

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 25/02/2018.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JULIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Tainá Fabri Carneiro Valadão

Dissertação de mestrado

*Impacto do exercício
físico combinado na
função diastólica de
pacientes com
insuficiência cardíaca
e fração de ejeção
reduzida.*

Botucatu 2016

Tainá Fabri Carneiro Valadão

**IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO COMBINADO NA FUNÇÃO DIASTÓLICA
DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FRAÇÃO DE EJEÇÃO
REDUZIDA**

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profª. Meliza Goi Roscani

Co-Orientador: Prof. João Carlos Hueb

Botucatu, 2016

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.

Impacto do exercício físico combinado na função diastólica de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida / Tainá Fabri Carneiro Valadão. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Meliza Goi Roscani

Coorientador: João Carlos Hueb

Capes: 40101002

1. Insuficiência cardíaca. 2. Exercícios físicos - Uso terapêutico. 3. Medicina de reabilitação. 4. Coração - Doenças - Pacientes - Reabilitação. 5. Coração - Aspectos fisiológicos. 6. Qualidade de vida.

Palavras-chave: Capacidade funcional; Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; Pressão de enchimento do ventrículo esquerdo; Qualidade de vida ; Reabilitação cardiovascular.

Agradecimentos

À **Santíssima trindade** (Deus Pai, Filho e Espírito Santo) e à Nossa Senhora Aparecida que me guiaram, orientaram e abençoaram este maravilhoso trabalho!

À **Minha família** pelo amor e apoio incondicional

À **profa Dra Meliza Goi Roscani** por ser uma pessoa e orientadora maravilhosa, pelos valiosos ensinamentos e por acreditar em mim e me ajudar a amadurecer.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pelo apoio, incentivo e patrocínio da minha pesquisa de mestrado, através da concessão da bolsa de estudo e da reserva técnica para utilizar no projeto.

Aos **pacientes** voluntários dessa pesquisa, os quais tornaram este trabalho possível.

Ao **colega pós-graduando Jonas A. Araújo** e ao **acadêmico Fábio Henrique Ribeiro** pela amizade e pelo auxílio na avaliação dos pacientes.

À **equipe do departamento de Fisioterapia** cardiovascular da Universidade Federal de São Carlos, pela grande contribuição no trabalho.

Aos **Professores** Luiz Cuadrado Martin e a Profa Dra Juliana DeGobbi, pelas contribuições no exame de qualificação.

À **equipe de enfermagem** da unidade de registros gráficos – em especial a Enf. Regina Coneglian e suas auxiliares Clemência, Benê e Valéria - pela essencial ajuda na logística e coleta de sangue dos pacientes.

Aos **funcionários** do Departamento de Clínica Médica pela imensa boa vontade em ajudar em tudo aquilo que precisei.

Às **bibliotecárias** – Rosângela, Niva e Marluci - responsáveis pelo Apoio Fapesp pelo auxílio técnico especializado.

Epígrafe

“O princípio da sabedoria é temer ao Senhor, e os fieis já recebem no seio materno. Ela se firma entre os homens com alicerce perene, e permanece unido aos descendentes deles. A plenitude da sabedoria é temer ao Senhor, e com seus frutos ela embriaga os homens. Ela enche a casa deles com tesouros e os celeiros com seus produtos. A coroa da sabedoria é temer ao Senhor, e ela faz florescer a paz e a saúde”

Livro de Eclesiastes, capítulo 1, versículos 12 a 16.

RESUMO

Introdução: Os efeitos favoráveis de um programa de exercício físico combinado (EFC) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e fração de ejeção ventricular esquerda reduzida (FEVE) são bem reconhecidos na literatura. Acredita-se que os efeitos benéficos do EF não se devam à melhora da FEVE. Por outro lado, alguns estudos apontaram para efeitos benéficos do EF na função diastólica do VE. Tendo em vista a importância da pressão de enchimento do VE na sintomatologia dos pacientes com IC, levantou-se a hipótese de que de que um programa de EFC e supervisionado é capaz de promover melhora na função diastólica em pacientes com IC com FEVE < 50%, e que esse efeito está associado à diminuição dos sintomas, refletindo em melhora da CF e da QV nesses pacientes. **Objetivos:** avaliar o efeito do EFC na função diastólica de pacientes com IC de FEVE reduzida e investigar se a melhora na função diastólica é fator associado à melhora dos sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida desses pacientes. **Metodologia:** trata-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado, que incluiu pacientes com IC e FEVE <50%, acima de 18 anos. A amostra foi composta por 42 pacientes, distribuídos em 2 grupos pareados por idade e sexo: grupo controle (GC) n=20 - submetidos à prescrição já realizada nas consultas de rotina para prática de atividade física regular não supervisionada. Grupo intervenção (GI) n=22 - submetidos a um programa de exercício físico supervisionado composto por exercício aeróbico complementado por exercício de força 3 vezes por semana por 12 semanas. Os pacientes dos dois grupos foram submetidos inicialmente e após 12 semanas de pesquisa à avaliação clínica e física, teste de caminhada de 12 minutos, ecocardiograma transtorácico, avaliação do controle autonômico cardíaco e avaliação da QV. **Análise estatística:** Foi realizado teste “t” dos resultados das diferenças entre os momentos pós e pré protocolo comparando os dois grupos, ou de Mann Whitney para dados com distribuição não normal. Foi utilizado testes de correlação para associações

de variáveis do mesmo grupo. **Resultados:** Em relação às variáveis clínicas, apenas a pressão arterial sistêmica no GI ($p=0,022$) apresentou diferença significativa em relação ao GC. Durante a avaliação inicial do estudo, o sintoma de dispneia estava presente em 60% no GC e 45% no GI, $p=0,72$, e dor torácica 30% no GC e 22% no GI, $p=0,36$. Ao final da pesquisa, tanto o sintoma de dispneia (10% no GI e 53% no GC, $p=0,01$) como de dor torácica (0,0% no GI e 20% no GC, $p=0,02$) diminuíram significativamente no GI e não se modificaram no GC. Em relação às variáveis ecocardiográficas morfofuncionais, foi observada diferença significativa apenas na variável fração de ejeção ($p=0,049$) no GI ao final do protocolo de pesquisa. Os voluntários do GI apresentaram melhora na CF, avaliada pelo VO_2 de pico em METS em relação ao GC ao final do estudo ($p=0,001$). Ao término do protocolo, houve melhora significativa em quatro das oito dimensões do questionário de QV no GI em relação ao GC: Capacidade funcional ($p<0,001$), limitação física ($p<0,001$), estado geral de saúde ($p<0,001$) e vitalidade ($p<0,001$). Também foi observada relação positiva entre a CF e três dimensões avaliadas no questionário SF-36: vitalidade ($R=0,459$, $R_2=0,211$ e $P=0,036$), aspectos sociais ($R=0,510$, $R_2=0,260$ e $P=0,018$) e limitações por aspectos emocionais ($R=0,529$, $R_2=0,279$ e $P=0,014$). Em relação às análises do domínio de variabilidade de frequência cardíaca (VFC), foi observada melhora do componente parassimpático (banda de alta frequência em unidades normalizadas; $p=0,016$) e redução na banda de baixa frequência em unidades normalizadas no GI após o programa de exercício ($p=0,036$) em ortostatia. O GC apresentou 3 pacientes com desfechos desfavoráveis (1 paciente com mortalidade cardiovascular e 2 pacientes com recém diagnosticada fibrilação atrial) e o GI não apresentou desfechos desfavoráveis ao longo do protocolo. ($p=0,058$). **Discussão e Conclusão:** Um programa de EFC supervisionado de 12 semanas em pacientes com ICFER é capaz de promover impacto favorável na sintomatologia, pressão arterial, tolerância ao exercício e QV, que independe de alterações morfofuncionais cardíacas. A função diastólica não parece ser fator principal nesses

benefícios promovidos pelo exercício. O GI, submetido a programa de exercício físico combinado, teve tendência a menor número de desfechos desfavoráveis nesse período de protocolo, quando comparado ao Grupo Controle.

Palavras-chave: Reabilitação cardiovascular, pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, qualidade de vida e capacidade funcional.

