

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA
MESTRADO EM FISIOTERAPIA



BRUNA THAYS SANTANA DE ARAÚJO

INFLUÊNCIA DA DISAUTONOMIA CARDÍACA NA RESPOSTA VENTILATÓRIA AO
EXERCÍCIO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE
EJEÇÃO REDUZIDA

RECIFE / 2018

BRUNA THAYS SANTANA DE ARAÚJO

INFLUÊNCIA DA DISAUTONOMIA CARDÍACA NA RESPOSTA VENTILATÓRIA AO
EXERCÍCIO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE
EJEÇÃO REDUZIDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

Linha de Pesquisa: Instrumentação e intervenção fisioterapêutica

Orientadora: Prof.^a Dr^a Daniella Cunha Brandão

Co-orientadores: Prof.^a Dr^a Maria Inês Remígio
e Prof. Dr Brivaldo Markman

RECIFE/ 2018

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

A663i Araújo, Bruna Thays Santana de.
Influência da disautonomia cardíaca na resposta ventilatória ao exercício de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida / Bruna Thays Santana de Araújo. – 2018.
115 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Daniella Cunha Brandão.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Recife, 2018.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Sistema Nervoso simpático. 3. Tolerância ao exercício. 4. Ventilação. I. Brandão, Daniella Cunha (Orientadora). II. Título.

615.8 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2018-128)

"INFLUÊNCIA DA DISAUTONOMIA CARDÍACA NA RESPOSTA VENTILATÓRIA AO EXECÍCIO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA"

BRUNA THAYS SANTANA DE ARAÚJO

APROVADA EM: 22/02/2018

ORIENTADORA: PROF.^a DR.^a DANIELLA CUNHA BRANDÃO

COORIENTADORES: PROF.^a DR.^a MARIA INÊS REMÍGIO DE AGUIAR

PROF. DR. BRIVALDO MARKMAN FILHO

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF.^a DR.^a PATRÍCIA ÉRIKA DE MELO MARINHO – FISIOTERAPIA/ CCS/ UFPE

PROF. DR. VICTOR RIBEIRO NEVES – UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

PROF.^a DR.^a LUCIANA ALCOFORADO MENDES DA SILVA – FACULDADE ESTÁCIO DO RECIFE

Visto e permitida à impressão

Coordenadora do PPGFISIOTERAPIA/DEFISIO/UFPE

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me ajudou a contornar cada obstáculo, me fortalecendo diante das dificuldades e fazendo-me aprender com cada uma delas.

Aos meus pais, Judite Santana e Sérgio Porfírio, que me educaram e tornaram-me uma pessoa persistente. Obrigada por me apoiar e incentivar em cada decisão e por mesmo à distância sempre se fazerem presentes, torcendo e alegrando-se com cada conquista minha.

A todos os meus familiares, minha irmã Lorena Araújo, nossa segunda família, Luciana Quirino, Bruno Sena e minhas meninas Layza e Lívia, obrigada pela preocupação, apoio e incentivo.

Ao meu noivo, João Augusto, pela cumplicidade, apoio, motivação e por toda compreensão e paciência diante das dificuldades. Sua presença em todos os momentos foi muito importante, sobretudo nos dias mais difíceis dessa caminhada.

As minhas amigas Aslane Firmino, Kamylla Rocha e Rayla Sandelle, que sempre torceram por mim e que apesar da distância demonstravam seu apoio se alegraram com minhas conquistas até aqui.

À minha orientadora, Daniella Cunha Brandão, que se mostrou tão acolhedora desde o primeiro momento. Obrigada pelas preocupações não só em relação à pesquisa, por todo suporte, confiança e incentivo quando nada parecia dar certo. Sou uma grande admiradora da pessoa e profissional que és.

A toda equipe de cardiologia do Hospital das Clínicas, em especial ao meu co-orientador Brivaldo Markman, pelo suporte e ajuda na divulgação do nosso projeto.

A minha co-orientadora Inês Remígio pela ajuda em cada coleta, por sua atenção, generosidade, disponibilidade e vontade de ajudar sempre. Você é um exemplo de pessoa e profissional e foi fundamental para a realização deste trabalho.

A professora Armele Dornelas de Andrade por me abrir as portas do seu laboratório. Estar ali, foi muito importante para meu crescimento profissional. Obrigada pela atenção e confiança. Você é referência em minha vida profissional.

A minha dupla de pesquisa Jéssica Costa Leite, que foi fundamental desde o meu primeiro contato com o mestrado. Você foi uma pessoa muito importante ao longo desta jornada. Obrigada por toda preocupação, dicas, ajuda nas coletas, escrita de projetos e artigos, mas sobretudo pela amizade que construímos neste percurso.

A Rafael Maia, sempre acessível e disposto a ajudar. Seu apoio foi de extrema importância nas coletas para concretização deste trabalho. Muito obrigada!

As professoras Shirley Campos e Cyda Reinaux, obrigada pela atenção, incentivo e interesse com o andamento da pesquisa.

A professora Patrícia Érika, por toda ajuda no atendimento aos pacientes e principalmente pelos conselhos nos momentos difíceis, com toda sua tranquilidade, se mostrando sempre tão atenciosa.

A Renata Pereira e Helen Fuzari, obrigada pela ajuda desde a escrita de artigos, ao auxílio nas coletas, esclarecimento de dúvidas, preocupação e socorro nos momentos difíceis. Sou muito grata a vocês.

A equipe do PROCAPE, a “Casa de Chagas, obrigada por toda colaboração e confiança para com nosso trabalho, em especial Dra. Sílvia Marinho, Carolina Medeiros e Dr. Wilson Júnior.

Ao setor de medicina nuclear do Hospital das clínicas, em especial Dra. Simone Cristina Soares Brandão pelo suporte e toda colaboração na realização dos exames.

A todos da família LACAP, em especial meus colegas de turma, Alita Novaes, Rodrigo Viana, Helena Rocha, Carlos Nóbrega e Wagner Leite pela ajuda e apoio nas coletas, por compartilharmos juntos todas as angústias e dificuldades do mestrado, sem deixar de lado o bom humor. Não teria a mesma graça sem vocês.

As minhas amigas Cláudia Thaís e Livia Rocha, pelas mensagens de apoio e socorro nos momentos de dúvida, pelos abraços nos momentos difíceis e por sempre estarem disponíveis para me ajudar. Vocês foram um presente do mestrado e nossa amizade é muito importante.

Aos doutorandos Maíra Florentino, Taciano Rocha, Helga Cecília, Catarina Rattes, pelos momentos de reflexão e pela colaboração em todas as horas necessárias.

A Luciana Alcoforado pela ajuda na Reabilitação Cardíaca, pelos momentos de ensinamento e conselhos e por ser sempre tão prestativa.

As queridas Fisioterapeutas Jaqueline Barcelar, Ana Carla Silva e Hérica Negreiros, por sempre que possível estarem dispostas a ajudar no atendimento aos pacientes, pelo incentivo e apoio.

A toda família da Reabilitação cardíaca, em especial as alunas de Iniciação científica, Ana Eugênia, Dayanne Henriques, Débora Sales, Endy Bianca, Juliana Leite, Meiriely Souza, Polyne Sales e Rafaely Valença, saibam que vocês são peças fundamentais na realização de nossas pesquisas, que me ensinaram muito e que ajudaram em meu amadurecimento profissional. Obrigada pela dedicação de sempre. Tenho certeza que serão ótimas profissionais.

A Juliana Andrade e Gustavo Correia que chegaram a pouco tempo, mas foram muito importantes nesta reta final. Obrigada pela amizade, companheirismo e suporte com os pacientes.

A todos que fazem parte da pós-graduação, em especial, Niége Melo pelo carinho e atenção dedicados em todos os momentos. Obrigada por toda ajuda e palavras de apoio.

A Sidney Moraes, por todo suporte com os aparelhos de coleta, socorro quando os problemas apareciam, consultorias sem hora marcada e pela vontade de ajudar sempre. Sua ajuda foi muito importante. Obrigada!

Por fim, agradeço àqueles que são o motivo da realização desta pesquisa. Nossos pacientes. A história, perseverança e comprometimento de cada um, me ensinaram todos os dias ao longo destes dois anos. Saber da confiança e esperança de vocês em nosso trabalho foi o que me manteve firme diante dos obstáculos. Muito obrigada!

“Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de palácio tem qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se não o fizerem ali?”

Fernando Pessoa

RESUMO

Esta dissertação está estruturada sob a forma de dois artigos, uma revisão sistemática com metanálise e um estudo piloto transversal. O objetivo do primeiro artigo foi verificar se o treino intervalado de alta intensidade promove maior incremento na tolerância ao exercício em relação ao treino aeróbico contínuo, em indivíduos com insuficiência cardíaca (IC). Foi realizada uma busca sistemática por artigos indexadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, PEDro, Scopus e Web of Science. Os descritores utilizados para a busca seguiram a descrição dos termos MeSH/DeCS e não houve restrição linguística e de ano de publicação. Para análise da evidência utilizou-se o *Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation* (GRADE). Foi observado que embora se tenha uma reduzida qualidade de evidência, ambas formas de treinamento fornecem benefícios para os pacientes. A qualidade de evidência, porém, ainda não permite afirmar se o treino intervalado de alta intensidade é superior ao treino convencional. O segundo estudo teve como objetivo averiguar se os pacientes portadores de IC associada a disfunção autonômica tem maior probabilidade em apresentar ventilação oscilatória no exercício e eventos cardíacos. Os indivíduos avaliados tiveram entre 21 a 65 anos, com diagnóstico de IC de todas as etiologias, fração de ejeção do ventrículo esquerdo <50% e classe funcional II e III pela *New York Heart Association*. Eles foram submetidos a cintilografia do miocárdio e ao teste cardiopulmonar de exercício (TCPE). Por meio dos resultados da cintilografia, os mesmos foram classificados com e sem disfunção autonômica, enquanto a presença de ventilação oscilatória durante o exercício (VOE) foi analisada por meio de dados obtidos no TCPE. A maior parte dos pacientes com disautonomia apresentaram VOE. Além disso, a relação tardia entre o coração e o mediastino e a taxa de *washout* apresentaram correlações moderadas com o número de eventos relacionados a disfunção cardíaca. Diante de tais achados, observa-se a necessidade de uma avaliação minuciosa dos pacientes com IC e disautonomia cardíaca, bem como de mais estudos que abordem tanto estas

disfunções nos indivíduos, como as modalidades de treinamento mais adequadas para esta população.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Sistema nervoso simpático. Tolerância ao exercício. Ventilação.

ABSTRACT

This dissertation is structured in the form of two articles, a systematic review with meta-analysis and a cross-sectional pilot study. The objective of the first article was to verify if high intensity interval training promotes a greater increase in exercise tolerance in relation to continuous aerobic training in individuals with heart failure (HF). A systematic search was performed for articles indexed in the PubMed / MEDLINE, LILACS, SciELO, PEDro, Scopus and Web of Science databases. The descriptors used for the search followed the description of the MeSH / DeCS terms and there was no linguistic restriction and year of publication. For the analysis of the evidence, the Grading of Recommendations, Assessment and Evaluation (GRADE) was used. It has been observed that although there is a reduced quality of evidence, both forms of training provide benefits for patients. The quality of evidence, however, does not yet allow us to state whether high intensity interval training is superior to conventional training. The second study aimed to find out if patients with HF associated with autonomic dysfunction are more likely to present oscillatory ventilation during exercise and cardiac events. The subjects were between 21 and 65 years old, with a diagnosis of HF of all etiologies, left ventricular ejection fraction <50% and functional class II and III by the New York Heart Association. They underwent myocardial scintigraphy and cardiopulmonary exercise test (CPET). Through the scintigraphy results, they were classified with and without autonomic dysfunction, whereas the presence of oscillatory ventilation during exercise (VOE) was analyzed through data obtained in the CPET. Most patients with dysautonomia presented VOE. In addition, the late heart-to-mediastinal ratio and washout rate had moderate correlations with the number of events related to cardiac dysfunction. In view of such findings, the need for a thorough evaluation of the patients with HF and cardiac dysautonomia, as well as of more studies that address both these dysfunctions in the individuals, as well as the most appropriate training modalities for this population.

Key words: Heart failure. Sympathetic nervous system. Exercise tolerance. Ventilation.

LISTA DE FIGURAS

DISSERTAÇÃO

- Figura 1 – Ilustração da influência da atividade nervosa simpática e do quimiorreflexo na ventilação oscilatória. 27
- Figura 2 – Ilustração da mensuração da ventilação oscilatória durante o exercício. 37
- Figura 3 – Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes. 38

ARTIGO 1

- Figura 1 – Fluxograma de busca e seleção dos estudos para a revisão sistemática de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). 71
- Figura 2 – Análise do risco de viés: 2.1 porcentagens em todos os estudos incluídos e 2.2 riscos de viés em cada estudo incluído. 72
- Figura 3 – Influência do treinamento de intervalo de alta intensidade versus treinamento contínuo: 3.1 pico de VO₂, 3.2 Qualidade de vida e 3.3 Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. 73

ARTIGO 2

- Figura 1 – Mensuração da ventilação oscilatória durante o exercício 98
- Figura 2 - Correlações entre número de eventos e parâmetros da cintilografia do miocárdio; **A)** RCM tardia e **B)** Taxa de *Washout*. 99

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos	74
Tabela 2 – Resumo da qualidade da evidência do treinamento de intervalo de alta intensidade versus treinamento contínuo em pacientes com IC	81

ARTIGO 2

Tabela 1 - Caracterização e comparação entre os indivíduos com e sem disautonomia.	97
Tabela 2 - Respostas ao exercício dos pacientes com e sem disautonomia.	98

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATS *American Thoracic Society*

AVD Atividade da vida diária

Bpm Batimentos por minuto

CF Capacidade funcional

CVF Capacidade vital forçada

DAC Doença arterial coronariana

DCV Doença cardiovascular

EUA Estados Unidos da América

FC Frequência cardíaca

FEVE Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FR Frequência respiratória

GRADE *Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation*

I¹²³ MIBG Metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123

IC Insuficiência cardíaca

IMC Índice de massa corpórea

L1VE/VCO₂ Equivalente ventilatório de gás carbônico no primeiro limiar anaeróbico

L1VO₂pico Pico do consumo de oxigênio para o primeiro limiar anaeróbico

LA Limiar anaeróbico

LACAP Laboratório de Fisiologia e Fisioterapia Cadiopulmonar

LV1 e LV2 Limiares ventilatórios

NYHA *New York Heart Association*

OMS Organização mundial da saúde

R Razão de troca respiratória

RC Reabilitação cardíaca

RCM Relação Coração e Mediastino

ROI Região de interesse

SNA Sistema nervoso autônomo

SNS Sistema nervoso simpático

SNP Sistema nervoso parassimpático

SpO₂ Saturação periférica de oxigênio

TCLE Termo de consentimento Livre e esclarecido

TCPE Teste cardiopulmonar de exercício

TIAI Treino intervalado de alta intensidade

TLV1 Tempo para atingir o primeiro limiar ventilatório

TVO₂pico Tempo para atingir o pico de consumo de oxigênio

TW Taxa de *Washout*

VC Volume de corrente

VCO₂ Produção e liberação de gás carbônico

VE Ventilação

VE/VCO₂ Equivalente ventilatório de gás carbônico

VE/VO₂ Equivalente ventilatório de oxigênio

VEF1/CVF Relação entre Volume expiratório forçado no primeiro segundo e Capacidade vital forçada

VO₂ Consumo de oxigênio

VO2pico Pico do consumo de oxigênio

VOE Ventilação oscilatória durante o exercício

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 APRESENTAÇÃO.....	19
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	20
2.2 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	21
2.3 CLASSIFICAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	22
2.4 INTOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO E REDUÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	22
2.5 AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO.....	23
2.6 VENTILAÇÃO OSCILATÓRIA DURANTE O EXERCÍCIO.....	24
2.7 DISAUTONOMIA CARDÍACA AVALIADA PELA CINTILOGRAFIA DO MIOCÁRDIO COM ¹²³ I-MIBG	25
2.8 INFLUÊNCIA DA DISAUTONOMIA CARDÍACA NA VENTILAÇÃO OSCILATÓRIA DURANTE O EXERCÍCIO	26
2.9 REABILITAÇÃO CARDÍACA.....	27
2.10 MODALIDADES DE EXERCÍCIO FÍSICO.....	28
3 JUSTIFICATIVA.....	29
4 HIPÓTESE.....	30
5 OBJETIVOS	31
5.1 OBJETIVO GERAL.....	31
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
6 MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
6.1 MÉTODO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	31
6.1.1 Estratégia de busca	31
6.1.2 Critérios seleção	32
6.1.3 Extração dos dados	32
6.1.4 Avaliação da qualidade do estudo	33
6.2 MÉTODO DO ESTUDO TRANSVERSAL.....	33
6.2.1 Desenho do estudo.....	33
6.2.2 População, local e período da coleta de dados.....	33
6.2.3 População e amostra.....	34
6.2.4 Critérios de elegibilidade.....	34
6.2.5 Procedimento para coleta de dados.....	34
6.2.6 Instrumentos para coleta de dados.....	35

6.2.6.1 Avaliação antropométrica	35
6.2.6.2 Teste cardiopulmonar de exercício.....	35
6.2.6.3 Avaliação da ventilação oscilatória durante o exercício	36
6.2.6.4 Cintilografia do Miocárdio com ¹²³ I-MIBG	36
6.3 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	39
6.3.1 Variáveis dependentes:.....	39
6.3.2 Variáveis independentes:.....	39
6.3.3 Variáveis de controle:.....	41
6.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	43
6.5 ASPECTOS ÉTICOS	43
7 RESULTADOS	44
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
REFERÊNCIAS	45
APÊNDICE A – ARTIGO 1.....	55
APÊNDICE B – ARTIGO 2.....	82
APÊNDICE C – FICHA DE AVALIAÇÃO.....	111
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	114

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) trata-se de uma síndrome cardiovascular com enorme impacto na saúde pública pelas elevadas taxas de morbimortalidade a que está associada. Ela promove diversas alterações hemodinâmicas e complexos mecanismos compensatórios intrínsecos, caracterizando-se por uma série de alterações moleculares que conduzem a uma deterioração crônica e progressiva do coração e morte precoce dos cardiomiócitos (ROHDE *et al.*, 2013).

Os complexos mecanismos compensatórios intrínsecos, resultantes da IC ao se tornarem crônicos, predisõem a efeitos deletérios, que são percebidos clinicamente como sinais e sintomas da insuficiência. Como consequências da adaptação desta doença, tem-se a redução na capacidade funcional e na qualidade de vida além de desequilíbrio do sistema nervoso autônomo (SNA) (BOCCHI *et al.*, 2009).

Esta disfunção no SNA, nomeada de disautonomia cardíaca, consiste na ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e hiperestimulação adrenérgica, configurando uma instabilidade neuro-humoral que está diretamente relacionada à disfunção ventricular esquerda (VASCONCELOS; FERNANDO; JUNIOR, 2012). Desta maneira, em pacientes cardiopatas, a atividade e a inervação simpática cardíaca devem ser cuidadosamente avaliadas, sendo a cintilografia com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123 (I^{123} MIBG) o método mais eficaz para este tipo de análise (AGOSTINI; CARRIO; VERBERNE, 2009; MESSIAS *et al.*, 2011). Este exame tem sido bastante utilizado para determinar o prognóstico destes indivíduos, podendo prever a ocorrência de eventos cardíacos por meio da análise dos valores da relação entre o coração e mediastino (RCM) e da taxa de *washout* (TW) (VERBERNE *et al.*, 2008).

Dentre os principais sintomas nesta população a dispneia é um dos mais importantes, contribuindo para redução da capacidade funcional e da qualidade de vida (OLSON; BECK; JOHNSON, 2007), sendo o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) um valioso instrumento para estratificação do prognóstico dos pacientes com IC, já que estes apresentam exacerbação dos sintomas durante o esforço (CARVALHO *et al.*, 2011).

É possível analisar diversas variáveis no TCPE. Dentre elas, a ventilação oscilatória durante o exercício (VOE), que é caracterizada por flutuações cíclicas na ventilação e tem sido bastante estudada. Ela está associada a um estado clínico mais avançado, comprometimento cardíaco funcional e capacidade de exercício reduzida, podendo refletir um *déficit* mais severo do sistema de controle ventilatório, talvez como uma característica importante da instabilidade neuro-autonômica (CORRA, 2002).

Considerando a fisiopatologia da IC, o treinamento físico tem se estabelecido como uma benéfica estratégia de tratamento, promovendo melhora progressiva da tolerância ao exercício, da relação ventilação/perfusão pulmonar, da atenuação da hiperativação de receptores musculares quimiossensíveis e da função respiratória por fortalecimento (BACAL *et al.*, 2010).

Dentre as diversas formas de treinamento, o treino intervalado de alta intensidade (TIAI) tem demonstrado induzir a uma maior taxa de produção de energia, exigindo metabolismo e padrões de recrutamento da fibra muscular diferentes daqueles provocados pelo treinamento contínuo (BOUTCHER, 2011; TRAPP *et al.*, 2008). Este tipo de exercício permite a adaptação gradativa da musculatura esquelética do paciente a maiores intensidades (BOUTCHER, 2011). Sua aplicação consiste em altos níveis de exercício, intercalados com períodos de menor intensidade e tem sido cada vez mais difundida e aplicada na população com IC (WISLØFF *et al.*, 2007).

1.1 APRESENTAÇÃO

Esta dissertação integra a linha de pesquisa “Instrumentação e intervenção fisioterapêutica” do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Fisioterapia. O trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e é descrito ao longo do texto, atendendo às normas vigentes do Programa. No presente exemplar os resultados obtidos nessa dissertação são apresentados no formato de artigo original.

O trabalho originou dois artigos, sendo uma revisão sistemática e um estudo piloto transversal. O artigo 1 cujo título é “Influência do treinamento intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na capacidade funcional de indivíduos com

insuficiência cardíaca: uma revisão sistemática com metanálise” foi submetido ao *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* com Qualis A1 para área 21 da CAPES. Já o artigo 2 intitulado Artigo 2: “A presença de disautonomia cardíaca em portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida favorece a presença de ventilação oscilatória durante o exercício?” será submetido ao *International Journal of Cardiology* também Qualis A1 para área 21 da CAPES.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) é definida como uma complexa síndrome clínica ligada a uma variedade de anormalidades na estrutura ou função cardíaca (MCMURRAY *et al.*, 2012). Ela apresenta duas etiologias, a isquêmica e a não isquêmica. A etiologia isquêmica é vista como a mais comum ocorrendo devido a doença arterial coronariana (DAC) ou decorrente da hipertensão arterial. Já a origem não isquêmica tem sido mais relacionada a cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica e miocardiopatia restritiva. No entanto, apesar da causa inicial ser diferente, a patologia é bastante semelhante, especialmente entre os pacientes na fase final da doença (PARK *et al.*, 2016).

Além destas etiologias, a IC também pode ser classificada quanto ao tipo de disfunção, podendo ser sistólica ou diastólica. Porém, o comprometimento no coração esquerdo é mais frequente que no coração direito. A IC diastólica pode ser explicada como dificuldade no enchimento ventricular, em geral com fração de ejeção ventricular normal. Mesmo que o distúrbio da função diastólica possa estar associado à função sistólica normal, o contrário nem sempre ocorre, pois enquanto a função sistólica piora, ocorre um declínio paralelo do enchimento ventricular rápido. Na maioria dos pacientes, as anormalidades de preenchimento do ventrículo esquerdo representam o componente essencial que contribui para o desenvolvimento da dispneia (KOSMALA; PRZEWLOCKA-KOSMALA; MARWICK, 2017).

