 6,7±1	7±1,1 / 7,5±1,2	0,53 / *<0,001
DC (ml/min)	4,9±0,5 / 4,8±0,5	4,8±0,5 / 5,2±0,6	0,33 / *<0,001
<b><u>Variáveis de função diastólica</u></b>			
VAEi (ml/m <sup>2</sup> )	34,8±7,6 / 35,2±7,8	33,5±6,6 / 31±6,3	0,18 / *<0,001
E (cm/s)	75,3±20 / 76,6±21	74,3±19,8 / 74,8±17	0,57 / 0,81
A (cm/s)	86±22,9 / 83±25	90±21,6 / 88,5±21,7	0,13 / 0,40
E/A	1±0,6 / 1,1±0,8	0,8±0,2 / 0,9±0,5	0,14 / 0,072
TDE (ms)	283±62 / 279±69	287,5±60 / 269±48	0,72 / *0,037
TRIV (ms)	118±20,6 / 117±23	122±18 / 114±13	0,67 / *<0,001
e' médio (cm/s)	6,5±1,4 / 6,2±1,3	6,5±1,6 / 7,3±1,6	*0,028 / *<0,001
a' médio (cm/s)	8±1,7 / 8,4±1,8	8,6±1,9 / 8,7±1,9	0,09 / 0,38
E/e' médio	12±4,3 / 12,8±4,4	12±4,9 / 10,8±3,8	0,06 / *0,002

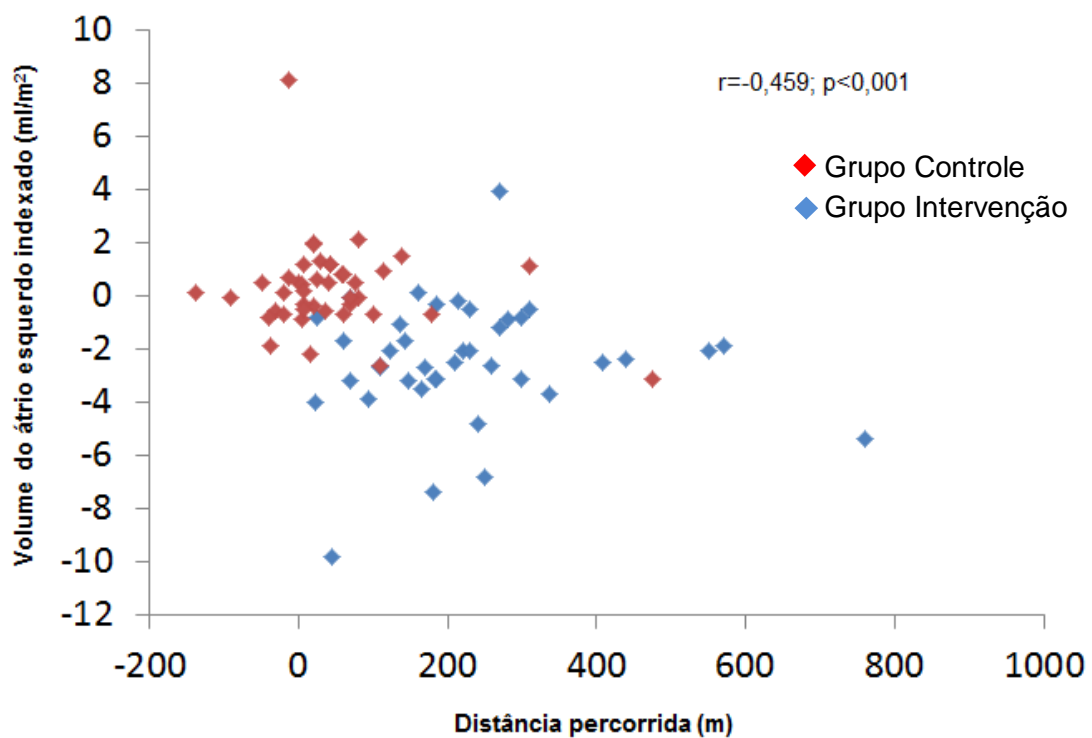
Valores expressos em média e DP (desvio padrão). DDVE e DSVE: diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, respectivamente; PP e SIV: espessuras diastólicas da parede posterior e do septo interventricular, respectivamente; ERP: espessura relativa da parede ventricular; MVE: massa do VE; IMVE: índice de MVE; AE: diâmetro do átrio esquerdo; %deltaD: fração de encurtamento do VE; FEs: fração de ejeção do VE pelo método Simpson; S médio: velocidade de excursão sistólica do anel mitral ao Doppler tissular (média das porções medial e lateral); DC: débito cardíaco; VAEi: volume do átrio esquerdo indexado; E e A: picos de velocidade de fluxo transvalvar mitral na fase de enchimento ventricular rápido e durante a contração atrial, respectivamente; E/A: razão entre as ondas E e A; TDE: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; e' médio e a' médio: velocidade de excursão diastólica do anel mitral ao Doppler tissular na fase de enchimento rápido e na fase de contração atrial (média das porções medial e lateral); E/e' médio: razão entre as ondas E e e' médio. Valores significativos \*p<0,05.

