

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**Efeitos Sub-Agudos de uma Única Sessão de Exercício sobre o
Fluxo Sanguíneo, Modulação Autonômica e Pressão Arterial na
Insuficiência Cardíaca**

Daniel Umpierre de Moraes

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Stein

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Porto Alegre

2007

“O atrativo do conhecimento seria pequeno se, no caminho que a ele conduz, não houvesse que vencer tanto pudor.”

Friedrich Nietzsche

(1844 - 1900)

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	04
LISTA DE FIGURAS	05
LISTA DE ANEXOS	06
CAPÍTULO I	07
INTRODUÇÃO	07
CAPÍTULO II	09
REVISÃO DE LITERATURA	09
<i>Treinamento Físico na ICC</i>	09
<i>Fluxo Sanguíneo Durante o Exercício na ICC</i>	12
<i>Efeitos Sub-Agudos do Exercício</i>	14
<i>Referências</i>	16
CAPÍTULO III	24
OBJETIVOS	24
CAPÍTULO IV	25
ARTIGO EFEITOS SUB-AGUDOS DO EXERCÍCIO NA ICC	25
<i>Resumo</i>	25
<i>Introdução</i>	27
<i>Métodos</i>	28
<i>Resultados</i>	33
<i>Discussão</i>	41
<i>Referências</i>	46

LISTA DE ABREVIATURAS

Capítulos I e II

ICC: Insuficiência cardíaca crônica

HR: *Hazard Ratio*

NO: Óxido nítrico

DMF: Dilatação mediada pelo fluxo

Capítulo IV

FSA: Fluxo sanguíneo no antebraço

NO: Óxido nítrico

ICC: Insuficiência cardíaca crônica

RVA: Resistência vascular no antebraço

DMF: Dilatação mediada pelo fluxo

VFC: Variabilidade da frequência cardíaca

FC: Frequência cardíaca

VO₂: Consumo de oxigênio

PAM: Pressão arterial média

PAS: Pressão arterial sistólica

PAD: Pressão arterial diastólica

LISTAS DE FIGURAS

Capítulo I

Figura 1	19
----------------	----

Capítulo IV

Figura 1	34
----------------	----

Figura 2	39
----------------	----

Figura 3	40
----------------	----

Figura 4	43
----------------	----

LISTAS DE ANEXOS

ANEXO I. Postexercise blood flow, autonomic modulation, and blood pressure in chronic heart failure	54
ANEXO II. Banco de dados das respostas hemodinâmicas	82

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca crônica (ICC) é uma síndrome complexa resultante de anormalidades cardíacas estruturais ou funcionais que prejudicam o ventrículo no desempenho de sua função de enchimento ou ejeção sanguínea. Pacientes com ICC apresentam manifestações características de fadiga e dispnéia, as quais são frequentemente relacionadas à redução da capacidade funcional e qualidade de vida (1). Neste contexto, o exercício físico tem sido extensivamente estudado e nas últimas décadas vem sendo considerado como uma ferramenta terapêutica segura e eficaz no tratamento não-medicamentoso da ICC (2).

A prática regular de exercício tem um impacto relevante tanto sobre a capacidade funcional e melhoria quanto na melhora da qualidade de vida, e tais efeitos podem ocorrer em diferentes estágios da doença (2, 3). Além disto, um estudo de eficácia (4) evidenciou efeito consistente de redução de mortalidade total, mortalidade cardiovascular, assim como sobre internações hospitalares em pacientes com ICC predominantemente de etiologia isquêmica. Os dados oriundos de duas importantes metanálises (5, 6) vão ao encontro dos achados descritos acima, confirmado que o exercício crônico tem um potencial impacto em desfechos clínicos validados.

Além dos efeitos promovidos pelo exercício físico realizado de forma crônica (treinamento físico), existem evidências de que uma única sessão de exercício possa desencadear diferentes modificações sub-agudas (após o esforço) sobre aspectos metabólicos e hemodinâmicos (7). Estes modelos de estudos têm sido largamente empregados com indivíduos saudáveis e hipertensos, sabendo-se, por exemplo, da ocorrência de uma marcada diminuição dos níveis de pressão arterial após uma única sessão de exercício (8). Entretanto, existe uma lacuna considerável a ser preenchida a respeito do comportamento fisiopatológico pós-exercício em pacientes com ICC.

Portanto, decidimos revisar aspectos clínicos e fisiológicos da ICC, contextualizando o leitor sobre efeitos agudos e crônicos do exercício físico nesta população. Por fim, considerando a carência de informações sobre as respostas pós-exercício de variáveis importantes na insuficiência cardíaca, conduzimos um estudo original que apresenta os efeitos

sub-agudos de uma única sessão de exercício sobre o fluxo sanguíneo, modulação autonômica e pressão arterial na insuficiência cardíaca.

Capítulo 2

REVISÃO DE LITERATURA

Treinamento Físico na Insuficiência Cardíaca: aspectos vasculares e autonômicos

Até o final dos anos 80, a ICC foi considerada uma “desordem de bomba”, uma vez que a limitação central – decorrente de diminuídas reservas cronotrópica e inotrópica – figurava como o principal racional fisiopatológico para a marcada intolerância ao exercício. Na década posterior, o conceito da doença como uma causa cardíaca evoluiu para um entendimento mais amplo da insuficiência cardíaca como uma condição patológica neuro-hormonal sistêmica (9). Ainda, foram verificadas alterações na ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina (10). No entanto, mesmo que a ativação neuro-hormonal tenha sido a explicação para uma maior vasoconstrição periférica encontrada nos pacientes com ICC, à medida que se conhecia o papel do endotélio vascular na regulação do tônus vasomotor, pesquisadores iniciaram estudos para caracterizar sua função na ICC. Desde então, tem sido demonstrado prejuízo na função endotelial coronária e periférica de pacientes com ICC quando comparados a sujeitos saudáveis (11, 12). Mais recentemente, Katz et al. (13) observaram em pacientes com ICC isquêmica e não-isquêmica uma associação de disfunção endotelial e risco aumentado de mortalidade (HR estimado para 1% de diminuição na vasodilatação = 1.20, $P = 0,027$).

O exercício físico é um potencial promotor de benefícios em numerosos parâmetros clínicos da ICC. Estes efeitos ocorrem em decorrência de modificações a longo prazo, induzidas pelo treinamento físico *per se*. Além de potencialmente impactar em desfechos clínicos como mortalidade e readmissão hospitalar de pacientes com ICC (4, 5), o treinamento físico demonstra eficácia também para a melhoria da função endotelial e de outras variáveis vasculares alteradas na ICC

Em um estudo clássico, Coats et al. (14) verificaram que pacientes com ICC que realizaram treinamento físico domiciliar de 8 semanas tiveram redução significativa da resistência vascular sistêmica durante o repouso bem como em diferentes níveis de exercício. Tais achados suportaram, em parte, àqueles observados em outro ensaio clínico (15) que

mostrou, após 6 meses de treinamento, aumento no fluxo sanguíneo da perna (membro em exercício) e forte tendência para menor resistência vascular, ambos os resultados ocorridos durante o pico de exercício. Mais recentemente, um elegante estudo (16) demonstrou que tal redução da resistência vascular periférica gerada pelo treinamento aeróbico parece correlacionar-se inversamente, no repouso e no exercício, com as adaptações no volume sistólico.

A disfunção endotelial está bem documentada na ICC, manifestada principalmente através de uma resposta vasomotora inadequada (atenuação da vasodilatação) a diferentes estímulos dependentes do endotélio para que a dilatação seja deflagrada (11, 12). Estes estímulos que aumentam a síntese do fator relaxante derivado do endotélio, identificado posteriormente como o óxido nítrico (NO) (17, 18), podem ser mediadores endócrinos (por ex.: acetilcolina e bradicinina) ou decorrentes de estimulação mecânica. O estímulo mecânico ocorre devido ao aumento da velocidade de fluxo sanguíneo, originalmente denominado “*shear stress*” e referido na língua portuguesa como “estresse de cisalhamento”. Considerando que há aumento de fluxo sanguíneo durante o exercício físico e, assim, estimulação mecânica do endotélio, é possível pensar que pacientes com ICC – ainda que tenham respostas hemodinâmicas anormais durante o esforço – poderiam ser beneficiados pelo exercício crônico. Baseado neste conceito fisiológico, foi demonstrado em sujeitos com ICC uma maior vasodilatação mediada pelo endotélio após treinamento físico com exercício de prensão manual (19, 20). Logo após, Hambrecht et al. (21) publicaram um ensaio clínico em que o treinamento de membros inferiores (realizado em bicicleta) promoveu um aumento na vasoconstrição da artéria femoral em resposta à inibição do NO, resultado este que indica uma maior participação endotelial no controle do tônus vascular. Além desta normalização da resposta vasomotora endotelial, os autores também observaram aumento no fluxo sanguíneo em resposta à infusão de acetilcolina, indicando melhora da reatividade endotelial. Desde então, outros autores têm observado que a adaptação endotelial induzida pelo exercício ocorre em diferentes tipos de pacientes, e também parece responder a variados modelos de treinamento físico (22-25).