Abstract

Background: The favorable effects of a combined exercise program (CEP) in patients with heart failure (HF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) are well recognized in the literature. There is consensus that physical exercise (PE) improves quality of life (QoL) and functional capacity (FC) in patients with HF. It is believed that the beneficial effects of PE are not due to the improvement of LVEF. On the other hand, some studies indicated beneficial effects of PE on LV diastolic function. Given the importance of LV filling pressure in symptoms of HF patients, the hypothesis of this study was that an CEP supervised program should promote improvement in diastolic function in patients with HF with LVEF <50% and this effect may be associated with decreased symptoms, reflecting improvement in FC and QoL in these patients. **Objective:** evaluate the effect of CEP in diastolic function in patients with reduced LVEF and investigate whether the improvement in diastolic function is associated with improvement in symptoms, functional capacity and quality of life of these patients. **Methodology:** Prospective clinical trial, randomized and controlled, which included patients with HF and LVEF <50%, above 18 years. The sample consisted of 42 patients, divided into two groups matched for age and sex: the control group (CG) n = 20 - submitted to prescription in clinical practice of regular physical activity, not supervised. Intervention group (IG) n = 22 - underwent a physical exercise program supervised composed of aerobic exercise supplemented by resistance exercise 3 times a week for 12 weeks. Patients in both groups were initially submitted and after 12 weeks of research to clinical and physical evaluation, 12-minute walk test, transthoracic echocardiography, assessment of cardiac autonomic control and QoL questionnaire. Statistical analysis: test "t" was performed of the results of the differences between after and before moments of protocol comparing the two groups, or Mann

Whitney test for data with non-normal distribution. Correlation test was used for variable associations of the same group. **Results:** In relation to clinical variables, only the blood pressure in IG ($p = 0.022$) showed a significant difference to the CG.). During the initial evaluation of the study, the dyspnea symptom was present in 60% in the control group and 45% in IG, $p = 0.72$, and chest pain 30% in CG and 22% in IG, $p = 0.36$. At the end of the study, both the symptom of dyspnea (10% in IG and 53% in the control group, $p = 0.01$) and chest pain (0.0% in IG and 20% in the control group, $p = 0.02$) decreased significantly in IG and did not change in the CG. Regarding the morphological and functional echocardiographic variables, significant differences were observed only in ejection fraction variable ($p = 0.049$) in IG at the end of the research protocol. Patients of IG showed improvement in FC, as measured by peak VO_2 in METS compared to CG at the end of the study ($p = 0.001$). At the end of the protocol, there was significant improvement in four of the eight dimensions of QOL questionnaire in IG compared to CG: physical functioning ($p < 0.001$), physical role functioning ($p < 0.001$), general health perceptions ($p < 0.001$) and vitality ($p < 0.001$). It was also observed positive relationship between the FC and three dimensions evaluated in the SF-36 questionnaire: vitality ($R = 0.459$, $R^2 = 0.211$ e $P = 0.036$), social role functioning ($R = 0.510$, $R^2 = 0.260$ e $P = 0.018$) and emotional role functioning ($R = 0.529$, $R^2 = 0.279$ e $P = 0.014$). Regarding the analysis of heart rate variability domain (HRV), there was improvement of the parasympathetic component (high-frequency band in normalized units; $p = 0.016$) and reduction in the low frequency band in units normalized in GI after the program exercise ($p = 0.036$) in orthostatic position. The CG had 3 patients with unfavorable outcomes (1 patient with cardiovascular mortality and 2 patients with newly diagnosed atrial fibrillation) and IG group did not course with unfavorable outcomes during the protocol. ($p = 0.058$). **Discussion and Conclusion:** CEP program supervised for 12 weeks in patients with HFREF is able to promote favorable impact on symptoms, blood pressure, exercise tolerance and QOL, which is independent of heart

morphological changes. Diastolic function is not the main responsible for these benefits promoted by the exercise. The IG group, tended to less unfavorable outcomes in this protocol period, when compared to the control group.

Keywords: Cardiovascular Rehabilitation, left ventricle filling pressure, systolic left ventricular dysfunction, quality of life and functional capacity.

Sumário

LISTA DE GRÁFICOS.....	13
LISTA DE TABELAS.....	14
LISTA DE SIGLAS.....	15
1. Introdução.....	16
2. Objetivos.....	34
3. Justificativa.....	35
4. Metodologia.....	36
5. Resultados.....	47
6. Discussão.....	60
7. Conclusão.....	72
8. Considerações Finais.....	72
9. Referências.....	73
10. Anexos.....	91

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Comparação do VO_2 de pico em equivalentes metabólicos (METS) entre os grupos	43
Gráfico 2: Comparação da distância percorrida no teste de caminhada entre os grupos.....	44
Gráfico 3: Associação positiva entre o VO_2 de pico em equivalentes metabólicos (METS) e a dimensão do questionário de qualidade de vida vitalidade.....	45
Gráfico 4: Associação positiva entre o VO_2 de pico em equivalentes metabólicos (METS) e a dimensão do questionário de qualidade de vida aspectos sociais	46
Gráfico 5: Associação positiva entre o VO_2 de pico em equivalentes metabólicos (METS) e a dimensão do questionário de qualidade de vida limitações por aspectos emocionais.....	46
Gráfico 6: Comparação entre os grupos em relação a desfechos combinados durante período de protocolo.....	49

Lista de Tabelas

Tabela 1: Características basais dos voluntários dos Grupos Controle e Intervenção.....	39
Tabela 2: Características clínicas dos pacientes no pré e pós-protocolo.....	39
Tabela 3: Comparação das características antropométricas e de composição corporal entre os grupos.....	40
Tabela 4: Etiologia da Insuficiência Cardíaca nos Grupos Controle e Intervenção.....	40
Tabela 5: Sintomatologia apresentada pelos pacientes dos Grupos Controle e Intervenção pré e pós protocolo.....	40
Tabela 6: Terapia medicamentosa nos Grupos Controle e intervenção.....	41
Tabela 7: Dose medicamentosa nos Grupos Controle e Intervenção.....	41
Tabela 8: Variáveis morfológicas obtidas por meio de ecocardiograma transtorácico nos Grupos Controle e Intervenção.....	42
Tabela 9: Variáveis ecocardiográficas de função sistólica obtidas por meio de ecocardiograma transtorácico nos Grupos Controle e Intervenção.....	42
Tabela 10: Variáveis ecocardiográficas de função diastólica nos Grupos Controle e Intervenção antes e após o protocolo.....	43
Tabela 11: Comparação das dimensões sobre a qualidade de vida entre os grupos controle e Intervenção.....	45
Tabela 12: Comparação da intensidade das modalidades de exercícios do grupo intervenção entre os momentos pré e pós participação no protocolo....	47
Tabela 13: Variabilidade da frequência cardíaca nas posições supina e Ortostática.....	47
Tabela 14: Variabilidade da frequência cardíaca após mudança postural.....	49

Lista de abreviaturas e siglas

AE Átrio Esquerdo

AF_{nu} Alta Frequência em unidades normalizadas

BB Beta-bloqueador

BF_{nu} Baixa Frequência em unidades normalizadas

BNP Peptídeo natriurético tipo B

BPM Batimentos por minuto

BRA Bloqueadores dos receptores de angiotensina

CF Capacidade funcional

CVM Contração voluntária máxima

DDVE Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DT Domínio do tempo

DF Domínio da frequência

EF Exercício Físico

EFC Exercício Físico Combinado

ERML Exercício de resistência muscular localizada

FC Frequência Cardíaca

FEVE Fração de Ejeção do Ventrículo esquerdo

FEVER Fração de Ejeção do Ventrículo esquerdo Reduzida

GC Grupo controle

GI Grupo Intervenção

IC Insuficiência cardíaca

ICFEP Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

ICFER Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IECA Inibidores da enzima conversora de angiotensina

MET Equivalente metabólico

NYHA New York Heart Association

QV Qualidade de vida

VE Ventrículo esquerdo

1. INTRODUÇÃO

Durante a segunda metade do século XX, foram observados grandes avanços na prevenção, diagnóstico e tratamento da doença cardiovascular (DCV)¹. Tal afirmação se deve à queda em dois terços das mortes por DCV em países industrializados nesse período.²

Apesar desses avanços na redução da mortalidade da doença cardiovascular, a insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome que ainda apresenta evolução natural desfavorável, com os impactos da terapêutica sobre a sobrevida aquém do desejado. De acordo com Liloyd e cols³, nos Estados Unidos, pacientes com diagnóstico primário de IC atualmente representam mais de 3 milhões de atendimentos médicos para seguimento por ano, tendo como custos diretos e indiretos estimados em 39.2 bilhões de dólares/ano. Além disso, o custo de vida útil estimado por paciente é de 110 mil dólares/ano, com mais de três quartos deste custo consumidos por cuidado intra-hospitalar³. A mortalidade em 5 anos é ainda cerca de 50% maior do que a de muitos tipos de câncer. Já na Europa, a IC está sendo considerada uma doença de idosos, que afeta cerca de 10% dos homens e 8% das mulheres com idade superior a 60 anos. Nesse contexto, a IC é reconhecida na atualidade como um importante problema de saúde pública.^{4,5,8}

No Brasil, segundo o DATASUS, há cerca de 2 milhões de pacientes com IC, sendo diagnosticados 240 mil casos por ano⁶. Vale ressaltar que o perfil socioeconômico dos pacientes no Brasil tem sido um importante fator a ser considerado nos casos de evolução desfavorável da IC⁷. De acordo com Araújo e cols⁷, a prevalência da IC era maior em pacientes com renda familiar de 1 salário mínimo, sendo, portanto, as condições de acesso ao serviço de saúde, de compra de medicamentos e de ingestão alimentar inadequada com alto teor de gordura, fortes

colaboradores para as complicações de doenças cardiovasculares. Em relação à faixa etária, este mesmo estudo observou maior predominância mortalidade por IC nos pacientes com mais de 60 anos. As projeções indicam que em 2025, o Brasil terá a sexta maior população de idosos, aproximadamente 30 milhões de pessoas (15% da população total), refletindo em aumento da prevalência dos casos de IC e dos gastos com essa síndrome⁹.