**Tabela 14.** Comparação das variações das variáveis ecocardiográficas entre os Grupos Controle e Intervenção

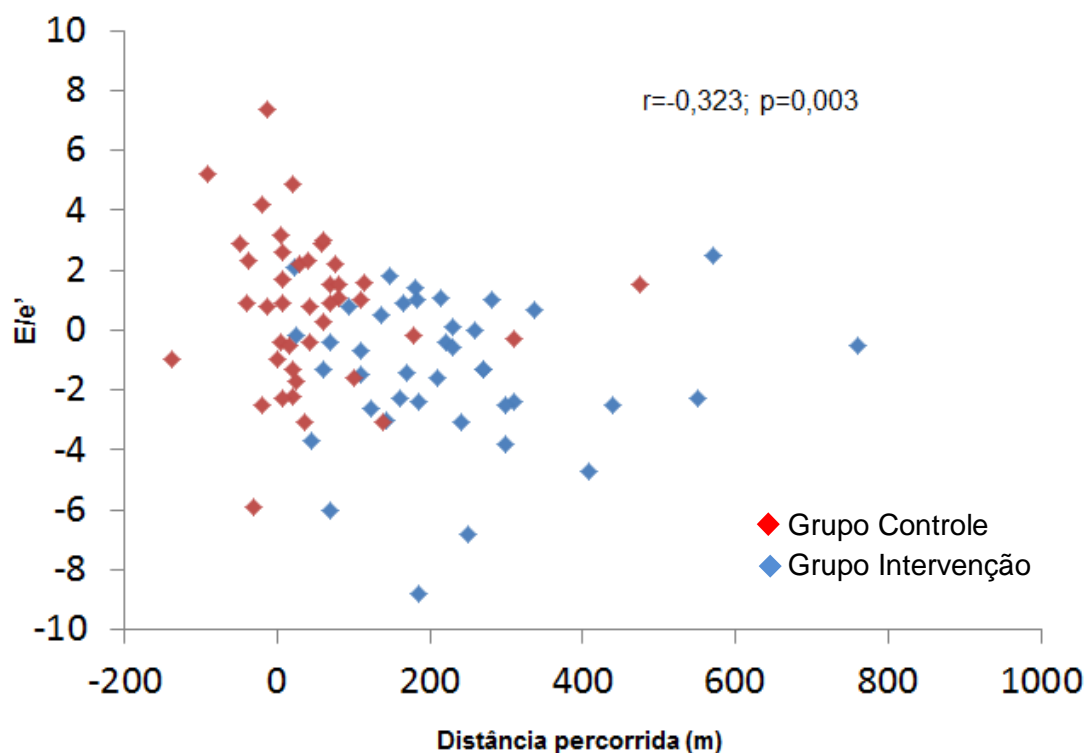
	Média DIF ± DP		*p
	Grupo Controle (n=41)	Grupo Intervenção (n=41)	
<b><u>Variáveis morfológicas</u></b>			
DDVE (mm)	0,51 ± 1	-1,15 ± 1,57	*<0,001
DSVE (mm)	0,46 ± 1,27	-2,29 ± 1,97	*<0,001
PP (mm)	-0,16 ± 0,68	0,02 ± 0,6	0,20
SIV (mm)	-0,11 ± 0,61	-0,5 ± 0,77	0,64
ERP	-0,01 ± 0,03	0,01 ± 0,03	*0,025
MVE (g)	-0,86 ± 14,81	-7,06 ± 17,52	0,087
IMVE (g/m <sup>2,7</sup> )	-0,21 ± 3,86	-1,98 ± 4,72	0,067
AE (mm)	0,13 ± 0,89	-1,32 ± 1,26	*<0,001
<b><u>Variáveis função sistólica</u></b>			
%deltaD	0,0 ± 0,02	0,03 ± 0,03	*<0,001
FES (%)	0,07 ± 0,99	3,82 ± 2,49	*<0,001
S médio (cm/s)	-0,05 ± 0,52	0,54 ± 0,56	*<0,001
DC (ml/min)	-0,07 ± 0,48	0,36 ± 0,47	*<0,001
<b><u>Variáveis de função diastólica</u></b>			
VAEi (ml/m <sup>2</sup> )	0,34 ± 1,63	-2,49 ± 2,27	*<0,001
E (cm/s)	1,26 ± 14,22	0,54 ± 15,06	0,82
A (cm/s)	-3,25 ± 13,49	-1,58 ± 11,92	0,55
E/A	0,11 ± 0,48	0,14 ± 0,48	0,82
TDE (ms)	-3,22 ± 57,71	-18,78 ± 55,85	0,22
TRIV (ms)	-1,05 ± 16,02	-7,73 ± 13,05	*0,042
e' médio (cm/s)	-0,31 ± 0,87	0,79 ± 1	*<0,001
a' médio (cm/s)	0,33 ± 1,24	0,16 ± 1,15	0,45
E/e'médio	0,75 ± 2,54	-1,28 ± 2,44	*<0,001