Nos casos de disfunção ventricular esquerda, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é um dos dados mais importantes que permitem classificar estes indivíduos. De maneira geral, é possível dividir os pacientes entre aqueles que têm

uma FEVE normal ou preservada ($\geq 50\%$), e aqueles com FEVE reduzida ($<50\%$), identificados como IC com FEVE reduzida. Com esta classificação consegue-se fazer distinções importantes na prática clínica em termos etiológicos, terapêuticos e prognóstico (BUTLER *et al.*, 2014; MIRÓA *et al.*, 2017).

Nos estágios iniciais o diagnóstico da IC é comumente difícil. Embora os sintomas dos pacientes chamem a atenção médica, vários sintomas desta enfermidade não são específicos e, portanto, não auxiliam a discriminar IC de outras doenças, podendo ser particularmente complexo de identificar e interpretar em indivíduos obesos, idosos e em pacientes com doença pulmonar crônica. Desta forma, torna-se importante a verificação do histórico de cada pessoa e assim que fechado diagnóstico, iniciar monitorização dos sinais e sintomas, bem como a resposta ao tratamento (MCMURRAY *et al.*, 2012).

Dentre as diversas manifestações da IC crônica, as alterações no sistema nervoso autônomo são algumas das mais frequentes, contribuindo para o pior prognóstico da doença. Esta disfunção, nomeada disautonomia cardíaca caracteriza-se especialmente por uma redução da atividade parassimpática e hiperativação simpática este contexto no paciente com IC pode agravar a intolerância ao exercício e ampliar o risco de eventos cardiovasculares (ANDRADE *et al.*, 2017).

2.2 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A prevalência da insuficiência é de aproximadamente 1-2% dos adultos em países desenvolvidos, sendo o risco aos 55 anos de 33% para os homens e de 28% para as mulheres. Espera-se que uma em cada seis pessoas com 65 anos tenha IC não diagnosticada (PONIKOWSKI *et al.*, 2016). Estima-se que 6,5 milhões de adultos nos Estados Unidos da América (EUA) vivem com insuficiência cardíaca. A IC é uma das razões mais comuns para hospitalização na América do Norte e os riscos de hospitalização e readmissão continuam a aumentar (MCALISTER; YOUNGSON; KAUL, 2017a; MOZAFFARIAN *et al.*, 2016).

De acordo com dados do DATASUS, em outubro de 2017 houveram um total de 16.316 internações por IC, com uma taxa de mortalidade de 10,92%. Neste mesmo período a região nordeste registrou 3.692 internações por esta doença. Este cenário ocasiona custos elevados ao país (DATASUS, 2017).

2.3 CLASSIFICAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Normalmente a insuficiência cardíaca é classificada de acordo com a gravidade dos sintomas apresentados pelos pacientes. A classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) é uma estimativa subjetiva da capacidade funcional dos pacientes com base em sintomas referidos por eles (RUSSELL *et al.*, 2009). Ela em geral é aplicada na avaliação clínica e tem apresentado importante contribuição para a seleção da forma adequada de tratamento. Há quatro classes, partindo dos sintomas leves aos mais limitantes, onde a *Classe I* refere-se à ausência de dispneia nas atividades cotidianas e a *Classe IV* a sintomas em repouso (BRAUNSCHWEIG *et al.*, 2016).

A IC também recebe uma classificação com base na progressão da doença. Este tipo de categorização proporciona uma compreensão da evolução da doença, servindo de base para a identificação de pacientes com indicação de intervenções de caráter preventivo (estágios A e B), terapêuticos (estágios C) ou quando os pacientes necessitam de procedimentos especializados e cuidados paliativos (estágio D) (BOCCHI *et al.*, 2009).

2.4 INTOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO E REDUÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A capacidade funcional é definida como a aptidão de um indivíduo para realizar atividades da vida diária (AVDs) compreendendo o autocuidado, o trabalho e tarefas domésticas. Fatores como o envelhecimento, obesidade e a presença de doenças degenerativas crônicas, especialmente cardiopulmonares, podem ser responsáveis pelo seu comprometimento (KOCKS *et al.*, 2011).

Os pacientes com IC comumente apresentam intolerância ao exercício, sendo este sintoma relacionado as alterações crônicas funcionais e estruturais do coração e dos vasos. Tais mudanças interferem diretamente na capacidade funcional uma vez que levam a um menor desempenho destes indivíduos no exercício e em suas atividades cotidianas (KATZ; ZHENG, 2002). Esta redução tem sido relatada como

um preditor independente de mortalidade e readmissão hospitalar nos pacientes com IC (UL HAQ *et al.*, 2015).

Ainda que modificações na fração de ejeção e no débito cardíaco, exerçam uma ação considerável, os fatores periféricos também podem ser especialmente responsáveis pela redução da capacidade de exercício (COATS, 1996). Alterações na ventilação minuto, na força muscular respiratória, nos tipos de fibra e na massa muscular, além do metabolismo oxidativo, são questões que podem influenciar na tolerância ao exercício desta população (TSOUGOS *et al.*, 2017).

A classificação dos indivíduos de acordo com sua capacidade funcional se dá por meio de testes máximos e submáximos. Embora a mensuração do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) seja constantemente usada como a medida mais confiável da tolerância ao esforço, este valor raramente é alcançado nos testes devido as limitações dos pacientes, que apresentam muitas vezes, dificuldade em atingir o esforço máximo (HOLLENBERG; TAGER, 2000).

2.5 AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO

Um dos métodos para avaliar a capacidade funcional de pacientes com IC é através do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE). Este teste alcança melhores resultados quando realizado juntamente a análise dos gases expirados. Desta forma, permite o diagnóstico de isquemia, a avaliação direta da capacidade funcional, a avaliação prognóstica para indicação de transplante cardíaco, a avaliação para programas de reabilitação e treinamento físico bem como o diagnóstico diferencial da dispneia aos esforços (MENEGHELO *et al.*, 2010).

Dados estimados da capacidade aeróbica usando fórmulas publicadas sem medição direta, tem limitações fisiológicas e imprecisões metodológicas. No entanto, os valores de VO_2 medidos diretamente são confiáveis e reprodutíveis, fornecendo uma avaliação mais precisa (GIBBONS *et al.*, 1997). A determinação da intensidade do exercício é importante para a segurança da sua prescrição e para atingir os benefícios da reabilitação cardíaca, quando implementada nos indivíduos com IC. O teste de esforço máximo trata-se do padrão ouro para a prescrição da intensidade máxima do exercício aeróbio (MYERS, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2016; SMART, NEIL; FANG; MARWICK, 2003).

Além disso, este teste permite analisar diversas variáveis respiratórias como: ventilação (VE), consumo de oxigênio (VO_2), produção de gás carbônico (VCO_2) e outras variáveis de um teste de exercício convencional. Também podem ser examinadas, em situações particulares, a oximetria de pulso e as alças fluxo-volume antes, durante e após o esforço. A análise agregada dos dados possibilita uma completa avaliação dos sistemas cardiovascular, metabólico, respiratório e muscular (GUAZZI *et al.*, 2012).

No paciente com IC o TCPE é caracterizado por um VO_2 reduzido, limiar anaeróbico (LA) abaixo de 40% do VO_2 máximo predito, pulso de oxigênio (PUO_2) inferior a 85% e em platô, equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2) aumentado, inclinação da eficiência da captação do oxigênio (OUES) reduzido, reserva ventilatória ampla e saturação de O_2 comumente normal (HERDY *et al.*, 2016).

2.6 VENTILAÇÃO OSCILATÓRIA DURANTE O EXERCÍCIO

Até pouco tempo atrás o VO_2 máximo era considerado a principal variável avaliada no TCPE e com valor prognóstico para pacientes com IC. Entretanto, atualmente diversas outras variáveis têm ganhado destaque na avaliação destes indivíduos. Neste contexto, a ventilação oscilatória durante o exercício (VOE) vem destacando-se como um novo marcador de gravidade e pior prognóstico na IC. Trata-se de uma flutuação cíclica da ventilação minuto (VE) que ocorre durante o exercício, podendo ser transitória e seguir vários padrões distintos. Diferentemente do observado na respiração de *Cheyne-Stokes* e na apneia central do sono, o aumento gradual e diminuição da VE não são intercalados por períodos de apneia (CORNELIS; TAEYMANS; *et al.*, 2015; CORRÀ, 2016).

Na insuficiência cardíaca, a etiologia da VOE é relacionada a fatores como o atraso no tempo de circulação, hiperatividade de quimiorreceptores e erorreceptores, além do comprometimento dos barorreflexos cardiopulmonar e arterial. O retardo na circulação pode ocasionar uma oscilação em parâmetros fisiológicos, incluindo a respiração. Isso pode gerar a transmissão retardada de estímulos ventilatórios metabólicos aos quimiorreceptores, promovendo um atraso na transferência de informações entre os sensores no corpo carotídeo e medula, afetando a resposta

ventilatória adequada e assim, aumentando as oscilações na respiração (PIEPOLI *et al.*, 1999).

A IC reduz a sensibilidade do controle barorreflexo e do reflexo cardiopulmonar e aumenta a sensibilidade do quimiorreflexo central e periférico. Assim, estimulação de quimiorreceptores, quer diretamente ou mediada por outros receptores pode provocar um aumento exacerbado na ventilação pulmonar e na atividade nervosa simpática marcada por uma potencialização seletiva dessas respostas (CORRÊA *et al.*, 2008; PIEPOLI *et al.*, 1999).

Foi observado que muitos dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica que apresentam VOE são classificados com classe severa pela NYHA e têm um baixo VO₂ máximo no TCPE, confirmando sua relação com o pior prognóstico da doença (CORRÊA *et al.*, 2006).

2.7 DISAUTONOMIA CARDÍACA AVALIADA PELA CINTILOGRAFIA DO MIOCÁRDIO COM ¹²³I-MIBG

Em pacientes com IC crônica, a função adrenérgica cardíaca caracteriza-se pela redução na norepinefrina e maior transbordamento nos terminais nervosos. Tal função nervosa é um fator importante que determina a sobrevivência de pacientes com esta doença (OGITA, 2001). A cintilografia com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123 (¹²³I-MIBG) é um análogo da norepinefrina, permitindo que a atividade e a inervação simpática cardíaca possam ser avaliadas de forma não invasiva. A diminuição da absorção de ¹²³I-MIBG no miocárdio nestas pessoas demonstrou que aqueles com menor captação tendem a ter piores desfechos (AGOSTINI; CARRIO; VERBERNE, 2009).

Os índices comumente avaliados neste exame são a relação entre coração e mediastino (RCM) e a taxa de *washout* (TW). Regiões de interesse (ROI) são desenhadas manualmente sobre o coração e o mediastino superior, para obter a média de contagens de cada uma dessas regiões. O índice precoce da RCM reflete a integridade de terminais do nervo pré-sináptico e função de absorção. Já a RCM tardia agrupa informações da função neural, incluindo captação, liberação e estocagem da noradrenalina nas vesículas pré-sinápticas. A taxa de *washout* é um índice que reflete o grau de impulso simpático (AGOSTINI; CARRIO; VERBERNE, 2009).

Uma redução da RCM na imagem tardia ou aumento da TW tem sido associada ao pior prognóstico quando comparado com pacientes que apresentam valores normais. Desta forma, este método de avaliação é visto como um marcador de prognóstico da IC, apresentando correlação com parâmetros importantes do teste cardiopulmonar de exercício (VERBERNE *et al.*, 2008).

2.8 INFLUÊNCIA DA DISAUTONOMIA CARDÍACA NA VENTILAÇÃO OSCILATÓRIA DURANTE O EXERCÍCIO

A ativação excessiva do sistema nervoso simpático (SNS) e a redução da atividade do sistema nervoso parassimpático (SNP) presente na insuficiência cardíaca pode ser ocasionada pela hiperatividade dos reflexos advindos dos quimiorreceptores nestes doentes (CORRÀ, 2016; PIEPOLI *et al.*, 1999, 2008). Ao mesmo tempo, essa hiperatividade pode promover uma ineficiência ventilatória durante o exercício, um controle ventilatório instável no repouso e também acarretar arritmias cardíacas (DESPAS *et al.*, 2012; PONIKOWSKI *et al.*, 2016).

Os pacientes com IC comumente apresentam alteração no controle reflexo cardiopulmonar devido às necessidades do corpo em manter o aporte de oxigênio para os tecidos. Desta forma, o sistema nervoso autônomo permite ao organismo ajustar sua circulação e ventilação, visando cultivar seu equilíbrio através da influência mútua entre o ergorreflexo, o quimiorreflexo central e periférico pulmonar, o barorreflexo arterial e o reflexo de estiramento (GUIMARÃES *et al.*, 2009). Assim, os quimiorreflexos quando estimulados demasiadamente, provocam o aumento exagerado na ventilação pulmonar e na atividade nervosa simpática.

Tanto as respostas às alterações da concentração de oxigênio, pelos quimiorreflexos periféricos, quanto de gás carbônico, por quimiorreflexos centrais, aumentam a ventilação pulmonar. A maior estimulação dos quimiorreceptores e consequentemente da atividade simpática, decorrentes da fisiopatologia da insuficiência cardíaca, associada a atividade dos mesmos que usualmente é encontrada, podem gerar um aumento ainda maior desta ventilação. Todo este contexto pode ativar os receptores de estiramento pulmonar, provocando o reflexo de *Hering-Breuer*. De tal modo, a ação deste reflexo que é contrária aos estímulos dos

quimiorreceptores, inibindo a inspiração por detectar a distensão pulmonar, pode desencadear as oscilações ventilatórias durante o exercício.

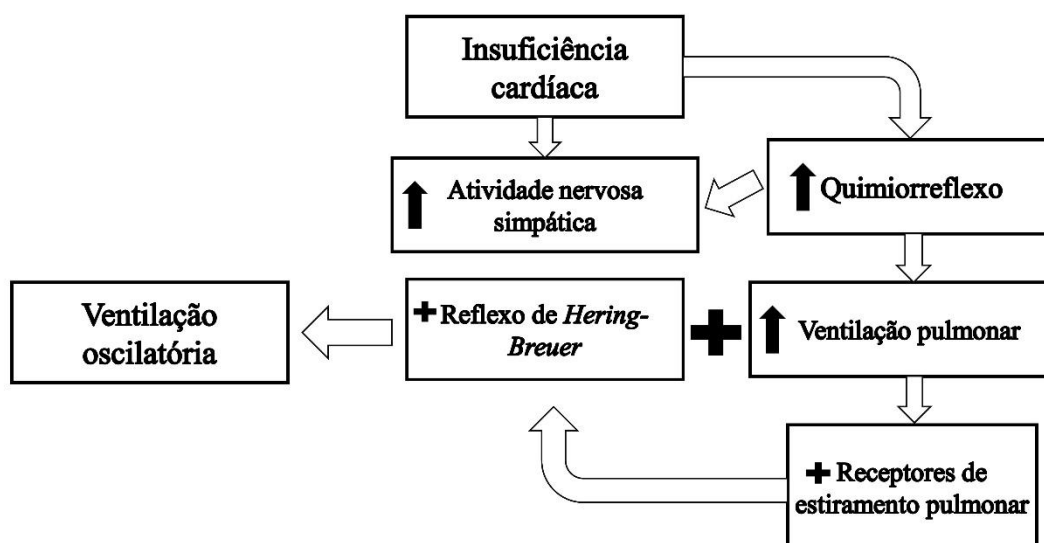


Figura 1. Ilustração da influência da atividade nervosa simpática e do quimiorreflexo na ventilação oscilatória

2.9 REABILITAÇÃO CARDÍACA

Reabilitação cardíaca (RC) é apontada como um tratamento seguro e eficaz na melhoria da tolerância ao exercício, redução da mortalidade e hospitalização. Por este motivo, ela tem sido defendida por diretrizes que estimulam a implantação destes programas (GOLWALA *et al.*, 2015; LEWINTER *et al.*, 2015). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), trata-se de um conjunto de atividades que tem o objetivo de garantir aos pacientes portadores de cardiopatia melhores condições física, mental e social, reduzindo o risco de morte e eventos agudos relacionados a sua doença (HERDY, AH *et al.*, 2014).

Os benefícios da RC se estendem muito além do sistema cardiovascular, afetando positivamente o estado geral de saúde de um indivíduo. Estas melhorias podem ser particularmente importantes para certas populações, como pacientes idosos ou pacientes de classe funcional mais comprometida, que são predispostos a apresentar maiores limitações e fragilidade (TAYLOR *et al.*, 2004).

A prática regular de exercícios proporciona efeitos favoráveis em praticamente todos os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares. Além disso, recentemente a reabilitação tem sido mais do que um programa de exercícios, pois abrange componentes essenciais que tem como objetivo otimizar a redução de risco, gerar comportamentos saudáveis e exercer esses comportamentos, diminuir a incapacidade e promover um estilo de vida ativo para indivíduos com doença cardiovascular (DCV) (LEON *et al.*, 2005; PEDERSEN; SALTIN, 2006).

Costuma-se repassar aos participantes, informações sobre a fisiopatologia da doença cardíaca, a ação das medicações em uso, a relação da doença com a atividade física diária, e as suas implicações nas atividades cotidianas e profissionais. Também são abordadas se necessário, questões sobre os hábitos alimentares e aspectos prejudiciais do estilo de vida e em alguns casos pode ser preciso uma abordagem psicológica, visando ao controle do estresse e sintomas de depressão (HERDY, AH *et al.*, 2014).

As evidências têm demonstrado que tanto o exercício formal quanto o incremento informal nos níveis de atividade física, se associam a uma acentuada redução da mortalidade em indivíduos com problemas cardíacos (HERDY, AH *et al.*, 2014). Uma revisão sistemática demonstrou que os benefícios do treinamento físico parecem ser independentes das características dos participantes, bem como das características e do modelo de treino utilizado nos programas de reabilitação (TAYLOR *et al.*, 2014b).

2.10 MODALIDADES DE EXERCÍCIO FÍSICO

A prática de exercícios é essencial para melhorar a aptidão física do paciente cardíaco (ADES, 2004). Reduções na frequência cardíaca submáxima, na pressão arterial sistólica e no débito cardíaco (DC), são consequências do treinamento físico e estão associados à melhora da qualidade de vida dos pacientes, diminuindo os requisitos de oxigênio no miocárdio durante atividades moderadas a vigorosas da vida diária (LEON *et al.*, 2005). O treinamento físico regular pode aumentar a tolerância ao exercício máximo e retardar o metabolismo anaeróbico durante o exercício submáximo nos sujeitos com IC. Um melhor desempenho aeróbico está fortemente

ligado a um aumento induzido pelo exercício da capacidade de oxidação do músculo esquelético em funcionamento (HAMBRECHT *et al.*, 1995).

Diante dos diversos benefícios proporcionados pelo exercício aeróbico aos pacientes com doenças cardiovasculares, atualmente várias modalidades de exercício têm sido investigadas e incorporadas aos programas de RC. Entretanto, a frequência de programas que utilizam treinamento contínuo com intensidade moderada ainda é maior, melhor aceito e consequentemente melhor documentado (ARENA *et al.*, 2013).

O treino aeróbio contínuo normalmente é realizado no exercício de moderada a alta intensidades. Ele permite a execução de sessões de treinamento em um intervalo de 45 a 60 minutos de duração. Por outro lado, o treino intervalado de alta intensidade consiste em intervalos de maiores intensidades de exercício de curtos períodos, intercalados por momentos de recuperação (WISLØFF *et al.*, 2007). Apesar de ambos demonstrarem benefícios semelhantes para pacientes com IC, este tema ainda é controverso (ARENA *et al.*, 2013).

O treinamento resistido também tem sido adicionado a reabilitação cardíaca em associação ao treino aeróbico. Nos indivíduos com IC está associado a aumento da tolerância ao exercício e melhora das anormalidades musculares esqueléticas. Quando combinado ao exercício aeróbico tais benefícios podem ser mais facilmente alcançados. Mudanças como o aumento da massa muscular, as alterações no metabolismo do músculo esquelético e aumento da força e resistência muscular também são relatados após sua utilização sozinho ou combinado a atividade aeróbica (VOLAKLIS; TOKMAKIDIS, 2005).

3 JUSTIFICATIVA

A insuficiência cardíaca trata-se de um sério problema para a saúde pública do país. Diversos novos casos surgem a cada ano gerando gastos para os serviços de saúde em geral. A população acometida pela IC pode apresentar fadiga, dispneia, fraqueza muscular, distúrbios no sistema nervoso autônomo, dentre outras repercussões. Estes sintomas tornam os indivíduos sedentários, ocasionando a perda de massa muscular e em consequência, uma redução importante da capacidade

funcional e qualidade de vida dos mesmos. Este quadro pode ocasionar eventos cardíacos levando-os a hospitalização.

Desta forma, torna-se importante uma avaliação minuciosa destes pacientes para uma abordagem mais eficaz e segura, atuando diretamente onde há maior necessidade, reduzindo assim o número e tempo de hospitalização destes pacientes.

Atualmente diversos parâmetros são considerados indicadores de prognóstico nestes doentes, como as medidas da cintilografia do miocárdio marcada com iodo 123 (I^{123} MIBG) e a presença de ventilação oscilatória durante o exercício, vista no teste cardiopulmonar de exercício. Entretanto tais variáveis ainda não foram estudadas em conjunto, sendo importante verificar se quando presentes simultaneamente podem modificar a forma de tratar os pacientes.

Uma das alternativas para o tratamento da IC é a implantação de programas de reabilitação cardíaca realizados de forma padronizada. Apesar do conhecimento sobre os benefícios gerais do exercício nestes pacientes e das evidências relacionadas ao tema, ainda há lacunas sobre o melhor tipo de abordagem. Grande parte dos estudos encontrados possuem uma pequena amostra, e diferem em relação a metodologia e parâmetros utilizados durante a aplicação do treinamento, sobretudo quando trata-se do treino intervalado de alta intensidade (TIAI).

Desta maneira, torna-se necessário a realização de pesquisas como revisões sistemáticas, abordando este assunto, expondo os dados de forma mais clara, a fim de favorecer a análise do tamanho do efeito da utilização do TIAI em indivíduos com IC, visando proporcionar a comunidade científica maior embasamento para abordagem de tratamento com estes pacientes.

4 HIPOTESE

Artigo 1: O treino aeróbico intervalado de alta intensidade promove maior incremento na tolerância ao exercício quando comparado ao treino aeróbico contínuo, em indivíduos com insuficiência cardíaca.

Artigo 2: A disautonomia cardíaca aumenta a possibilidade de ventilação oscilatória durante o exercício e eventos cardíacos em pacientes com insuficiência cardíaca.

5 OBJETIVOS

Os objetivos foram subdivididos e analisados sob a forma de dois artigos originais:

5.1 OBJETIVO GERAL

Artigo 1: Determinar por meio de uma revisão sistemática se o treino aeróbio intervalado promove maior incremento na tolerância ao exercício que o treino aeróbio contínuo em indivíduos com insuficiência cardíaca.