Um efeito muito interessante do exercício crônico refere-se à indução de uma adaptação endotelial sistêmica, o que significa que os efeitos gerados pelo exercício não estão restritos somente aos grupamentos exercitados, mas também podem ser manifestados em leitos vasculares não envolvidos diretamente no treinamento físico (26, 27). Embora as

evidências tenham demonstrado esses efeitos em sujeitos saudáveis (26-28), e nosso grupo tenha recentemente evidenciado estes efeitos em cardiopatas isquêmicos que realizaram treinamento de alta intensidade (29), no cenário da insuficiência cardíaca ainda existe uma controvérsia sobre a manifestação da adaptação endotelial sistêmica induzida pelo exercício. Realizando avaliação da resposta vasomotora endotelial em áreas expostas ao exercício (panturrilha) e em regiões não treinadas (antebraço), Demopoulos et al. (30) demonstraram em pacientes com ICC que o treinamento em bicicleta gerou aumento da vasodilatação mediada pelo endotélio somente na panturrilha. Posteriormente, os dados de outro estudo corroboraram com esta falta de adaptação sistêmica na ICC, mostrando melhora da função endotelial somente nos membros treinados (23). Em contrapartida, no início desta década foram evidenciados efeitos sistêmicos do treinamento físico em pacientes com ICC participantes de apenas 4 semanas de exercício regular em bicicleta. Neste ensaio clínico, os pacientes foram mais responsivos à infusão de acetilcolina na artéria radial (24). Utilizando a técnica de dilatação mediada pelo fluxo (DMF), que gera aumento das velocidades de fluxo e promove a vasodilatação através do estímulo mecânica, Belardinelli et al. (22) verificaram maior vasodilatação dependente do endotélio, tanto nos indivíduos com ICC com cardiodesfibrilador implantável quanto naqueles que tinham sido submetidos à terapia de ressincronização cardíaca.

É sabido que a modulação do sistema nervoso autônomo influencia o comportamento da resistência vascular e apresenta interação com a função vasodilatadora do endotélio (31, 32). Neste sentido, parece válido explorar os efeitos do treinamento sobre o balanço autonômico. Diversas evidências têm apontado para uma excitação simpática exagerada na ICC, a qual ocorre em graus variados da doença e está acompanhada de uma ativação neuro-hormonal e menor sensibilidade barorreflexa (33-35). No entanto, o exercício regular contribui para a atenuação deste desarranjo autonômico, não somente por sua influência direta à diminuição da atividade simpática (36), mas também por reduzir os níveis de angiotensina II e regular positivamente a expressão de NO, substâncias que apresentam uma possível interação com a regulação dos estímulos simpáticos (37).

O balanço simpato-vagal de pacientes com ICC sofre uma modulação favorável após o treinamento aeróbico (36). Neste sentido, um ensaio clínico cruzado (14) demonstrou menor liberação (*spillover*) de noradrenalina em repouso e maior variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante 24 horas, indicada por um aumento no desvio padrão de todo os

intervalos RR normais (SDNN). Através de análise espectral da VFC (chamada domínio da frequência), este estudo também revelou que os pacientes com ICC tiveram uma diminuição no componente de baixa frequência (indicativo da estimulação simpática e parassimpática) e incrementos no componente de alta frequência (estimulação parassimpática). Um estudo multicêntrico (38) com diferentes protocolos de treinamento em pacientes com ICC confirmou os resultados de maior VFC de 24 horas (índice SDNN aumentado) e no tônus vagal, indicado por incremento no componente de alta frequência. Adamopoulos et al. (39), por sua vez, avaliaram a VFC através de índices no domínio do tempo, demonstrando aumento significativo na raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD) e na percentagem das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes que excedem a 50 milissegundos (PNN50), o que indica melhora da modulação autonômica após 8 semanas de treinamento físico.

Mais recentemente, as observações de melhora do balanço autonômico na ICC têm sido confirmadas também através de avaliação direta da atividade nervosa muscular simpática. Assim, um ensaio clínico conduzido por pesquisadores brasileiros (35) reportou grande redução da estimulação simpática após treinamento físico (-21 ± 4 disparos/minuto) em pacientes com ICC que não estavam sob terapia beta-bloqueadora. Muito recentemente, o mesmo grupo também observou que o treinamento físico proporcionou uma diminuição na atividade simpática ($-10 \pm 2,6$ disparos/minuto) de pacientes que usavam carvedilol (medicamento que bloqueia os receptores alfa e beta) (40).

Em suma, a prática regular de exercício em pacientes com ICC parece promover efeitos consistentes para o aumento da função vasomotora endotelial de membros exercitados, apresentado controversia nos resultados de uma possível adaptação endotelial sistêmica. Em relação às respostas do sistema nervoso autônomo, o treinamento contribui de forma importante ao melhor balanço simpato-vagal, induzindo a uma maior atividade parassimpática na ICC.

Fluxo Sanguíneo Durante o Exercício na ICC

Os efeitos agudos do exercício físico, ou seja, as alterações que ocorrem *durante* a realização do esforço, indicam estímulos fisiológicos importantes à adaptação crônica alcançada após determinado período de treinamento físico. Portanto, a revisão de algumas

manifestações agudas do exercício em pacientes com ICC parece válida para uma interpretação mais apurada da adaptação vascular crônica ao treinamento, especialmente porque estes indivíduos apresentam uma dinâmica de fluxo sanguíneo anormal durante o esforço.

A redução de fluxo sanguíneo tem sido amplamente caracterizada na ICC, podendo contribuir à intolerância ao exercício e diminuição da capacidade funcional (41, 42). Além disto, o aumento de fluxo que ocorre frente ao esforço possivelmente se caracteriza como sendo o principal estímulo à adaptação endotelial (43-45). Durante o exercício de prensão manual, alguns achados apontam que a resposta do fluxo sanguíneo está atenuada na ICC (46), enquanto outros mostram um aumento de fluxo similar àquele apresentado durante a realização de exercício por indivíduos saudáveis (47, 48). Ainda que tais dados sejam controversos em relação ao comportamento do fluxo sanguíneo durante a atividade motora de pequenos grupos musculares (antebraço), um estudo muito interessante (20) avaliou valores de fluxo sanguíneo e a participação do NO na regulação do fluxo no repouso e durante o exercício. Neste experimento, foram encontrados valores similares no fluxo sanguíneo de repouso de sujeitos saudáveis e pacientes com ICC. No entanto, quando a síntese de NO foi inibida, somente os sujeitos controles tiveram redução do fluxo sanguíneo no repouso e durante o exercício, o que indica um prejuízo da resposta endotelial na ICC (20). Uma vez que os grupos deste estudo mostraram somente uma pequena diferença (não significativa) nos valores de fluxo sanguíneo durante o exercício quando não houve inibição do NO, dois fatores devem ser considerados criticamente em relação à insuficiência cardíaca: (1) a disfunção endotelial verificada no repouso está associada à resposta vasodilatadora atenuada também no exercício de prensão manual (antebraço), e/ou (2) os aumentos de fluxo durante o exercício de antebraço causam estimulação mecânica insuficiente para o aumento da função do NO na regulação vascular.

O exercício dinâmico envolvendo grandes grupos musculares requer um elevado aporte sanguíneo à musculatura ativa (49), e assim caracteriza consistentemente as anormalidades hemodinâmicas ao esforço presentes na ICC (50-54). Em pacientes com ICC, durante o exercício em bicicleta, Sullivan et al. (52) observaram menores valores de débito cardíaco, frequência cardíaca e volume sistólico em comparação aos valores exibidos por sujeitos saudáveis. Além disto, este estudo confirmou a atenuação no aumento do fluxo sanguíneo e na queda da resistência vascular nos membros ativos dos pacientes durante o

exercício. Adicionalmente, pacientes com ICC apresentam uma maior vasoconstrição e menor fluxo sanguíneo também em segmentos não-exercitados (54, 55), o que parece ser mais comprometido conforme a quantidade de massa muscular envolvida no esforço (51). Pode-se considerar que esta vasoconstrição exagerada dos vasos não-ativos atua no sentido de auxiliar redistribuição do fluxo sanguíneo para os músculos em exercício e outros órgãos onde o aporte de sangue é prioritário.