Valores expressos média e DP (desvio padrão) das DIF (diferenças) entre os momentos pós e pré treino nos dois grupos. DDVE e DSVE: diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, respectivamente; PP e SIV: espessuras diastólicas da parede posterior e do septo interventricular, respectivamente; ERP: espessura relativa da parede ventricular; MVE: massa do VE; IMVE: índice de MVE; AE: diâmetro do átrio esquerdo; %deltaD: fração de encurtamento do VE; FES: fração de ejeção do VE pelo método Simpson; S médio: velocidade de excursão sistólica do anel mitral ao Doppler tissular (média das porções medial e lateral); DC: débito cardíaco; VAEi: volume do átrio esquerdo indexado; E e A: picos de velocidade de fluxo transvalvar mitral na fase de enchimento ventricular rápido e durante a contração atrial, respectivamente; E/A: razão entre as ondas E e A; TDE: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; e' médio e a' médio: velocidade de excursão diastólica do anel mitral ao Doppler tissular na fase de enchimento rápido e na fase de contração atrial (média das porções medial e lateral); E/e' médio: razão entre as ondas E e e' médio. Valores significativos \*p<0,05.

Nas figuras 3 e 4 estão representadas as associações entre as variáveis de função diastólica do ventrículo esquerdo e a distância percorrida no teste de Cooper 12 minutos. A associação inversa e significativa ( $r=-0,459$ ;  $p<0,001$ ) entre volume do átrio esquerdo indexado e a distância percorrida no teste de Cooper 12 minutos está apresentada na figura 3. E a associação inversa e significativa ( $r=-0,323$ ;  $p=0,003$ ) entre a razão entre as ondas E e e' médio (E/e' médio) e a distância percorrida no teste de Cooper 12 minutos está apresentada na figura 4.

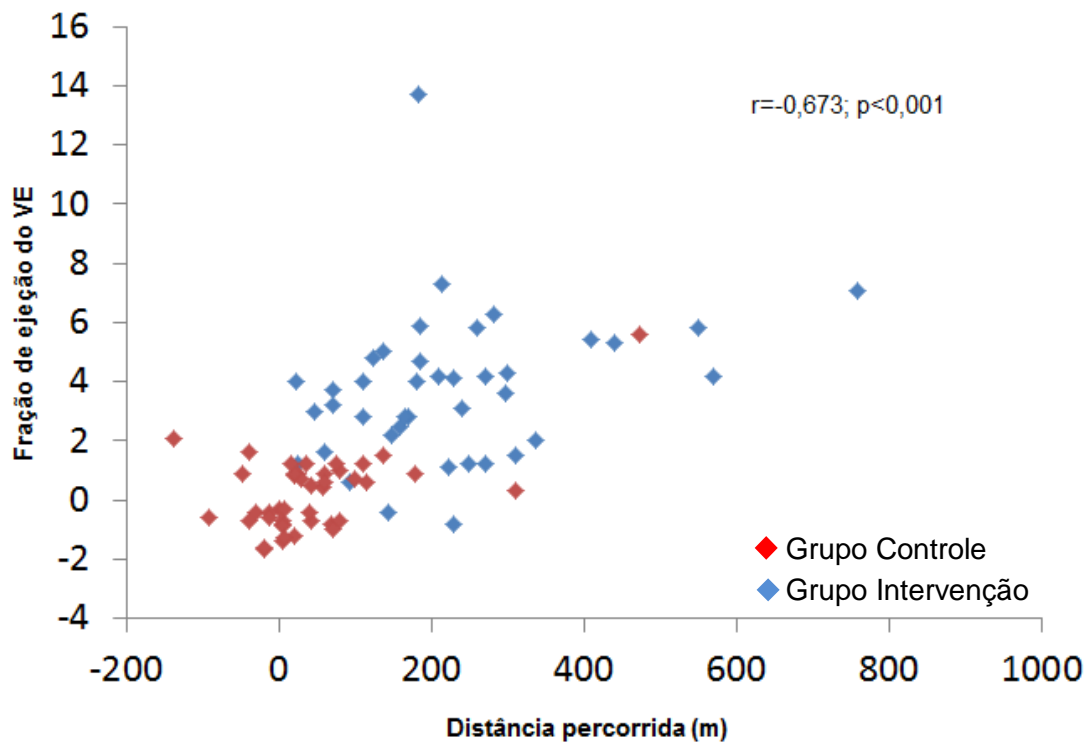


**Figura 3.** Associação entre a distância percorrida e o volume do átrio esquerdo indexado. Valores Significativos \* $p<0,05$ .