Artigo 2: Verificar se a disautonomia aumenta a possibilidade de ventilação oscilatória durante o exercício em pacientes com insuficiência cardíaca.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Artigo 1: Averiguar através de uma revisão sistemática se o treino aeróbico intervalado aumenta a fração de ejeção de ventrículo esquerdo e qualidade de vida de maneira mais acentuada que o treino aeróbico contínuo em indivíduos com insuficiência cardíaca.

Artigo 2: Averiguar se o aumento da atividade simpática em pacientes com insuficiência cardíaca está associado a presença de ventilação oscilatória durante o exercício e se a presença de disautonomia favorece eventos cardíacos nestes pacientes.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta dissertação foi dividida em 2 tipos de estudos: (1) Estudo de revisão sistemática e (2) Estudo transversal, com as seguintes características metodológicas:

6.1 MÉTODO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

6.1.1 Estratégia de busca

Realizou-se uma busca sistemática por artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, PEDro, Scopus e Web of Science. Os descritores utilizados para a busca seguiram a descrição dos termos MeSH/DeCS, sendo eles: '*Heart Failure*', '*Exercise Tolerance*', '*Exercise Test*'. Além desses, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: '*Aerobic interval training*', '*High-intensity interval exercise*', '*High-intensity aerobic interval training*' '*High-intensity interval training*'. Também foi realizada uma busca com as mesmas palavras em língua portuguesa. O filtro '*humans*' foi utilizado visando excluir estudos realizados com animais. Os termos foram combinados utilizando os operadores booleanos AND, NOT AND e OR. Não houve restrição linguística e de ano de publicação. A realização da busca foi entre abril e maio de 2017.

Inicialmente os artigos foram identificados e avaliados por dois revisores (BA e JL) de forma independente e por meio dos títulos e resumos, com o intuito de selecionar aqueles que atendessem aos critérios de elegibilidade. Os trabalhos com relevância, que geraram dúvidas, foram separados para uma análise mais precisa do texto completo. Ao haver discordância durante a seleção e análise dos trabalhos, um terceiro avaliador participou da avaliação (DA).

6.1.2 Critérios seleção

Como critérios de inclusão foram utilizados: ensaios clínicos controlados e randomizados, que utilizassem treino aeróbico intervalado, comparando com um grupo controle com exercício aeróbico contínuo, em pacientes adultos de ambos os sexos, com insuficiência cardíaca. Para critérios de exclusão foram considerados estudos realizados na fase I da reabilitação cardíaca e pacientes com outras doenças associadas.

6.1.3 Extração dos dados

O desfecho primário utilizado foi a capacidade funcional, avaliada por meio de teste de esforço máximo ou submáximo. Os desfechos secundários foram qualidade de vida por meio da aplicação de questionários e aumento da fração de ejeção de ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma.

Foram extraídos dos estudos incluídos, dados que descreveram as características da população, critérios de elegibilidade, fluxo dos participantes, detalhes da intervenção, prescrição do exercício, medidas dos desfechos e os resultados. No caso de dados incompletos ou pouco claros, os autores foram contatados para se obter a informação faltante.

6.1.4 Avaliação da qualidade do estudo

O *Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation* (GRADE) foi utilizado para análise da evidência, cujo objetivo é identificar as limitações, as inconsistências dos resultados, o direcionamento da evidência, a imprecisão e o viés de publicação presentes nos estudos selecionados. A classificação do nível de evidência é dada de acordo com quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo nível de evidência. Os dados foram extraídos dos artigos e avaliados segundo a ferramenta do risco de viés da Cochrane considerando: alto risco para metodologias descritas incorretamente, obscuro risco quando não foi citado qualquer um dos critérios da Cochrane e baixo risco de viés quando o procedimento metodológico foi adequadamente realizado no estudo.

6.2 MÉTODO DO ESTUDO TRANSVERSAL

6.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo piloto do tipo transversal, que foi conduzido pelas recomendações do *STROBE Statement* (MALTA *et al.*, 2010).

6.2.2 População, local e período da coleta de dados

A pesquisa foi desenvolvida em parceria com o Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), cujos pacientes foram advindos dos principais centros de referência do Recife no atendimento de pacientes com Insuficiência cardíaca. A coleta de dados realizou-se no período de junho de 2016 a novembro de 2017.

6.2.3 População e amostra

A população do estudo foi composta por indivíduos com idade entre 21 e 65 anos, com diagnóstico de IC e fração de ejeção reduzida.

6.2.4 Critérios de elegibilidade

Participaram do estudo indivíduos adultos na faixa etária de 21 - 65 anos, de ambos os sexos, diagnosticados como IC de todas as etiologias, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 50% ($FEVE < 50\%$) avaliada por Ecocardiograma simples e recente e de classe funcional II e III pela *New York Heart Association* (NYHA). Todos os pacientes apresentavam estabilidade clínica, eram ex-fumantes a mais de cinco anos e não tiveram mudança na classe de medicações em até três meses antes do início da pesquisa.

Foram excluídos da pesquisa os indivíduos que apresentaram: angina instável, infarto do miocárdio ou cirurgia cardíaca prévia até três meses antes do início da pesquisa e $VEF1/CVF < 70\%$ do predito que caracteriza um distúrbio respiratório obstrutivo. Além disso, pacientes com trauma de face recente, doenças ortopédicas e neurológicas que pudessem impossibilitar a realização dos testes, bem como aqueles que apresentaram alterações psíquicas que lhes restringiam responder ao questionário também foram excluídos.

6.2.5 Procedimento para coleta de dados

O centro de referência em atendimento a pessoas com IC em que ocorreu a triagem dos pacientes foi visitado inicialmente, com o objetivo de sensibilizar a equipe quanto aos objetivos do estudo e perfil dos pacientes elegíveis.

Quando havia atendimento para a população estudada, um pesquisador se dirigia ao local para abordagem a todos os pacientes potencialmente elegíveis, onde eram esclarecidos de todas as etapas, riscos e benefícios.

Os pacientes elegíveis e que aceitassem participar eram convidados a comparecer ao Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), no

Departamento de Fisioterapia da UFPE, onde após assinatura do Termo de consentimento Livre e esclarecido (TCLE), dava-se início a avaliação.

No primeiro dia era realizada entrevista para coleta de dados pessoais e história da doença (APÊNDICE C), leitura do Ecocardiograma, avaliação antropométrica e realização do Teste Cardiopulmonar de Exercício. Os indivíduos também foram questionados quanto ao número de vezes que foram hospitalizados devido a sinais e sintomas da IC no último ano, contabilizando assim a quantidade de eventos. Já em um segundo dia era realizada a cintilografia do miocárdio marcada com iodo 123 (I^{123} MIBG).

6.2.6 Instrumentos para coleta de dados

6.2.6.1 Avaliação antropométrica

Para avaliação antropométrica foi utilizada uma balança digital com antropômetro (Welmy modelo W300, Brasil) com capacidade para 300 quilogramas (Kg), precisão de 50 gramas (g) e estadiômetro com limite de 2 metros (m).

6.2.6.2 Teste cardiopulmonar de exercício

Antes de cada teste foi realizada uma calibração do equipamento para pressão, gás e volume. Para assegurar que os pacientes atingiriam o esforço máximo durante o exame, foi considerada uma razão de troca respiratória ($R \geq 1,1$). A avaliação foi realizada por um profissional médico cardiologista em um ambiente provido de todo equipamento de emergência e equipe treinada.

O teste cardiopulmonar de exercício foi realizado seguindo o protocolo de rampa (WEISMAN *et al.*, 2003) em esteira (*Centurium 300*, Micromed, Brasil) através do software ErgoPC Elite® associado ao eletrocardiograma (Micromed, Brasil) com 12 canais. As variáveis respiratórias foram avaliadas por um analisador de gases (*Cortex – Metalyzer II*, Alemanha), sendo obtidas em condições padrão de temperatura, pressão e umidade (StPD), respiração-por-respiração, estando o paciente respirando em uma máscara facial sem vazamentos durante o exercício.

6.2.6.3 Avaliação da ventilação oscilatória durante o exercício

A presença de ventilação oscilatória durante o exercício (VOE) foi realizada através de uma adaptação do método usado por Vainshelboim *et al.*, (2017). Realizou-se a análise do gráfico de ventilação versus tempo, disponível no software ErgoPC Elite®, onde ficaram armazenados os exames. A VOE foi considerada presente caso houvesse flutuações cíclicas consecutivas da ventilação durante o exercício ≥ 3 , amplitude média de três oscilações ventilatórias ≥ 5 litros e comprimento médio de três ciclos oscilatórios entre 40 e 140 segundos (VAINSHELBOIM *et al.*, 2017). Os dois minutos iniciais do teste foram desprezados devido a adaptação do paciente a máscara utilizada no teste. Deste modo, considerou-se o período a partir dos dois minutos iniciais até o pico de exercício (Figura 2).

6.2.6.4 Cintilografia do Miocárdio com ^{123}I -MIBG

Para a cintilografia do Miocárdio com *Iodo-123* metaiodobenzilguanidina (^{123}I -MIBG) foram obtidas imagens de tórax, após receberem a injeção endovenosa de 185 MBq (5 mCi) de ^{123}I -MIBG. As imagens precoces realizadas cerca de 20 minutos e imagens tardias após 4 horas. As imagens foram adquiridas em gama-câmara tomográfica com um detector, modelo Starcam, *General Electric Medical Systems*, Milwaukee, Wisconsin, USA, com colimador para baixa energia e alta resolução.

O fotopico de energia foi centrado em 159 KeV com uma janela de 20% e matriz de 128 x 128. Uma aquisição estática de 10 minutos foi realizada na projeção anterior de tórax, nas fases precoces e tardia após a injeção do radiofármaco. Uma região de interesse (ROI) foi desenhada manualmente sobre o coração (C) e sobre uma área de nove *pixels* no mediastino superior (M), para obter a média de contagens de cada uma dessas regiões. Os valores de relação coração e mediastino inferiores ou iguais a 1,8 e de taxa de *washout* superiores a 27% foram considerados anormais, ou seja, indicativos de hiperatividade adrenérgica. Todos os pacientes receberam xarope de iodeto de potássio (500mg), por via oral, cerca de uma hora antes da administração do ^{123}I -MIBG para bloqueio da glândula tireóide.

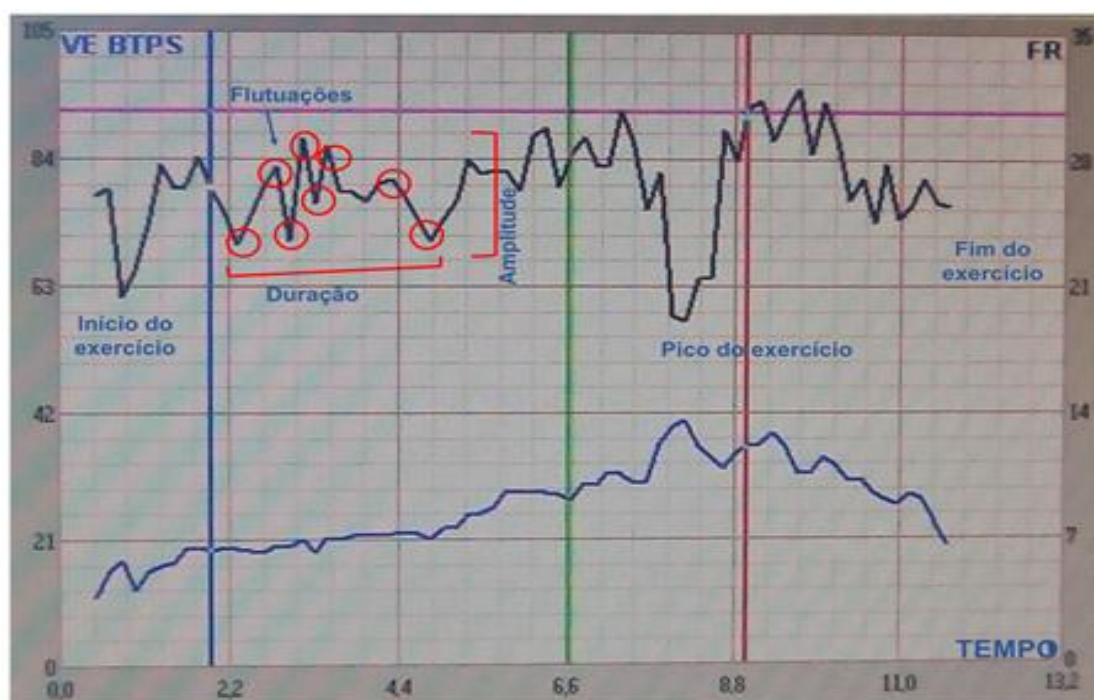


Figura 2. Ilustração da mensuração da ventilação oscilatória durante o exercício

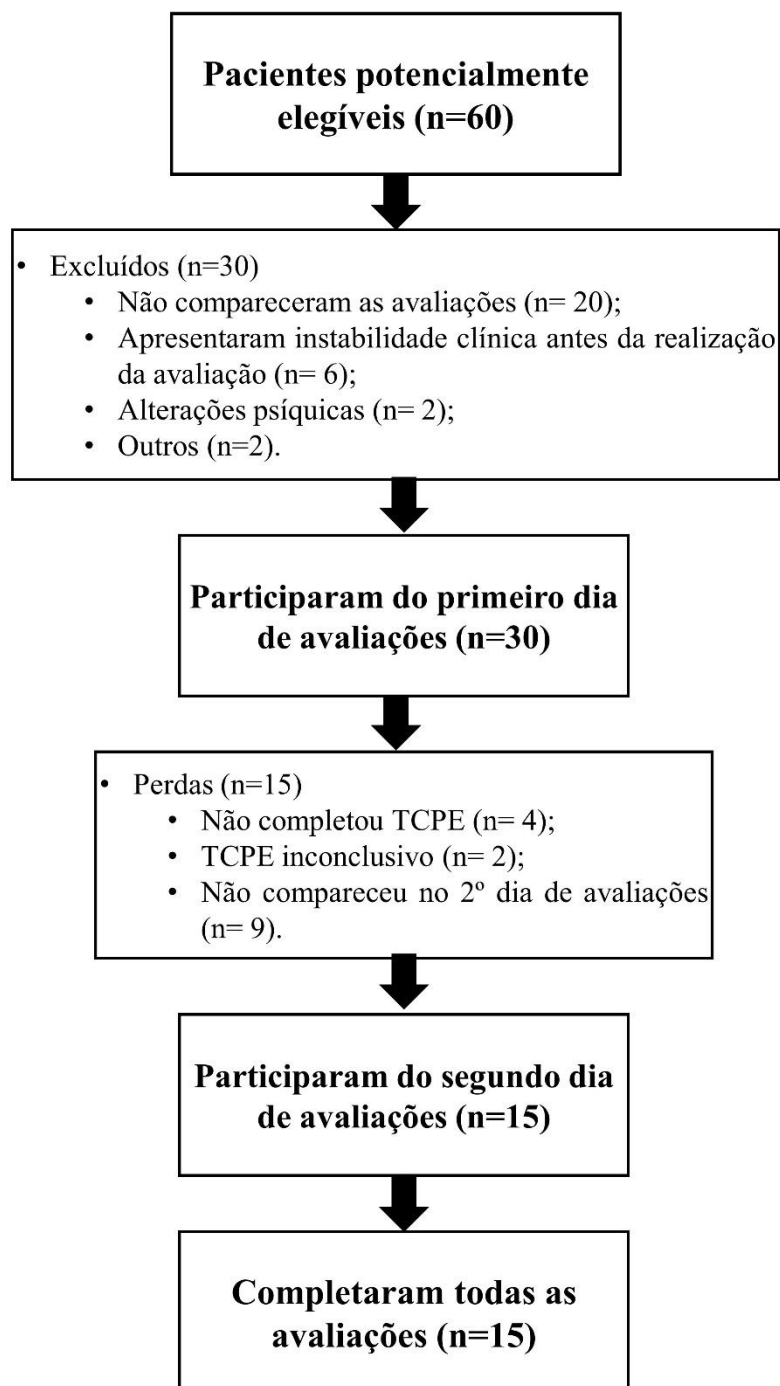


Figura 3. Captação e acompanhamento dos participantes

6.3 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

6.3.1 Variáveis dependentes:

- Ventilação oscilatória durante o exercício
 - *Definição:* Flutuação cíclica da ventilação minuto (VE) que ocorre durante o exercício, podendo ser transitória e seguir vários padrões distintos.
Categorização: Variável quantitativa discreta.
- Evento cardíaco
 - *Definição:* Ocorrência de uma atividade.
Categorização: Variável quantitativa discreta

6.3.2 Variáveis independentes:

- Atividade Simpática Cardíaca
 - Índice Relação Coração/Mediastino da captação do MIBG:
Definição: Relação entre uma região desenhada manualmente sobre o coração (C) e sobre uma área de nove *pixels* no mediastino superior (M), a fim de obter a média de contagens de cada uma dessas regiões. Uma das formas de medir a função nervosa simpática do coração é avaliar a capacidade dos nervos terminais em captar catecolaminas pelo transportador uptake-1. Essa avaliação pode ser feita de forma não invasiva com MIBG medindo a relação da captação cardíaca com a captação do mediastino (C/M). Anormal - Menor ou igual a 1,8.
Categorização: Variável quantitativa contínua.
 - Taxa *Washout* (TW):
Definição: No caso, é a taxa de clareamento celular ou de lavagem do MIBG no coração. Velocidade de diluição. Anormal - Superior a 27%.
Categorização: Variável quantitativa contínua.
- Capacidade Funcional Máxima
 - Pico do consumo de oxigênio (VO_{2pico}):

Definição: Maior consumo de oxigênio alcançado pelo indivíduo durante o teste, indicando a capacidade da função cardiorrespiratória. Medido em $\text{mL}/(\text{Kg} \times \text{min})$. *Categorização:* Variável quantitativa contínua.

- Pico do consumo de oxigênio para o primeiro limiar anaeróbico ($\text{L1VO}_{2\text{pico}}$): *Definição:* Maior valor de oxigênio alcançado durante o V_E/V_{O_2} mínimo. Expressa a capacidade funcional do indivíduo. *Categorização:* Variável quantitativa contínua.

- Tempo transcorrido para atingir o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ ($\text{TVO}_{2\text{pico}}$):

Definição: Tempo necessário para alcançar o $\text{VO}_{2\text{pico}}$. Tempo do teste cardiopulmonar, medido em segundos. *Categorização:* Variável quantitativa contínua.

- Equivalente ventilatório de oxigênio e gás carbônico (V_E/V_{O_2} e V_E/V_{CO_2}): *Definição:* Indicam quantos litros de ar por minuto são necessários e devem ser ventilados para consumir 100 mL de O_2 (normal entre 2,3 l/100 ml e 2,8 l/100 ml) e produzir CO_2 . Traduzem a eficiência do sistema em transportar estes gases. Medido em $(\text{mL}/\text{Kg} \times \text{min})$. *Categorização:* Variável quantitativa contínua.

- Equivalente ventilatório de gás carbônico no primeiro limiar anaeróbico ($\text{L1V}_E/V_{CO_2}$):

Definição: Durante o esforço crescente a relação V_E/V_{O_2} diminui progressivamente, para depois aumentar até o final do esforço. A V_E/V_{O_2} atinge valores mínimos (limiar anaeróbio I), precedendo um aumento da relação V_E/V_{CO_2} (ponto de compensação respiratório). Medido em $(\text{mL}/\text{Kg} \times \text{min})$. *Categorização:* Variável quantitativa contínua.

- Pulso de oxigênio: *Definição:* Obtido pela divisão do consumo de oxigênio pela frequência cardíaca. Durante o esforço crescente aumenta progressivamente, refletindo o incremento do volume sistólico e a extração de oxigênio. Medido em $(\text{ml}/\text{batimentos})$. *Categorização:* Variável quantitativa contínua.

- Qualidade de vida:

- *Definição:* união de diversos fatores que nos proporcionam equilíbrio. Envolve o bem-estar físico, mental, psicológico e emocional, Soma do

escore físico com o escore emocional, resultando em um escore total.

Categorização: Variável quantitativa discreta.

6.3.3 Variáveis de controle:

- **Idade:** Calculada em anos pela data de nascimento que consta do Registro Geral fornecido pelo paciente e registrado na data de aplicação do questionário.
- **Sexo:**
Conjunto de características físicas e funcionais que distingue masculino e feminino. *Categorização:* Variável quantitativa discreta.
- **Peso e Altura:** Medido em quilogramas (Kg) e metros (m) respectivamente. *Categorização:* Variável quantitativa contínua.
- **Índice de Massa Corpórea (IMC):** Medida internacional utilizada para cálculo do peso ideal de uma pessoa, expresso em quilogramas por metro quadrado (Kg/m^2). *Categorização:* Variável quantitativa contínua.
- **Uso de Medicamentos:** Utilização de produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. *Categorização:* Variável qualitativa nominal (sim ou não)
- **Etiologia da IC:** Toda pesquisa que busca as causas de determinado objeto ou conhecimento. Isquêmica, Hipertensiva, Alcoólica ou Chagásica. *Categorização:* Variável qualitativa nominal.
- **Fração de Ejeção:** Percentual do volume diastólico final que é ejetado. Estima a função sistólica. Medida em percentagem (%). *Categorização:* Variável quantitativa discreta.
- **Classe Funcional (NYHA):** Meio de classificar a extensão da insuficiência cardíaca. I Sem sintomas e nenhuma limitação em atividades rotineiras; mais de 6 METs na ergonomia; II Leves sintomas e limitações em atividades rotineiras. Confortáveis no repouso. De 4 a 6 METs na ergonomia; III Com limitação importante na atividade física; atividades menores que as rotineiras produzem sintomas. Confortáveis somente em repouso. 2-4 METs na ergonomia; e IV Severas limitações. Sintomas

presentes mesmo em repouso. Não tolera a ergonomia. *Categorização:* Variável qualitativa ordinal.

- *“A unidade MET é usada para estimar o custo metabólico da atividade física em relação àquele que vigora durante o estado de repouso. Representa o gasto energético na condição de repouso em função do peso corporal e corresponde a aproximadamente 3,5mL/kg/min.”*
- Frequência Cardíaca (FC): Número de batimentos cardíacos por unidade de tempo. Medida em batimentos por minuto (bpm). *Categorização:* Variável quantitativa discreta.
- Saturação periférica de oxigênio (SpO₂): Medida da quantidade de oxigênio que está sendo transportado pelos glóbulos vermelhos no sangue. O intervalo normal dos níveis de SpO₂ é entre 96% a 100%. *Categorização:* Variável quantitativa discreta.
- Pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD): Pressão Arterial máxima do ciclo cardíaco, ocorrendo durante a sístole ventricular e a pressão no fim da diástole ventricular. Medida em milímetros de mercúrio (mmHg). *Categorização:* Variável quantitativa discreta.
- Frequência respiratória (FR): Número de ciclos respiratórios que ocorrem por minuto, ou seja, o número de inspirações seguido por uma expiração que pode ser contada em um minuto. Normalmente é em torno de 12-16 respirações por minuto. Medida em incursões respiratórias por minutos (irpm). *Categorização:* Variável quantitativa discreta.
- Capacidade vital forçada (CVF):
 - *Definição:* representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração. Realizado através da espirometria. Expressa em litros (L) e transformada em percentual do previsto (%). Será obtido para análise o melhor valor obtido na realização em três manobras reproduzíveis na espirometria.
 - Categorização:* variável quantitativa contínua.
- Volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1):

- *Definição:* é o volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra de CVF, realizado através da espirometria. É expressa em litros (L) e transformada em percentual do previsto (%).