A controvérsia sobre a ocorrência dos efeitos endoteliais sistêmicos do treinamento físico na ICC pode estar relacionada ao padrão de respostas vasculares descrito no parágrafo acima. Neste sentido, dois estudos realizados com sujeitos saudáveis são úteis para considerar potenciais mecanismos na indução da melhora endotelial nos membros não-treinados. No ano de 2005, Green et al. (56) conduziram um experimento onde o NO foi inibido no antebraço durante protocolos separados de exercício de antebraço ou em cicloergômetro, demonstrando que a inibição ocorreu somente quando o exercício foi realizado com os membros inferiores. Esta resposta, que indica aumento da função do NO no membro inativo durante o exercício, se manifestou em intensidades moderadas a altas, e foi sugerido que a mesma ocorra devido ao padrão de fluxo apresentado no exercício de membros inferiores. Mais recentemente, Tanaka et al. (57) encontraram, durante exercício em cicloergômetro, aumentos no fluxo sanguíneo do antebraço e na taxa de estresse de cisalhamento, efeitos que ocorreram à medida que a intensidade foi aumentada.

Portanto, em indivíduos saudáveis, estas evidências atuais apontam para um possível aumento do estresse de cisalhamento no membro não-ativo no exercício, indicando que este pode ser um importante estímulo à adaptação endotelial sistêmica induzida pelo exercício. No entanto, parece improvável que isso ocorra de forma idêntica para a melhora da função endotelial nos membros não-treinados de indivíduos com ICC, uma vez que estes apresentam marcadas alterações na vasoconstrição e no fluxo sanguíneo durante o exercício.

Efeitos Sub-Agudos do Exercício: implicações hemodinâmicas e autonômicas

Durante a realização do exercício, diversas modificações cardiovasculares, metabólicas, e funcionais ocorrem de maneira imediata, portanto são conceituadas como

alterações *agudas* do exercício. Entretanto, outras mudanças no comportamento fisiológico também podem ser verificadas no período *após* o esforço, sendo, portanto, denominadas como “efeitos sub-agudos do exercício”, ou, ainda, “efeitos pós-exercício”.

As modificações sub-agudas podem exercer influências excitatórias, como ocorre no aumento da síntese intramuscular de glicogênio (58), ou inibitória, conforme demonstrado pela menor atividade simpática após o esforço (32). Num artigo recente (7), pesquisador brasileiro explica que as respostas também se manifestam com padrões diferentes e têm sido classificadas em 3 tipos, comparativamente aos efeitos agudos (Figura 1). A resposta tipo 1 (linha contínua) apresenta efeitos que são gradativamente diminuídos no período pós-esforço, como ocorre nas variáveis de frequência cardíaca e consumo de oxigênio. A resposta tipo 2 (linha tracejada) representa o comportamento onde as respostas sub-agudas estão maiores do que quando manifestadas durante o exercício, onde se pode citar a reativação parassimpática que apresenta aumento nos seus valores quando do término do exercício (59). Por fim, a resposta tipo 3 (linha pontilhada) refere-se aos efeitos que são desencadeados somente após a sessão de exercício, como ocorre na marcada redução dos níveis de pressão arterial (60).

Estudos clássicos têm documentado o fenômeno de hipotensão pós-exercício, o qual se caracteriza pela importante redução dos níveis de pressão arterial que ocorre após uma sessão de exercícios aeróbicos (60) ou resistidos (61, 62). A queda dos níveis pressóricos parece ter um efeito dose-dependente (63), ocorrendo devido à redução da resistência vascular local e sistêmica em indivíduos jovens e adultos de meia-idade (32, 64, 65), enquanto sujeitos idosos parecem ser influenciados por alterações hemodinâmicas centrais relacionadas ao débito cardíaco (66). Recentemente, um estudo brasileiro (67) indicou, após um teste máximo de exercício, elevação na DMF de um membro não-exercitado. Considerando que tais efeitos se manifestam possivelmente através dos aumentos de fluxo sanguíneo (os quais provocam estresse de cisalhamento) que ocorrem após a sessão de exercício (27, 67), é razoável pensar que estes estímulos após o esforço também podem contribuir à adaptação endotelial nos membros não-treinados.

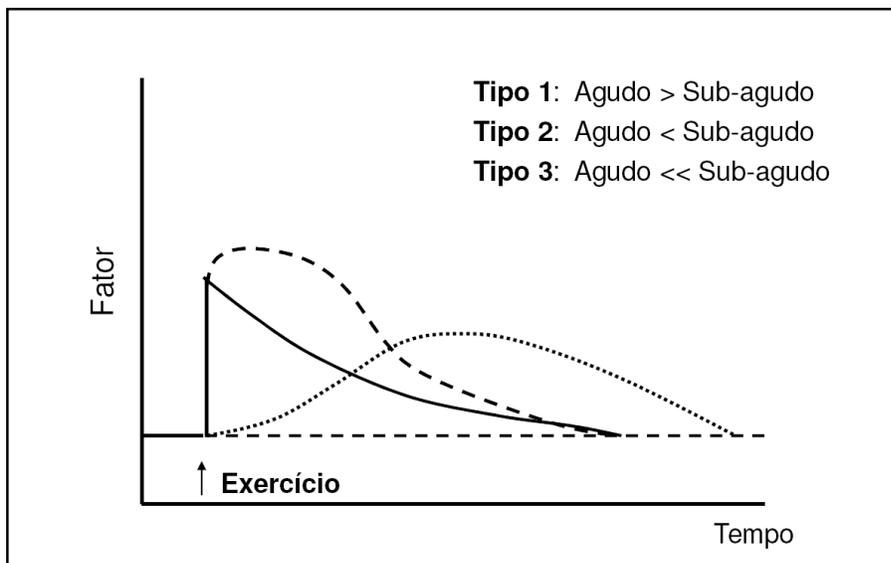


Figura 1. Magnitudes dos efeitos sub-agudos em relação aos agudos.

As respostas sub-agudas de uma sessão de esforço podem ser menores (linha contínua), maiores (linha tracejada), ou muito maiores (linha tracejada) do que àquelas observadas durante o exercício. *Adaptado de Nóbrega (7), com permissão.*

Como abordado no tópico anterior, a ICC se caracteriza por anormalidades hemodinâmicas durante os exercícios com grandes grupamentos musculares. Porém, os estudos (22, 24) que demonstraram benefícios sistêmicos à função endotelial utilizaram exercício com estes grupamentos (membros inferiores), o que nos leva assumir uma maior restrição de fluxo e de estímulo ao endotélio, nos membros inativos durante o exercício. Dessa forma, a influência dos efeitos sub-agudos de fluxo sanguíneo e resistência vascular nos membros não-exercitados devem ser avaliados, uma vez que representam possíveis estímulos à adaptação endotelial sistêmica dos pacientes com ICC.

Referências

1. Hunt, S. A., D. W. Baker, M. H. Chin, M. P. Cinquegrani, A. M. Feldman, G. S. Francis, T. G. Ganiats, S. Goldstein, G. Gregoratos, M. L. Jessup, R. J. Noble, M. Packer, M. A. *et al.* ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American

- College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation*. 104:2996-3007, 2001.
2. Pina, I. L., C. S. Apstein, G. J. Balady, R. Belardinelli, B. R. Chaitman, B. D. Duscha, B. J. Fletcher, J. L. Fleg, J. N. Myers, and M. J. Sullivan. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 107:1210-1225, 2003.
 3. Dall'Ago, P., G. R. Chiappa, H. Guths, R. Stein, and J. P. Ribeiro. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 47:757-763, 2006.
 4. Belardinelli, R., D. Georgiou, G. Cianci, and A. Purcaro. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 99:1173-1182, 1999.
 5. Piepoli, M. F., C. Davos, D. P. Francis, and A. J. Coats. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj*. 328:189, 2004.
 6. Smart, N. and T. H. Marwick. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med*. 116:693-706, 2004.
 7. da Nobrega, A. C. The subacute effects of exercise: concept, characteristics, and clinical implications. *Exerc Sport Sci Rev*. 33:84-87, 2005.
 8. Halliwill, J. R. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exerc Sport Sci Rev*. 29:65-70, 2001.
 9. Parmley, W. W. Neuroendocrine changes in heart failure and their clinical relevance. *Clin Cardiol*. 18:440-445, 1995.
 10. Francis, G. S., C. Benedict, D. E. Johnstone, P. C. Kirlin, J. Nicklas, C. S. Liang, S. H. Kubo, E. Rudin-Toretsky, and S. Yusuf. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 82:1724-1729, 1990.
 11. Katz, S. D., L. Biasucci, C. Sabba, J. A. Strom, G. Jondeau, M. Galvao, S. Solomon, S. D. Nikolic, R. Forman, and T. H. LeJemtel. Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 19:918-925, 1992.