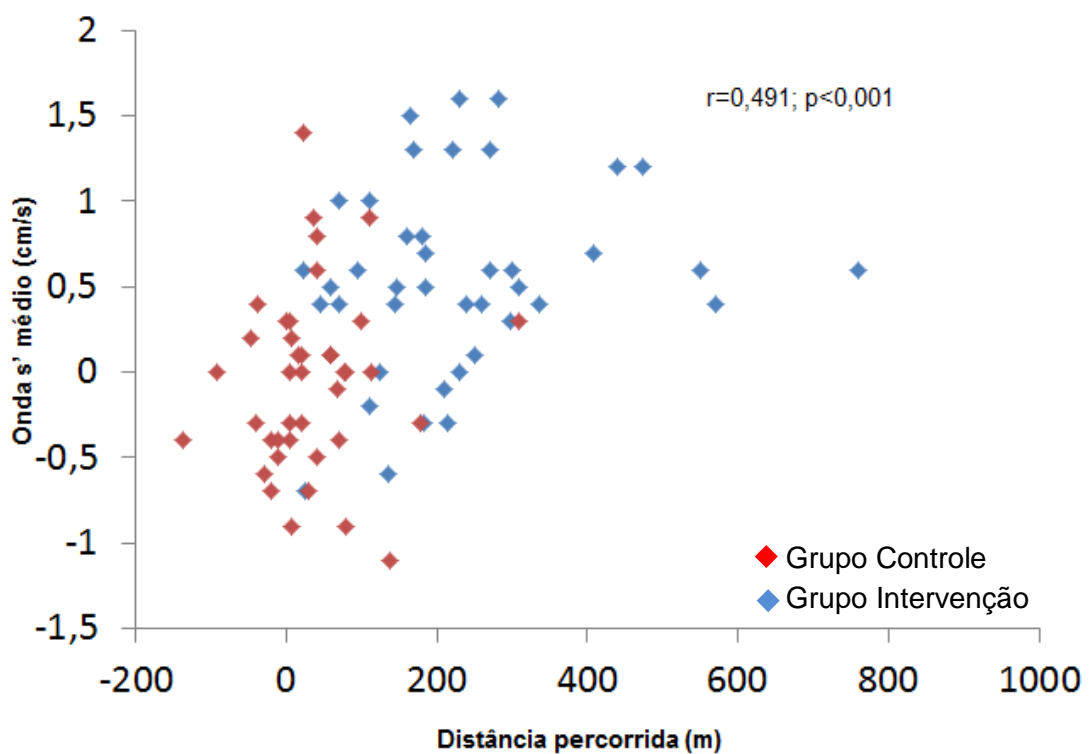


**Figura 4.** Associação entre a distância percorrida e a razão entre as ondas E e e' médio. Valores Significativos \* $p < 0,05$ .

Nas figuras 5 e 6 estão representadas as associações entre as variáveis de função sistólica do ventrículo esquerdo e a distância percorrida no teste de Cooper 12 minutos. A associação positiva e significativa ( $r=0,673$ ;  $p < 0,001$ ) entre fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a distância percorrida no teste de Cooper 12 minutos está apresentada na figura 5. E a associação positiva e significativa ( $r=0,491$ ;  $p < 0,001$ ) entre a velocidade de excursão sistólica do anel mitral ao Doppler tissular (onda S) e a distância percorrida no teste de Cooper 12 minutos está apresentada na figura 6.



**Figura 5.** Associação entre a distância percorrida e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Valores significativos \* $p<0,05$ .



**Figura 6.** Associação entre a distância percorrida e a velocidade de excursão sistólica do anel mitral ao Doppler tissular. Valores significativos \* $p<0,05$ .

## **6. DISCUSSÃO**

Este estudo revelou achados importantes: o programa de EFC supervisionado foi capaz de promover melhora na força de prensão manual, na capacidade funcional, na qualidade de vida e em variáveis morfofuncionais cardíacas dos voluntários do GI.

### **6.1 Caracterização dos grupos no período de intervenção**

No momento basal do estudo, a comparação entre os grupos GI e GC permitiu inferir que ambos os grupos se mostraram homogêneos, pareados por idade e sexo, com níveis de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e de frequência cardíaca otimizadas, sem diferença em relação à classe funcional da IC (NYHA), mesmo nível de atividade física, sem diferença na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e igualmente tratados com terapia otimizada para IC.

### **6.2 Repercussões do programa de exercício combinado sobre os voluntários do estudo**

#### Composição corporal e geração de força muscular

Alterações na composição corporal e na força muscular de pacientes com IC, ou seja, mudanças na composição e geração de força da musculatura esquelética, quantidade de gordura e densidade óssea são frequentes nessa população<sup>34</sup> e podem estar associadas a intolerância aos esforços físicos e aumento da mortalidade.

Nesse sentido, até então na literatura<sup>35-37</sup>, as consequências clínicas dessas alterações são normalmente descritas como um desafio aos especialistas, devido à baixa aderência a prática de EF nessa população.

No presente estudo, a variável de composição corporal que apresentou melhora significativa foi a RCQ no GI em relação ao momento basal. As demais variáveis analisadas pela bioimpedância se mantiveram constantes.

Streng et al<sup>38</sup> em sua coorte, analisaram a RCQ de 1738 pacientes com ICFER e buscaram avaliar a relação entre a taxa de mortalidade e morbidades e

alterações na RCQ. De acordo com os autores, a elevação dos valores da RCQ (acima de 0,86 para mulheres e 1 para homens) estão associados com risco aumentado de mortalidade, sugerindo o efeito deletério da deposição de gordura na região abdominal e piora do prognóstico da IC. Como citado acima, no presente estudo foi observado uma alteração significativa na RCQ no GI quando comparado ao momento basal da pesquisa. Contudo essa diferença não foi observada quando ocorreu comparação entre os grupos.