Cerca de metade dos pacientes acometidos com IC apresentam função sistólica deprimida ou com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 50%¹⁰. Dados da literatura atual^{9,10} revelam que o índice de mortalidade de pacientes com IC e FEVE reduzida (ICFER) são maiores quando comparados a pacientes com IC e FEVE preservada (ICFEP). Geralmente, ICFEP evolui mais lentamente, com surgimento dos primeiros sinais e sintomas aos 60 anos de idade em média.

1.1 Função ventricular na IC

A IC é uma síndrome multifatorial caracterizada pela redução do débito cardíaco e aumento da pressão venosa, acompanhada por alterações anatômicas, funcionais e moleculares que por sua vez, levam a uma deterioração progressiva do miocárdio e morte prematura dos cardiomiócitos. Nessa condição, o organismo dispõe de mecanismos compensatórios para atenuar o deficiente bombeamento de sangue¹¹⁻¹⁴.

Em resposta à injúria cardíaca, proporcionada por níveis pressóricos elevados, doenças valvares, isquemia e/ou miocardiopatias, a maioria dos pacientes pode permanecer assintomática por períodos de tempo variáveis em decorrência da ativação de mecanismos adaptativos, influenciados por fatores neuro-humorais, mecânicos e genéticos. Essas adaptações são capazes de sustentar ou modular a função ventricular em níveis próximos ao normal¹³.

A principal resposta adaptativa a uma agressão cardíaca é o remodelamento ventricular, caracterizado por alteração da forma, do tamanho e da função ventricular¹⁴. A partir do momento em que há manutenção da agressão cardíaca e a alteração da geometria ventricular não consegue mais compensar a tensão parietal ventricular, há instalação de insuficiência cardíaca, com progressiva deterioração da função ventricular, perpetuação da ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) e aparecimento de sinais e sintomas de IC.

Conforme a definição acima, essa síndrome pode normalmente se originar de uma situação em que dois distúrbios básicos no mecanismo contrátil do miocárdio podem estar envolvidos de forma isolada ou em simultaneidade: a redução na capacidade de ejetar o volume de sangue disponível da cavidade ventricular (ICFER), ou prejuízo ventricular em acomodar o sangue (ICFEP)¹⁵⁻¹⁶.

ICFER é a forma clínica mais comumente encontrada da doença. Caracteriza-se pela redução acentuada da FEVE (<50%). As doenças que cursam com músculo cardíaco, e sua conseqüente substituição por tecido fibroso reparativo, são as maiores causas de ICFER¹⁷. Deve-se realçar que a ICFER geralmente cursa concomitantemente com aumento da pressão de enchimento do VE, com coexistência de disfunção sistólica e diastólica ventricular.

ICFEP apresenta como característica básica uma disfunção cardíaca causada pelo aumento da resistência ao enchimento ventricular, o que leva a uma elevação progressiva das pressões de enchimento das câmaras cardíacas¹⁸, mas com fração de ejeção ventricular preservada. Os aspectos clínicos e laboratoriais que contribuem para diferenciação entre IC sistólica e diastólica, encontram-se listados no quadro 1.

	Fração de ejeção normal	Fração de ejeção reduzida
Epidemiologia		
Sexo feminino	+++	+
Idade > 65 anos	+++	+
Sintomas		
Dispneia	+++	+++
Angina	+++	+
Edema pulmonar agudo	+++	+
Sinais		
Terceira bulha	-	+++
Quarta bulha	+++	-
Sinais de hipervolemia	+++	++
Hipertensão arterial	+++	+
Fibrilação atrial	+++	++
Ecocardiograma		
Fração de ejeção < 45%-50%	-	+++
BNP		
> 1.000 pg/ml	+	+++
400 - 1.000 pg/ml	+++	+

Figura 1: Principais características da IC com FEVE reduzida e preservada *Fonte: Roscani e cols*¹⁸ / Sinais: - Não sugestivo; + Sugestivo (o número de sinais “+” reflete a intensidade da correlação).

1.2 Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com IC

O sistema nervoso autônomo controla o sistema cardiovascular, fornecendo nervos aferentes e eferentes ao coração na forma de terminações simpáticas por todo o miocárdio e parassimpáticas para o nóculo sinusal, o miocárdio atrial e o nóculo atrioventricular. A influência do sistema nervoso autônomo no coração depende de informações que partem, por exemplo, de barorreceptores, quimioceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, modificações no sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador^{19,20}.

A variabilidade da frequência cardíaca²¹ (VFC) é uma medida indireta do tônus autonômico e serve como ferramenta para prever a possibilidade de morte súbita

cardíaca e não súbita. Tem sido proposta não só para prever a forma grave da IC, mas também para conduzir o tratamento e talvez antecipar o diagnóstico da IC agudamente descompensada.

Pacientes com IC apresentam disfunção autonômica com ativação do sistema nervoso simpático e redução na atividade parassimpática²². A análise da VFC é uma técnica confiável e reprodutível para avaliar a atividade autonômica em pacientes com doenças cardiovasculares. Tem sido mostrado que medidas reduzidas da VFC estão relacionadas com prognóstico ruim na IC^{22,23}. Vários pesquisadores demonstraram que as medidas de VFC podem ser usadas para avaliar o efeito de diversas classes de medicamentos sobre a atividade autonômica cardíaca de pacientes com IC^{21,23}.

1.3 Alterações bioquímicas na insuficiência cardíaca crônica (ICC)

O dano sobre o miocárdio também é refletido através de alterações de moléculas envolvidas nas homeostase hemodinâmica e processos inflamatórios.

Em resposta a sobrecarga de pressão ou volume, é liberado diretamente dos ventrículos o peptídeo natriurético cerebral (BNP – *Brain Natriuretic peptide*)²⁴. Este peptídeo promove diurese e vasodilatação, estando aumentados em pacientes com ICC, revelando estreita relação com a classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA)^{25,26}.

Em um estudo²⁷ realizado em 70 pacientes com IC revelou que pacientes com diagnóstico de IC por disfunção, os níveis de BNP estavam mais elevados que naqueles com IC e função sistólica preservada (1.180 ± 641 vs 753 ± 437 pg/mL, $p=0,03$). Em uma outra pesquisa²⁸ onde foram avaliados 250 pacientes com dispnéia, os níveis de BNP nos pacientes, cujo diagnóstico final foi insuficiência cardíaca congestiva, foram

significativamente maiores que naqueles com outros diagnósticos (1.076 ± 138 vs 38 ± 4 pg/mL).

Dessa forma, de acordo com Mady (2003)²⁴ as medidas dos níveis de BNP possuem um elevado valor preditivo negativo (98%), sugerindo que pacientes com níveis de BNP normais, muito provavelmente, não apresentem disfunção ventricular. Portanto, o BNP tem sido considerado um marcador bioquímico atrativo e interessante para o diagnóstico, avaliação do tratamento e prognóstico de pacientes com IC.

O entendimento das alterações deletérias envolvidas na progressão da IC, descritas inicialmente como decorrentes de alterações na retenção de sais e fluidos, ou alterações nos parâmetros hemodinâmicos, mudou significativamente. Recentemente, diversos estudos²⁹⁻³⁴ em pacientes com IC demonstraram níveis plasmáticos alterados de citocinas pro-inflamatórias, tais como o fator α de necrose tumoral (TNF- α), as interleucinas 1, 6 e 18, e a cardiotropina-1, entre outros marcadores inflamatórios. Essas alterações ocorreram independentemente da etiologia da IC, sugerindo uma via fisiopatológica comum.

Diversos estudos comprovam uma relação experimental muito estreita entre o TNF- α e a hipertrofia e necrose de músculo cardíaco, além de desarranjo da matriz extracelular (MEC) e da cinética do cálcio no miocárdio³⁴. O TNF- α induz aumento do catabolismo basal ao estimular, in vivo e in vitro, a apoptose pela ativação da via das caspases – o que pode contribuir para um aspecto muito próprio da síndrome de IC, a caquexia cardíaca³⁵. O TNF- α também induz necrose do miócito por um mecanismo citotóxico relacionado à via do complemento, à indução da síntese de NO e à hiperprodução local de radicais livres.