12. Kubo, S. H., T. S. Rector, A. J. Bank, R. E. Williams, and S. M. Heifetz. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation*. 84:1589-1596, 1991.
13. Katz, S. D., K. Hryniewicz, I. Hriljac, K. Balidemaj, C. Dimayuga, A. Hudaihed, and A. Yasskiy. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 111:310-314, 2005.
14. Coats, A. J., S. Adamopoulos, A. Radaelli, A. McCance, T. E. Meyer, L. Bernardi, P. L. Solda, P. Davey, O. Ormerod, C. Forfar, and et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*. 85:2119-2131, 1992.
15. Sullivan, M. J., M. B. Higginbotham, and F. R. Cobb. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation*. 78:506-515, 1988.
16. Hambrecht, R., S. Gielen, A. Linke, E. Fiehn, J. Yu, C. Walther, N. Schoene, and G. Schuler. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA*. 283:3095-3101, 2000.
17. Ignarro, L. J., G. M. Buga, K. S. Wood, R. E. Byrns, and G. Chaudhuri. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 84:9265-9269, 1987.
18. Palmer, R. M., A. G. Ferrige, and S. Moncada. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 327:524-526, 1987.
19. Hornig, B., V. Maier, and H. Drexler. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 93:210-214, 1996.
20. Katz, S. D., H. Krum, T. Khan, and M. Knecht. Exercise-induced vasodilation in forearm circulation of normal subjects and patients with congestive heart failure: role of endothelium-derived nitric oxide. *J Am Coll Cardiol*. 28:585-590, 1996.
21. Hambrecht, R., E. Fiehn, C. Weigl, S. Gielen, C. Hamann, R. Kaiser, J. Yu, V. Adams, J. Niebauer, and G. Schuler. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 98:2709-2715, 1998.
22. Belardinelli, R., F. Capestro, A. Misiani, P. Scipione, and D. Georgiou. Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-

- dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 13:818-825, 2006.
23. Kobayashi, N., Y. Tsuruya, T. Iwasawa, N. Ikeda, S. Hashimoto, T. Yasu, H. Ueba, N. Kubo, M. Fujii, M. Kawakami, and M. Saito. Exercise training in patients with chronic heart failure improves endothelial function predominantly in the trained extremities. *Circ J.* 67:505-510, 2003.
 24. Linke, A., N. Schoene, S. Gielen, J. Hofer, S. Erbs, G. Schuler, and R. Hambrecht. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 37:392-397, 2001.
 25. Maiorana, A., G. O'Driscoll, L. Dembo, C. Cheetham, C. Goodman, R. Taylor, and D. Green. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 279:H1999-2005, 2000.
 26. DeSouza, C. A., L. F. Shapiro, C. M. Clevenger, F. A. Dinunno, K. D. Monahan, H. Tanaka, and D. R. Seals. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation.* 102:1351-1357, 2000.
 27. Kingwell, B. A., B. Sherrard, G. L. Jennings, and A. M. Dart. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol.* 272:H1070-1077, 1997.
 28. Goto, C., Y. Higashi, M. Kimura, K. Noma, K. Hara, K. Nakagawa, M. Kawamura, K. Chayama, M. Yoshizumi, and I. Nara. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation.* 108:530-535, 2003.
 29. Benetti, M., A. B. M. Mattos, A. H. Herdy, T. Carvalho, and J. P. Ribeiro. Improvement in endothelial function with high-intensity exercise training in patients with coronary artery disease (Abstract). *European Heart Journal*, 2006. v. 27. p. 444-444. 27 (Abstract Supplement):444, 2006.
 30. Demopoulos, L., R. Bijou, I. Fergus, M. Jones, J. Strom, and T. H. LeJemtel. Exercise training in patients with severe congestive heart failure: enhancing peak aerobic capacity while minimizing the increase in ventricular wall stress. *J Am Coll Cardiol.* 29:597-603, 1997.

31. Chowdhary, S., J. C. Vaile, J. Fletcher, H. F. Ross, J. H. Coote, and J. N. Townend. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension*. 36:264-269, 2000.
32. Halliwill, J. R., J. A. Taylor, and D. L. Eckberg. Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. *J Physiol*. 495 (Pt 1):279-288, 1996.
33. Frenneaux, M. P. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart*. 90:1248-1255, 2004.
34. Grassi, G., G. Seravalle, B. M. Cattaneo, A. Lanfranchi, S. Vailati, C. Giannattasio, A. Del Bo, C. Sala, G. B. Bolla, and M. Pozzi. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation*. 92:3206-3211, 1995.
35. Roveda, F., H. R. Middlekauff, M. U. Rondon, S. F. Reis, M. Souza, L. Nastari, A. C. Barretto, E. M. Krieger, and C. E. Negrao. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 42:854-860, 2003.
36. Gademan, M. G., C. A. Swenne, H. F. Verwey, A. van der Laarse, A. C. Maan, H. van de Vooren, J. van Pelt, H. J. van Exel, C. M. Lucas, G. V. Cleuren, S. Somer, M. J. Schalij, and E. E. van der Wall. Effect of exercise training on autonomic derangement and neurohumoral activation in chronic heart failure. *J Card Fail*. 13:294-303, 2007.
37. Zucker, I. H., K. P. Patel, H. D. Schultz, Y. F. Li, W. Wang, and R. U. Pliquet. Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. *Exerc Sport Sci Rev*. 32:107-111, 2004.
38. European Heart Failure Training Group. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. *Eur Heart J*. 19:466-475, 1998.
39. Adamopoulos, S., P. Ponikowski, E. Cerquetani, M. Piepoli, G. Rosano, P. Sleight, and A. J. Coats. Circadian pattern of heart rate variability in chronic heart failure patients. Effects of physical training. *Eur Heart J*. 16:1380-1386, 1995.
40. Fraga, R., F. G. Franco, F. Roveda, L. N. de Matos, A. M. Braga, M. U. Rondon, D. R. Rotta, P. C. Brum, A. C. Barretto, H. R. Middlekauff, and C. E. Negrao. Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail*. 9:630-636, 2007.

41. Sullivan, M. J. and F. R. Cobb. Dynamic regulation of leg vasomotor tone in patients with chronic heart failure. *J Appl Physiol.* 71:1070-1075, 1991.
42. Wilson, J. R. and D. M. Mancini. Factors contributing to the exercise limitation of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 22:93A-98A, 1993.
43. Green, D. J., A. Maiorana, G. O'Driscoll, and R. Taylor. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol.* 561:1-25, 2004.
44. Joyner, M. J. and N. M. Dietz. Nitric oxide and vasodilation in human limbs. *J Appl Physiol.* 83:1785-1796, 1997.
45. Niebauer, J. and J. P. Cooke. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol.* 28:1652-1660, 1996.
46. Zelis, R., J. Longhurst, R. J. Capone, and D. T. Mason. A comparison of regional blood flow and oxygen utilization during dynamic forearm exercise in normal subjects and patients with congestive heart failure. *Circulation.* 50:137-143, 1974.
47. Arnold, J. M., J. P. Ribeiro, and W. S. Colucci. Muscle blood flow during forearm exercise in patients with severe heart failure. *Circulation.* 82:465-472, 1990.
48. Wilson, J. R., D. H. Wiener, L. I. Fink, and N. Ferraro. Vasodilatory behavior of skeletal muscle arterioles in patients with nonedematous chronic heart failure. *Circulation.* 74:775-779, 1986.
49. Saltin, B., G. Radegran, M. D. Koskolou, and R. C. Roach. Skeletal muscle blood flow in humans and its regulation during exercise. *Acta Physiol Scand.* 162:421-436, 1998.
50. LeJemtel, T. H., C. S. Maskin, D. Lucido, and B. J. Chadwick. Failure to augment maximal limb blood flow in response to one-leg versus two-leg exercise in patients with severe heart failure. *Circulation.* 74:245-251, 1986.
51. Magnusson, G., L. Kaijser, C. Sylven, K. E. Karlberg, B. Isberg, and B. Saltin. Peak skeletal muscle perfusion is maintained in patients with chronic heart failure when only a small muscle mass is exercised. *Cardiovasc Res.* 33:297-306, 1997.
52. Sullivan, M. J., J. D. Knight, M. B. Higginbotham, and F. R. Cobb. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation.* 80:769-781, 1989.