Categorização: variável quantitativa do tipo continua.

6.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Artigo 1:

Foram extraídos dos estudos os dados das variáveis contínuas (média e desvio padrão) para construção das metanálises, sendo expressos como diferença de média, usando modelo de efeito aleatório e com intervalo de confiança de 95%. O *software* utilizado para construção das metanálises foi o *Revman*.

Artigo 2:

A análise estatística descritiva foi realizada através de medidas de média e desvio padrão para as variáveis quantitativas contínuas e frequência para as variáveis qualitativas. Para verificar a distribuição dos dados foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk*. Os dados apresentaram distribuição normal e foram utilizadas as correlações de *Pearson* e para associação das variáveis categóricas foi empregado o teste exato de *Fisher*. O nível de significância foi definido como $p < 0,05$.

6.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Pernambuco, com número do parecer: 940.899 (ANEXO 1). E foi registrado no *clinicaltrials.gov* sob o número 02600000.

Os voluntários participantes foram esclarecidos quanto às etapas metodológicas e todos os processos de avaliação. Cada participante foi orientado quanto à possibilidade de descontinuação do processo em qualquer momento em que o mesmo se encontre, não sendo imputados ao mesmo ônus de quaisquer espécies. A possibilidade de efeitos adversos era mínima. Fenômenos adversos como náusea,

tontura, palidez, suor intenso, aumento ou diminuição da pressão pós-exercício, aumento ou diminuição dos batimentos cardíacos por minuto pós-exercício, falta de ar leve ou moderada, fadiga ou até mesmo uma parada cardiorrespiratória poderiam ocorrer.

Contudo, a fim de minimizar tais efeitos, os indivíduos só executaram as atividades de avaliação quando se encontravam estáveis clinicamente. Um médico cardiologista apto para o teste ergoespiométrico esteve presente e participou na avaliação cardiopulmonar de todos os envolvidos. Além disso, todos os profissionais presentes estavam aptos para o atendimento emergencial em possíveis intercorrências, pois são todos profissionais com formação na área de saúde com conhecimento em primeiros socorros, suporte básico de vida e reanimação cardiopulmonar. O laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, além de dispor dos equipamentos e recursos para atendimento pré-hospitalar (cilindros de oxigênio, desfibrilador manual, insumos médico-hospitalares de suporte básico à vida e fármacos correlatos) localiza-se próximo ao Hospital das Clínicas da UFPE, local apropriado para abordagens de maior complexidade, e que se comprometeu a receber os pacientes em seu setor de pronto atendimento (SPA) no caso de eventos adversos.

7 RESULTADOS

Os resultados da pesquisa originaram dois artigos científicos originais:

Artigo 1: “Influência do treinamento intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na capacidade funcional de indivíduos com insuficiência cardíaca: uma revisão sistemática com metanálise” submetido ao *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* (qualis A1 para área 21 da CAPES).

Artigo 2: “A presença de disautonomia cardíaca em portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida favorece a presença de ventilação oscilatória durante o exercício?” que será submetido ao *International Journal of Cardiology* (qualis A1 para área 21 da CAPES).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos resultados desta dissertação é possível observar que a literatura evidencia que o treino aeróbico intervalado de alta intensidade mostrou-se eficaz no incremento da capacidade funcional máxima, qualidade de vida e função cardíaca de maneira semelhante ao treino aeróbico contínuo, podendo ser uma alternativa suplementar aos programas de reabilitação cardíaca em pacientes com IC.

Entretanto, ainda não é possível afirmar qual das modalidades de exercício é a melhor opção para estes pacientes, necessitando de estudos com melhor qualidade metodológica, visto que os parâmetros de intensidade utilizados e implementação dos intervalos durante a execução ainda diferem entre os trabalhos.

Também foi observada maior probabilidade da presença de VOE nos pacientes com IC que apresentam disautonomia cardíaca, enquanto as alterações na TW e RCM tardia tiveram correlação moderada com o número de eventos cardíacos dos pacientes. Estes resultados confirmam a necessidade de uma avaliação precisa destes indivíduos, visando melhor direcionar o tratamento.

REFERÊNCIAS

- ADES, Philip A. Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Patients With Coronary. *The New England Journal of Medicine*, v. 345, n. 12, p. 892–902, 2004.
- AGOSTINI, Denis; CARRIO, Ignasi; VERBERNE, Hein J. How to use myocardial 123I-MIBG scintigraphy in chronic heart failure. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 36, n. 4, p. 555–559, 2009.
- ANDRADE, David Cristobal et al. Revisiting the Physiological Effects of Exercise Training on Autonomic Regulation and Chemoreflex Control in Heart Failure: Does Ejection Fraction Matter? *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, p. ajpheart.00407., 22 nov. 2017. Disponível em: <<http://ajpheart.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpheart.00407.2017>>.
- ARENA, Ross et al. Should high-intensity-aerobic interval training become the clinical standard in heart failure? *Heart Failure Reviews*, v. 18, n. 1, p. 95–105, 2013.
- BACAL, Fernando et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 94, n. 1, p. e16–e76, 2010. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010000700001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.

BARBOSA, Josafá Justino; EUGÊNIA, Francisca; BARBOSA, Justino. A UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR SEMISSUPERVISIONADO FASE II. *Saúde e Pesquisa*, v. 4, n. 3, p. 363–372, 2011.

BARRETTO, Antonio Carlos Pereira; RAMIRES, José Antonio Franchini. Insuficiência cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 71, n. 4, p. 635–642, 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X1998001000014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.

BOCCHI, Edimar Alcides *et al.* III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 93, n. 1 Suppl 1, p. 3–70, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2009002000001&script=sci_arttext&tlng=es>.

BOUTCHER, Stephen H. High-Intensity Intermittent Exercise and Fat Loss. *Journal of Obesity*, v. 2011, p. 1–10, 2011. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/job/2011/868305/>>.

BRAUNSCHWEIG, Frieder *et al.* New York Heart Association functional class, QRS duration, and survival in heart failure with reduced ejection fraction: implications for cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure*, v. 19, n. 3, p. 366–376, 2016.

BUTLER, Javed *et al.* Developing Therapies for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Current State and Future Directions. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 2, n. 2, p. 97–112, 2014.

CARVALHO, Eduardo Elias Vieira De *et al.* Insuficiência cardíaca: comparação entre o teste de caminhada de seis minutos e o teste cardiopulmonar. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 97, n. 1, p. 59–64, 2011.

CAVALLARO, Kátia Silva. Efeitos do Treinamento Físico sobre a Morbimortalidade e Qualidade de Vida em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Sugestão de um Programa Abrangente. *Revista de Atenção à Saúde (antiga Rev. Bras. Ciên. Saúde)*, v. 9, n. 30, 2012.

COATS, Andrew J.S. The “Muscle Hypothesis” of chronic heart failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 28, n. 11, p. 2255–2262, 1996.

CORNELIS, Justien; BECKERS, Paul; *et al.* An overview of the applied definitions and

diagnostic methods to assess exercise oscillatory ventilation - A systematic review. *International Journal of Cardiology*, v. 190, n. 1, p. 161–169, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.111>>.

CORNELIS, Justien; TAEYMANS, Jan; *et al.* Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation - A systematic review and descriptive meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, v. 182, p. 476–486, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.029>>.

CORRA, U. Oscillatory Ventilation During Exercise in Patients With Chronic Heart Failure*: Clinical Correlates and Prognostic Implications. *Chest*, v. 121, n. 5, p. 1572–1580, 2002.

CORRÀ, Ugo. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *International Journal of Cardiology*, v. 206, p. S13–S15, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.122>>.

CORRÀ, Ugo *et al.* Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: Prognostic importance and interdependence. *Circulation*, v. 113, n. 1, p. 44–50, 2006.

CORRÊA, Lígia de Moraes Antunes *et al.* Alterações Autonômicas na Insuficiência Cardíaca: benefícios do exercício físico. *Revista SOCERJ*, v. 21, n. 2, p. 106–111, 2008.

DANIŁOWICZ-SZYMANOWICZ, Ludmiła *et al.* Autonomic Predictors of Hospitalization Due to Heart Failure Decompensation in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction. *PloS one*, v. 11, n. 3, p. e0152372, 2016.

DESPAS, Fabien *et al.* Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure. *Journal of Hypertension*, v. 30, n. 4, p. 753–760, 2012.

FLORAS, John S.; PONIKOWSKI, Piotr. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *European Heart Journal*, v. 36, n. 30, p. 1974–1982, 2015.

GIBBONS, R. J. *et al.* ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). [S.l: s.n.], 1997. v. 96. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.96.1.345>>.

GOLWALA, Harsh *et al.* Temporal Trends and Factors Associated With Cardiac Rehabilitation Referral Among Patients Hospitalized With Heart Failure: Findings From

Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 66, n. 8, p. 917–926, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1089>>.

GUAZZI, Marco *et al.* HHS Public Access. *Circulation*, v. 126, n. 18, p. 2261–2274, 2012.

GUIMARÃES, Guilherme Veiga *et al.* Behavior of Central and Peripheral Chemoreflexes in Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.*, v. 96, n. 2, p. 161–167, 2009.

HAMBRECHT, R *et al.* Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 25, n. 6, p. 1239–49, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7722116>>.

HAYKOWSKY, Mark J. *et al.* Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *American Journal of Cardiology*, v. 111, n. 10, p. 1466–1469, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.303>>.

HERDY, AH *et al.* Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 103, n. 2 Supl.1, p. 1–31, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v103n2s1/pt_0066-782X-abc-103-02-s1-0001.pdf>.

HERDY, Artur Haddad *et al.* Cardiopulmonary Exercise Test: Fundamentals, Applicability and Interpretation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 107, n. 5, p. 467–481, 2016. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160171>>.

HOLLENBERG, Milton; TAGER, Ira B. Oxygen uptake efficiency slope: An index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 36, n. 1, p. 194–201, 2000. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00691-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00691-4)>.

IELLAMO, Ferdinando; MANZI, Vincenzo; CAMINITI, Giuseppe; SPOSATO, Barbara; *et al.* Dose-response relationship of baroreflex sensitivity and heart rate variability to individually-tailored exercise training in patients with heart failure. *International Journal of Cardiology*, v. 166, n. 2, p. 334–339, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.082>>.

IELLAMO, Ferdinando; MANZI, Vincenzo; CAMINITI, Giuseppe; VITALE, Cristiana; *et al.* Matched dose interval and continuous exercise training induce similar

cardiorespiratory and metabolic adaptations in patients with heart failure. *International Journal of Cardiology*, v. 167, n. 6, p. 2561–2565, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.057>>.

JACOBSON, Arnold F. *et al.* Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 55, n. 20, p. 2212–2221, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.014>>.

KATZ, S D; ZHENG, H. Peripheral limitations of maximal aerobic capacity in patients with chronic heart failure. *J Nucl Cardiol*, v. 9, n. 2, p. 215–225, 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11986567>.

KEMI, Oj; WISLOFF, U. High-intensity aerobic exercise training improves the heart in health and disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, v. 30, n. 1, p. 2–11, 2010.

KLEBER, F. X. *et al.* Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: Prognostic impact. *Circulation*, v. 101, n. 24, p. 2803–2809, 2000.

KOCKS, Janwillem W.H. *et al.* Functional status measurement in COPD: A review of available methods and their feasibility in primary care. *Primary Care Respiratory Journal*, v. 20, n. 3, p. 269–275, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2011.00031>>.

KOSMALA, Wojciech; PRZEWLOCKA-KOSMALA, Monika; MARWICK, Thomas H. Association of Active and Passive Components of LV Diastolic Filling With Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Mechanistic Insights From Spironolactone Response. *JACC. Cardiovascular imaging*, 8 dez. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X17309798>>.

KOUFAKI, Pelagia *et al.* Low-volume high-intensity interval training vs continuous aerobic cycling in patients with chronic heart failure: a pragmatic randomised clinical trial of feasibility and effectiveness. *Journal of rehabilitation medicine*, v. 46, n. 4, p. 348–56, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24448650>>.

LEON, Arthur S. *et al.* Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: An American Heart Assoc. scientific statement from the Council on Clin. Cardiol. (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabil., and Prevention) and the Council on Nutr., Phys. Activi. *Circulation*, v. 111, n. 3, p. 369–376, 2005.

LEWINTER, Christian *et al.* *Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials between 1999 and 2013.* *European Journal of Preventive Cardiology*. [S.l: s.n.], 2015

MALTA, Monica *et al.* Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Revista de Saúde Pública*, v. 44, n. 3, p. 559–565, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000300021&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.

MCALISTER, Finlay A.; YOUNGSON, Erik; KAUL, Padma. Patients with heart failure readmitted to the original hospital have better outcomes than those readmitted elsewhere. *Journal of the American Heart Association*, v. 6, n. 5, p. 1–7, 2017a.

MCALISTER, Finlay A.; YOUNGSON, Erik; KAUL, Padma. Patients With Heart Failure Readmitted to the Original Hospital Have Better Outcomes Than Those Readmitted Elsewhere. *Journal of the American Heart Association*, v. 6, n. 5, p. 1–8, 2017b. Disponível em: <http://jaha.ahajournals.org/content/6/5/e004892>.

MCMURRAY, John J V *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *European heart journal*, v. 33, n. 14, p. 1787–1847, 2012.

MENEGHELO, RS *et al.* [III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 95, n. 5 Suppl 1, p. 1–26, 2010. Disponível em: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=21340292\http://sfx.scholarsportal.info/uhn?sid=OVID:medline&id=pmid:21340292&id=doi:&issn=0066-782X&isbn=&volume=95&issue=5&spage=1&pages=1-26&date=2010&title=Arquivos+Brasilei>.

MESSIAS, Leandro Rocha *et al.* Do interleukin-1 β levels correlate with MIBG and exercise parameters in heart failure? *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 100, n. 5, p. 395–403, maio 2013. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20130056>.

MESSIAS, Leandro Rocha *et al.* Relação entre imagem adrenérgica cardíaca e teste ergométrico na insuficiência cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 96, n. 5, p. 370–376, 2011. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000500004&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>.

Ministério da saúde. Sistema de informações de saúde (TABNET). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nipe.def>. Acesso em: dezembro de 2017.

MIRÓIA, Òscar *et al.* Mortalidad tras un episodio de insuficiencia cardiaca aguda en una cohorte de pacientes con función ventricular intermedia: análisis global y en relación con el lugar de ingreso. *Medicina Clínica*, v. 30, n. 20, p. 1–8, dez. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.025>>.

MOZAFFARIAN, Dariush *et al.* Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2016 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, v. 133, n. 4, p. 447–454, 2016.

MYERS, Jonathan. Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. *Heart Failure Reviews*, v. 13, n. 1, p. 61–68, 2008.

NORMANDIN, Eve *et al.* Acute Responses to Intermittent and Continuous Exercise in Heart Failure Patients. *Canadian Journal of Cardiology*, v. 29, n. 4, p. 466–471, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2012.07.001>>.

OGITA, H. Prognostic significance of cardiac 123I metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study. *Heart*, v. 86, n. 6, p. 656–660, 2001. Disponível em: <<http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/heart.86.6.656>>.

OLIVEIRA, Mayron F *et al.* Alternatives to Aerobic Exercise Prescription in Patients with Chronic Heart Failure. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 106, n. 2, p. 97–104, fev. 2016. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160014>>.

OLSON, Thomas P.; BECK, Kenneth C.; JOHNSON, Bruce D. Pulmonary Function Changes Associated With Cardiomegaly in Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, v. 13, n. 2, p. 100–107, 2007.

PARK, Song Young *et al.* Mitochondrial function in heart failure: The impact of ischemic and non-ischemic etiology. *International Journal of Cardiology*, v. 220, p. 711–717, out. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.147>>.

PEDERSEN, B K; SALTIN, B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, v. 16, n. S1, p. 3–63, fev. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16451303>>.

PIEPOLI, M. F. *et al.* Aetiology and pathophysiological implications of oscillatory ventilation at rest and during exercise in chronic heart failure. *European heart journal*, v. 20, p. 946–953, 1999.

PIEPOLI, M. F. *et al.* Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: Role of muscle reflexes. *International Journal of Cardiology*, v. 130, n. 1, p. 3–10, out. 2008. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527308004476>>.

PONIKOWSKI, Piotr *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, v. 37, n. 27, p. 2129–2200m, 2016.

PONIKOWSKI, Piotr *et al.* Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation*, v. 96, n. 8, p. 2586–2594, 1997.

ROHDE, Luis Eduardo Paim *et al.* BREATHE - I Brazilian Registry of Heart Failure: Rationale and Design. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 100, n. 5, p. 390–394, 2013. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20130093>>.

RUSSELL, Stuart D *et al.* New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *Am Heart J.*, v. 158, n. 4, p. 1–12, 2009.

SILVA, Mário Sérgio Vaz Da *et al.* Benefício do Treinamento Físico no Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Estudo com Grupo Controle. *Arq Bras Cardiol*, v. 79, n. 4, p. 351–356, 2002.

SMART, N a; STEELE, M. A Comparison of 16Weeks of Continuous vs Intermittent Exercise Training in Chronic Heart Failure Patients. *Congestive Heart Failure*, v. 18, n. 4, p. 205–211, 2012. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed10&AN=2012428222\nhttp://sfx.scholarsportal.info/uhn?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00274.x&issn=1527-5299&isbn=&volume=18&issue=4&spage=205&pages=205-211&>>.

SMART, Neil A.; DIEBERG, Gudrun; GIALLAURIA, Francesco. Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, v. 166, n. 2, p. 352–358, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.075>>.

SMART, Neil; FANG, Zhi You; MARWICK, Thomas H. A practical guide to exercise

- training for heart failure patients. *Journal of Cardiac Failure*, v. 9, n. 1, p. 49–58, 2003.
- TANAI, Edit; FRANTZ, Stefan. Pathophysiology of heart failure. *Comprehensive Physiology*, v. 6, n. 1, p. 187–214, 2016.
- TAYLOR, Rod S *et al.* Exercise-based rehabilitation for heart failure. In: TAYLOR, ROD S (Org.). . *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014a. p. CD003331.
- TAYLOR, Rod S. *et al.* Exercise-based rehabilitation for heart failure. *The Cochrane database of systematic reviews*, v. 4, n. 4, p. CD003331, 27 abr. 2014b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771460>>.
- TAYLOR, Rod S. *et al.* Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Medicine*, v. 116, n. 10, p. 682–692, 2004.
- TRAPP, EG *et al.* The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *International Journal of Obesity*, v. 32, n. 4, p. 684–91, 2008.
- TSOUGOS, Elias *et al.* Myocardial strain may predict exercise tolerance in patients with reduced and mid-range ejection fraction. *Hellenic Journal of Cardiology*, v. 30, p. 1–5, dez. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1109966617304700>>.
- UL HAQ, Muhammad Asrar *et al.* Clinical utility of exercise training in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, v. 9, p. 1–9, 2015.
- ULBRICH, Anderson Zampier *et al.* Comparative effects of high intensity interval training versus moderate intensity continuous training on quality of life in patients with heart failure: Study protocol for a randomized controlled trial. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology*, v. 13, p. 21–28, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrsc.2015.11.005>>.
- VAINSELBOIM, Baruch *et al.* A method for determining exercise oscillatory ventilation in heart failure: Prognostic value and practical implications. *International Journal of Cardiology*, v. 249, p. 287–291, dez. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.028>>.
- VASCONCELOS, Daniel França; FERNANDO, Luiz; JUNIOR, Junqueira. Cardiac Autonomic and Ventricular Mechanical Functions in Asymptomatic Chronic Chagasic

Cardiomyopathy. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 98, n. 2, p. 111–119, 2012.

VERBERNE, Hein J. et al. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *European Heart Journal*, v. 29, n. 9, p. 1147–1159, 2008. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehn113>>.

VOLAKLIS, K.A.; TOKMAKIDIS, S.P. Resistance exercise training in patients with heart failure. *Sports Medicine*, v. 35, n. 12, p. 1085–1103, 2005.

WEISMAN, Idelle M et al. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 167, n. 2, p. 211–277, 2003.

WISLØFF, Ulrik et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: A randomized study. *Circulation*, v. 115, n. 24, p. 3086–3094, 2007.

YOH, Masue et al. Resting muscle sympathetic nerve activity, cardiac metaiodobenzylguanidine uptake, and exercise tolerance in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, v. 16, n. 2, p. 244–250, 2009.

APÊNDICE A – ARTIGO 1

Artigo 1: “Influência do treinamento intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na capacidade funcional de indivíduos com insuficiência cardíaca: uma revisão sistemática com metanálise”

Submetido ao *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*

Qualis A1 para área 21 da CAPES.

INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE E TREINAMENTO CONTÍNUO NA CAPACIDADE FUNCIONAL DE INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Bruna Araújo, MSc; Jéssica Leite, MSc; Helen Fuzari, MSc; Renata Souza, MSc; Maria Inês Remígio, PhD; Armèle Dornelas de Andrade, PhD; Shirley Campos, PhD; Daniella Cunha Brandão

Afiliação de autor: Departamento de Fisioterapia Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

Todos os autores leram e aprovaram a submissão do manuscrito.

Os autores não declaram conflitos de interesse.

Correspondência: Daniella Cunha Brandão, Av. Jornalista Anibal Fernandes, s/n, Cidade Universitária - CEP: 50740-560, Recife, Brasil (daniellacunha@hotmail.com).

Contagem de palavras: 2.857

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os programas de reabilitação cardíaca reduzem o risco de morte e de eventos agudos relacionados à doença através da associação de várias modalidades de exercício. Quando são implementados em programas de treinamento de intervalos de alta intensidade (TIAI), eles podem permitir uma adaptação gradual dos músculos esqueléticos a maiores intensidades de exercício. A presente revisão sistemática objetivou verificar se o TIAI promoveu um maior aumento na tolerância ao exercício em comparação com o treinamento aeróbio contínuo em indivíduos com insuficiência cardíaca. **MÉTODOS:** Foi realizada uma busca sistemática de artigos indexados nas bases de dados PubMed / MEDLINE, LILACS, SciELO, PEDro, Scopus e Web of Science. Os descritores utilizados para a pesquisa seguiram a descrição dos termos MeSH / DeCS sem restrição de idioma ou ano de publicação. Quando possível, uma meta-análise foi realizada e a qualidade da evidência foi avaliada usando a escala GRADE. **RESULTADOS:** A ampla estratégia de pesquisa resultou em 5,258 títulos, e um total de sete artigos foram incluídos na síntese qualitativa. Foi observada uma baixa qualidade de evidência, demonstrando que o treinamento em intervalos é superior ao treinamento aeróbico contínuo para melhorar o consumo máximo de oxigênio, o que reflete um aumento na capacidade funcional desses indivíduos e qualidade moderada de evidência em relação à qualidade de vida e à Fração de ejeção ventricular esquerda. **CONCLUSÃO:** Foi possível observar que, apesar de uma qualidade de evidência reduzida, ambas as formas de treinamento proporcionam benefícios para os pacientes; no entanto, a qualidade da evidência ainda não permite afirmar se o TIAI é superior ao treinamento convencional em relação às variáveis analisadas.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca; exercício; treinamento de intervalo de alta intensidade; tolerância ao exercício.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cardiac rehabilitation programs reduce the risk of death and of acute events related to the disease through the association of various modalities of exercise. When they are implemented in high-intensity interval training (HIIT) programs they may allow for gradual adaptation of the skeletal muscles to greater exercise intensities. The present systematic review aimed at verifying whether HIIT promoted a greater increase in exercise tolerance in comparison to continuous aerobic training in individuals with Heart Failure. **METHODS:** A systematic search for articles indexed in the PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, PEDro, Scopus and Web of Science databases was carried out. The descriptors used for the search followed the description of the MeSH/DeCS terms with no language or year of publication restriction. When possible, a meta-analysis was performed and the quality of the evidence was evaluated using the GRADE scale. **RESULTS:** The broad search strategy resulted in 5,258 titles, and a total of seven articles were included in the qualitative synthesis. A low quality of evidence was observed demonstrating that interval training is superior to continuous aerobic training for improving peak oxygen consumption, which reflects an increase in functional capacity of these individuals, and moderate quality of evidence regarding quality of life and Left Ventricular Ejection Fraction. **CONCLUSION:** It was possible to observe that despite a reduced quality of evidence, both forms of training provide benefits for the patients; however, the quality of evidence still does not allow to affirm whether HIIT is superior to conventional training with respect to the analyzed variables.