A IL6 é uma citocina multifuncional que está ligada à progressão da disfunção cardíaca por piora da limitação funcional e reinternações por descompensação da

doença^{32,33}. A IL6 promove proliferação e maturação de linfócitos, hipertrofia de cardiomiócitos e estimula a síntese de caspases e de mediadores hepáticos da resposta aguda, como a proteína C reativa³³. A IL6 ainda mostrou ser capaz de, in vitro, induzir proteólise muscular, levando à atrofia e perda de peso^{34,35}.

Ainda que a produção miocárdica de IL6 possa parecer significativa, sugere-se uma síntese periférica tão ou mais importante. Um estudo prognóstico³⁹ demonstrou que os níveis periféricos de IL6 não só estão aumentados de forma significativa na artéria e veia femorais de pacientes com IC, como também ocorreria um extravasamento de IL6 pra circulação, representados pela diferença arteriovenosa de IL6 para um mesmo paciente, que é tão maior quanto pior a gravidade da doença, e se correlaciona de modo independente e significativo com pior prognóstico³⁵.

1.4 Abordagem diagnóstica e terapêutica da Insuficiência Cardíaca

1.4.1 O papel do ecocardiograma na avaliação da IC

A grande maioria dos estudos utiliza o ecocardiograma transtorácico para avaliação da função ventricular na IC, por se tratar de um método prático, seguro e custo-efetivo.

Os principais parâmetros para avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo são^{38,39}:

- Volume do átrio esquerdo (VAE) indexado para a superfície corpórea, que, na ausência de patologia da valva mitral ou cardiopatia congênita, VAE aumentado reflete aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo.;
- Índices de fluxo do Doppler mitral: onda E, que reflete a velocidade de fluxo no enchimento rápido e onda A, que reflete a velocidade de fluxo na contração atrial;

- Doppler tecidual do anel mitral: onda E', que reflete velocidade de deslocamento do anel mitral na diástole na fase de enchimento rápido e onda A', que reflete a velocidade do deslocamento do anel mitral na contração atrial.

De acordo com esses índices ecocardiográficos, podemos inferir o grau de comprometimento da função diastólica. A disfunção diastólica tipo I ocorre por retardo do relaxamento do ventrículo esquerdo, sendo que a pressão de enchimento ventricular ainda está normal. Assim, espera-se encontrar inversão do fluxo E/A do Doppler mitral e volume do átrio esquerdo e Doppler tecidual normal. Na disfunção diastólica tipo II ou pseudonormal, observa-se sinais de aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, com onda $E > A$ no fluxo mitral (relação menor que 2,0), aumento do volume do átrio esquerdo, aumento da relação E/E' e diminuição da velocidade da onda E'. Na disfunção diastólica tipo III, ou restritiva, espera-se encontrar aumento significativo da pressão de enchimento ventricular com relação $E/A > 2,0$, aumento de E/E' , diminuição da onda E' e aumento do volume do átrio esquerdo. A figura 2 ilustra os principais tipos de disfunção diastólica e as principais alterações encontradas no Doppler tecidual e de fluxo mitral.

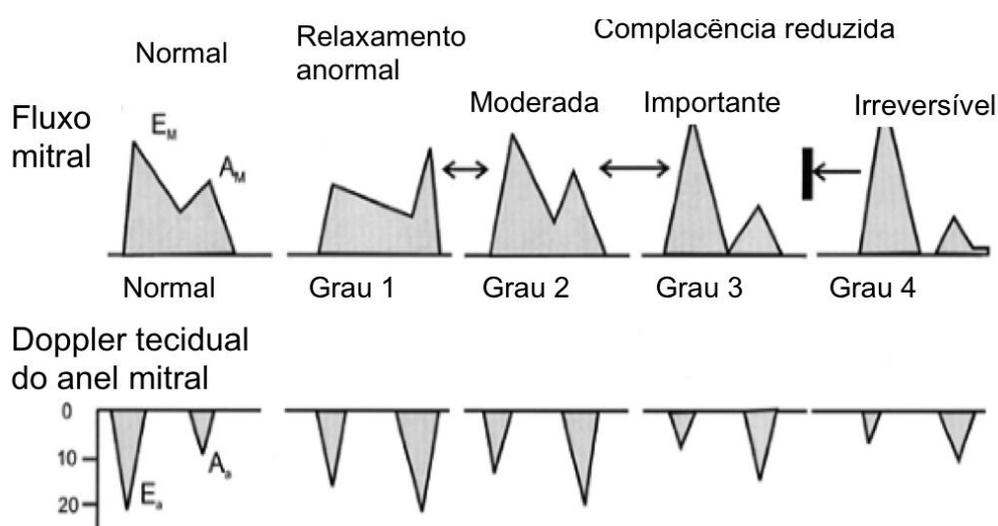


Figura 2: Principais tipos de disfunção diastólica. Fonte: Adaptado de Lester e cols³⁹

Os principais índices para avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo na IC são⁴⁰:

- Fração de encurtamento ventricular, derivada da avaliação dos diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo;
- Fração de ejeção ventricular pelo método de Simpson (Figura 2A), método biplanar, que leva em consideração volume do ventrículo esquerdo na diástole e na sístole, sendo o método de escolha para aferir fração de ejeção na IC, principalmente a de etiologia isquêmica;
- Strain longitudinal (Figura 2B) caracterizado por índice de deformação miocárdica regional e global, que pode ser aferido pela técnica de rastreamento de pontos, a partir da ecocardiografia bidimensional⁴⁰.

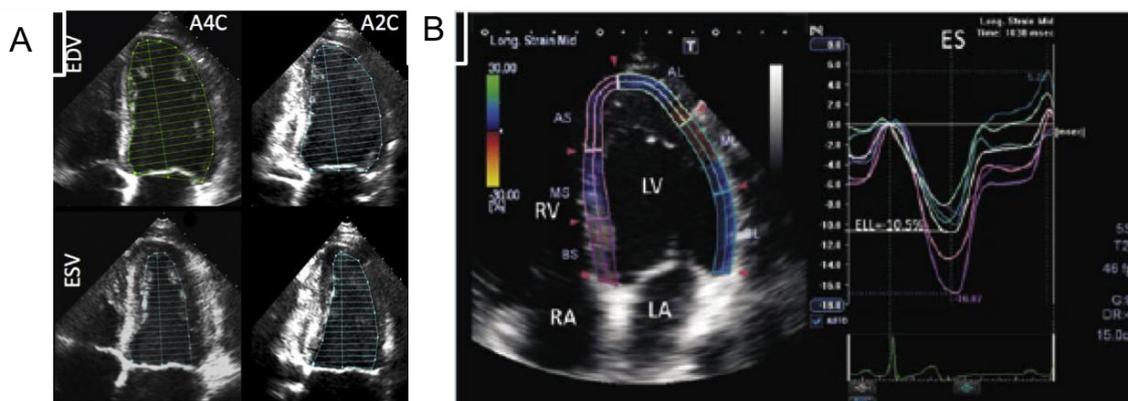


Figura 3A- Volume do Ventrículo esquerdo calculado pelo método de Simpson, adaptado de Chamber quantification⁴¹. **Figura 3B:** exemplo de avaliação de strain longitudinal, adaptado de Almeida e cols⁴⁰.

1.4.2 Tratamento farmacológico

A IC é uma condição clínica que envolve vários fatores etiológicos e fisiopatológicos, que devem ser avaliados por meio de uma análise criteriosa, com o

objetivo de identificar os mecanismos envolvidos no seu desenvolvimento e na sua descompensação, implementando assim, a estratégia terapêutica mais adequada para cada condição.

Há três metas principais a serem alcançadas com a terapêutica: O aumento da sobrevida, melhora da qualidade de vida e redução dos eventos mórbidos³⁶.

As principais medicações utilizadas para o tratamento da IC e que modificam a história natural da doença são as atuantes no bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona e bloqueadores da atividade simpática, como Inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECA), Bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), Antagonistas de Aldosterona e Bloqueadores do Sistema Beta-adrenérgico (BB). Medicações adicionais que atenuam a resposta hemodinâmica e reduzem sintomas da doença são os diuréticos tiazídicos e de alça, digitálicos e alguns antiarrítmicos³⁷.

A deterioração da condição clínica do paciente requer modificação da estratégia terapêutica adotada e vigilância intensiva. Não existe uma abordagem uniforme para o manuseio da IC, devendo o tratamento ser adequado às necessidades de cada paciente. O diagnóstico precoce e correto da IC e, se possível, da presença de disfunção ventricular assintomática, é condição fundamental para o sucesso do planejamento terapêutico e exige: reconhecimento da presença de IC, avaliação das anormalidades funcionais envolvidas, identificação da etiologia (sempre que possível) detecção de doenças concomitantes que possam interagir com o curso da IC e determinação da gravidade do processo, bem como seu prognóstico³⁸.