53. Wilson, J. R., J. L. Martin, D. Schwartz, and N. Ferraro. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation*. 69:1079-1087, 1984.
54. Zelis, R., D. T. Mason, and E. Braunwald. Partition of blood flow to the cutaneous and muscular beds of the forearm at rest and during leg exercise in normal subjects and in patients with heart failure. *Circ Res*. 24:799-806, 1969.
55. Chiba, Y., K. Maehara, H. Yaoita, A. Yoshihisa, J. Izumida, and Y. Maruyama. Vasoconstrictive response in the vascular beds of the non-exercising forearm during leg exercise in patients with mild chronic heart failure. *Circ J*. 71:922-928, 2007.
56. Green, D. J., W. Bilsborough, L. H. Naylor, C. Reed, J. Wright, G. O'Driscoll, and J. H. Walsh. Comparison of forearm blood flow responses to incremental handgrip and cycle ergometer exercise: relative contribution of nitric oxide. *J Physiol*. 562:617-628, 2005.
57. Tanaka, H., S. Shimizu, F. Ohmori, Y. Muraoka, M. Kumagai, M. Yoshizawa, and A. Kagaya. Increases in blood flow and shear stress to nonworking limbs during incremental exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 38:81-85, 2006.
58. Sakamoto, K. and L. J. Goodyear. Invited review: intracellular signaling in contracting skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 93:369-383, 2002.
59. Arai, Y., J. P. Saul, P. Albrecht, L. H. Hartley, L. S. Lilly, R. J. Cohen, and W. S. Colucci. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol*. 256:H132-141, 1989.
60. Kenney, M. J. and D. R. Seals. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension*. 22:653-664, 1993.
61. Melo, C. M., A. C. Alencar Filho, T. Tinucci, D. Mion, Jr., and C. L. Forjaz. Postexercise hypotension induced by low-intensity resistance exercise in hypertensive women receiving captopril. *Blood Press Monit*. 11:183-189, 2006.
62. Rezk, C. C., R. C. Marrache, T. Tinucci, D. Mion, Jr., and C. L. Forjaz. Post-resistance exercise hypotension, hemodynamics, and heart rate variability: influence of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol*. 98:105-112, 2006.
63. Forjaz, C. L., D. F. Santaella, L. O. Rezende, A. C. Barretto, and C. E. Negrao. [Effect of exercise duration on the magnitude and duration of post-exercise hypotension]. *Arq Bras Cardiol*. 70:99-104, 1998.

64. Cleroux, J., N. Kouame, A. Nadeau, D. Coulombe, and Y. Lacourciere. Aftereffects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. *Hypertension*. 19:183-191, 1992.
65. Coats, A. J., J. Conway, J. E. Isea, G. Pannarale, P. Sleight, and V. K. Somers. Systemic and forearm vascular resistance changes after upright bicycle exercise in man. *J Physiol*. 413:289-298, 1989.
66. Brandao Rondon, M. U., M. J. Alves, A. M. Braga, O. T. Teixeira, A. C. Barretto, E. M. Krieger, and C. E. Negrao. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 39:676-682, 2002.
67. Bousquet-Santos, K., P. P. Soares, and A. C. Nobrega. Subacute effects of a maximal exercise bout on endothelium-mediated vasodilation in healthy subjects. *Braz J Med Biol Res*. 38:621-627, 2005.

Capítulo 3

OBJETIVOS

Baseados nas informações revisadas anteriormente, os efeitos pós-exercício apresentam importância clínica e fisiológica. No entanto, na insuficiência cardíaca, as manifestações sub-agudas do exercício têm sido muito pouco exploradas. Neste contexto, conduzimos um estudo sobre as respostas vasculares e hemodinâmicas de pacientes com insuficiência cardíaca e de indivíduos saudáveis, e nossos objetivos foram:

1. Testar a hipótese de que uma única sessão de exercício pode induzir aumento no fluxo sanguíneo e na função vasomotora endotelial, assim como redução na resistência vascular no membro não-exercitado, de pacientes com insuficiência cardíaca;
2. Testar a hipótese de que a atividade parassimpática após uma sessão de exercício está reduzida em pacientes com insuficiência cardíaca, em comparação àquela de sujeitos saudáveis;
3. Analisar o comportamento dos níveis ambulatoriais da pressão arterial durante 24 horas após sessões de exercício e controle, hipotetizando que pacientes com insuficiência cardíaca têm menores variações pressóricas do que indivíduos saudáveis após as duas sessões;

Capítulo 4

ARTIGO ORIGINAL

Fluxo Sanguíneo, Modulação Autonômica, e Pressão Arterial

Pós-Exercício na Insuficiência Cardíaca:

evidência de aumento na função endotelial sistêmica

Resumo:

Introdução: O treinamento crônico de membros inferiores melhora a função endotelial em leitos vasculares não-treinados de pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC), e melhora o balanço autonômico.

Objetivos: Testar a hipótese de que uma única sessão de exercício (1) promove mudanças no fluxo sanguíneo e vasodilatação mediada pelo fluxo no membro não-exercitado de pacientes com ICC, no período após o esforço, e (2) os pacientes com ICC podem ter menor estimulação parassimpática após o exercício, em comparação a sujeitos saudáveis.

Métodos: Treze pacientes com ICC (media \pm erro padrão, fração de ejeção ventricular esquerda $34 \pm 3\%$), e 13 controles saudáveis participaram de dois experimentos, em dias diferentes, e ordem randomizada: 1) sessão controle (25 minutos em repouso), e 2) sessão submáxima de exercício (25 minutos de exercício em cicloergômetro). Mensurações da frequência cardíaca, pressão arterial, fluxo sanguíneo do antebraço e dilatação mediada pelo fluxo foram realizadas antes e após (imediatamente após, 10 min., 30 min., 60 min., e 24 horas) cada condição experimental. Variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) foram avaliadas durante as 24 horas após cada sessão.

Resultados: Pacientes com ICC não tiveram mudanças na pressão arterial média ao longo dos protocolos, enquanto os sujeitos saudáveis apresentaram redução até 60 minutos após o exercício (pré-exercício, 90 ± 2 mmHg vs. pós-exercício, 86 ± 2 mmHg). O fluxo sanguíneo do

antebraço esteve aumentado e a resistência vascular reduzida nos pacientes com ICC, imediatamente após o exercício. Porém, estas respostas tiveram maiores magnitudes nos sujeitos saudáveis, e foram sustentadas até 30 minutos após o esforço. Em ambos os grupos, a dilatação mediada pelo fluxo foi aumentada até 30 minutos após a sessão de exercício (ICC: $13,5 \pm 1$ vs. 16 ± 1 ml.100ml⁻¹.min⁻¹; controles: $14,4 \pm 1$ vs. $16,8 \pm 1$ ml.100ml⁻¹.min⁻¹). Nos pacientes com ICC, os índices da VFC estiveram similares após as sessões, enquanto os controles saudáveis apresentaram menor atividade parassimpática até 24 horas após o exercício ($P < 0,05$). Os valores da MAPA não demonstraram variações após as duas sessões experimentais, para ambos os grupos.

Conclusão: Uma única sessão de exercício de membros inferiores resulta em menor atividade vagal pós-exercício e aumento sustentado do fluxo sanguíneo no antebraço de indivíduos saudáveis, porém isto não ocorre em pacientes com ICC. Apesar da atenuação das respostas vasculares após o esforço, pacientes com ICC respondem a uma única sessão de exercício com aumento na vasodilatação do endotélio.

Palavras-chave: exercício, insuficiência cardíaca, função endotelial, sistema nervoso autônomo

Introdução

A prática regular de exercício reconhecidamente melhora os parâmetros vasculares e autonômicos em muitas condições de saúde. No curso da adaptação crônica, uma única sessão de exercício também pode desencadear alterações sub-agudas na homeostase, as quais são conhecidas como “efeitos pós-exercício”. Interessantemente, estas mudanças temporárias que sucedem a sessão de exercício podem contribuir à adaptação a longo prazo gerada pelo treinamento físico (1). Neste contexto, estudos clássicos têm demonstrado o fenômeno de hipotensão pós-exercício, o qual geralmente ocorre devido à diminuição da resistência vascular (2, 3). Adicionalmente, uma observação recente reportou aumentos na função dependente do endotélio após um teste máximo de exercício (4). Outro estudo atual sugeriu alterações sustentadas na modulação autonômica através de elevação na atividade vagal após uma única sessão de exercício (5).

O treinamento de membros inferiores pode promover uma melhora na vasodilatação de leitos vasculares não-treinados, o que sugere um efeito sistêmico de adaptação endotelial (6, 7). Em sujeitos saudáveis, foram observados aumentos no fluxo sanguíneo do antebraço (FSA) durante exercício em cicloergômetro realizado em intensidades moderadas a altas, indicando, assim, uma elevação no estresse de cisalhamento no membro inativo (8). Ainda, Green et al. (9) demonstraram, através da inibição do óxido nítrico (NO), que a função endotelial parece estar aumentada em membros inativos durante exercício incremental. Embora existam poucos estudos sobre os efeitos sub-agudos em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC), tais investigações podem ser úteis na elucidação da adaptação endotelial sistêmica induzida pelo exercício na ICC. Linke et al. (7) evidenciaram adaptação endotelial sistêmica após 4 semanas de treinamento de membros inferiores em pacientes com ICC, porém outros estudos demonstraram melhora vascular somente em membros treinados (10, 11). Entretanto, estes efeitos parecem divergir do conceito de que o fluxo sanguíneo é reduzido nos tecidos inativos como parte da redistribuição de fluxo para membros ativos no exercício (12). Além disto, deve-se considerar que pacientes com ICC apresentam respostas vasodilatadoras anormais ao exercício, tanto nos membros ativos como nos inativos, o que potencialmente limitaria aumentos de fluxo sanguíneo nos membros não-exercitados (13-15).