Keywords: Heart failure; exercise; high-intensity interval training; exercise tolerance.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa resultante do comprometimento estrutural ou funcional no enchimento ventricular ou ejeção de sangue ¹. Cerca de 6,5 milhões de adultos nos EUA vivem com insuficiência cardíaca. Em 2030, a prevalência de insuficiência cardíaca aumentará 46 por cento em comparação com 2012, de acordo com dados publicados no *American Heart Association* ².

A IC promove diversas alterações hemodinâmicas percebidas clinicamente por meio dos sinais e sintomas. Algumas das manifestações mais evidentes desta doença são as reduções na tolerância ao exercício e a diminuição da qualidade de vida ³³.

Visando minimizar tais modificações nestes pacientes, são aplicados programas de reabilitação cardíaca (RC). A RC é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um conjunto de atividades que objetivam fornecer aos pacientes portadores de cardiopatia as melhores condições física, mental e social, reduzindo o risco de morte e eventos agudos relacionados à sua doença ⁴.

Desta forma, a aplicação de um programa de exercícios é considerada segura, pois, proporciona menor número de eventos cardiovasculares ⁵ e melhora a capacidade funcional, promovendo efeitos positivos sobre a morbimortalidade e a qualidade de vida dos portadores de IC ⁶.

O treino aeróbico contínuo ainda é um dos tipos de exercício mais aceito e utilizado nos programas de reabilitação de indivíduos com IC. Entretanto, a aplicação do treinamento do tipo intervalado, que consiste em altos níveis de exercício, intercalados com períodos de menor intensidade tem sido cada vez mais difundida e aplicada nesta população ⁷.

O treino intervalado tem demonstrado induzir a uma maior taxa de produção de energia, exigindo metabolismo e padrões de recrutamento da fibra muscular diferentes daqueles provocados pelo treinamento contínuo ^{8,9}. Foi observado que por meio desse tipo de exercício, é possível obter maior oxidação de gordura, bem como melhor tolerância a glicose, quando comparado ao exercício contínuo. Este tipo de treinamento permite a adaptação gradativa da musculatura esquelética do paciente, maiores intensidades de exercício, além de tornar o treino menos repetitivo⁹.

Há muito se percebeu a necessidade do conhecimento das diferentes modalidades de exercício aeróbico em diferentes populações. O exercício aeróbico contínuo tem sido substituído pelo treino aeróbico intervalado, sobretudo em atletas. Entretanto ainda há divergências sobre esta forma de treinamento, especialmente quando se trata da sua aplicação em indivíduos com algum distúrbio cardiovascular. Visto que o número de pessoas com doenças cardiovasculares cresce a cada dia, soma-se a isso a importância de identificar as intensidades ideais de exercício para cada paciente ⁷.

Visando fornecer maiores subsídios para a prática clínica, esta revisão sistemática teve como objetivo analisar se o treino aeróbico intervalado de alta intensidade promove maior incremento na tolerância ao exercício que o treino aeróbico contínuo, em indivíduos com insuficiência cardíaca.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática, registrada no site PROSPERO sob o número CRD42017046441.

Estratégia de busca

Realizou-se uma busca sistemática por artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, PEDro, Scopus e Web of Science. Os descritores utilizados para a busca seguiram a descrição dos termos MeSH/DeCS, sendo eles: '*Heart Failure*', '*Exercise Tolerance*', '*Exercise Test*'. Além desses, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: '*Aerobic interval training*', '*High-intensity interval exercise*', '*High-intensity aerobic interval training*' '*High-intensity interval training*'. Também foi realizada uma busca com as mesmas palavras em língua portuguesa. O filtro '*humans*' foi utilizado visando excluir estudos realizados com animais. Os termos foram combinados utilizando os operadores booleanos AND, NOT AND e OR. Não houve restrição linguística e de ano de publicação. A realização da busca foi entre abril e maio de 2017.

Inicialmente os artigos foram identificados e avaliados por dois revisores (BA e JL) de forma independente e por meio dos títulos e resumos, com o intuito de

selecionar aqueles que atendessem aos critérios de elegibilidade. Os trabalhos com relevância, que geraram dúvidas, foram separados para uma análise mais precisa do texto completo. Ao haver discordância durante a seleção e análise dos trabalhos, um terceiro avaliador participou da avaliação (DA).

Crêterios sele    

Como cr terios de inclus     foram utilizados: ensaios clínicos controlados e randomizados, que utilizassem treino aeróbico intervalado, comparando com um grupo controle com exercício aeróbico contínuo, em pacientes adultos de ambos os sexos, com insuficiência cardíaca. Para cr terios de exclus     foram considerados estudos realizados na fase I da reabilita     cardíaca e pacientes com outras doenças associadas.

Extra     dos dados

O desfecho primário utilizado foi a capacidade funcional, avaliada por meio de teste de esforço máximo ou submáximo. Os desfechos secundários foram qualidade de vida por meio da aplica     de questionários e aumento da fra     de eje     de ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma.

Foram extraídos dos estudos incluídos, dados que descreveram as características da popula    , cr terios de elegibilidade, fluxo dos participantes, detalhes da interven    , prescri     do exercício, medidas dos desfechos e os resultados. No caso de dados incompletos ou pouco claros, os autores foram contatados para se obter a informa     faltante.

Avalia     da qualidade do estudo

O *Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation* (GRADE) foi utilizado para análise da evidência, cujo objetivo   identificar as limita    es, as inconsistências dos resultados, o direcionamento da evidência, a imprecis     e o viés de publica     presentes nos estudos selecionados. A classifica     do nível de evidência   dada de acordo com quatro níveis: alto,

moderado, baixo e muito baixo nível de evidência. Os dados foram extraídos dos artigos e avaliados segundo a ferramenta do risco de viés da *Cochrane* considerando: alto risco para metodologias descritas incorretamente, obscuro risco quando não foi citado qualquer um dos critérios da *Cochrane* e baixo risco de viés quando o procedimento metodológico foi adequadamente realizado no estudo.

Análise dos Dados

Foram extraídos dos estudos os dados das variáveis contínuas (média e desvio padrão) para construção das metanálises, sendo expressos como diferença de média, usando modelo de efeito aleatório e com intervalo de confiança de 95%. O *software* utilizado para construção das metanálises foi o *Revman*.

RESULTADOS

Seleção de estudos

Foi utilizada uma ampla estratégia de busca resultando em 5.258 títulos, conforme **Figura 1**.

Na síntese qualitativa foram incluídos sete artigos^{10–16} no total. Destes, um artigo fazia avaliação do efeito agudo do treinamento intervalado comparado ao treino contínuo e não fez parte da metanálise. Além disso, dois trabalhos^{12,11}, derivaram do mesmo estudo sendo contabilizado como apenas um artigo.

Os estudos incluíram adultos de ambos os sexos com diagnóstico de IC, fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida e classificação funcional II e III segundo a *New York Heart Association* (NYHA).

Em todos os artigos incluídos foi realizada uma avaliação por meio do teste cardiopulmonar de exercício, outros desfechos como qualidade de vida foi avaliado em quatro dos artigos^{13,17,16,10} e a função sistólica observada também em quatro estudos^{12,17,16,10} (**Tabela 1**). Apenas um dos artigos¹⁶ avaliou a capacidade funcional submáxima, por meio do teste de caminhada de seis minutos (TC6min).

Nos estudos incluídos, a qualidade de vida dos pacientes foi mensurada através dos questionários *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ)

e *Short-Form Health Survey* (SF-36) em três trabalhos ^{13,17,16}. E em outra pesquisa por meio do *MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life questionnaire* (MacNew) ¹⁰. Nos artigos ^{12,17,16,10} em que se avaliou a função sistólica, foi realizada a Ecocardiografia.

Dentre os protocolos, três ^{12,16,10} aplicaram o treinamento por 12 semanas de duração, com sessões de três vezes por semana. Apenas três estudos apresentaram duração diferente, um deles ¹⁴ avaliou o efeito agudo do treinamento intervalado de alta intensidade, e quanto aos demais ^{13,17}, um estudo teve 16 e o outro estudo 24 semanas no total.

A intensidade empregada no treino intervalado, bem como o tempo dos intervalos foi diferente entre os trabalhos. Destes, três protocolos foram realizados com cicloergômetro ^{13,14,17} e os demais utilizaram a esteira ^{12,16,10}.

Os protocolos de exercícios propostos diferiam substancialmente quanto ao número de sessões, tempo de aplicação e seguimento desses pacientes (**Tabela 1**), podendo influenciar a magnitude dos resultados.

Qualidade do estudo e viés de publicação

As características dos estudos estão na **Tabela 1** e a análise do risco de viés na **Figura 2**.

Todos os artigos realizaram randomização, mas apenas dois deles descreveram o modo como foi realizada ^{16,10}. A alocação dos participantes da pesquisa não foi descrita nos trabalhos incluídos. Um artigo ¹³ não realizou cegamento de participantes e profissionais, enquanto apenas dois dos demais artigos ^{16,10} o relataram. Nenhum dos trabalhos apresentou desfecho incompleto ou seletivo.

Treinamento intervalado de alta intensidade *versus* treinamento contínuo na capacidade funcional

A metanálise para o efeito do treinamento intervalado de alta intensidade e contínuo sobre consumo máximo de oxigênio, demonstrou uma baixa qualidade de evidência (**Tabela 2**) com estimativa de efeito 2.36 [0.39, 4.33], $p = 0,10$; $I^2 = 48\%$ (**Figura 3**), favorecendo o grupo experimental.

Quando comparadas as duas modalidades de treinamento, Iellamo et al. (2013), observaram que tanto o treino intervalado de alta intensidade, quanto o treino contínuo induzem melhorias significativas na capacidade aeróbia em pacientes com IC. Entretanto, não houve diferenças significativas entre os dois modos de treinamento, o que foi atribuído a forma de treinamento individualizada proposta no trabalho¹⁴.

Outros trabalhos também não mostraram diferenças significativas entre as duas formas de treino no que diz respeito aos parâmetros cardiopulmonares^{11,14,10}. Por outro lado, dois estudos observaram que o treino intervalado de alta intensidade pode proporcionar maiores ganhos na capacidade funcional que o treino contínuo^{12,15}.

Influência na qualidade de vida

Para a metanálise da qualidade de vida foram utilizados os escores do questionário MLHFQ, utilizado em três artigos ^{13,17,16}. Os escores dos demais questionários mencionados foram apresentados de maneiras distintas em cada estudo, impossibilitando a metanálise.

Foi observada uma moderada qualidade de evidência (**Tabela 2**). Os resultados favoreceram o grupo que realizou treino intervalado, apresentando uma estimativa de efeito de -2.95 [-11.06, 5.16], $p = 0,96$; $I^2 = 0\%$ (**Figura 3**).

Efeitos sobre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo

O ecocardiograma foi realizado em três dos ensaios clínicos visando mensurar fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) antes e após o programa de intervenção proposto ^{12,17,16}.

Tais resultados também favoreceram a intervenção, apresentando uma moderada qualidade de evidência (**Tabela 2**) e 3.38 [-0.15, 6.91], $p = 0,96$; $I^2 = 0\%$ como estimativa de efeito (**Figura 3**).

DISCUSSÃO

Os achados das análises de dados fornecem qualidade de evidência de baixa a moderada para apoiar o uso de treinamento aeróbico intervalado de alta intensidade em programas de reabilitação cardíaca o que proporciona melhorias na capacidade funcional, qualidade de vida e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de pacientes com insuficiência cardíaca. Houve baixa qualidade de evidência para demonstrar que o treinamento intervalado é superior ao treinamento aeróbico contínuo para melhorar o pico de consumo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), que reflete o incremento na capacidade funcional destes indivíduos, e moderada qualidade de evidência em relação a qualidade de vida e FEVE.

As metanálises do presente trabalho foram favoráveis ao grupo que realizou a intervenção, nas variáveis analisadas. Tais achados se assemelham a metanálises anteriores ^{18,15} que avaliaram os efeitos do exercício intervalado sobre o $\text{VO}_{2\text{pico}}$, FEVE e outras variáveis cardiorrespiratórias comparado ao treino contínuo. Entretanto, bem como neste estudo, os autores tiveram conclusões limitadas devido qualidade dos ensaios clínicos revistos. A metanálise atual incluiu artigos mais recentes ^{13,16}, não incluídos na análise de estudo anterior e novo método para análise da qualidade de evidência por meio do GRADE.

No estudo de Normandin et al. (2013) ¹⁴, ao comparar o efeito agudo do treino aeróbico contínuo com o treino intervalado em 20 pacientes com IC, observou-se que este proporciona forte estímulo ao sistema cardiovascular sem efeitos adversos ¹⁴.

Dentre os demais trabalhos incluídos nesta revisão, o programa de exercícios com duração de 24 semanas proposto por Koufaki et al. (2014), verificou que o treino intervalado mostra-se viável para pacientes com IC, mas não demonstrou ser mais eficaz que o treino contínuo ¹³. Uma resposta semelhante foi encontrada em outros dois artigos ^{12,17}, onde tanto o exercício intervalado quanto o contínuo, proporcionaram um incremento do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ nos indivíduos avaliados, porém sem diferenças entre as duas formas de treino.

Apenas duas das pesquisas analisadas demonstraram diferença entre os tipos de exercício ^{16,10}, onde o treino intervalado promoveu maior incremento no $\text{VO}_{2\text{pico}}$ dos pacientes. Pôde-se inferir nestes trabalhos que a realização do treinamento com intervalos de curta duração e alta intensidade pode melhorar a função mitocondrial ¹⁰ auxiliando no aumento na produção de energia celular e em consequência o incremento do consumo de oxigênio.

Com relação a qualidade de vida, no estudo de Ulbrich e colaboradores ¹⁶ ambos os grupos melhoraram após 12 semanas de treino, porém na avaliação intergrupos a melhora não foi significativa, ou seja, um protocolo de exercícios não foi superior ao outro. Já Koufaki e colaboradores ¹³, não encontraram diferenças significativas em nenhuma das avaliações, seja Inter ou Intra grupos, comparando o *baseline* com 12 semanas após o treinamento, e 24 semanas após o *follow up*. O estudo de Smart e Steele ¹⁷ reafirmam com seus dados que não há superioridade de um tipo de treinamento em detrimento de outro quando a qualidade de vida é avaliada, pois ambos os grupos melhoraram.

Desta forma, é observado que a prática de exercícios promove uma mudança clinicamente importante na qualidade de vida referida, porém esses benefícios independem do tipo de exercício empregado, da intensidade prescrita e do tempo de seguimento ¹⁹.

Na IC, ao ocorrer queda da função cardíaca, são estimulados mecanismos adaptativos visando corrigir a disfunção ventricular. Nos danos miocárdicos menores, as adaptações conseguem melhorar a função, mas nos comprometimentos maiores, estes mecanismos são insuficientes e geralmente uma contínua estimulação pode levar a uma futura deterioração da função cardíaca e aparecimento de sintomas ²⁰. Neste contexto, a Fração de Ejeção é considerada um dado importante na classificação de pacientes com IC com disfunção sistólica, podendo determinar a resposta ao tratamento, bem como o prognóstico ¹. Dentre os trabalhos que avaliaram a função cardíaca, em apenas um estudo ¹⁰ foi obtido um aumento de 35% na FEVE, não havendo diferença entre os grupos nos demais estudos ^{12,17,16}, apesar de favorecerem o grupo que realizou treino intervalado.

Limitações do estudo

A faixa etária mais elevada dos participantes de alguns estudos, bem como a presença de IC de diversas etiologias entre os grupos pode ter influenciado os efeitos das intervenções realizadas. Além disso, a falta de descrições claras sobre a randomização e alocação de participantes aos tratamentos e a falta de cegamento da maior parte dos estudos levaram a um risco de viés incerto para a maioria deles.

Todos estes fatores levaram a redução do nível de evidência encontrado nas metanálises. Isto pode também ser atribuído a imprecisão e inconsistência, determinadas principalmente pelo tamanho amostral inadequado e a heterogeneidade dos estudos respectivamente.

Desta forma, observou-se que ambas formas de treinamento fornecem benefícios para os pacientes, entretanto, a qualidade de evidência ainda não permite afirmar que o treino intervalado de alta intensidade é superior ao treino convencional, no que diz respeito a capacidade funcional, qualidade de vida e função ventricular esquerda.

CONCLUSÃO

A análise qualitativa sugere que treino aeróbico intervalado de alta intensidade é eficaz no incremento da capacidade funcional máxima, qualidade de vida e função cardíaca de maneira semelhante ao treino aeróbico contínuo, sendo uma alternativa suplementar a programas de reabilitação cardíaca em pacientes com IC.

Entretanto, são necessários estudos com melhor qualidade metodológica que avaliem se o mesmo pode ser uma melhor opção que o treino convencional assim como a segurança em sua realização, os parâmetros de intensidade utilizados e implementação dos intervalos durante a execução, visto que, embora demonstre benefícios, tais condições precisam ser melhor estabelecidas.

REFERÊNCIAS

1. Rohde LEP, Danzmann LC, Canesin MF, Hoffmann Filho CR, Fragata Filho AA, Baruzzi A, et al. BREATHE - I Brazilian Registry of Heart Failure: Rationale and Design. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2013;100(5):390–4. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20130093>
2. McAlister FA, Youngson E, Kaul P. Patients With Heart Failure Readmitted to the Original Hospital Have Better Outcomes Than Those Readmitted Elsewhere. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017;6(5):1–8. Available from: <http://jaha.ahajournals.org/content/6/5/e004892>

3. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA De, Almeida DR De, et al. III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2009;93(1 Suppl 1):3–70. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2009002000001&script=sci_arttext&tlng=es
4. Barbosa JJ, Eugênia F, Barbosa J. A UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR SEMISSUPERVISIONADO FASE II. *Saúde e Pesqui.* 2011;4(3):363–72.
5. Silva MSV da, Bocchi EA, Guimarães GV, Padovani CR, Helena M, Gaíva G, et al. Benefício do Treinamento Físico no Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Estudo com Grupo Controle. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(4):351–6.
6. Cavallaro KS. Efeitos do Treinamento Físico sobre a Morbimortalidade e Qualidade de Vida em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Sugestão de um Programa Abrangente. *Rev Atenção à Saúde (antiga Rev Bras Ciên Saúde).* 2012;9(30).
7. Kemi O, Wisloff U. High-intensity aerobic exercise training improves the heart in health and disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2010;30(1):2–11.
8. Trapp E, Heydari M, Freund J, Boutcher SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *Int J Obes.* 2008;32(4):684–91.
9. Boutcher SH. High-Intensity Intermittent Exercise and Fat Loss. *J Obes* [Internet]. 2011;2011:1–10. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/job/2011/868305/>
10. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate

- continuous training in heart failure patients: A randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086–94.
11. Iellamo F, Manzi V, Caminiti G, Sposato B, Massaro M, Cerrito A, et al. Dose-response relationship of baroreflex sensitivity and heart rate variability to individually-tailored exercise training in patients with heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. 2012;166(2):334–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.082>
 12. Iellamo F, Manzi V, Caminiti G, Vitale C, Castagna C, Massaro M, et al. Matched dose interval and continuous exercise training induce similar cardiorespiratory and metabolic adaptations in patients with heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. 2012;167(6):2561–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.057>
 13. Koufaki P, Mercer TH, George KP, Nolan J. Low-volume high-intensity interval training vs continuous aerobic cycling in patients with chronic heart failure: a pragmatic randomised clinical trial of feasibility and effectiveness. *J Rehabil Med* [Internet]. 2014;46(4):348–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24448650>
 14. Normandin E, Nigam A, Meyer P, Juneau M, Guiraud T, Bosquet L, et al. Acute Responses to Intermittent and Continuous Exercise in Heart Failure Patients. *Can J Cardiol* [Internet]. 2013;29(4):466–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2012.07.001>
 15. Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: A meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;166(2):352–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.075>

16. Ulbrich AZ, Angarten VG, Schmitt Netto A, Sties SW, Bündchen DC, Mara LS De, et al. Comparative effects of high intensity interval training versus moderate intensity continuous training on quality of life in patients with heart failure: Study protocol for a randomized controlled trial. Clin Trials Regul Sci Cardiol [Internet]. 2016;13:21–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrsc.2015.11.005>
17. Smart N a, Steele M. A Comparison of 16Weeks of Continuous vs Intermittent Exercise Training in Chronic Heart Failure Patients. Congest Hear Fail [Internet]. 2012;18(4):205–11. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed10&AN=2012428222\nhttp://sfx.scholarsportal.info/uhn?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00274.x&issn=1527-5299&isbn=&volume=18&issue=4&spage=205&pages=205-211&>
18. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. Am J Cardiol [Internet]. 2013;111(10):1466–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.303>
19. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. In: Taylor RS, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. CD003331.
20. Barretto ACP, Ramires JAF. Insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol [Internet]. 1998;71(4):635–42. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X1998001000014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