Apesar dos avanços da terapêutica medicamentosa nas últimas décadas, ainda há dificuldade em se modificar a evolução natural da doença e causar impacto sobre prognóstico, função ventricular, diminuição dos sintomas e qualidade de vida (QV). Dessa forma, novas estratégias de tratamento estão sendo preconizadas, como, por

exemplo, o efeito da prática de exercícios físicos regulares, a ser discutida posteriormente.

1.4.3 Tratamento não farmacológico: Efeitos da prática de Exercícios Físicos

Há relatos da prática de atividade física em medicina desde o século XIX. No entanto, prática de reabilitação cardiovascular em pacientes com IC ainda é um procedimento jovem, nascido da Cardiologia⁴¹.

Os primeiros trabalhos sobre os efeitos da atividade física sobre o sistema cardiovascular foram descritos por meados da década de 1930. Em 1939, Mallory e cols⁴², postularam que o tempo de cicatrização do infarto agudo do miocárdio é de cerca de 4 semanas, e defenderam a necessidade de repouso após esse evento, por no mínimo 6 a 8 semanas. Nessa época, a evolução do IAM era considerada irreversível, com complicações tromboembólicas frequentes. Os pacientes eram orientados ao afastamento prolongado da sua atividade laboral e à aposentadoria precoce, o que provocava sentimento de invalidez com importante reflexo desfavorável na vida familiar e social. A figura 3 mostra os primeiros aparelhos utilizados para o fortalecimento muscular do século XIX. Com este advento, de forma gradual, os exercícios de força com levantamento de pesos, foram incluídos em programas de reabilitação da época.

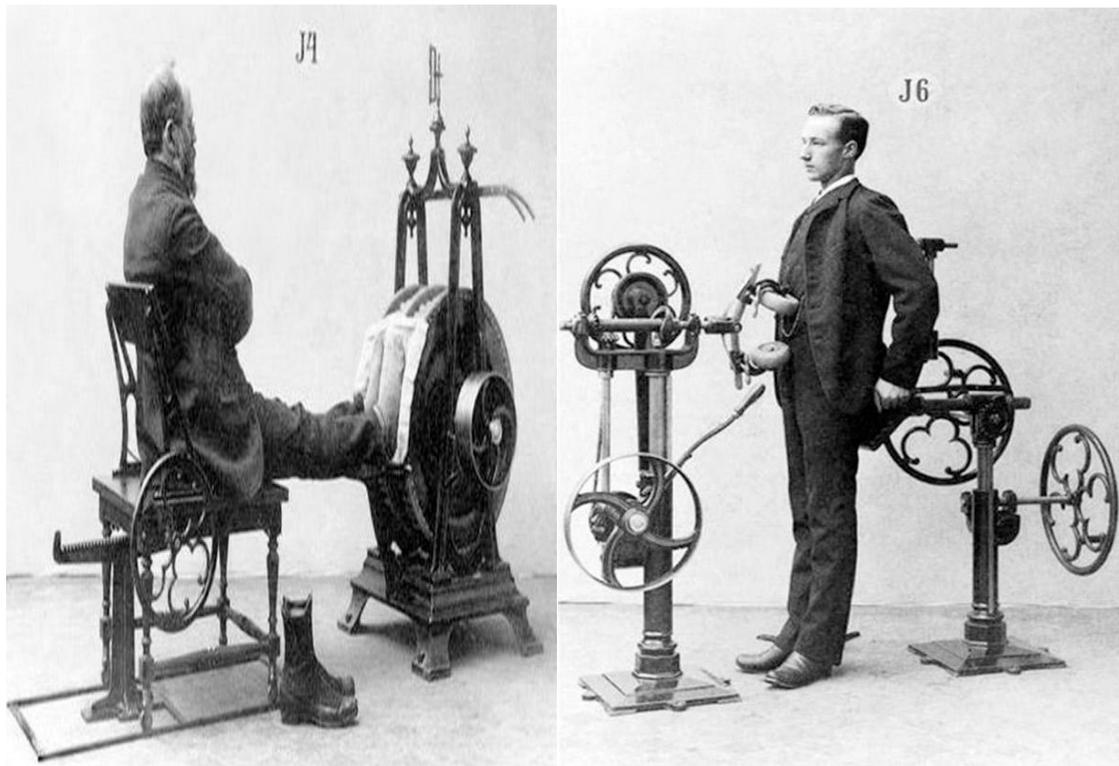


Figura 4: Aparelhos para fortalecimento muscular do século XIX. Fonte: Ideia Fixa.

Disponível em www.ideafixa.com/os-ultimos-humanos-vivos-seculo-xix

Atualmente, os benefícios de um programa de exercícios físico regular e adoção de um estilo de vida ativo em pacientes com IC são bem reconhecidos pela literatura⁴³⁻

47.

Os estudos sobre os efeitos do EF em cardiopatas mostraram que há diminuição na mortalidade geral e cardíaca de 20% a 30%, em pacientes com cardiopatia isquêmica após intervenção percutânea coronariana, e em pacientes com IC sistólica ou diastólica, independente da idade, sexo e da cardiopatia de base⁴⁸⁻⁵¹.

Os principais fatores responsáveis por esses benefícios ainda são temas de controvérsia na literatura. Muitos estudos têm mostrado que a tolerância ao esforço físico é diminuída com a mesma intensidade em pacientes tanto com ICFER como ICFEP^{52,53}. Além disso, evidências indicam que a função diastólica do VE é prejudicada em pacientes com IC independente da FEVE e isso tem fortalecido a hipótese de que a

melhora na QV e da CF funcional desses pacientes estão associadas a melhora na função diastólica do VE⁵³⁻⁵⁶.

Segundo os dados obtidos no estudo de Alves e cols⁵⁶, foi observada melhora na função diastólica, avaliada pelo ecocardiograma, em um grupo de 67 pacientes com diferentes graus de disfunção sistólica, submetidos a seis meses de sessões de EF aeróbico intervalado, 3 vezes por semana. Houve normalização do tempo de desaceleração da onda E e da inversão E/A do fluxo mitral. Esses resultados foram encontrados em pacientes com disfunção sistólica leve e com função sistólica preservada. Nenhuma alteração foi encontrada no grupo controle.

Na mesma perspectiva, o estudo de Chrysohoou e cols⁵⁷ encontrou melhora na função diastólica, também observada pelos mesmos parâmetros em pacientes com IC submetidos a EF aeróbico intervalado, de alta intensidade, realizados 3 vezes por semana por 12 semanas. De acordo com os autores, essa melhora na função ventricular esquerda ocorreu em paralelo à melhora na CF avaliada por um teste ergométrico.

Em contraste, o estudo de Smart e cols⁵⁸ mostrou ausência de alterações estatísticas na função sistólica e diastólica, em 30 pacientes divididos em grupo controle e grupo exercício. Nesse estudo, os pacientes do grupo exercício realizaram por um período de 16 semanas, protocolo de exercício aeróbico em cicloergômetro de intensidade moderada a alta (60-70% do VO₂ de pico). No entanto, foi observada melhora na CF no grupo exercício e nenhuma mudança nos escores de QV entre os grupos.

Estudos recentes⁵⁹⁻⁶² em pacientes com IC de diversas etiologias submetidos à protocolos de EF aeróbico revelaram 2 importantes achados que não cursaram com a melhora na função ventricular esquerda sistólica ou diastólica: melhora significativa na QV e na CF nos pacientes submetidos a intervenção em relação aos seus controles.

Tais achados corroboram os resultados da meta-análise de Pandey e cols⁶³, que utilizou dados de ensaios clínicos randomizados controlados que avaliaram a eficácia do EF em pacientes com IC.

Em relação à modulação autonômica cardíaca, um programa de EF aeróbico crônico é capaz de provocar a diminuição da modulação simpática e aumento da modulação vagal, produzindo bradicardia e maior variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tanto em indivíduos saudáveis^{64,65} como em pacientes após infarto agudo do miocárdio, em fase I da reabilitação cardíaca⁶⁶, em pacientes após “bypass” coronário⁶⁶ e em pacientes com insuficiência cardíaca crônica⁶⁷. Em pacientes cardiopatas, as alterações provocadas pelo EF nas modificações no balanço simpático vagal podem ser atribuídas à diminuição dos níveis plasmáticos de noradrenalina e à redução da atividade nervosa simpática renal em experimentos com animais⁶⁸. Modificações nos componentes de alta e baixa frequência da análise espectral da VFC também são relatadas⁶⁹⁻⁷¹ em pacientes com IC. Essa redução na hiperativação simpática é considerada fator independente de mortalidade em cardiopatas. Além disso, estudos mostram que o pior prognóstico desses pacientes está associado à concentração plasmática de noradrenalina e que a baixa VFC é um importante preditor de morte súbita⁷¹. Uma revisão sistemática⁷² da literatura concluiu que um treinamento aeróbico de 30 minutos a 1 hora por dia, 3 a 5 vezes por semana, com utilização de 60-80% da FC de reserva, por 12 semanas, deve ser recomendada para melhorar a disfunção autonômica em pacientes com IC. Na maioria dos estudos, essa melhora ocorreu independente de alteração da função do VE e da CF.