Em relação à modulação autonômica, a atividade parassimpática está significativamente elevada após o treinamento físico na ICC (16, 17), contudo, este efeito não tem sido avaliado após uma única sessão de exercício. Adicionalmente, efeitos

hemodinâmicos básicos, como os níveis ambulatoriais da pressão arterial que estão bem caracterizados em indivíduos saudáveis e em hipertensos (18), ainda não estão conhecidos após uma sessão de exercício em pacientes com ICC.

Portanto, o presente estudo avaliou os efeitos de uma única sessão de exercício sobre o FSA, resistência vascular do antebraço (RVA) e dilatação mediada pelo fluxo (DMF) no membro não-exercitado de pacientes com ICC e de sujeitos controles saudáveis. Nossa hipótese foi de que pacientes poderiam apresentar diminuição da RVA e aumento da vasodilatação dependente do endotélio após a sessão de exercício. A fim de melhor caracterizar as respostas sub-agudas, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a pressão arterial ambulatorial foram avaliadas nas 24 horas subseqüentes às sessões controle e exercício. Para tais variáveis, nossa hipótese foi de que pacientes com ICC apresentariam maior atividade simpática e menores variações dos níveis pressóricos ambulatoriais.

Métodos

Sujeitos

Treze pacientes ambulatoriais (9 homens, 4 mulheres) com história prévia de ICC devido à disfunção sistólica participaram do estudo (Tabela 1). Todos os pacientes apresentaram fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor do que 40% (determinado por ecocardiografia), e estavam não-obesos, não-fumantes, sedentários ou levemente ativos (menos de 3 sessões de exercício/semana), e clinicamente estáveis ao menos três meses antes do estudo. Todas as medicações foram mantidas durante o período de estudo. Pacientes com diabetes, hipertensão arterial não controlada, doenças pulmonar ou renal não foram incluídos. Um grupo de 13 sujeitos saudáveis pareados para a idade, sexo, e raça constituíram o grupo controle. Estes sujeitos estavam normotensos, não-obesos, não-fumantes, não engajados em programas de exercício, e não utilizavam medicações. Conforme avaliado por história médica, exame físico, eletrocardiograma em repouso e em exercício, e avaliação sanguínea, tais indivíduos não apresentaram evidências de doenças crônicas ou fatores de riscos para doença cardíaca. Todas as pacientes e as mulheres do grupo controle estavam pós-menopáusicas e sem uso de terapia de reposição hormonal. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local, e todos os sujeitos assinaram um termo de consentimento informado antes da participação.

Desenho do Estudo

Um teste cardiopulmonar de esforço foi realizado em cicloergômetro no mínimo 7 dias antes das sessões experimentais. Na fase principal do estudo, todos os sujeitos participaram de 2 condições experimentais: uma sessão controle e uma sessão de exercício submáximo. Estas sessões estiveram separadas por 5 a 7 dias, a ordem foi randomizada, e ambas as condições foram realizadas no período da manhã a fim de evitar influências circadianas. Os indivíduos estiveram no mínimo 2 horas em jejum e todos os procedimentos ocorreram numa sala reservada, com a temperatura entre 20°C e 22°C. Cada intervenção durou 25 minutos, com os sujeitos repousando numa cadeira durante a sessão controle, ou realizando, na sessão exercício, atividade em cicloergômetro numa intensidade correspondente a 10% abaixo do 2º limiar ventilatório, o qual foi identificado pelo teste cardiopulmonar de esforço.

Na primeira etapa dos experimentos (momento pré-intervenção), as respostas de fluxo sanguíneo e vasodilatação dependente do endotélio no membro não-exercitado (antebraço) foram estudadas após uma única sessão de exercício. Para tal, depois de um período inicial de 20 minutos em repouso, as mensurações pré-intervenção de FSA, DMF, pressão arterial e frequência cardíaca (FC) foram iniciadas. Este período foi seguido pela condição controle ou exercício. Ao final de cada intervenção, o sujeito imediatamente retornou à posição supina. A partir disto, as mensurações pós-intervenção foram realizadas em diferentes momentos (imediatamente após, 10 min., 30 min., 60 min., e 24 horas pós-exercício ou pós-controle) para as mesmas variáveis mensuradas no período pré-intervenção.

Nós também avaliamos a influência de uma única sessão de exercício sobre a modulação autonômica e pressão arterial ambulatorial durante as 24 horas subseqüentes. Assim, pacientes e controles foram monitorados, nos 2 dias experimentais, por um gravador Holter e um monitor ambulatorial de pressão arterial. Os equipamentos foram instalados nos sujeitos ao final do período pós-controle ou pós-exercício, ou seja, 1 hora após a realização da intervenção controle ou exercício.

Mensurações

Teste Cardiopulmonar de Exercício

Um teste cardiopulmonar máximo de exercício foi realizado em cicloergômetro de posição vertical e com frenagem eletromagnética (ER-900, Jaeger, Würzburg, Germany). O consumo de oxigênio (VO_2), produção de dióxido de carbono, taxa de troca respiratória e outras variáveis metabólicas foram analisados respiração-a-respiração por um sistema validado (Metalyzer 3B, Cortex, Leipzig, Germany) (19). O teste iniciou com carga constante de 20 W durante 3 minutos, com incrementos subsequentes de carga a cada minuto. A carga foi aumentada em 10 W e 20 W para pacientes com ICC e controles saudáveis, respectivamente, a fim de induzir a fadiga entre 8 a 10 minutos de teste. O $\text{VO}_{2\text{pico}}$ foi definido como o maior valor durante os 20 segundos finais de exercício, enquanto o segundo limiar ventilatório foi definido através de três situações: 1) ponto no qual o equivalente ventilatório de dióxido de carbono alcançou um valor mínimo antes do seu aumento progressivo, 2) aumento desproporcional da ventilação minuto em relação ao aumento na produção de dióxido de carbono, e 3) quando a pressão expirada de dióxido de carbono alcança seu valor mais alto antes de diminuir abruptamente. Eletrocardiografia de 12 canais foi continuamente monitorada, e pressão arterial mensurada por método auscultatório padrão.

Fatores de risco metabólico

Nós realizamos uma avaliação simplificada para a presença de fatores metabólicos de risco para aterosclerose. As amostras sanguíneas foram coletadas após um jejum noturno de 12 horas. Os níveis séricos de triglicérides, colesterol total, colesterol de alta densidade e a glicose plasmática foram analisados por métodos enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). O colesterol de baixa densidade foi calculado a partir da equação de Friedewald (20).

Pressão arterial e frequência cardíaca

Ao longo das sessões experimentais a pressão arterial braquial foi mensurada no braço dominante através de equipamento oscilométrico automático (Dinamap 1846 SX/P, Critikon,

FL, USA), enquanto a FC foi monitorada por eletrocardiograma. As mensurações pré-intervenção da pressão arterial foram realizadas em triplicata, e o primeiro valor foi excluído, e esta variável foi registrada a cada minuto durante a avaliação do FSA.

Fluxo sanguíneo do antebraço e dilatação mediada pelo fluxo

O FSA foi mensurado por pletismografia de oclusão venosa (D.E Hokanson, WA, USA), através de um sensor em silicone contendo mercúrio no seu interior. Este sensor foi posicionado ao redor do antebraço não-dominante, o qual esteve confortavelmente posicionado acima do nível do coração (Figura 1) (21). Um minuto antes da mensuração do FSA, um manguito foi insuflado em níveis supra-sistólicos para que a circulação da mão fosse bloqueada. Um manguito de insuflação rápida foi usado na região superior do braço, para a oclusão do fluxo venoso (50-60 mmHg) e 3 registros de fluxo sanguíneo foram realizados a cada minuto durante um período de 2 minutos. Logo após, a DMF foi mensurada pela oclusão a 250 mmHg por 5 minutos, sendo liberada em intervalos de 10 segundos durante um período de 2 minutos. Todos os registros de fluxo foram manualmente traçados por um operador cegado para os grupos, condições, e tempo (D.U) e os valores de fluxo sanguíneo estão descritos em mililitros por minuto por 100 mililitros de tecido. Os resultados da RVA foram obtidos dividindo os valores da pressão arterial média (PAM) pelo FSA, e estão expressos como unidades. A reprodutibilidade de nossas mensurações de FSA, determinadas numa amostra de 10 jovens saudáveis, apresenta coeficientes de variação intra-dia e inter-dia de 6,9% e 9,2%, respectivamente.