Assim como a RCQ, é consenso na literatura a presença de mais indicadores de mortalidade e morbidade de pacientes com IC. A força de preensão manual, indicadora de força muscular global e sarcopenia<sup>39-41</sup> tem sido associada com comprometimento da QV, função cardíaca e incapacidade física. Clark et al<sup>41</sup> avaliaram a presença de associação entre força de preensão manual e depressão em pacientes com ICFER. Pacientes debilitados fisicamente e com sintomas de depressão foram selecionados para a pesquisa. E, utilizando um dinamômetro de mão digital e o questionário *Patient Health Questionnaire (PHQ-2)* para avaliação de alterações de humor, os autores concluíram que dos 757 pacientes recrutados, 524 (69% dos pacientes) apresentaram baixo desempenho na força de preensão manual e que este dado estava relacionado a baixas pontuações no questionário *Patient Health Questionnaire (PHQ-2)*. Sugerindo então, que pacientes com força muscular reduzida apresentam comprometimento na QV.

Outros pesquisadores<sup>42-45</sup> avaliaram a força de preensão manual, QV e CF e mesmo sem a revelação de associações entre as variáveis, concordam que um programa de EFC executado por no mínimo 12 semanas, é capaz de melhorar a força de preensão manual da mão dominante. Corroborando também o resultado deste estudo, no qual a mão direita apresentou desempenho de força significativamente mais elevado no GI tanto em relação ao momento basal como em relação ao GC.

### Capacidade funcional e tolerância ao esforço físico

O uso do teste de caminhada Cooper 12 minutos para avaliação do VO<sub>2</sub> de pico foi considerado adequado para a amostra do estudo, visto que o

referente teste é mais representativo para as características da amostra e para o protocolo de EFC criado pelos pesquisadores deste estudo. A utilização do teste também refletiu e forneceu mais adequadamente a capacidade de tolerar esforços, visto os resultados estatisticamente significantes.

Quatro meses de participação no programa de EFC proposto pelo estudo resultou em melhora significativa na CF revelada pelo  $VO_2$  de pico no GI. O  $VO_2$  de pico é o melhor marcador da capacidade funcional em pacientes com IC, pois revela a capacidade do organismo em captar, transportar e utilizar oxigênio pelos tecidos, além de ser um preditor de mortalidade<sup>46</sup>. Neste estudo, o programa de EFC proposto (intensidade/volume/frequência) promoveu aumento significativo no  $VO_2$  de pico e conseqüentemente melhora na tolerância ao esforço físico no GI, uma vez que a distância percorrida no teste de Cooper 12 minutos foi estatisticamente superior tanto em relação ao momento basal como em relação ao GC no final da intervenção.

A combinação das modalidades de exercícios (exercício aeróbico complementado por exercício de força) produz efeitos bioquímicos e fisiológicos que induzem alterações importantes para a homeostase do organismo como o aumento no número de mitocôndrias, na força e na composição musculoesquelética<sup>47-49</sup>. Esses efeitos então, colaboram para um *feedback* positivo benéfico que resultam em novos incrementos na CF.

Tal melhora também foi observada no GC, quando os voluntários foram comparados ao seu momento basal, porém o mesmo não foi observado em relação ao GI ao final do estudo.

Na maioria dos estudos<sup>46-50</sup> de treinamento físico em pacientes com IC, a capacidade funcional de grupos controle não melhora, mas na realidade ocorrem declínios de intensidades variadas. O resultado desta pesquisa, portanto sugere que em geral 25% dos voluntários deste grupo aderiram à recomendação médica de atividade física e melhoraram suas classificações de nível de atividade física de acordo com o questionário IPAQ.

## Avaliação da qualidade de vida

Pacientes com IC são um grupo prioritário para a realização de reabilitação cardíaca. Um componente fundamental da reabilitação cardíaca está aumentando a CF através do treinamento físico. Trata-se de um benefício que a prática promove aos pacientes e, talvez o mais precoce: a melhora da QV. Os indivíduos acometidos por algum evento cardíaco que culmina na perda de sua independência e conseqüentemente de suas atividades diárias perdem sua QV pela mudança drástica de estilo de vida e a dependência de terceiros.

Através da realização de EF, pacientes com IC entram em um mecanismo de “retroalimentação” onde quanto mais aderentes à prática de EF e melhora da CF, melhor se torna a QV. E quanto mais percebem isto em suas vidas, mais motivados a praticarem programas de EF os pacientes se tornam.

Neste estudo a avaliação da QV foi realizada através do questionário de qualidade de vida *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36). Os resultados apontaram para melhora nas dimensões capacidade funcional, limitação física, estado geral de saúde, aspectos sociais e aspectos emocionais. Estas dimensões estão relacionadas com sentimentos, aprendizagem, memória, e pensamentos positivos ou negativos. Acreditamos que o aumento significativo nestas dimensões está relacionado à socialização e convívio com diferentes pessoas que também possuem IC durante o protocolo de treinamento. Além disso, os programas de EF podem atuar como ferramentas úteis na quebra da rotina desses indivíduos, promovendo mudanças em suas atividades de vida diária, gerando hábitos saudáveis e diminuindo o risco de novos eventos cardiovasculares.