Além da importância do entendimento do equilíbrio autonômico de pacientes com IC, estudos levantaram a questão sobre a relação da VFC com aspectos psicológicos e aptidão cardiorrespiratória⁷³⁻⁷⁶. De acordo com o grupo de pesquisadores de Lopes e cols⁷² que estudou a relação entre autoavaliações de

ansiedade e estresse emocional e componentes da VFC em pacientes com IC, houve uma relação inversa entre a percepção do *stress* emocional durante a semana de treinamento e a normalização do componente parassimpático, avaliado pela banda de alta frequência (*high frequency* – HF) da VFC ($p=0,038$). Essa relação foi independente da idade, sexo e grau de ansiedade inicial e proporcional à aptidão cardiorrespiratória. Foi concluído que a modulação vagal no período de treinamento físico pareceu ser sensível à experiência emocional persistente dos voluntários.

Em relação à atividade inflamatória na IC, pesquisas⁷⁷⁻⁸⁰ mostram que os distúrbios compensatórios da IC estimulam um desequilíbrio de substâncias catabólicas sobre as anabólicas pró inflamatórias como a IL-1, TNF- α além do óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Essas substâncias estão aumentadas em pacientes com IC, o que contribui para o desarranjo muscular esquelético. O TNF- α induz o catabolismo, reduz a contratilidade muscular e vem sendo associado à atrofia muscular. A IL-1 β deprime a expressão proteica da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático (SERCA) e da fosfolambam. Outros fatores como a esfingosina e o iNOS, também tem sido propostos como potenciais mediadores de ações inotrópicas negativas^{78,79}. Esse desequilíbrio, portanto, provoca o declínio de massa muscular corporal, redução na área de secção transversa muscular e redução da força, incapacitando o indivíduo de realizar atividades físicas globais cotidianas (atividades domésticas, laborais, de lazer) afetando assim, a sua rotina de trabalho e sua QV. A alteração do quadro inflamatório, promovida pelo EF na IC, revela a importância da utilização do exercício resistido (ER), por meio de equipamentos apropriados como os de levantamento de peso, por exemplo. Batista Jr. e cols⁷⁹, em revisão sobre os efeitos antiinflamatórios desses programas de EF, mostraram que protocolos de treinamento de resistência muscular localizada (RML) e força aplicados cronicamente nos principais grupamentos musculares (quadríceps, ísquissurais, tríceps sural, peitorais,

tríceps, bíceps e abdome) e numa intensidade entre 50% e 70% da contração voluntária máxima (CVM) foram capazes de reduzir as concentrações plasmáticas de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e iNOS de pacientes IC após período de intervenção que variou entre 3 a 6 meses⁸⁰.

Acredita-se que a atenuação da resposta inflamatória, associada à melhora dos parâmetros hemodinâmicos e da função ventricular, podem levar à melhora da tolerância ao exercício e da QV. No entanto, a intensidade e o tempo de exercício a ser realizado para obtenção dessa melhora ainda não estão bem claros na literatura.

Em relação aos testes de aptidão cardiorrespiratória, realizados na maioria dos estudos clínicos randomizados para avaliação da CF, os testes de caminhada são os mais requisitados, como o teste de caminhada de 6 minutos e teste de caminhada de Cooper de 12 minutos. Esses testes se destacam por serem considerados altamente efetivos, de simples execução e baixo custo⁸¹⁻⁸³. Desde a década de 1960, o teste de caminhada de 12 minutos é descrito na literatura devido à sua grande utilização na prática clínica⁸². Em 1976, McGavin e cols⁸² definiram o Teste de Caminhada de 12 Minutos como ferramenta de avaliação da CF de portadores de pneumopatias crônicas. Foram avaliados, nesse trabalho, 35 bronquíticos crônicos, com idade entre 40 e 70 anos. Os autores relataram, dessa forma, a experiência inicial do teste como método de avaliação de condições patológicas. Além disso, descreveram que o teste apresentou boa reprodutibilidade e correlação com consumo máximo de oxigênio avaliado por ergometria ($r=0.52$, $p<0.01$), sugerindo constituir um instrumento simples para avaliação de capacidades diárias e fundamental para revelar evolução do quadro clínico pós intervenção. No entanto, não encontramos estudos utilizando o teste de Cooper como instrumento de avaliação de um programa de EF em pacientes com IC.

Além dos efeitos benéficos do EF aeróbico em pacientes com IC, estudos mostram que a melhora do VO₂ de pico observada após período de treinamento,

atualmente também pode ser atribuída às adaptações periféricas (musculatura esquelética) obtidas através dos exercícios de resistência muscular localizada (ERML) do que pelas adaptações centrais⁸⁴⁻⁸⁶.

Um programa combinado e supervisionado de EF aeróbicos e ERML pode ser muito mais vantajoso nesses indivíduos em termos de otimização da capacidade funcional, da independência e da qualidade de vida, em um período de prática de média de 12 semanas⁸⁵.

Segundo Freitas e cols⁸⁶, um programa de EF combinado (EFC) pode afetar precocemente e positivamente a CF e QV (avaliada pelo questionário SF-36) de pacientes com IC em um programa de reabilitação cardíaca. Neste estudo, que teve duração de 4 semanas, os autores foram capazes de afirmar, que a prática de EFC apresentam impacto positivo sobre os vários aspectos de saúde física e mental, e CF dos pacientes, e que estes efeitos são independentes de alterações morfofuncionais cardíacas. Os autores reforçam ainda, a importância de programas de reabilitação em pacientes com IC estáveis, a fim de aumentar a sua QV, diminuir o seu estado depressivo e, por esse simples fato, melhorar o seu prognóstico.

De acordo com as informações acima, ainda não há clareza se, em um programa de EFC e supervisionado em pacientes com ICFER, a função diastólica do VE é um dos fatores associados à melhora da CF e QV ou se outros fatores interferem nessa resposta, como a melhora hemodinâmica promovida pelo exercício, com diminuição da pós-carga ventricular e liberação de substâncias vasodilatadoras, atenuação da atividade inflamatória e/ou alteração da modulação autonômica.

Baseado nesses importantes dados da literatura e na relevância clínica da questão, a hipótese desse estudo é de que um programa de EFC e supervisionado de 12 semanas é capaz de promover melhora na função diastólica em pacientes com IC com

FEVE < 50%, e que esse efeito está associado à diminuição dos sintomas, ao aumento da CF e da QV desses pacientes.

7. CONCLUSÃO

Um programa de exercício físico regular supervisionado por 12 semanas em pacientes com ICFER é capaz de promover impacto favorável na sintomatologia, tolerância ao exercício e QV, independente de alterações morfofuncionais cardíacas. A função diastólica não parece ser fator determinante nos benefícios promovidos pelo exercício. O GI, submetido a programa de EFC, também teve tendência a menor número de desfechos desfavoráveis nesse período de protocolo, quando comparado ao GC.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados preliminares deste estudo foram submetidos em forma de artigo científico na revista *Disability and Rehabilitation Journal*, sob o título '*IMPACT OF SUPERVISED 12-WEEK-COMBINED PHYSICAL TRAINING IN HEART FAILURE PATIENTS: A RANDOMIZED TRIAL*' e se encontra atualmente em fase de revisão.

9. REFERÊNCIAS:

1. Braunwald E. Heart Failure. *JACC*. 2013, vol. 1:1-20.
2. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012; vol. 366:54–63.
3. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM. Heart disease and stroke statistics. *Circulation* 2010; vol. 121:146–215.
4. Jhund PS, MacIntyre K, Simpson CR. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009; vol. 119:515–23.
5. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail* 2012; vol.14:234–9.
6. Sousa PMBB, Queluci GC. Nursing care for patients with heart failure prior to hospital discharge: a descriptive study. *Online Brazilian Journal of Nursing* 2012.
7. Araújo AA, Sousa MM, Silva EP, Santos SR, Costa MML, Silva Filho IG. Clinical and epidemiological profile of patients suffering from heart failure. *Rev enferm UFPE* 2014; vol. 8 (3):509-13.
8. Nogueira PR, Rassi S, Correa KS. Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico da insuficiência cardíaca em hospital terciário. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010; vol.95:392-398.

9. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2002; vol. 79 (4): 1-30.
10. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *Eur Heart J.* 2012; vol. 33:1787–847.
11. Cambão MS e Leite-Moreira AF. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Crônica. *Rev Port Cardiol* 2009; vol. 28 (4):439:471.
12. Opie LH. Heart failure and neurohumoral responses. In: Opie LH (ed) *The heart: Physiology, from cell to circulation.* Philadelphia: Lippincott, 1998; 475-511.
13. Francis GS, Tang WH. Pathophysiology of congestive heart failure. *Rv Cardiovasc Med* 2003; vol. 4: 14-20.
14. Zornoff, LAM, Paiva S, Duarte, DR, Spadaro J. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009; vol.92 (2): 157-164.
15. Zile MR, Brutsaert DL. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part II Causal Mechanisms and Treatment. *Circulation.* 2002; vol.105: 1503-1508.

16. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004; vol. 4;43(3):317-27.
17. Lang RM, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J. *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.* Jan 2015.
18. Roscani MG, Matsubara LU, Matsubara BB. Heart failure with normal ejection fraction. *Arq. Bras. Cardiol.* . 2010; vol. 94 (5): 694-702.
19. Paschoal MA, Petrelluzzi KFS, Gonçalves NVO. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Ciênc Med.* 2002; vol. 11(1):27-37.
20. Cooke WH, Cox JF, Diedrich AM, Taylor JA, Beightol LA, Ames JE 4th, *et al.* Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. *Am J Physiol.* 1998; vol. 274: 709-18.
21. Gunes, Y, Guntekin, U, Tuncer, M, Sahin, M. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2009; vol.93 (2) 154-158.
22. Chattipakorn N, Incharoen T, Kanlop N, Chattipakorn S. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure: review. *Int J Cardiol.* 2007; vol.120: 289-96.

23. Bullinga JR, Alharethi R, Schram MS, Bristow MR, Gilbert E. Changes in heart rate variability are correlated to hemodynamic improvement with chronic carvedilol therapy in heart failure. *J Card Fail.* 2005; vol.11: 693-9.
24. Mady C, Fernandes F. Qual o valor do BNP na prática clínica em pacientes com insuficiência cardíaca?. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2003; vol.49 (2):124-124.
25. Dicstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure. *Lancet* 1998; vol. 35: 3-4.
26. Maisel A. B-type natriuretic levels: a potential novel "White count" for congestive heart failure. *J Cardiac Fail.* 2001; vol. 7: 183-93.
27. Villacorta H, Duarte A, Marques Duarte N, Carrano A, Mesquita ET, Dohmann HJF, Ferreira FEG. Valor do Peptídeo Natriurético do Tipo B no Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca Congestiva em Pacientes Atendidos com Dispneia na Unidade de Emergência. *Arq Bras Cardiol.* 2002; vol. 79 (6):564-8.
28. Krishnaswamy P, Kazanegra R. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; vol. 37: 379-85.
29. Sharma R, Coats AJS, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol.* 2000; 72 (2): 175-86.
30. Kang Y-M, Ma Y, Elks C, Zheng JP, Yang ZM, Francis J. Cross-talk between cytokines and renin-angiotensin in hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure: role of nuclear factor- κ B. *Cardiovasc Res.* 2008; 79 (4): 671-8.
31. Candia MA, Villacorta HJ, Mesquita, ET. Immune-inflammatory activation in heart failure. *Arq.Bras. Cardiol.* 2007; vol.89 (3): 201-208.

32. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present and the foreseeable future. *Circ Res.* 2002; vol. 91: 988-98.
33. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Fukai D, Mabuchi N. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; vol.3: 391-8.
34. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001; vol. 3: 517-26.
35. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Fukai D, Mabuchi N, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; vol.3: 391-8.
36. Ruiz MA, Greco OT, Jacob JLB, Ardito RV, Lago MR, Greco RL, Santos AB, Ruiz LP, Poloni AFC. Insuficiência cardíaca: do tratamento farmacológico à terapia-celular. *Relampa* 2007; vol. 20(3): 185-195.
37. 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 - 2012. *Arq Bras Cardiol* 2012; vol.98 (1): 1-33.
38. Lang RM, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J. *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.* Jan 2015.

39. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the Mysteries of Diastolic Function. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; Vol. 51 (7): 679–89.
40. Almeida ALC, Gjesdal O, Mewton N, Choi EY, Teixido-Tura G, Yoneyama K, Lima JAC. Speckle Tracking Echocardiography – Clinical Applications. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc.* 2013;26(1):38-49.
41. Godoy M. I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 1997; vol. 69 (4): 267-291.
42. Mallory G. K., White P. D., Salcedo-Salgar J. The speed of healing of myocardial infarction. a study of the pathologic anatomy in 72 cases. *Am. Heart J.* 1939: vol.18:647–671.
43. Hakki A-H, Weinreich DJ, DePace NL. Correlation between exercise capacity and left ventricular function in patients with severely depressed left ventricular function. *J Cardiac Rehabil.* 1984; vol. 4:38–43.
44. Myers J, Froelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Int Med.* 1991; vol.115:377–386.
45. Sullivan MJ, Cobb FR. Central hemodynamic response to exercise in patients with chronic heart failure. *Chest.* 1992; vol. 101(5): 340–346.
46. Piña IL, Apstein, CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ. Exercise and Heart Failure: A Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation.* 2003; vol.107:1210-1225.

47. Maeyer C, Beckers P, Vrints CJ, Conraads VM. Exercise training in chronic heart failure. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013; vol. 4(3): 105–117.
48. Temfemo A, Chlif M, Mandengue SH, Lelard T, Choquet D, Ahmaid S. Is there a beneficial effect difference between age, gender, and different cardiac pathology groups of exercise training at ventilatory threshold in cardiac patients? *Cardiol J*. 2011; 18(6):632-8.
49. Grima A, García E, Luengo E, León M. Cardiología preventiva y rehabilitación cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2011; vol. 64(1):66–72.
50. Kwan G, Balady GJ. Cardiac rehabilitation 2012: advancing the field through emerging science. *Circulation*. 2012; vol. 125(7):369-73.
51. Negrão CE, Barreto ACP. *Cardiologia do Exercício: Do Atleta ao Cardiopata*. Ed. Manole, 2010, 725p.
52. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PHL. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002; vol.288(17):2144–50.
53. Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca HP, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; vol.56(11): 855–63.
54. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart

- failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(24):2329–36.
55. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; vol.301(14):1439–50.
56. Alves JA, Ribeiro F, Goldhammer E, Rivlin Y, Rosenschein U, Viana JL, Duarte JA, Sagiv M, Oliveira J. Exercise Training Improves Diastolic Function in Heart Failure Patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2012; vol.44(5):776-85.
57. Chrysohoou C, Tsitsinakis G, Aggelis A, Herouvim E, Tsiachris D, Vogiatzis J, Tsantilas A, Pitsavos C, Koulouris N, Stefanadis C. High intensity, interval exercise improves diastolic function and ergometric capacity of patients with chronic heart failure: A phase III randomized clinical trial. *Euro Heart Jour.* 2013; vol. 34(1): 630-633.
58. Smart NA, Haluska B, Jeffriess L, Leung D. Exercise Training in Heart Failure With Preserved Systolic Function: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Cardiac Function and Functional Capacity. *Congest Heart Fail.* 2012; vol.18:295–301.
59. Gary RA, Sueta CA, Dougherty M, Rosenberg B, Cheek D, Preisser J, Neelon V, McMurray R. Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart Lung.* 2004; vol.33:210–218.

60. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail.* 2010;vol.3:659–667.
61. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. 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; vol.58:1780–1791.
62. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, Abdelhamed A, Haykowsky MJ. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013; vol.62:584–592.
63. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine BD, Drazner M, Berry JD. Exercise Training in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Circ Heart Fail.* 2015;vol.8:33-40.
64. Melo RC, Santos MDB, Silva E, Quitério RJ, Moreno MA, Reis MS, Verzola IA, Martins LEB, Gallo JR L, Catai AM. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res.*, 2005; vol. 38:1331-1338.

65. Santos-Hiss MD, Melo RC, Neves VR, Hiss FC, Verzola RM, Silva E, Borghi-Silva A, Porta A, Montano N, Catai AM. *Effects of progressive exercise during phase i cardiac rehabilitation on the heart rate variability of patients with acute myocardial infarction. Disability and Rehabilitation*, 2011; vol. 31: 1220-1228.
66. Mendes Costa FSM, Pantoni CBF, Thommazo L, Luzzi S, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A. *Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol improves cardiac autonomic function after coronary artery bypass graft surgery - a randomized controlled trial. Disability and Rehabilitation*, 2010; vol. 32: 1320-1327.
67. Selig SE, Carey MF, Menzies DG, Patterson J, Geerling RH, Williams AD, Bamroongsuk V, Toia D, Krum H, Hare DL. *Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. J Card Fail*; 2004; vol. 10:21-30.
68. Pliquett RU. *Amolioration of depressed cardiopulmonary reflex control of sympathetic nerve activity by short-term exercise training in male rabbits with heart failure. J Appl Physiol*: 2003; vol.95: 1883-8.
69. Adreani CM. *Effect of arterial occlusion on response of group III e IV afferents to dynamic exercise. J Appl Physiol*: 1998; vol.84: 1827-33.