Figura 1. Pletismografia de oclusão venosa no antebraço

Variabilidade da frequência cardíaca

Os arquivos contendo intervalos RR das 24 horas após as 2 sessões experimentais foram analisados num computador (22) para cálculo dos índices no domínio do tempo, de acordo com diretrizes específicas (23): (1) desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN), (2) média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de cinco minutos (SDNNi), (3) desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculadas em intervalos de cinco minutos (SDANNi), (4) raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes, e (5) percentagem das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes que excedem a 50 milissegundos (PNN50). Os ritmos foram avaliados por um observador cego para o tipo de sessão. Considerando que as flutuações da FC têm um comportamento não-linear, a modulação também foi avaliada com o mapa de retorno tridimensional. Este método não-linear pode detectar as influências simpáticas e parassimpáticas em diferentes estados de saúde e se mostra sensível a intervenções farmacológicas (24). Explicado de forma breve, neste método os intervalos RR normais estão no eixo X, enquanto a diferença entre os intervalos RR normais adjacentes está no eixo Y. Havendo superposição dos pontos, um número de pontos superpostos é expresso no eixo Z, normalizado pela densidade máxima. As imagens do mapa de retorno tridimensional são quantificadas através do cálculo de índices em série. O índice P_1 é calculado como 100 (cem) menos o quadrado da inclinação média entre 10% e 90% da densidade máxima, no plano que intercepta a sua máxima concentração de pontos. Para o cálculo dos índices P_2 e P_3 , as imagens tridimensionais foram dispostas em 10 curvas igualmente espaçadas. P_2 foi calculado como o comprimento longitudinal máximo e P_3 como o comprimento transversal máximo da curva mais lateral. O índice geral MN é calculado pelo produto dos índices $P_1 \cdot P_2 \cdot P_3 \cdot 10^{-3}$.

Monitorização da pressão arterial ambulatorial

As medidas da pressão arterial ambulatorial foram realizadas por aparelho oscilométrico posicionado no braço não-dominante dos sujeitos. As mensurações realizadas em intervalos de 15 minutos e 20 minutos para os períodos do dia e da noite, respectivamente. Para as análises estatísticas, considerou-se o período do dia a partir de aproximadamente 11h00 até 22h30, enquanto o período da noite foi considerado como sendo das 23h00 da noite

até 7h00 do dia posterior. Os sujeitos receberam um formulário para anotação das atividades diárias, sintomas e horários do sono e do despertar. Solicitamos que aos voluntários evitem exercício físico, não ingerir bebidas alcoólicas e manterem suas atividades normais. O descenso noturno foi calculado através da pressão arterial sistólica (PAS) noturna dividida pela PAS diurna, usando somente os valores do dia controle a fim de evitar possíveis influências do esforço físico.

Análise Estatística

Todos os valores estão expressos como média \pm erro padrão. As comparações das características de pacientes ICC e dos controles saudáveis foram realizadas por testes para amostras independentes ou teste U de Mann-Whitney. A comparação da VFC entre as duas sessões (controle e exercício) foi realizada por teste t pareado. Um índice da VFC (PNN 50) não apresentou distribuição normal, sendo então transformado para valor logaritmo. Análise de variância de dois fatores para medidas repetidas (condição e tempo como fatores) foi usada para comparação das respostas hemodinâmicas, e o método Newman-Keuls foi usado para identificar diferenças significativas. Valores absolutos, e percentuais de mudança a partir da pré-intervenção, foram usados para comparação das variáveis ao longo do tempo. Um valor bicaudal de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

As características físicas e funcionais dos pacientes com ICC e controles saudáveis estão descritas na Tabela 1. Cinco pacientes apresentaram ICC de etiologia isquêmica e oito pacientes apresentaram ICC devido à cardiomiopatia dilatada idiopática. Os níveis de pressão arterial de repouso e frequência cardíaca estiveram semelhantes entre pacientes e controles. O consumo de oxigênio de pico e o colesterol HDL foram significativamente menores nos pacientes, enquanto os níveis séricos de triglicédeos se mostraram aumentados neste grupo.

	Pacientes ICC (ICC)	Controles saudáveis
n	13	13
Homens/mulheres	9/4	9/4
Idade, anos	56 ± 2	56 ± 2
Índice de massa corporal, kg·m ⁻²	26 ± 1	25 ± 1
Etiologia ICC		
Isquêmica/não-isquêmica	5/8	–
FEVE, %	34 ± 3	–
VO ₂ pico, mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	17,6 ± 1*	27,3 ± 2
R pico	1,19 ± 0,03	1,21 ± 0,04
PA sistólica repouso, mmHg	120 ± 6	121 ± 4
PA diastólica repouso, mmHg	73 ± 3	75 ± 2
Frequência cardíaca, bpm	67 ± 3	71 ± 2
Colesterol total, mg/dl	190 ± 7	192 ± 8
Colesterol HDL, mg/dl	46 ± 3†	60 ± 4
Colesterol LDL, mg/dl	112 ± 6	111 ± 6
Triglicerídeos, mg/dl	206 ± 49†	96 ± 14
Glicose plasmática, mg/dl	102 ± 3	95 ± 3
Medicações		
B-Bloqueadores	13	–
Diuréticos	12	–
iECA ou ARA	13	–
Digoxina	8	–
Anticoagulantes	6	–

Tabela 1. Características dos sujeitos.

Dados estão descritos como média ± erro padrão ou número de sujeitos. ICC = insuficiência cardíaca crônica; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; R = taxa de troca respiratória; PA = pressão arterial; iECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; ARA = antagonista do receptor de angiotensina. *P<0.001 vs. controles saudáveis; †P<0.05 vs. controles saudáveis.

Sessões de Exercício e Controle

Após um aquecimento inicial de 2 a 3 min., todos os sujeitos completaram 25 min. de exercício em cicloergômetro, alcançando a frequência cardíaca alvo estabelecida. Os

pacientes com ICC se exercitaram a 111 ± 5 bpm, o que representou aproximadamente 80% da FC máxima previamente identificada no teste máximo de exercício. De forma semelhante, os controles saudáveis se exercitaram a 134 ± 3 bpm, representando aproximadamente 78% da FC máxima deste grupo. Durante os 25 minutos da intervenção controle, a FC média foi de 67 ± 2 bpm e 68 ± 2 bpm para os pacientes com ICC e indivíduos controles, respectivamente.

Respostas pós-exercício do fluxo sanguíneo, resistência vascular e dilatação mediada pelo fluxo no membro não exercitado

No momento pré-intervenção, todos os valores hemodinâmicos estiveram similares entre as duas sessões para ambos os grupos, e não diferiram significativamente entre pacientes com ICC e controles saudáveis. A FC não foi alterada em ambos os grupos na sessão controle, enquanto foi aumentada até 10 minutos após o exercício nos pacientes (imediatamente após: 17 ± 4 bpm; 10 min. após: 8 ± 1 bpm, $P < 0,001$ vs. pré-intervenção), e até 30 minutos nos sujeitos controles (imediatamente após: 24 ± 3 bpm; 10 min. após: 16 ± 2 bpm; 30 min. após: 7 ± 1 bpm, $P < 0,001$ vs. pré-intervenção).

Conforme demonstrado na Figura 2, a pressão arterial média dos pacientes com ICC não sofreu mudanças significativas, ao passo que os controles saudáveis apresentaram uma leve, mas significativa, redução na pressão arterial média, a qual se manifestou durante 10 min. a 60 min. no período pós-exercício (exercício vs. controle; $P < 0,005$). Em indivíduos controles, a PAS mostrou uma tendência para redução aos 10 minutos após o exercício ($P = 0,075$) e diminuição significativa aos 30 e 60 minutos (exercício vs. controle; $P < 0,01$), enquanto a pressão arterial diastólica (PAD) esteve diminuída durante os 60 minutos pós-exercício (exercício vs. controle; $P < 0,005$).

Em pacientes com ICC, o FSA e RVA estiveram aumentados imediatamente após o exercício (FSA: $\approx 22\%$; RVP: $\approx 15\%$). Porém, estes efeitos foram mais duradouros nos sujeitos controles saudáveis, os quais tiveram aumentos do FSA e queda da RVA que foram sustentados até 30 minutos após a realização do exercício (efeito tempo: $P < 0,001$; interação: $P < 0,001$). Ainda que os sujeitos saudáveis, comparados aos pacientes com ICC, tenham apresentado maiores magnitudes nas mudanças do FSA e RVA, não houve diferença significativa entre as respostas manifestadas por cada grupo no período pós-exercício.