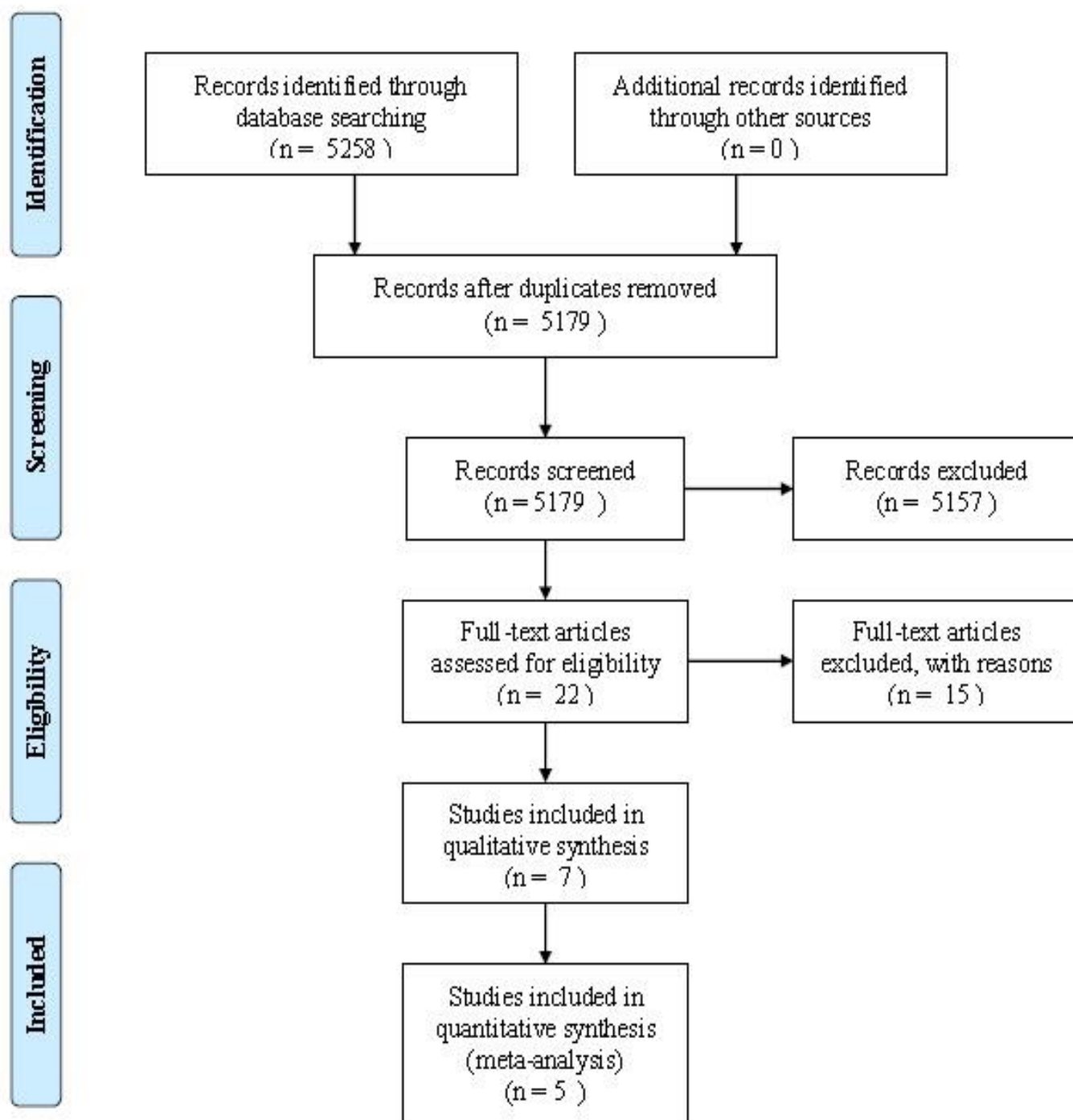
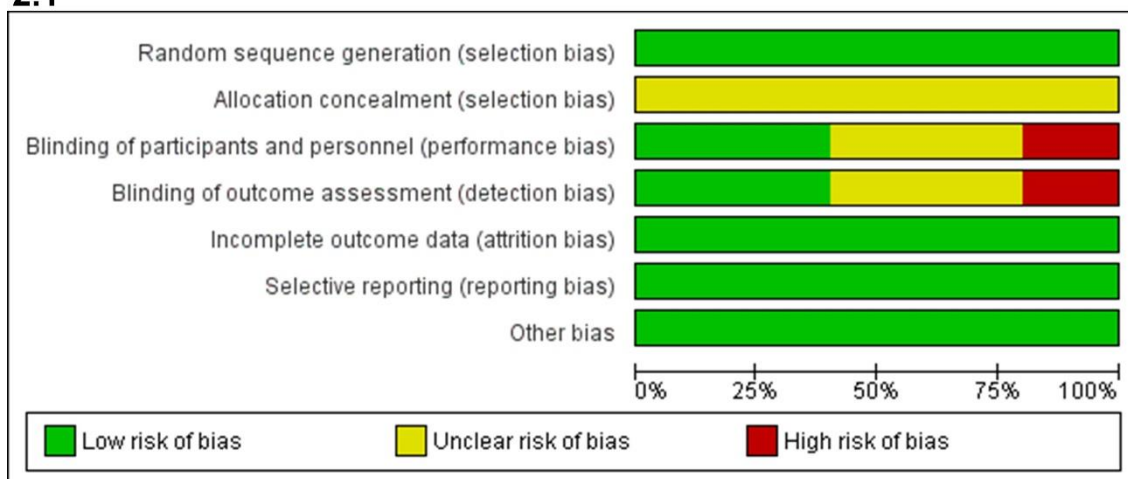


Figura 1. Fluxograma de busca e seleção dos estudos para a revisão sistemática de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)

2.1

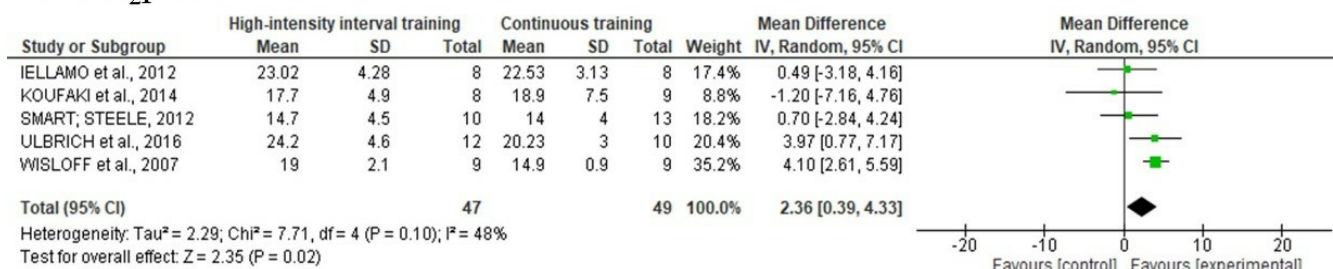


2.2

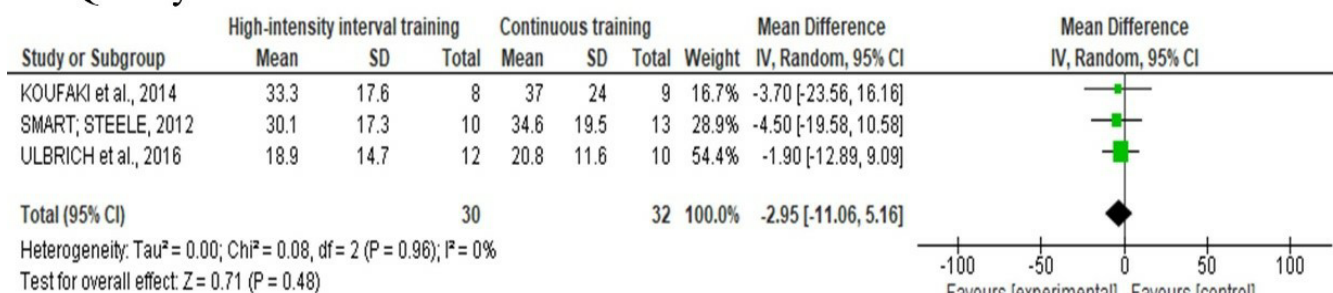
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
IELAMO et al., 2012	+	?	?	?	+	+	+
KOUFAKI et al., 2014	+	?	-	-	+	+	+
SMART; STEELE, 2012	+	?	?	?	+	+	+
ULBRICH et al., 2016	+	?	+	+	+	+	+
WISLOFF et al., 2007	+	?	+	+	+	+	+

Figura 2. Análise do risco de viés: 2.1 porcentagens em todos os estudos incluídos e 2.2 risco de viés em cada estudo incluído

3.1 VO₂peak



3.2 Quality of life



3.3 Left Ventricular Ejection Fraction

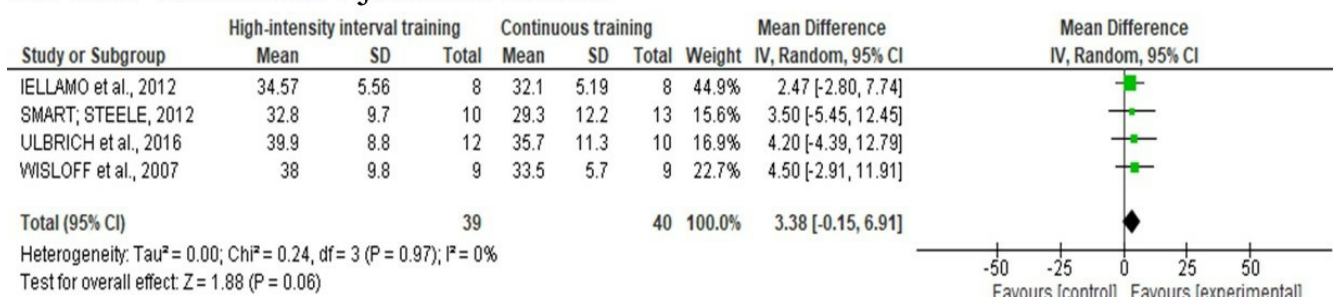


Figura 3. Influência do treinamento de intervalo de alta intensidade *versus* treinamento contínuo: 3.1 pico de VO₂, 3.2 Qualidade de vida e 3.3 Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos

Autor, ano	População	Idade (Média)	Amostra	Intervenção	Desfechos avaliados
Wisloff <i>et al.</i> , 2007	Portadores de insuficiência cardíaca pós infarto	Grupo contínuo: 74,0 anos Grupo intermitente: 77,0 anos	20 homens e 7 mulheres com FEVE reduzida	Treino intervalado: Aquecimento de 10 min a 50% a 60% de VO2pico (60% a 70% da FCmáx) 4 min de intervalos com 90% a 95% da FCmáx. Intervalos separados por pausas ativas de 3 minutos, de 50% a 70% FCmáx. 3 minutos resfriamento em 50% a 70% da FCmáx. O tempo total de exercício foi 38 min. Treino contínuo:	Capacidade funcional Qualidade de vida Função sistólica

Continua

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos

Autor, ano	População	Idade (Média)	Amostra	Intervenção	Desfechos avaliados
				Caminhada contínua com 70% a 75% da frequência cardíaca de pico durante 47 min cada sessão 12 semanas	
Smart; Steele, 2012	Pacientes com Insuficiência cardíaca	Grupo Intermitente: 59.1 anos Grupo Contínuo: 62.9 anos	23 pacientes adultos, de ambos os sexos com FEVE reduzida	Treino intervalado: 16 semanas de treino supervisionado em ciclo ergômetro, 60 min por semana (1 min de exercício, 1 min de descanso), com intensidade inicial de 60%-70% do VO2 pico e aumentos de 2 a 5 W por semana de acordo com a tolerância.	Capacidade funcional Função cardíaca Qualidade de vida Função endotelial

Continuação

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos

Autor, ano	População	Idade (Média)	Amostra	Intervenção	Desfechos avaliados
				Treino contínuo: 16 semanas de treino supervisionado em cicloergômetro, 30 min por semana, com intensidade inicial de 60%-70% do VO ₂ pico e aumentos de 2 a 5 W por semana de acordo com a tolerância.	
Iellamo <i>et al.</i> , 2013	Portadores de insuficiência cardíaca pós infarto	Grupo contínuo: 62,6 anos Grupo intervalado: 62,2 anos	20 homens com redução da FEVE e NYHA II e III	Treino intervalado: aquecimento durante 9 min, quatro intervalos de 4-min Em 2-4 vezes em 75-80% da FCR, com pausas ativas de 3 min de caminhada em 45-50% desta frequência	Capacidade funcional, variabilidade da frequência cardíaca Sensibilidade do barorreflexo

Continuação

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos

Autor, ano	População	Idade (Média)	Amostra	Intervenção	Desfechos avaliados
				12 semanas Treino contínuo: exercício contínuo a 45-60% da FCR por 30-45 min, de acordo com a periodização de treinamento.	
Normandin <i>et al</i> , 2013	Pacientes com Insuficiência cardíaca	61,0 anos	20 pacientes, de ambos os sexos com FEVE reduzida e NYHA I-III	Efeito agudo Treino intervalado: Aquecimento de 5 min a 50% do pico de potência atingida no teste de exercício cardiopulmonar prévio, seguido de dois blocos de 8 min de exercício intervalado, que consistia em sequências de 30	Respostas agudas nos parâmetros cardiopulmonares (VO ₂ , ventilação, FC, pulso de O ₂ e potência média) e marcadores inflamatórios Peptídeo natriurético cerebral (BNP).

Continuação

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos

Autor, ano	População	Idade (Média)	Amostra	Intervenção	Desfechos avaliados
				segundos de exercício a 100% do pico de potência e 30 segundos de repouso passivo. Entre cada bloco era dado 4 min de repouso passivo, e ao final 1 min de desaquecimento a 25% da potência de pico. Treino contínuo: 22 min de exercício em cicloergômetro, com intensidade de 60% do VO ₂ pico.	
Koufaki <i>et al.</i> , 2014	Adultos com Insuficiência cardíaca	Grupo contínuo: 59,7 anos	14 homens e 3 mulheres com FEVE reduzida	Treino intervalado: 2 × 15 min de ciclismo, a baixa intensidade, com fases de ciclismo de 1	Capacidade funcional Qualidade de vida Regulação autonômica cardíaca

Continuação

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos

Autor, ano	População	Idade (Média)	Amostra	Intervenção	Desfechos avaliados
		Grupo intervalado: 59,8 anos		min a 25-40 W (equivalente a 20-30% do pico de potência) seguido de alta intensidade de ciclismo a 30 a 50% da carga máxima atingida durante o teste (equivalente a cerca de 100% do pico de potência durante o teste incremental). Treino contínuo: Ciclo contínuo de 40 min a 90% do limiar ventilatório (correspondente a cerca de 40-60% de VO2max).	

Continuação

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos

Autor, ano	População	Idade (Média)	Amostra	Intervenção	Desfechos avaliados
				(24 semanas 3 vezes por semana)	
Ulbrich <i>et al</i> , 2016	Pacientes com Insuficiência cardíaca	Grupo intervalado: 53,1 anos Grupo contínuo: 54,0 anos	22 pacientes de ambos os sexos, com FEVE reduzida, NYHA II-III	Treino intervalado: 3 min de exercício a 95% da FCpico (pelo menos 10% acima do ponto de compensação respiratória), seguido de 3 min de intervalo com recuperação ativa a 70% da FCpico. Em média era realizado 4-6 intervalos. Treino contínuo: 30 minutos a 75% da FCpico, correspondente ao primeiro limiar ventilatório.	Capacidade funcional máxima e submáxima Função cardíaca Qualidade de vida

FEVE= Fração de ejeção de ventrículo esquerdo; NYHA= New York Heart Association; FC= Frequência cardíaca: min= minutos; W= watts; VO2= consumo de Oxigênio; FCR= frequência cardíaca de reserva; FCmax= frequência cardíaca máxima; VO2 pico= pico do consumo de oxigênio

Tabela 2. Resumo da qualidade da evidência do treinamento de intervalo de alta intensidade versus treinamento contínuo em pacientes

Outcomes	Nº of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Effect Estimate (95% CI)
Funcional capacity assessed with: Peak of oxygen consumption	96 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	2.36 [0.39, 4.33]
Quality of life assessed with: Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire	62 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	-2.95 [-11.06, 5.16]
Left ventricular ejection fraction	79 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	3.38 [-0.15, 6.91]

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Separate results

b. Confidence interval touches the null line

APÊNDICE B – ARTIGO 2

Artigo 2: “A presença de disautonomia cardíaca em portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida favorece a presença de ventilação oscilatória durante o exercício?”

Será submetido ao *International Journal of Cardiology*

Qualis A1 para área 21 da CAPES

A PRESENÇA DE DISAUTONOMIA CARDÍACA EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA FAVORECE A PRESENÇA DE VENTILAÇÃO OSCILATÓRIA DURANTE O EXERCÍCIO?

Bruna Araújo^a, Maria Inês Remígio^b, Simone Cristina Soares Brandão^c, Jéssica Leite^d, Armêlé Dornelas de Andrade^e, Shirley Campos^f, Cyda Maria Albuquerque Reinaux^g, Brivaldo Markman Filho^h, Daniella Cunha Brandãoⁱ

^a Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil. Email: brunathays.araujo@gmail.com

^b PhD, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil. Email: miremigio@yahoo.com.br

^c PhD, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

^d MSc, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil. Email: jesewev@gmail.com

^e PhD, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil. Email: armeledornelas@yahoo.com

^f PhD, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil. Email: shirleylcampos@uol.com.br

^g PhD, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil. Email: cydareinaux@hotmail.com

^h PhD, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil. Email: procadio@procadio.com.br

ⁱ PhD, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil. Email: daniellacunha@hotmail.com

Autor correspondente: Daniella Cunha Brandão, Av. Jornalista Anibal Fernandes, s/n, Cidade Universitária – CEP: 50740-560, Recife, Brazil. Email: daniellacunha@hotmail.com

Conflito de interesse: Os autores declaram não apresentar conflitos de interesse.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A insuficiência cardíaca (IC) promove diversas alterações fisiopatológicas nos pacientes. Além da redução na capacidade funcional e qualidade de vida, podem ser especificadas a disautonomia cardíaca, caracterizada pelo desequilíbrio do sistema nervoso autônomo (SNA) e anormalidades ventilatórias durante o exercício, conhecida como ventilação oscilatória no exercício (VOE). A presença de tais fatores pode predispor os indivíduos com IC a ocorrência de eventos cardíacos com maior frequência e limitações ao exercício. **OBJETIVO:** Verificar se os pacientes portadores de IC associada a disfunção autonômica tem maior probabilidade em apresentar VOE e eventos cardíacos mais frequentes. **MÉTODOS:** Estudo piloto transversal, onde foram avaliados indivíduos adultos de 21 a 65 anos, com diagnóstico de IC de todas as etiologias, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <50% e classe funcional II e III pela *New York Heart Association* (NYHA). Os pacientes foram submetidos a cintilografia do miocárdio com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123 (I^{123} MIBG), ao teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) e questionados quanto ao número de vezes que foram hospitalizados devido a sinais e sintomas da IC no último ano. **RESULTADOS:** Um total de 80% dos pacientes com disautonomia apresentaram ventilação oscilatória durante o exercício. A relação tardia entre o coração e o mediastino e a taxa de *washout* apresentaram correlações moderadas com o número de eventos exibindo os respectivos valores: $r = -0,66$; $p = 0,018$ e $r = 0,65$; $p = 0,022$. **CONCLUSÃO:** Os resultados evidenciam a necessidade de uma avaliação precisa dos pacientes com IC e disautonomia cardíaca, tendo em vista melhor direcionar o tratamento destes indivíduos.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, sistema nervoso simpático, ventilação

ABSTRACT

INTRODUCTION: Heart failure (HF) promotes several pathophysiological changes in patients. In addition to the reduction in functional capacity and quality of life, cardiac dysautonomia, characterized by imbalance of autonomic nervous system (ANS) and ventilatory abnormalities during exercise, known as oscillatory exercise ventilation (VOE), may be specified. The presence of such factors may predispose individuals with HF to the occurrence of cardiac events more frequently and limitations of exercise. **OBJECTIVE:** To verify if patients with HF associated with autonomic dysfunction are more likely to present VOE and more frequent cardiac events. **METHODS:** A cross-sectional, cross-sectional study was conducted in which adult individuals aged 21-65 years, with a diagnosis of HF of all etiologies, left ventricular ejection fraction (LVEF) <50% and functional class II and III were assessed by the New York Heart Association NYHA). The patients underwent myocardial scintigraphy with metaiodobenzylguanidine labeled with iodine 123 (I 123 MIBG), cardiopulmonary exercise test (CPET) and questioned as to the number of times they were hospitalized due to signs and symptoms of HF in the last year. **RESULTS:** A total of 80% of patients with dysautonomia presented oscillatory ventilation during exercise. The late relationship between the heart and the mediastinum and the washout rate presented moderate correlations with the number of events showing the respective values: $r = -0.66$; $p = 0.018$ and $r = 0.65$; $p = 0.022$. **CONCLUSION:** The results evidenced the need for an accurate evaluation of patients with HF and cardiac dysautonomia, in order to better target the treatment of these individuals.

Keywords: heart failure, sympathetic nervous system, ventilation

1. INTRODUÇÃO

A disautonomia cardíaca consiste em uma excessiva ativação do sistema nervoso simpático (SNS), podendo inicialmente ser considerado como resposta compensatória para as modificações hemodinâmicas que ocorrem na insuficiência cardíaca (IC). No entanto, ao tornar-se crônico, este desequilíbrio promove mais deterioração da função cardíaca. Embora nem todos os portadores de IC apresentem disfunção no sistema nervoso autônomo (SNA), aqueles que possuem esta alteração tem maior risco de mortalidade. [1].

Tudo isso também pode estar associado à redução da capacidade funcional e qualidade de vida destes pacientes, assim como outras condições como disfunções musculares e mudanças no padrão ventilatório [2].

As anormalidades ventilatórias, como o padrão oscilatório na ventilação, podem ocorrer durante o exercício nos indivíduos diagnosticados com insuficiência cardíaca [3]. Apesar do mecanismo fisiopatológico desta alteração ainda não estar bem estabelecido, sua causa tem sido relacionada especialmente ao aumento da quimiossensibilidade central e periférica, podendo também ser multifatorial. Porém, independente da causa exata, assim como a presença de disfunção autonômica, esta ventilação oscilatória durante o exercício (VOE) pode indicar um pior prognóstico para o paciente com IC [4].

Tais parâmetros somente foram estudados até então de maneira isolada. A presença de disfunção autonômica por exemplo, apresenta consequências clinicamente relevantes, incluindo a progressão da doença, o desenvolvimento ou a deterioração da tolerância ao exercício, o remodelamento e a arritmia ventricular bem como a morte precoce [1]. Além disso, pode estar associada ao maior risco de hospitalização devido a descompensação da insuficiência cardíaca, mesmo entre pacientes clinicamente estáveis [5].

Já a VOE está associada a uma deterioração dos parâmetros prognósticos já estabelecidos e obtidos no teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), favorecendo também o risco de eventos adversos [6].

Dada a influência tanto da disautonomia, quanto da VOE na fisiopatologia da insuficiência cardíaca e a escassez de estudos que retratem esta abordagem, torna-se importante uma avaliação criteriosa do comportamento de ambos nesta

população. Este trabalho é primeiro a analisar simultaneamente estas variáveis, visando verificar se os pacientes portadores de IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida associada a disfunção autonômica tem maior probabilidade em apresentar VOE e se a disautonomia pode favorecer a ocorrência de eventos cardíacos.

2. MÉTODOS

2.1. *População e desenho do estudo*

Trata-se de um estudo piloto do tipo transversal, que foi conduzido pelas recomendações do *STROBE Statement* [7]. O trabalho foi desenvolvido no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), e principais centros de atendimento a pacientes com insuficiência cardíaca de Recife – PE. A coleta de dados foi realizada de março de 2016 a novembro de 2017.

A amostra do estudo foi composta por indivíduos de 21 a 65 anos, com diagnóstico de IC de todas as etiologias com e sem diagnóstico de disautonomia cardíaca, não praticantes de exercício físico e de ambos os sexos. Os participantes deveriam apresentar fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 50% avaliada por Ecocardiograma recente e serem de classe funcional II e III pela *New York Heart Association* (NYHA).

Os pacientes que exibiram: angina instável; infarto do miocárdio ou cirurgia cardíaca prévia até três meses antes do início da pesquisa; VEF1/CVF < 70% do predito, doenças ortopédicas e neurológicas e alterações psíquicas que lhes restringiam responder ao questionário foram excluídos.