A literatura mais recente<sup>50-52</sup> acerca do tema, infere que mudanças na QV de pacientes com IC ocorrem mais rapidamente ou independentemente de melhora na função cardíaca. O estudo de Calegari et al<sup>51</sup> é um exemplo. A pesquisa envolveu a participação de indivíduos com ICFER em um programa de EFC de 24 sessões, três vezes por semana (oito semanas) com um volume de 60 minutos por sessão. Após o período de intervenção, os voluntários apresentaram melhora no domínio psicológico do questionário de QV, melhora na CF e na força da

musculatura de membros inferiores. Dados estes que corroboram aos do presente estudo discutidos até este item.

### Impacto sobre as variáveis ecocardiográficas

Prejuízos na função e na morfologia do coração afetados pela doença isquêmica acarreta ao indivíduo com IC a redução da CF comprometendo assim a QV a redução da tolerância ao esforço, e o aumento da morbidade.

Este estudo mostrou que as melhorias na CF no GI sustentam a importância da prática de EF para as mudanças no processo fisiopatológico de pacientes com IC.

O efeito de protocolos de EF na função do VE ainda é controverso em pacientes com ICFER. Numerosos estudos<sup>51-56</sup> demonstraram tanto uma melhora significativa de variáveis de função sistólica como de função diastólica, no entanto, alguns outros estudos não encontraram melhora alguma<sup>57-59</sup> mesmo em participantes que aderiram ao protocolo proposto.

Nesta pesquisa, os voluntários do GI apresentaram melhora importante na função sistólica e diastólica do VE em relação ao momento basal e em relação ao GC ao final da intervenção. Também apresentaram melhora no remodelamento em relação ao início do protocolo demonstrados através das melhorias nas variáveis morfológicas, como a redução nos diâmetros diastólico e sistólico do VE, da espessura relativa da parede do VE, do índice de massa ventricular do VE e do diâmetro do átrio esquerdo.

Esses achados são concordantes com os de Horesh et al<sup>56</sup>. Em sua casuística os pesquisadores avaliaram a participação de 29 pacientes com ICFER, em um protocolo de EFC executados em 12 semanas. Foi observado então melhora na FEVE, na fração de encurtamento do VE e redução no diâmetro diastólico do VE.

O programa de EFC criado nesta pesquisa foi baseado inicialmente nas recomendações da III diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica<sup>60</sup> e a novidade deste estudo são os numerosos achados no GI, após o período de intervenção do protocolo proposto que se mostrou adequado e muito próximo de programas de EF praticados por indivíduos saudáveis.

Todas as variáveis de função sistólica analisadas apresentaram melhora significativa em relação ao momento basal e em relação ao GI. Essa melhora em conjunto apresenta diversos significados intrínsecos e extrínsecos à bomba cardíaca:

- Melhora da contratilidade ventricular esquerda: melhora do tempo de esvaziamento do ventrículo.
- Melhora da fração de ejeção do VE: melhora do percentual de fluxo sanguíneo que é ejetado para a aorta e assim para a circulação sistêmica.
- Velocidade de excursão sistólica do anel mitral: atividade melhorada do anel mitral evitando assim o refluxo sanguíneo para o AE otimizando a sístole.

As alterações significantes e importantes na diástole ocorridas após período de intervenção compreendem e se traduzem principalmente como:

- Redução do volume do átrio esquerdo: esse dado nos indica uma redução na pressão de enchimento do VE, da congestão pulmonar e do risco de desenvolvimento de fibrilação atrial e do acidente vascular cerebral.
- Razão entre as ondas E/e' médio: A razão entre a velocidade diastólica E do fluxo mitral e a velocidade diastólica e' do anel mitral (relação E/e') é o melhor índice não invasivo para detectar elevação da pressão de enchimento do VE. Deste modo a redução deste valor sugere mais um fator cardioprotetor (redução na pressão de enchimento do VE e da congestão pulmonar) para novos infortunados eventos.

Neste estudo também foram revelados achados importantes que se referem à associação de variáveis de função diastólica e sistólica com a distância percorrida no teste de caminhada aplicado no estudo. Conforme foi observado nas figuras 3 e 4, tanto a dimensão do AE como a relação E/e' apresentaram associação inversa com o teste de caminhada no GI. Indicando assim, que quanto maior foi a distância percorrida no teste, menores foram estes índices da diástole. Esta associação inversa é um indicador de melhora na função diastólica.

As figuras 5 e 6 mostram que quanto maior for a distância percorrida pelos voluntários do GI no teste de caminhada, maiores foram a FEVE e a onda S médio demonstrando melhora na função sistólica, nos indivíduos que percorreram

distancias maiores. As associações reveladas também são fundamentais para a melhoria do prognóstico dos pacientes com IC.

O diagnóstico da insuficiência cardíaca ocorre através do relato de intolerância aos esforços físicos e dispneia pelos pacientes, confirmado pela disfunção cardíaca revelada por exame de imagem. Assim, a melhora dos parâmetros de funções sistólica e diastólica mostrados neste estudo, tem sido relacionada à melhora destes sintomas, corroborando dados de ensaios clínicos recentes<sup>53-56</sup>.