70. Barreto AC. Increase muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*; 2009; vol. 135: 302-7.
71. Dishman RK, Nakamura Y, Garcia ME, et al. Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *Int J Psychophysiol*. 2000; vol. 37:121-33.
72. Lopes FL, Pereira FM, Reboredo MM. Redução da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos de meia-idade e o efeito do treinamento de força. *Rev Bras Fisioter*. 2007; vol. 11:113-9.
73. Mancini DM, Walter G, Reichek N, Lenkiski R, McCully KK, Mullen JL, Wilson JR. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*; 1992; vol. 85:1364–1373.
74. Minotti JR, Pillay P, Oka R, Wells L, Christoph I, Massie BM. Skeletal muscle size: relationship to muscle function in heart failure. *J Appl Physiol*; 1993; vol.75:373–381.
75. Massie BM, Simonini A, Sahgal P, Wells L, Dudley GA. Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*; 1996; vol.27:140–145.

76. Harrington D, Anker SD, Chua TP, Webb-Peploe KM, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*; 1997; vol.30:1758–1764.
77. Adams V, Nehrhoff B, Spate U, Linke A, Schulze PC, Baur A, Gielen S, Hambrecht R, Schuler G. Induction of iNOS expression in skeletal muscle by IL-1beta and NFkappaB activation: an in vitro and in vivo study. *Cardiovasc Res*; 2002; vol.54: 95–104.
78. Oral H, Dorn GW 2nd, Mann DL. Sphingosine mediates the immediate negative inotropic effects of tumor necrosis factor- alpha in the adult mammalian cardiac myocyte. *J Biol Chem*; 1997; vol. 272:4836–4842.
79. Batista-Jr ML, Lopes RD, Seelaender MCL, Lopes AC. Efeito Anti-inflamatório do Treinamento Físico na insuficiência Cardíaca: Papel do TNF- α e da iL-10. *Arq Bras Cardiol*;2009; vol.93(6): 692-700.
80. Crimi E, Ignaro LJ, Cacciatore F, Napoli C. Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure. *Nat. Rev. Cardiol*: 2009; Vol. 6: 292–300.
81. Mahler DA, Froelicher VF, Miller NH, York TD. *Manual do ACSM para Teste de Esforço e Prescrição de Exercício*. 5 ed; Revinter; Rio de Janeiro; 2000.
82. Mcgavin CR, Gupta SP, Mchardy GJR. Twelve- minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *British Medical Journal* 1976; 1:822-823.

83. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM Two, six and 12-minute walking tests in respiratory disease. *British Medical Journal* 1982; 284:1607-1608.
84. Vescovo G, Serafini F, Dalla-Libera L, Leprotti C, Facchini L, Tenderini P. Skeletal muscle myosin heavy chains in heart failure: correlation between magnitude of the isozyme shift, exercise capacity, and gas exchange measurements. *Am Heart J*; 1998; vol.135(1):130–137.
85. Gary RA, Cress ME, Higgins MK, Smith AL, Dunbar SB. Combined Aerobic and Resistance Exercise Program Improves Task Performance in Patients With Heart Failure. *Arch Phys Med Rehabil*; 2011; Vol 92: 1371-81.
86. Freitas PD, Haida A, Bousquet M, Richard L, Mauriège P, Guirald T. Short-term impact of a 4-week intensive cardiac rehabilitation program on quality of life and anxiety-depression. *An of Phy and Rehabil Med*; 2001; vol. 54: 132–143.
87. Consort statement: www.consort-statement.org/ Acesso em 10/11/2015.
88. Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Ativ e saúde*; 2001; Vol. 6 (2): 5-19.
89. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen uptake: correlation between field and treadmill testing. *JAMA* 1968; vol. 203:201-204.

90. Borg GAV, Noble BJ. Perceived exertion. In: Wilmore JH, editor. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. Vol. 2. Academic Press 1974;131-53.
91. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian portuguese version of the SF-36, a reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol*. 1999; vol. 39 (3): 143-50
92. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time-domain measurements of heart rate variability. In: MALIK, M., CAMM, A.J. *Heart Rate Variability*. Futura Publishing Company, Inc., Armonk, New York, Chapter, 1995; vol.3: 33-45.
93. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*,1996; vol. 93: 1043-65.
94. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991; vol. 84: 482-92.
95. Porta A, Ginecchi-Ruscione T, Guzzetti S, Furlan R, Malliani A, Montano, N. Symbolic analysis of short-term heart period variability during graded head-up tilt. *Computers in Cardiology*, 2007; vol.33: 109-112.

96. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE. Symbolic dynamics of heart rate variability: A probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation*, 2005; vol. 112: 465-470.
97. Porta A, Tobaldini E, Guzzetti S. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; vol. 293:702-8.
98. Kaelin ME, Swank AM, Adams KJ, Barnard KL, Berning JM, Green A. Cardiopulmonary responses, muscle soreness, and injury during the one repetition maximum assessment in pulmonary rehabilitation patients. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, 1999; Vol.19 (6) :366-72.
99. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute Walk Test in patients with Left ventricular Dysfunction: Substudy of Left Ventricular Dysfunction. *JAMA*. 1993; vol. 270:1702-7.
100. Drexler H, Reide U, Munzel T, Konig H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*. 1992;vol.85:1751-9.
101. Di Naso FC, Pereira JS, Dias AS, Forgiarini LA, Monteiro MB. Correlations between respiratory and functional variables in heart failure. *Rev Port Pneumol*. 2009; vol.15(5):875-90.14
102. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009; vol. 6(2):95-101.

103. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*, 2001; vol 22:125–135
104. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ. Exercise and heart failure. A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003; vol. 107:1210–1225
105. McArdle WD, Katch FI, Katch VL Training for anaerobic and aerobic power. In: *Exercise physiology. Energy, nutrition, & human performance*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 5 ed pp 469–507
106. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJS, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004; vol 3: 102-107.
107. Morishita Y, Miki A, Okada M, Tsuboi S, Ando Y et al. Exercise counseling of primary care physicians in metabolic syndrome and cardiovascular diseases is associated with their specialty and exercise habits. *International Journal of General Medicine* 2014; vol 7: 276-283.
108. Erbs S, Linke A, Gielen S, Fiehn E, Walther C, Yu J, Adams V, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size. A retrospective analysis of

- the Leipzig Heart Failure Training Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2003; vol.10:336–344.
109. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra` U, Tavazzi L for the ELVDCHF Study Group Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) trial. *Circulation* , 2003 vol.108: 554–559
110. Smart N, Haluska B, Jeffriess L, Case C, Marwick TH .Cardiac contributions to exercise training responses in patients with chronic heart failure: *Am Heart Jour*, 2004; vol. 149: 152-158
111. Taranto G, editor. *Modificações na prescrição de exercício para pacientes cardíacos*
In: *Diretrizes do ACSM para os testes de esforços e sua prescrição*, American College of Sports Medicine. 7a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
112. Moraes RS, editores. *Diretriz de Reabilitação Cardíaca*. *Arq Bras Cardiol*. 2005;vol. 84(5):431-40.
113. Adams J, Cline M, Reed M, Masters A, Ehlke K, Hartman J. Importance of resistance training for patients after a cardiac event. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2006;19(3):246-8.
114. Sarrafzadegan N, Rabiei K, Kabir A, Asgary S, Tavassoli A, Khosravi A, *et al*. Changes in lipid profile of patients referred to a cardiac rehabilitation program. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008; 15(4):467-72.

115. Forhan M, Zagorski BM, Marzonlini S, Oh P, Alter DA. Predicting exercise adherence for patients with obesity and diabetes referred to a cardiac rehabilitation and secondary prevention program. *Can J Diabetes*. 2013; 37(3):189-94.
116. Campagnolo AC, Gonçalves R, Pastre C, Silva JC, Vanderlei LCM. Resistance exercise in heart disease: systematic review. *Fisioter. Mov.*, 2012; vol 25,: 195-205,
117. Caruso, FCR, Reis MS, Mendes RG, PAPA V, BORGHI-SILVA, A. . Análise da variabilidade da frequência cardíaca durante uma sessão de Fisioterapia em um paciente com ICC na fase I da reabilitação cardiovascular: Estudo de caso. *Fisioterapia Brasil*, 2010; vol. 11: 67-69.