2.2. *Avaliações*

O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Pernambuco, com número do parecer: 940.899 e foi registrado no *clinicaltrials.gov* sob o número 02600000. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE),

passaram por uma entrevista para coleta da história clínica, avaliação antropométrica e leitura do ecocardiograma (Tabela 1).

Na avaliação os pacientes foram também questionados quanto a quantidade de vezes que foram hospitalizados devido a sinais e sintomas da IC no último ano, visando contabilizar o número de eventos.

2.3. Teste cardiopulmonar de exercício (TCPE)

O TCPE foi realizado por meio do protocolo de rampa [8] em esteira (*Centurium 300*, Micromed, Brasil) através do *software* ErgoPC Elite® associado ao eletrocardiograma (Micromed, Brasil) com 12 canais. As variáveis respiratórias foram avaliadas por um analisador de gases (*Cortex – Metalyzer II*, Alemanha). Os dados foram obtidos em condições padrão de temperatura, pressão e umidade, respiração-por-respiração. Dentre as variáveis analisadas por este teste, foram utilizadas: pico do consumo de Oxigênio ($VO_{2\text{pico}}$), pico do consumo de Oxigênio no limiar anaeróbico ($VO_{2\text{pico(LA)}}$), equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2), eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono ($VE/VCO_{2\text{slope}}$), tempo do $VO_{2\text{pico}}$, tempo do limiar aeróbico e tempo de recuperação de 50% do consumo de oxigênio ($T_{1/2}VO_2$) e a potência.

2.4. Avaliação da ventilação oscilatória durante o exercício (VOE)

Para verificação da presença de VOE foi conseguida através de uma adaptação do método usado por Vainshelboim *et al.*, (2017). Realizou-se a análise do gráfico de ventilação *versus* tempo, disponível no *software* ErgoPC Elite®, onde ficaram armazenados os exames. A VOE foi considerada presente caso houvessem flutuações cíclicas consecutivas da ventilação durante o exercício ≥ 3 , amplitude média de três oscilações ventilatórias ≥ 5 litros e comprimento médio de três ciclos oscilatórios entre 40 e 140 segundos [9] (Fig. 1). Os dois minutos iniciais do teste foram desprezados devido a adaptação do paciente a máscara utilizada no teste. Deste modo, considerou-se o período a partir dos dois minutos iniciais até o pico de exercício. Os pacientes foram classificados pela presença ou ausência de VOE.

2.5. Cintilografia do Miocárdio com ^{123}I -MIBG

Para a cintilografia do Miocárdio com *Iodo-123* metaiodobenzilguinadina (^{123}I -MIBG) foram obtidas imagens de tórax, após receberem a injeção endovenosa de 185 MBq (5 mCi) de ^{123}I -MIBG. As imagens precoces realizadas cerca de 20 minutos e imagens tardias após 4 horas da injeção. As imagens foram adquiridas em gama-câmara tomográfica com um detector, modelo *Starcam*, *General Electric Medical Systems*, Milwaukee, Wisconsin, USA, com colimador para baixa energia e alta resolução.

Os valores da relação entre coração e mediastino (RCM tardia) $\leq 1,8$ e da taxa de *washout* (TW) $\geq 27\%$ foram considerados anormais, ou seja, indicativos de hiperatividade adrenérgica [10,11]. De acordo com tais valores os pacientes foram alocados em dois grupos: com disautonomia e sem disautonomia.

2.6. Análise estatística

A análise estatística descritiva foi realizada através de medidas de média e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para as variáveis quantitativas contínuas e frequência para as variáveis qualitativas. Para verificar a distribuição dos dados foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk*. Os dados apresentaram distribuição normal e foram utilizadas as correlações de *Pearson* e para associação das variáveis categóricas foi empregado o teste exato de *Fisher*. O nível de significância foi definido como $p < 0,05$. As análises foram realizadas por meio do programa SPSS versão 20.0.

3. RESULTADOS

Foram avaliados quinze pacientes, sendo quatro homens e onze mulheres. As características dos grupos com e sem disautonomia encontram-se na tabela 1. Os grupos não apresentaram diferença entre as variáveis analisadas pelo TCPE (Tabela 2), entretanto, foi observado que existe uma associação significativa entre a disautonomia e a presença de ventilação oscilatória no exercício.

Dos pacientes do grupo com disautonomia, um percentual de 80% apresentou VOE e 20% não apresentou, enquanto apenas 10% do grupo sem disfunção autonômica exibiu ventilação oscilatória e 90% não exibiu esta oscilação ($p=0,017$).

A relação tardia entre o coração e o mediastino e a taxa de *washout* apresentaram correlações com o número de eventos relatados pelos pacientes no ano anterior a avaliação, sendo da RCM tardia uma correlação negativa ($r=-0,66$; $p=0,018$) e da taxa de *washout* uma correlação positiva ($r=0,65$; $p=0,022$) (Fig. 2).

4. DISCUSSÃO

Observamos que 80% dos pacientes com disautonomia apresentaram ventilação oscilatória durante o exercício. Ao mesmo tempo, a relação tardia entre o coração e o mediastino e a taxa de *washout* apresentaram correlações moderadas com o número de eventos relacionados a disfunção cardíaca relatados pelos pacientes no ano anterior a avaliação. Não foram encontradas neste estudo, diferenças entre os grupos com e sem disfunção autonômica em relação à resposta cardiovascular ao exercício avaliada pelo TCPE.

Até o momento, nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO e PEDro no período de 1981 não encontramos artigos que respaldem a associação entre a disautonomia cardíaca e a presença de VOE em pacientes com insuficiência cardíaca. O presente estudo é o primeiro a realizar a análise destas alterações em conjunto, embora alguns autores já tenham observado correlações do VOE e da disfunção autonômica avaliada pela cintilografia, com outros parâmetros que relacionam-se ao prognóstico desses doentes, de forma isolada [3,9,12,13].

Esta relação entre disautonomia cardíaca e a presença de VOE encontrada em nossos resultados poderia ser hipotetizada através dos estudos de Piepoli et al. (1999) e (2008) e Corrà, (2016). Estes autores em seus modelos teóricos mostraram que a hiperatividade dos reflexos advindos dos quimiorreceptores observada em pacientes com insuficiência cardíaca, promove a ativação excessiva do sistema nervoso simpático e a redução da atividade do sistema nervoso parassimpático [4,14,15]. Além disso essa hiperatividade dos

quimiorreceptores está relacionada com um controle ventilatório instável durante o repouso, ineficiência ventilatória durante o exercício e arritmias cardíacas [16,17].

Outra explicação para a associação encontrada em nosso trabalho, pode estar ligada a alteração no controle reflexo cardiopulmonar na IC, visto que para manter o aporte de oxigênio para os tecidos, o sistema nervoso autônomo permite ao organismo ajustar sua circulação e ventilação, mantendo seu equilíbrio por meio da interação entre o barorreflexo arterial, o reflexo de estiramento, o ergorreflexo e o quimiorreflexo central e periférico pulmonar. Estes, quando estimulados, provocam o aumento exagerado na ventilação pulmonar e na atividade nervosa simpática [18].

Os quimiorreceptores periféricos, respondem primariamente à hipóxia, enquanto os quimiorreceptores centrais, respondem primeiro à hipercapnia. Ambas as respostas, às alterações da concentração de oxigênio e gás carbônico respectivamente, aumentam a ventilação pulmonar. Este comportamento normalmente é encontrado, associado a maior estimulação dos quimiorreceptores e conseqüentemente da atividade simpática, decorrentes da fisiopatologia da insuficiência cardíaca, podendo gerar um aumento ainda maior desta ventilação durante o exercício. Este aumento por sua vez, pode ativar os receptores de estiramento pulmonar, provocando o reflexo de *Hering-Breuer*. Assim, como este reflexo atua de forma contrária ao estímulo dos quimiorreceptores, inibindo maiores volumes pulmonares durante o exercício, poderiam desta forma desencadear as oscilações ventilatórias durante o teste cardiopulmonar máximo.

Outro achado do nosso estudo foi a correlação da RCM e a TW com o número de eventos cardiovasculares. Corroborando com os nossos achados Daniłowicz-Szymanowicz et al. (2016), observaram que o desbalanço no sistema nervoso autônomo é um parâmetro indicativo de exacerbação da IC. Há diferentes formas para mensurar as alterações neste sistema, disponíveis e já bem elucidadas. Estes mesmos autores verificaram que a sensibilidade barorreflexa e variabilidade da frequência cardíaca são medidas confiáveis do balanço no SNA e associados a eventos cardíacos [5].

Achados semelhantes foram apresentados no estudo ADMIRE-HF [19], que avaliou prospectivamente a imagem obtida pela cintilografia com

metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123 (I_{123} MIBG) para identificação de pacientes com IC sintomáticos e com maior probabilidade em ter eventos cardíacos. O trabalho ressaltou que a probabilidade de morte cardíaca foi quatro vezes maior na subpopulação com redução extrema da RCM, FEVE e peptídio natriurético cerebral, demonstrando que a inervação simpática do miocárdio medida pela cintilografia pode prever o prognóstico de eventos cardíacos em indivíduos com IC. Além disso, foi observada uma alta e significativa correlação entre os eventos relatados e a RCM, independente dos outros fatores analisados [19].

Na análise das variáveis obtidas no TCPE, como VO_{2pico} , VE/VCO_{2slope} , $T_{1/2}VO_2$, dentre outras, não foi encontrada diferenças entre os grupos com e sem distúrbio autonômico. Messias *et al.* 2011, também não encontraram diferenças significativas em relação a idade, sexo, índice de massa corporal, etiologia da IC, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e uso de medicações, entre os grupos com e sem alteração na TW, que configura a disfunção autonômica cardíaca. Entretanto, os autores observaram que o grupo com $TW \geq 27\%$ apresentou menor capacidade funcional [20].

De maneira semelhante, um outro estudo [21] que avaliou 30 pacientes com disfunção ventricular esquerda e os dividiu em dois grupos: $VO_{2pico} < 20$ e $VO_{2pico} > 20$. A atividade simpática foi estimada, assim como no presente estudo, por meio da RCM e da TW. Os indivíduos com $VO_{2pico} < 20$ apresentaram a TW significativamente maior e menor RCM que os participantes do outro grupo. Tal resultado foi atribuído a possível vasoconstricção no músculo esquelético ocasionada pela estimulação simpática [21]. Em nossa pesquisa tanto a população com disautonomia, quanto os que não a exibiram, já apresentavam valores de $VO_{2máx} < 20$, diferente do estudo mencionado anteriormente, por este motivo os participantes podem não ter mostrado diferenças significativas entre os valores do VO_{2pico} e demais variáveis do TCPE nos grupos estudados. Além disso, o pequeno número de pacientes em nossa amostra também pode ter contribuído para este resultado.

4.1. Limitações do estudo

Apesar de fornecer informações importantes quanto a recentes medidas de avaliação em pacientes com IC, este estudo possui uma amostra pequena, havendo a necessidade de trabalhos com maior número de participantes para confirmação destes dados.

5. CONCLUSÃO

Foi observada maior proporção de pacientes com VOE naqueles indivíduos com IC que apresentam disautonomia cardíaca. Além disso, alterações na TW e RCM tardia tem correlação moderada com o número de eventos cardíacos dos pacientes. Os dados demonstram a necessidade de uma avaliação precisa destes indivíduos, visando melhor direcionar o tratamento, visto que se trata de métodos viáveis e não invasivos, que fornecem informações com implicações clínicas relevantes nesta população.

REFERÊNCIAS

- [1] J.S. Floras, P. Ponikowski, The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction, *Eur. Heart J.* 36 (2015) 1974–1982. doi:10.1093/eurheartj/ehv087.
- [2] L.R. Messias, M.A.M. de Q. Carreira, S.M. Miranda, J.C. de Azevedo, P.C. Benayon, R.C. Rodrigues, E. Maróstica, E.T. Mesquita, C.T. Mesquita, Do interleukin-1 β levels correlate with MIBG and exercise parameters in heart failure?, *Arq. Bras. Cardiol.* 100 (2013) 395–403. doi:10.5935/abc.20130056.
- [3] U. Corra, Oscillatory Ventilation During Exercise in Patients With Chronic Heart Failure* : Clinical Correlates and Prognostic Implications, *Chest.* 121 (2002) 1572–1580. doi:10.1378/chest.121.5.1572.
- [4] M.F. Piepoli, P.P. Ponikowski, M. Volterrani, D. Francis, A.J.S. Coats, Aetiology and pathophysiological implications of oscillatory ventilation at rest and during exercise in chronic heart failure, *Eur. Heart J.* 20 (1999) 946–953. doi:10.1053 / euhj.1999.1506.
- [5] L. Daniłowicz-Szymanowicz, J. Suchecka, A. Niemirycz-Makurat, K. Rozwadowska, G. Raczak, Autonomic Predictors of Hospitalization Due to

- Heart Failure Decompensation in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction, *PLoS One*. 11 (2016) e0152372. doi:10.1371/journal.pone.0152372.
- [6] J. Cornelis, J. Taeymans, W. Hens, P. Beckers, C. Vrints, D. Vissers, Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation - A systematic review and descriptive meta-analysis, *Int. J. Cardiol.* 182 (2015) 476–486. doi:10.1016/j.ijcard.2015.01.029.
- [7] M. Malta, L.O. Cardoso, F.I. Bastos, M.M.F. Magnanini, C.M.F.P. da Silva, Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais, *Rev. Saude Publica*. 44 (2010) 559–565. doi:10.1590/S0034-89102010000300021.
- [8] I.M. Weisman, I.M. Weisman, D. Marciniuk, F.J. Martinez, F. Sciruba, D. Sue, J. Myers, R. Casaburi, D. Marciniuk, K. Beck, J. Zeballos, G. Swanson, J. Myers, F. Sciruba, B. Johnson, B. Whipp, J. Zeballos, I.M. Weisman, K. Beck, D. Mahler, J. Cotes, K. Sietsema, ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing., *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 167 (2003) 211–277. doi:10.1164/ajrccm.167.10.950.
- [9] B. Vainshelboim, A. Amin, J.W. Christle, S. Hebbal, E.A. Ashley, J. Myers, A method for determining exercise oscillatory ventilation in heart failure: Prognostic value and practical implications, *Int. J. Cardiol.* 249 (2017) 287–291. doi:10.1016/j.ijcard.2017.09.028.
- [10] A. Flotats, I. Carrió, D. Agostini, D. Le Guludec, C. Marcassa, M. Schaffers, G.A. Somsen, M. Unlu, H.J. Verberne, Proposal for standardization of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 37 (2010) 1802–1812. doi:10.1007/s00259-010-1491-4.
- [11] I. Carrió, M.R. Cowie, J. Yamazaki, J. Udelson, P.G. Camici, Cardiac Sympathetic Imaging With mIBG in Heart Failure, *JACC Cardiovasc. Imaging*. 3 (2010) 92–100. doi:10.1016/j.jcmg.2009.07.014.
- [12] F.X. Kleber, G. Vietzke, K.D. Wernecke, U. Bauer, C. Opitz, R. Wensel, A. Sperfeld, S. Gläser, Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: Prognostic impact, *Circulation*. 101 (2000) 2803–2809.

- doi:10.1161/01.CIR.101.24.2803.
- [13] H. Ogita, Prognostic significance of cardiac ¹²³I metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study, *Heart*. 86 (2001) 656–660. doi:10.1136/heart.86.6.656.
 - [14] U. Corrà, Exercise oscillatory ventilation in heart failure, *Int. J. Cardiol.* 206 (2016) S13–S15. doi:10.1016/j.ijcard.2016.02.122.
 - [15] M.F. Piepoli, K. Dimopoulos, A. Concu, A. Crisafulli, Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: Role of muscle reflexes, *Int. J. Cardiol.* 130 (2008) 3–10. doi:10.1016/j.ijcard.2008.02.030.
 - [16] F. Despas, E. Lambert, A. Vaccaro, M. Labrunee, N. Franchitto, M. Lebrin, M. Galinier, J.M. Senard, G. Lambert, M. Esler, A. Pathak, Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure, *J. Hypertens.* 30 (2012) 753–760. doi:10.1097/HJH.0b013e328350136c.
 - [17] P. Ponikowski, T.P. Chua, M. Piepoli, D. Ondusova, K. Webb-Peploe, D. Harrington, S.D. Anker, M. Volterrani, R. Colombo, G. Mazzuero, A. Giordano, A.J.S. Coats, Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure, *Circulation*. 96 (1997) 2586–2594. doi:10.1161/01.CIR.96.8.2586.
 - [18] G.V. Guimarães, J. Fernanda, C. Belli, F. Bacal, E.A. Bocchi, Behavior of Central and Peripheral Chemoreflexes in Heart Failure, *Arq Bras Cardiol.* 96 (2009) 161–167. doi:S0066-782X2011005000003 [pii].
 - [19] A.F. Jacobson, R. Senior, M.D. Cerqueira, N.D. Wong, G.S. Thomas, V.A. Lopez, D. Agostini, F. Weiland, H. Chandna, J. Narula, Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study, *J. Am. Coll. Cardiol.* 55 (2010) 2212–2221. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.014.
 - [20] L.R. Messias, M.Â.M. de Q. Carreira, S.M.R. de Miranda, J.C. de Azevedo, I.A. Gava, R.C. Rodrigues, E. Maróstica, A.C.L. da Nóbrega, C.T. Mesquita, Relação entre imagem adrenérgica cardíaca e teste ergométrico na insuficiência cardíaca, *Arq. Bras. Cardiol.* 96 (2011) 370–376. doi:10.1590/S0066-782X2011005000044.

- [21] M. Yoh, F. Yuasa, J. Mimura, H. Yokoe, A. Kawamura, T. Sugiura, T. Iwasaka, Resting muscle sympathetic nerve activity, cardiac metaiodobenzylguanidine uptake, and exercise tolerance in patients with left ventricular dysfunction., *J. Nucl. Cardiol.* 16 (2009) 244–250. doi:10.1007/s12350-008-9039-8.

Tabela 1. Caracterização e comparação entre os indivíduos com e sem disautonomia

Características	Com disautonomia (n= 5) X IC 95%	Sem disautonomia (n= 10) X IC 95%	p
Sexo (F/M)	2/3	9/1	0,77
Idade (anos)	53,00 [46,68 ; 58,86]	55,80 [49,25 ; 60,25]	0,68
Peso (kg)	81,40 [68,00 ; 95,50]	76,31 [70,15 ; 84,86]	0,65
Altura (m)	1,61 [1,52 ; 1,68]	1,60 [1,56 ; 1,63]	0,68
IMC (kg/m ²)	30,85 [28,14 ; 35,34]	30,44 [27,29 ; 44,28]	0,86
FEVE (%)	27,20 [18,50 ; 37,75]	37,38 [29,29 ; 44,28]	0,15
Índice de vol. do AE (ml/m ²)	33,20 [23,50 ; 44,66]	39,25 [31,00 ; 48,16]	0,42
DSVE (cm)	6,06 [5,32 ; 6,99]	4,98 [4,27 ; 5,75]	0,10
Número de eventos	3,5 [1,00 ; 8,68]	0,38 [0,00 ; 0,71]	0,062
Capacidade funcional (NYHA)			
II	2	6	0,42
III	3	4	
Etiologia da IC			
Isquêmica	2	3	0,66
Chagásica	1	0	
Hipertensiva	1	3	
Viral	0	1	
Gestacional	0	1	
Outras	1	2	
Medicação			
Betabloqueador	5	8	0,42
Diurético	5	7	0,26
Vasodilatador	5	8	0,42

Teste T para amostras independentes; nível de significância p < 0,05

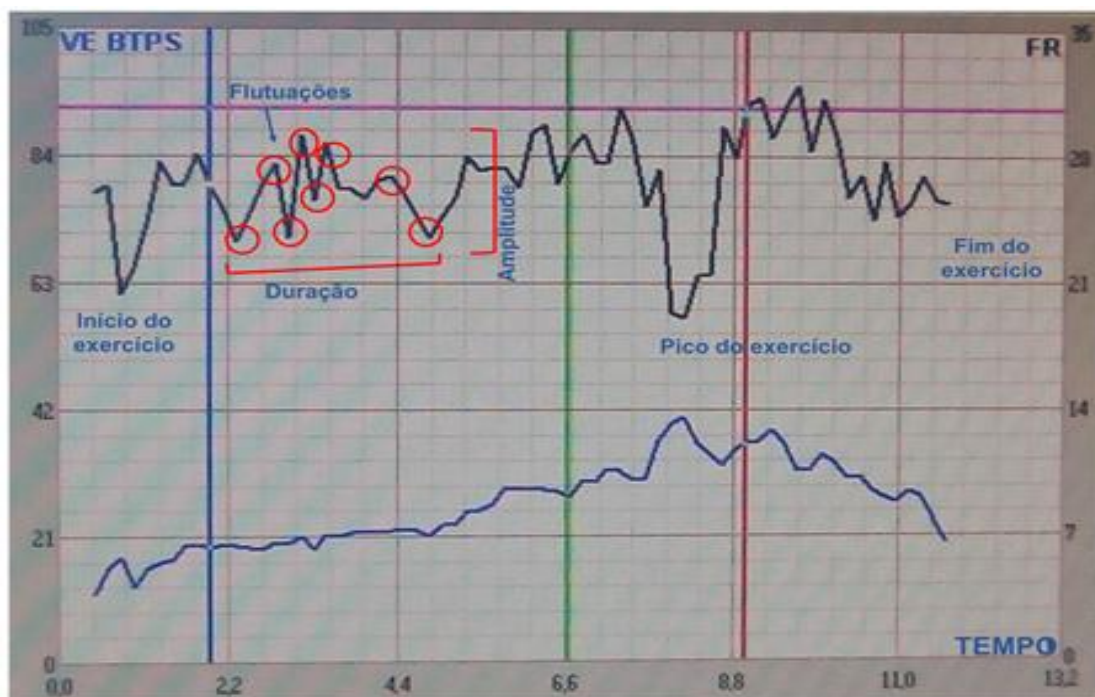
FEVE- Fração de Ejeção do ventrículo esquerdo; IMC- Índice de Massa Corporal; Índice de vol. do AE – Índice de volume do átrio esquerdo; DSVE – diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; NYHA- *New York Heart Association*; IC – Insuficiência cardíaca

Tabela 2. Respostas ao exercício dos pacientes com e sem disautonomia

	Com disautonomia (n= 5) X IC 95%	Sem disautonomia (n= 10) X IC 95%	p
VO _{2pico}	17,29 [14,31 ; 21,00]	16,22 [13,30 ; 18,37]	0,62
VO _{2 pico(LA)}	14,91 [12,00 ; 18,07]	12,55 [10,86 ; 13,95]	0,16
VE/VCO ₂	35,34 [29,10 ; 41,11]	30,27 [26,04 ; 34,72]	0,20
VE/VCO _{2slope}	37,83 [31,06 ; 45,00]	36,86 [31,60 ; 41,80]	0,83
Tempo VO _{2pico} (s)	368,00 [289,50 ; 440]	427,38 [368,58 ; 487,87]	0,24
Tempo LA	258,00 [199,00 ; 305,50]	266,13 [221,31 ; 311,48]	0,82
T _{1/2} VO ₂	168,60 [153,78 ; 179,00]	178,25 [160,43 ; 196,28]	0,48

Teste T para amostras independentes; nível de significância $p < 0,05$

LA – limiar anaeróbico; VO_{2pico} – pico do consumo de Oxigênio; VO_{2 pico(LA)} - pico do consumo de Oxigênio no limiar anaeróbico; VE/VCO₂ – equivalente ventilatório de dióxido de carbono; VE/VCO_{2slope} - eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono; T_{1/2}VO₂ – tempo de recuperação de 50% do consumo de oxigênio

**Fig. 1.** Mensuração da ventilação oscilatória durante o exercício

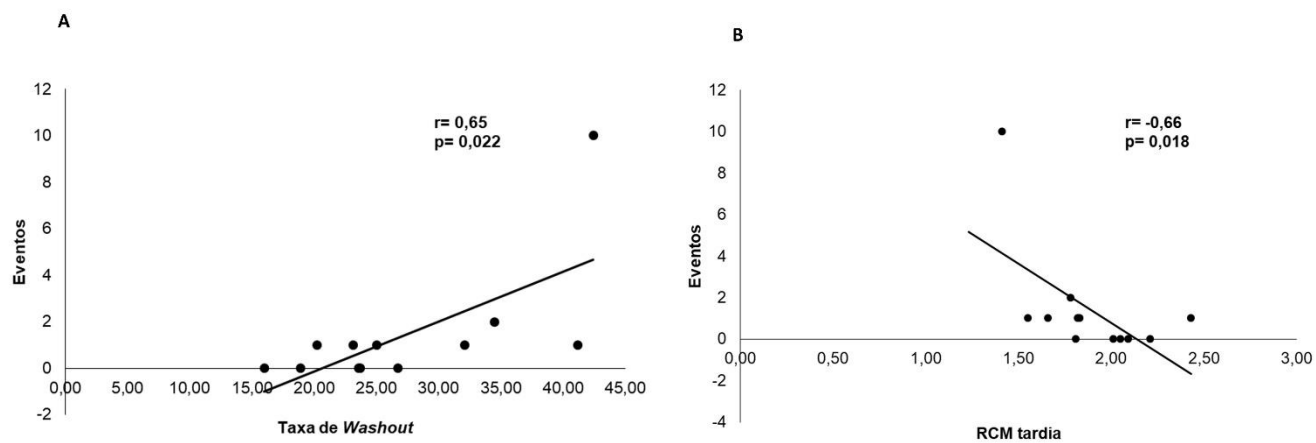


Fig. 2. Correlações entre número de eventos e parâmetros da cintilografia do miocárdio; **A)** RCM tardia e **B)** Taxa de Washout

Instructions for Authors

Ethical/Legal Considerations

A submitted manuscript must be an original contribution not previously published (except as an abstract or a preliminary report), must not be under consideration for publication elsewhere, and, if accepted, must not be published elsewhere in similar form, in any language, without the consent of Wolters Kluwer Health. Each person listed as an author is expected to have participated in the study to a significant extent. Although the editors and referees make every effort to ensure the validity of published manuscripts, the final responsibility rests with the authors, not with the Journal, its editors, or the publisher.