Paralelamente as alterações benéficas morfofuncionais cardíacas dos voluntários do GI após o período de intervenção, ocorreram melhoras significantes na QV e CF dos mesmos. Essas mudanças ocorridas em conjunto nos participantes da pesquisa podem indicar que a melhora na função cardíaca estimulada pela participação no programa de EFC supervisionado proposto, pode trazer a melhora da CF e da QV. E quanto maior for a satisfação dos indivíduos sobre o impacto dos exercícios em suas vidas, maior será a adesão, a melhora na função cardíaca, da CF e da QV.

A recomendação médica de EF orientada aos voluntários do GC resultou melhora no status do nível de atividade de um quarto dos voluntários deste grupo. Contudo não proporcionou alterações benéficas morfofuncionais cardíacas.

Ao final do estudo, foi observado no GC declínio em variáveis de morfofuncionais sistólica e diastólica, demonstrando assim o papel do EF supervisionado como componente essencial do tratamento da IC e preventivo da evolução natural da doença.

Considerando que os dois grupos apresentaram características semelhantes em relação ao momento basal e ao perfil cardiovascular, é possível inferir que as alterações encontradas sejam consistentes com as modificações cardíacas relacionadas ao programa de EFC, detectadas pela utilização do ecocardiograma.

## **7. CONCLUSÃO**

Alterações na geração de força, na capacidade funcional, na qualidade de vida e das variáveis de função cardíaca no grupo intervenção, sugerem que um programa de EFC supervisionado, seja capaz de melhorar o padrão de vida de indivíduos com insuficiência cardíaca, aproximando então aos padrões anteriores a instalação da doença.

Observou-se também que a não realização de exercícios físicos supervisionados não é capaz de impedir a evolução natural da doença.

## **8. REFERÊNCIAS**

1. American Heart Association. What is Heart Failure? AHA. [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/AboutHeartFailure\\_UCM\\_002044\\_Article.jsp#.V7ykpjXQPic](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/AboutHeartFailure_UCM_002044_Article.jsp#.V7ykpjXQPic) acesso em 10/08/2019.
2. Santos VCF, Kalsing A, Ruiz ENF, Roese A, Gerhardt TE. A profile of admittances to hospital due to non-contagious chronic diseases sensitive to primary health care among chronologically advantaged patients in the southern half of Rio Grande do Sul. *Rev Gaúcha Enferm.* 2013; 34(3):124-131.
3. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - Arq Bras Cardiol. 2012; 98(1 supl.1):1-33.
4. Ministério da Saúde (Brasil), Informações de Saúde, DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. Morbidade hospitalar do SUS-2019. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?s ih/cnv/nrba.def>
5. Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure. *Cardiol Rev.* 2006; 14(3):108-124.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.
7. Davies M, Hobbs F, Davis R, Kenkre J, Roalfe AK, Hare R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet.* 2001; 358(9280): 439-444.
8. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22(15): 1318-1327.

9. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(3):315-322.
10. 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. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-239.
11. Aikawa P, Cintra ARS, Oliveira Júnior AS, Silva CTM, Pierucci JD, Afonso MS, et al. Reabilitação cardíaca em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. *Rev Bras Med Esporte.* 2014;20(1):55-58.
12. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2005;111(3):369-376.
13. Kahlow D, Campos R. The effects of physical exercises in patients facing heart failure. *Rev inspirar: Movimento e saúde.* 2014; 5: 28-32.
14. Brubaker PH, Moore JB, Stewart KP, Wesley DJ, Kitzman DW. Endurance exercise training in older patients with heart failure: results from a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Geriatr. Soc.* 2009; 57(11): 1982-1989.
15. Witham MD, Fulton RL, Greig CA, Johnston DW, Lang CC, van der Pol M, et al. Efficacy and cost of an exercise program for functionally impaired older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(2): 209-216.

16. O'Connor Christopher. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure HF- ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301(14): 1439-1450.
17. Diretriz de Reabilitação Cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2005 May; 84(5): 431-440. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2005000500015&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005000500015&lng=en).  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2005000500015>.
18. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn H, 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;283(23): 3095-3101.
19. Belardinelli R, Capestro F, Misiani A, Scipione P, Georgiou D. Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(5): 818-825.
20. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(14): 1451-1459.
21. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(5): 861-868.
22. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription an advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 2000; 101: 828-833.
23. Pu CT, Johnson MT, Forman DE, Hausdorff JM, Roubenoff R, Foldvari M, et al. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *J Appl Physiol*. 2001; 90(6): 2341-2350.

24. Karlsdottir AE, Foster C, Porcari JP, Palmer-McLean K, White-Kube R, Backes RC. Hemodynamic responses during aerobic and resistance exercise. *J Cardiopulm Rehabil.* 2002; 22(3): 170-177.
25. Volaklis KA, Tokmakids SP. Resistance exercise training in patients with heart failure. *Sports Med.* 2005; 35(12): 1085-1103.
26. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2015;28(1):1-39.
27. Kim M, Shinkai S, Murayama H, Mori S. Comparison of segmental multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of body composition in a community-dwelling older population. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(8):1013-22.
28. Fess EE. Grip strength. In: Casanova JS. *Clinical Assessment Recommendations.* 2nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992:41-45.
29. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen uptake: correlation between field and treadmill testing. *JAMA* 1968;203(3):201-204.
30. Borg GAV, Noble BJ. Perceived exertion. In: Wilmore JH, editor. *Exercise and Sport Sciences Reviews.* Vol.2. Academic Press 1974;131-153.
31. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís & Saúde.* 2001;6(2):5-12.
32. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos WS, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol.* 1998; 39(3):143-150.
33. <http://www.consort-statement.org/statement/revisedstatement.htm>, acessado em 03 de janeiro de 2018.

34. Emami A, Saitoh M, Valentova M, Sandek A, Evertz R, Ebner N, et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(11):1580-1587.
35. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail* 2014;1(1):4-25.
36. Saitoh M, Dos Santos MR, Ebner N, Emami A, Konishi M, Ishida J, et al. Nutritional status and its effects on muscle wasting in patients with chronic heart failure: insights from Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128(Suppl 7):497-504.
37. Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-Morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur Heart J.* 2013;34(7):512-519.
38. Streng KW, Voors AA, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. *Eur Jour of Heart Failure.* 2018; 20: 1269-1277.
39. Lavie CJ, Ventura HO. Analyzing the weight of evidence on the obesity paradox and heart failure—is there a limit to the madness? *Congest Heart Fail* 2013;19(4):158-159.
40. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, De Schutter A, Lopez-Jimenez F, Milani RV, et al. Update on obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58(4):393-400.
41. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Waist circumference, body mass index, and survival in systolic heart failure: the obesity paradox revisited. *J Card Fail* 2011;17(5):374-380.

42. Pavasini R, Serenelli M, Celis-Morales C, Gray SR, Izawa KP, Watanabe S, et al. Grip strength predicts cardiac adverse events in patients with cardiac disorders: an individual patient pooled meta-analysis. *Heart* 2019;105(11):834-841.
43. Barbat-Artigas S, Filion ME, Plouffe S, Aubertin-Leheudre M. Muscle quality as a potential explanation of the metabolically healthy but obese and sarcopenic obese paradoxes. *Metab Syndr Relat Disord* 2012;10(2):117-122.
44. Nevill AM, Holder RL. Modelling handgrip strength in the presence of confounding variables: results from the Allied Dunbar National Fitness Survey. *Ergonomics* 2000;43(10):1547-1558.
45. Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, Iliodromiti S, Fan Y, Ntuk EU, et al. The association between physical activity and risk of mortality is modulated by grip strength and cardiorespiratory fitness: evidence from 498 135 UK-Biobank participants. *Eur Heart J* 2017;38(2):116-122.
46. Pereira DAG, Rodrigues RS, Samora GAR, Lage SM, Alencar MCN, Parreira VF, et al. Capacidade funcional de indivíduos com insuficiência cardíaca avaliada pelo teste de esforço cardiopulmonar e classificação da New York Heart Association. *Fisioter. Pesqui.* 2012;19(1):52-56.
47. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, S., Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4:20-25.
48. Alotaibi JF, Doherty P. Evaluation of determinants of walking fitness in patients attending cardiac rehabilitation, *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2017; 2(1):1-6.
49. Sutherland N, Harrison A, Doherty P. Factors influencing change in walking ability in patients with heart failure undergoing exercise-based cardiac rehabilitation. *Int. J. Cardiol.* 2018; 268:162-165.
50. Minotto M, Harrison AS, Grazi G, Myers J, Doherty P. What factors are associated with patients walking fitness when starting cardiac rehabilitation? *IJC Heart & Vasculature.* 2019; 22:26-30.

51. Calegari L, Barroso BF, Bratz J, Romano S, Figueiredo GF, Ceccon M, et al. Effects of aerobic training and strengthening in patients with heart failure. *Rev Bras Med Esporte*. 2017; 23(2): 123-127.
52. Warraich H, Kitzman D, Whellan D, Duncan P, Mentz R, Pastva A, et al. Physical Function, quality of life, and depression in elderly, hospitalized patients with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection: Analysis from the REHAB-HF Trial. *JACC*. 2018; 71(11):1-4.
53. Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C, Torella D. Physiological cardiac remodeling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. *Heart*. 2012; 98(1):5-10.
54. Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013; 166(2): 352-358.
55. Dor-Haim H, Lotan C, Horowitz M, Swissa M. Intensive Exercise Training Improves Cardiac Electrical Stability in Myocardial-Infarcted Rats. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(7): 261-269.
56. Dor-Haim H, Barak S, Horowitz M, Yaakobi E, Katzburg S, Swissa M, et al. Improvement in cardiac dysfunction with a novel circuit training method combining simultaneous aerobic-resistance exercises. A randomized trial. *PLoS One*. 2018;13(1): e0188551.
57. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(17):1780-1791.
58. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015; 386(9990):266-273.

59. Gormley SE, Swain DP, High R, Spina RJ, Dowling EA, Kotipalli US, et al. Effect of intensity of aerobic training on VO<sub>2</sub>max. *Med Sci Sports Exerc.* 2008; 40(7): 1336-1343.
60. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1 supl.1):1-71.