All manuscripts must be submitted online through the journal's Web site at <http://jcrp.edmgr.com/>. See submission instructions, under "manuscript submission."

Permissions

Authors must submit written permission from the copyright owner (usually the publisher) to use direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted form elsewhere, along with complete details about the source. Any permissions fees that might be required by the copyright owner are the responsibility of the authors requesting use of the borrowed material, not the responsibility of Wolters Kluwer Health.

For permission and/or rights to use content for which the copyright holder is WKH, please go to the journal website and after clicking on the relevant article, click on the "Request Permissions" link under the "Article Tools" box that appears on the right side of the page. Alternatively, send an e-mail to customercare@copyright.com.

Further information available in the WKH Author's Permissions guide: <https://www.lww.com/opencms/opencms/web/PEMR/PDFs/docs/authorsPermissionDoc.pdf>

For Translation Rights & Licensing queries, contact Silvia Serra, Translations Rights, Licensing & Permissions Manager, Wolters Kluwer Health (Medical Research) Ltd, 250 Waterloo Road, London SE1 8RD, UK. Phone: +44 (0) 207 981 0600. E-mail: silvia.serra@wolterskluwer.com

For Special Projects **and Reprints** (U.S./Canada), contact Alan Moore, Director of Sales, Wolters Kluwer Health, Two Commerce Square, 2001 Market Street, Philadelphia, PA 19103. Phone: 215-521-8638. E-mail: alan.moore@wolterskluwer.com

For Special Projects **and Reprints** (non-U.S./Canada), contact Silvia Serra, Translations Rights, Licensing & Permissions Manager, Wolters Kluwer Health (Medical Research) Ltd, 250 Waterloo Road, London SE1 8RD, UK. Phone: +44 (0) 207 981 0600. E-mail: silvia.serra@wolterskluwer.com

Preparation of Manuscript

Manuscripts that do not adhere to the following instructions will be returned to the corresponding author for technical revision before undergoing peer review. All content in The Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention is printed only in English.

Manuscript Submission

Authors are invited to submit original investigations, scientific reviews, brief reports, and case reports in all areas relating to the prevention and management of cardiopulmonary disease. These areas include but are not limited to cardiac and/or pulmonary rehabilitation, primary and secondary prevention, epidemiology, and exercise testing and training.

All manuscripts must be submitted on-line through the Journal Web site at <http://jcrp.edmgr.com/>. **First-time users:** Please click the Register button from the menu above and enter the requested information. On successful registration, you will be sent an E - mail indicating your user name and password. Print a copy of this information for future reference. Note: If you have received an E - mail from us with an assigned user ID and password, or if you are a repeat user, do not register again. Just log in. Once you have an assigned ID and password, you do not have to re-register, even if your status changes (that is, author, reviewer, or editor). **Authors:** Please click the log-in button from the menu at the top of the page and log in to the system as an Author. Submit your manuscript according to the author instructions. You will be able to track the progress of your manuscript through the system. If you experience any problems, please contact **Kate Maude, Editorial Coordinator** at jcrp@smithbucklin.com. Requests for help

and other questions will be addressed in the order received.

As of January 1, 2013, JCRP no longer requires that manuscripts be submitted in a blinded format. Author names, institutions, funding information, etc, are permissible within manuscript text.

If possible, all tables and figures should be included at the end of the text. The word count for the **text-only** portion for original investigations should be limited to 3000 words. A shortened form of the title should be included at the top of each manuscript page after the title page. A structured abstract and condensed abstract should be included for all manuscripts. Manuscripts are received with the understanding that they have not been previously published and are not currently under consideration for publication in any other journal. Manuscripts will be acknowledged upon receipt; those accepted for publication are subject to copy editing. The name, address, home and work telephone numbers, fax number, and e-mail address of the author responsible for correspondence regarding the manuscript should be included in an accompanying cover letter.

Acknowledgments must be given when material from other publications is included. Copies of the authors' and publishers' permission letters should be included with the manuscript. Provide names of author(s), title of article, title of journal or book, volume number, page(s), month, and year.

Figures:

A) Creating Digital Artwork

1. Learn about the publication requirements for Digital Artwork: <http://links.lww.com/ES/A42>
2. Create, Scan and Save your artwork and compare your final figure to the Digital Artwork Guideline Checklist (below).
3. Upload each figure to Editorial Manager in conjunction with your manuscript text and tables.

B) Digital Artwork Guideline Checklist

Here are the basics to have in place before submitting your digital artwork:

- Artwork should be saved as TIFF, EPS, or MS Office (DOC, PPT, XLS) files. High resolution PDF files are also acceptable.
- Crop out any white or black space surrounding the image.

- Diagrams, drawings, graphs, and other line art must be vector or saved at a resolution of at least 1200 dpi. If created in an MS Office program, send the native (DOC, PPT, XLS) file.
- Photographs, radiographs and other halftone images must be saved at a resolution of at least 300 dpi.
- Photographs and radiographs with text must be saved as postscript or at a resolution of at least 600 dpi.
- Each figure must be saved and submitted as a separate file. Figures should not be embedded in the manuscript text file.

Remember:

- Cite figures consecutively in your manuscript.
- Number figures in the figure legend in the order in which they are discussed.
- Upload figures consecutively to the Editorial Manager web site and enter figure numbers consecutively in the Description field when uploading the files.

Color Figures

The journal accepts for publication color figures that will enhance an article. Authors who submit color figures will receive an estimate of the cost for color reproduction. If they decide not to pay for color reproduction, they can request that the figures be converted to black and white at no charge.

Tables: Create tables using the table creating and editing feature of the word processing software (ie, Microsoft Word). Do not use Excel or comparable spreadsheet programs. Group all tables at the end of the manuscript, or supply them together in a separate file. Cite tables consecutively in the text, and number them in that order. Key each on a separate sheet, and include the table title, appropriate column heads, and explanatory legends (including definitions of any abbreviations used). Do not embed tables within the body of the manuscript. They should be self-explanatory and should supplement, rather than duplicate, the material in the text.

Supplemental Digital Content (SDC): Authors may submit SDC via Editorial Manager to WKH journals that enhance their article's text to be considered for online posting. SDC may include standard media such as text documents,

graphs, audio, video, etc. On the Attach Files page of the submission process, please select Supplemental Audio, Video, or Data for your uploaded file as the Submission Item. If an article with SDC is accepted, our production staff will create a URL with the SDC file. The URL will be placed in the call-out within the article. SDC files are not copy-edited by WKH staff, they will be presented digitally as submitted. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

SDC Call-outs

Supplemental Digital Content must be cited consecutively in the text of the submitted manuscript. Citations should include the type of material submitted (Audio, Figure, Table, etc.), be clearly labeled as "Supplemental Digital Content," include the sequential list number, and provide a description of the supplemental content. All descriptive text should be included in the call-out as it will not appear elsewhere in the article.

Example:

We performed many tests on the degrees of flexibility in the elbow (see Video, Supplemental Digital Content 1, which demonstrates elbow flexibility) and found our results inconclusive.

List of Supplemental Digital Content

A listing of Supplemental Digital Content must be submitted at the end of the manuscript file. Include the SDC number and file type of the Supplemental Digital Content. This text will be removed by our production staff and not be published.

Example:

Supplemental Digital Content 1. wmv

SDC File Requirements

All acceptable file types are permissible up to 10 MBs. For audio or video files greater than 10 MBs, authors should first query the journal office for approval. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

BRIEF REPORTS AND CASE REPORTS

Brief reports and case reports will be considered for publication in JCRP. These reports should be in the areas of cardiac and/or pulmonary rehabilitation, primary and secondary prevention, epidemiology, and exercise testing and training. Reports should be limited to 2000 words for the text-only portion, 15 references, and no more than a total of two tables or figures. The title page must be labeled "Case Report" or "Brief Report." A structured abstract and condensed abstract should be included for Brief Reports. Brief Reports should include the following subheadings: Introduction, Methods, Results, and Discussion. Case Reports should be divided into three sections: Details of the Clinical Case, Discussion, and Summary. Provide a summary sentence at the end. Negative decisions will not be accompanied by a full review. Accepted manuscripts may require revisions.

SCIENTIFIC REVIEW

Scientific Reviews may be submitted on topics relating to the prevention and/or management of cardiopulmonary disease. Word count is generally 3000-4000 words and references should be limited to 75 or less. A structured abstract and condensed abstract should accompany review articles. Title page of review article must be labeled "Review Article". Review articles should follow this outline: 1) title page; 2) title page without author names or institution; 3) structured and condensed abstracts; 4) introduction and statement of purpose; 5) review of relevant literature as appropriate to article; 6) discussion; 7) application to practice; 8) summary; and 9) references.

ABBREVIATIONS

Abbreviations should be limited to five commonly used terms or phrases per manuscript. Abbreviations should be spelled out at the first mention in the abstract and then again in the body of the text. The abbreviation should follow in parentheses. A term or phrase should be used more than five times to merit abbreviation.

TITLE PAGE

Information on the title page should include the full name, academic degree, hospital or university affiliation of each author and a word count for text only (excluding references). If an author's present affiliation is different from that under which the work was done, both should be given. The name, address, phone, fax, and e-mail of the corresponding author should be provided.

The title page must also include disclosure of funding received for this work from any of the following organizations: National Institutes of Health (NIH); Wellcome Trust; Howard Hughes Medical Institute (HHMI); and other(s).

FORMAT AND ABSTRACTS

Original investigations should follow this outline: 1) title page; 2) structured abstract and condensed abstract; 3) introduction and statement of purpose; 4) patients (or subjects) and methods; 5) results; 6) discussion; 7) references; 8) tables; and 9) figure legends.

All submissions should be accompanied by two abstracts: a structured abstract of 250 words or less and a condensed abstract of no more than 50 words for use in the Table of Contents. The structured abstract should consist of four paragraphs, labeled Purpose, Methods, Results, and Conclusions. They should briefly describe, respectively, the rationale for the study, how the study was conducted, the salient results, and what the authors conclude from the findings.

REFERENCES

References should be listed in the order in which they appear in the article and should be typed double-spaced. Authors are responsible for the completeness and accuracy of all references. Journal references should include authors' surnames followed by initials (without punctuation), title of article, name of journal as abbreviated in *Index Medicus* (if not included in *Index Medicus*, the journal name should be spelled out), year of publication, volume number, and inclusive page numbers. If there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first three authors and et al is adequate. Personal communications and unpublished data should be included within the text of the manuscript or as footnotes, not as references. References should be formatted as shown in the American Medical Association Manual of Style 10th edition.

GUIDE FOR AUTHORS

Introduction

The International Journal of Cardiology is a global journal of cardiology, cardio-metabolic and vascular sciences. Articles reporting clinical observations and interventions, experimental studies and theoretical concepts are all welcome provided they are of major scientific importance and clinical relevance. The journal covers all aspects of cardiology from genes to populations. The journal commissions high quality review articles from distinguished authors. Submission of a manuscript to this journal gives the publisher the right to publish that paper if it is accepted. Manuscripts may be edited to improve clarity and expression.

Original articles Text in these articles should not exceed 3,500 words, 50 references and 4 tables/figures. Additional references and/or methods will be published online only. This category includes the following types of articles: Original clinical research studies, basic science/translational research papers: International Journal of Cardiology publishes articles highlighting all aspects of cardiovascular disease, including original clinical studies in the fields of clinical investigation, pharmacotherapy, genetics, cardiovascular imaging, intervention, structural heart disease, etc.- clinical trials, meta-analyses, pathophysiological investigations, experimental studies with clinical relevance and state-of-the-art papers. Cardiovascular basic science research studies with a strong clinical translational component will be considered for publication. Basic science papers usually depict research carried out in experimental animals, cells, or tissue. The abstract section of these papers should include a paragraph or two (50-75 words) describing the translational aspect of the work.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS: Original articles and Short communication should be structured as following: Divide the manuscript into the following sections: Title page, Structured Abstract, Key words (3-6), Introduction, Methods, Results, Discussion, Acknowledgments, References. The editors will consider the use of other sections if more suitable for certain manuscripts. Type double-spaced. The Title Page should include: 1. The title (not to exceed 25 words) 2. The full list of authors and for each author a numbered footnote. The footnote should state the author's academic affiliation and the following statement of authorship: "This author takes responsibility for all aspects of the reliability and

freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation". Any author unable to make this statement must instead state their specific contribution to the manuscript. 3. Corresponding author and contact details 4. Acknowledgement of grant support 5. Any potential conflicts of interest, including related consultancies, shareholdings and funding grants 6. A list of up to 6 keywords

The Next Page Should Include: A Structured Abstract, of no more than 250 words. As this may be the only part of the article read by some readers it must include sufficient detail for an adequate summary of the whole manuscript. The preferred subheadings are Background, Methods, Results and Conclusions, although a merged Methods and Results subheading is also permitted if this permits more economical expression.

The Next Page should commence the main article subdivided into the following sections: The Introduction should be brief and set out why the study has been performed along with a review of relevant previous work only where essential.

The Methods should be sufficiently detailed so that readers and reviewers can understand precisely what has been done. Standard methods can be referenced. Manuscripts reporting data obtained from research conducted in human subjects must include a statement of assurance in the Methods section of the manuscript that (1) informed consent was obtained from each patient and (2) the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee. Manuscripts reporting experiments using animals must include a statement giving assurance that all animals received humane care and that study protocols comply with the institution's guidelines.

A Statistical Methods Section must be included where relevant. This should include the statistical methods used with sufficient clarity for the findings to be reproduced by independent analysis of the dataset, a statement on how the data presented were selected including prospective sample size calculations, the reasons for including/excluding subjects or data points, and what steps the authors have taken, if any, to exclude intentional or unintentional bias in recruitment, measurement, data retention, analysis, reporting and comment.

The Results should be presented precisely. Keep discussion of their importance to a minimum in this section of the manuscript. Present 95%

confidence intervals with p values. When describing normal distributions, denote the standard deviation explicitly, e.g. with the abbreviation SD, rather than a sign. When describing uncertainty of a mean, denote the standard error of the mean explicitly, e.g. with the abbreviation SEM, rather than a sign. It is a condition of final acceptance of manuscripts, for the purpose of scientific integrity, that for each figure, raw numerical values should be uploaded in an Online Data Supplement. These supplement files should be one or more standard spreadsheet files. Raw x and y values for all scatterplots should be given. For bar charts and histograms, underlying raw values and categories should be given. For each Kaplan-Meier survival curve, for each patient a time-to-event-or-censoring and censor status should be given. Authors may additionally optionally upload comprehensive numerical datasets of the study.

The Discussion should directly relate to the study being reported rather than a general review of the topic. A Study limitations subsection must be included and should disclose any reasons the findings may not be applicable more broadly.

Conclusions should be limited to a brief summary and the implications of the data presented. References Discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links within ScienceDirect and to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef or PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent the link creation. When copying references, please be careful as they may already contain an error. There are no strict requirements on reference formatting at submission.

References can be in any style or format as long as the style is consistent. Author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume and issue/book chapter and the pagination must be present. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that incorrect or missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. The reference style used by this journal is Vancouver Numbered. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples Examples: [1] De Soyza N, Thenabadu PN, Murphy ML, Kane JJ, Doherty JE. Ventricular arrhythmia

before and after aortocoronary bypass surgery. *Int J Cardiol* 1981; 1:123-130. [2] Akutsu T. Artificial heart: total replacement and partial support. Amsterdam: Elsevier/North-Holland, 1975. [3] Goldman RH. Digitalis toxicity. In: Bristow MR, editors. Drug-induced heart disease. Amsterdam: Elsevier/NorthHolland, 1980:217-40.

Please note that all authors should be listed when six or less; when seven or more, list only the first three and add et al. Do not include references to personal communications, unpublished data or manuscripts either "in preparation" or "submitted for publication". If essential, such material may be incorporated into the appropriate place in the text. Recheck references in the text against reference list after your manuscript has been revised.

Tables should be typed with double spacing and each should be on a separate sheet. They should be numbered consecutively with Arabic numerals, and contain only horizontal lines. Provide a short descriptive heading above each table with footnotes and/or explanations underneath.

Figures should ideally be submitted in high-resolution TIF format, or alternatively in GIF, JPEG/JPG, or EPS format. The figures should be placed in separate files, named only with the figure numbers (e.g. "Figure1.tif".) The cost of colour figures will be paid by the author.

Please ensure figures have the appropriate resolution: Line art: 1000 dpi Halftones: 300 dpi Combinations: 500 dpi Colour: 300 dpi Colour combinations: 500 dpi. Figures can appear in colour in the online journal at no additional cost to the author, but if the author requires the paper journal to show the figures in colour there is an additional cost to pay. For further information on the preparation of electronic artwork, please see [http:// authors.elsevier.com/artwork](http://authors.elsevier.com/artwork). Legends for Figures should be typed with double-spacing on a separate sheet.

APÊNDICE C – FICHA DE AVALIAÇÃO

FICHA DE AVALIAÇÃO

Número de ID: _____

1. INFORMAÇÕES PESSOAIS:

NOME:		
IDADE:	SEXO:	DN:
ETNIA: Branco () Negro () Pardo () Oriental ()		
ESCOLARIDADE: Analfabeto () Fundamental incompleto () Fundamental completo ()		
Ensino médio incompleto () Ensino médio completo () Superior incompleto ()		
Superior completo ()		
ENDEREÇO:		
BAIRRO:		CIDADE:
TELEFONES PARA CONTATO (MÍNIMO DOIS):		

MÉDICO ACOMPANHANTE:			
PESO:	ALTURA:		IMC:
PA:	FC:	FR:	SpO ₂ :
NYHA:	FE:	DDFVE:	DSFVE:
FUNÇÃO DIASTÓLICA:	VOLUME AE:		TAPSE
STRAIN LONGITUDINAL MÉDIO:	4C:	3C:	2C:
HD:			
COMORBIDADES:			
MEDICAÇÕES EM USO			
NOME	DOSAGEM		POSOLOGIA

5. CAPACIDADE FUNCIONAL MÁXIMA (TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO)

VARIÁVEIS	PRÉ	PÓS
FC máxima		
VO _{2pico}		
L1VO _{2pico}		
TVO _{2pico}		
TLV1		
VE/VCO ₂ slope		
L1V _E /V _{CO2}		
T ^{1/2}		
Potência		
BORG dispneia pré-teste		
BORG fadiga pré-teste		
BORG dispneia pós-teste		
BORG fadiga pós-teste		
PA inicial		
PA final		
FC de Treino:		

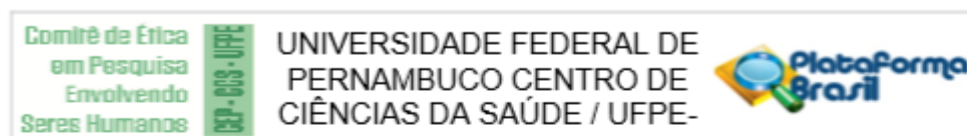
CINTILOGRAFIA DO MIOCÁRDIO

VARIÁVEIS	Imagem precoce	Imagem tardia
Relação C/M (Pré)		
Relação C/M (Pós)		
TW (Pré)		
TW (Pós)		

OUTRAS INFORMAÇÕES:

Pesquisador (a) responsável

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFICÁCIA DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO ASSOCIADO A UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDÍACA NA ATIVIDADE SIMPÁTICA E NA CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Jéssica Costa Leite

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38572614.1.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 940.899

Data da Relatoria: 29/01/2015

Apresentação do Projeto:

Indicado no relatório inicial.

Objetivo da Pesquisa:

Indicado no relatório inicial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Indicado no relatório inicial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Indicado no relatório inicial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Indicado no relatório inicial.

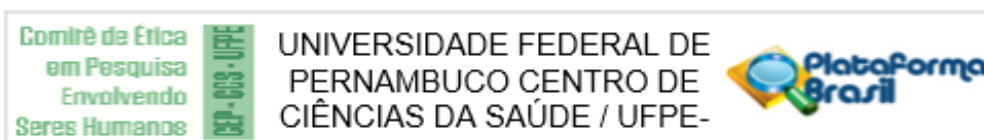
Recomendações:

s/recomendação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovado.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 940.859

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, após a entrega do relatório final, na PLATAFORMA BRASIL, através de "Notificação" e, após apreciação, será emitido Parecer Consubstanciado.

RECIFE, 29 de Janeiro de 2015

Assinado por:

GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cspccs@ufpe.br