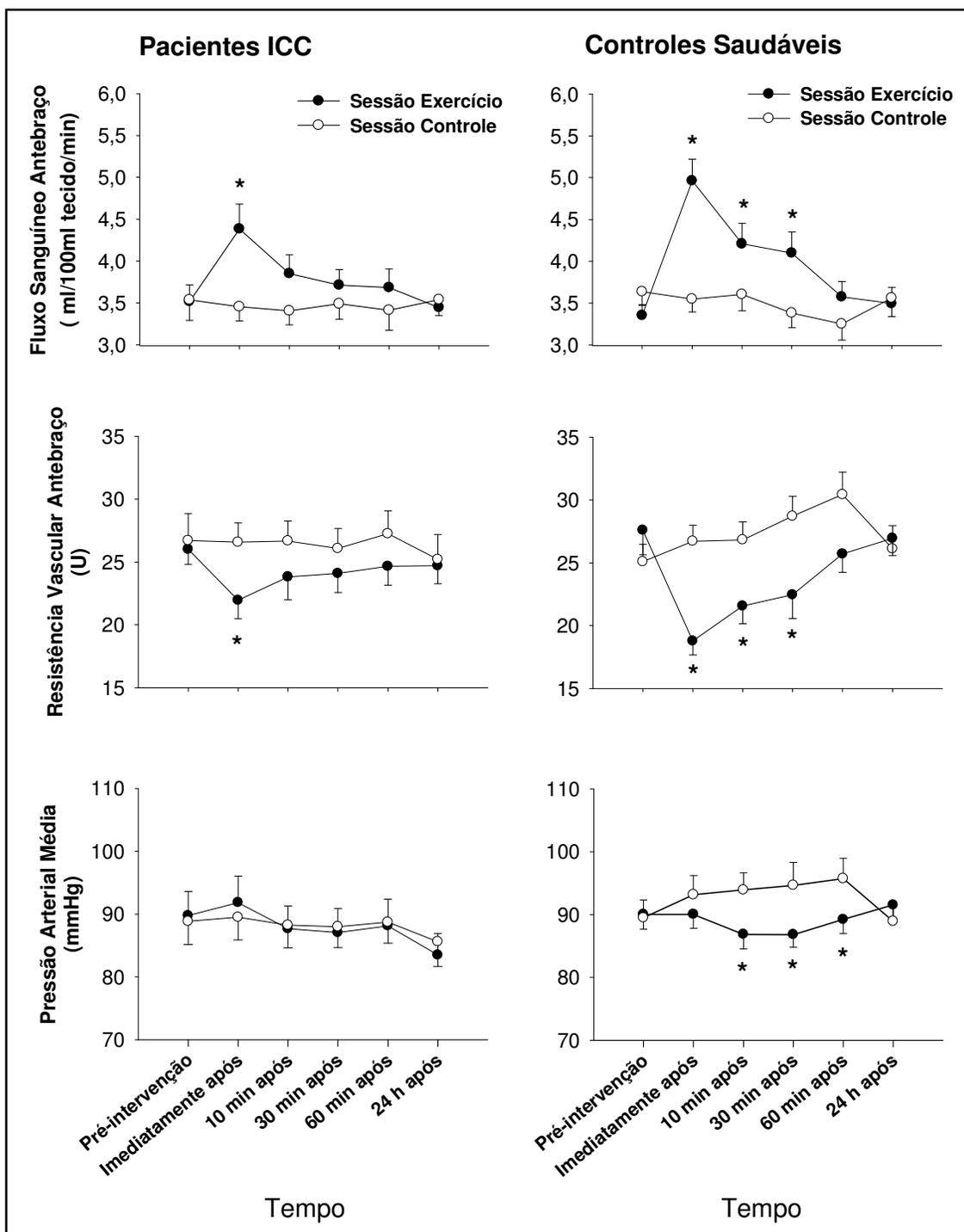


Figura 2. Respostas hemodinâmicas de pacientes com ICC (esquerda) e controles saudáveis (direita) após as sessões exercício (●) e controle (○).

Nos pacientes com ICC, o FSA (*acima*) foi aumentado e a RVA reduzida (*meio*) imediatamente após o exercício, enquanto estas variáveis estiveram modificadas nos sujeitos controles até 30 minutos após o exercício (ambos os grupos, $P < 0,001$ vs. pré-intervenção, interação $P < 0,05$).

A figura 3 ilustra a DMF dos pacientes com ICC e controles saudáveis no momento pré-intervenção e aos 30 minutos após as 2 sessões experimentais. Nos pacientes e nos sujeitos controles, uma única sessão de exercício promoveu aumento na DMF aos 10 min. e 30 min. (ambos, efeito tempo: $P < 0,05$; interação: $P < 0,05$). De forma importante, ambos os grupos mantiveram estes valores aumentados numa faixa similar tanto aos 10 minutos (ICC: +20%; controles saudáveis: +15%) quanto aos 30 minutos após o exercício (ICC: +19%; controles saudáveis: +16%).

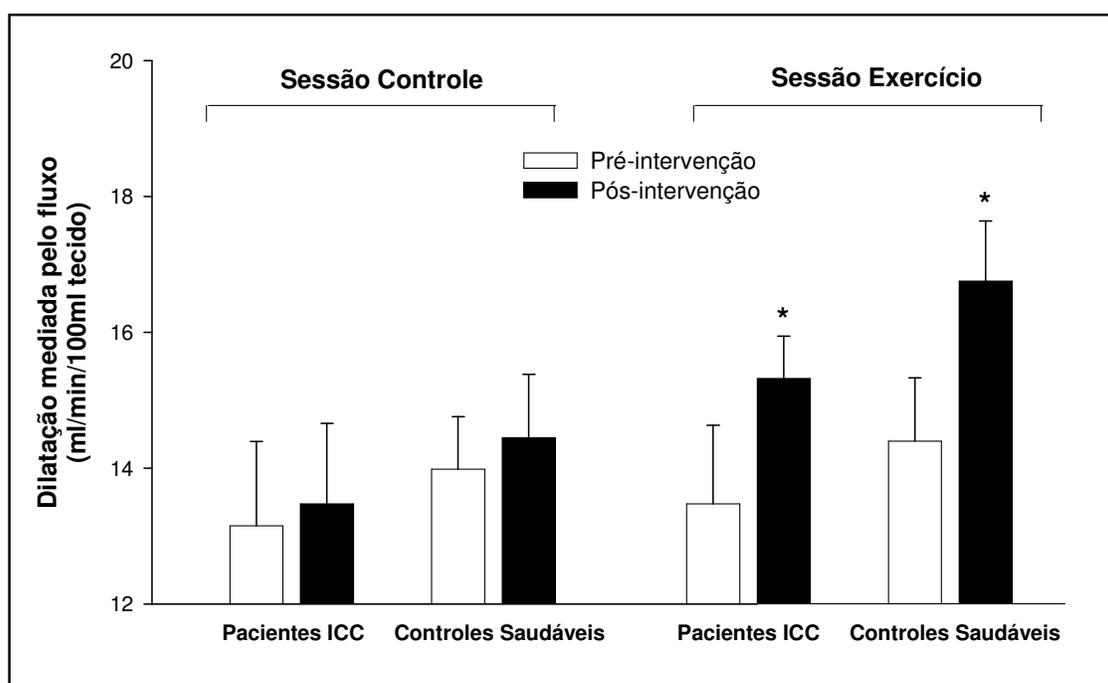


Figura 3. Dilatação mediada pelo fluxo no momento pré-intervenção (barras brancas) e aos 30 minutos após as sessões (barras pretas).

Pacientes com ICC e controles saudáveis tiveram aumento da vasodilatação dependente do endotélio até 30 minutos após o exercício (ambos os grupos, efeito tempo: $P < 0,05$; interação: $P < 0,05$).

Efeitos de uma única sessão de exercício sobre a variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial ambulatorial

Os índices da VFC após as 2 sessões experimentais estão apresentados na Tabela 2. Os registros de dois pacientes com ICC não foram analisados devido à presença de fibrilação atrial. Após a sessão controle, não houve diferenças entre os grupos nas análises de 24 h, período do dia e período da noite pelo método linear (domínio do tempo) assim como pelo método não-linear (mapa de retorno tridimensional). Os pacientes com ICC mantiveram valores muito similares após as sessões controle e exercício nos resultados dos índices lineares e não lineares. Em contrapartida, os sujeitos saudáveis tiveram reduções significativas nos índices SDNNi e PNN50 durante as 24 horas subseqüentes à sessão exercício. Da mesma forma, o índice P_3 do mapa de retorno tridimensional, o qual representa a modulação vagal máxima nas 24 horas, mostrou uma tendência para redução durante as 24 horas após o exercício ($P = 0,06$). Adicionalmente, analisando somente os valores do período diurno, foram observadas diminuições significativas no SDNN, SDNNi e PNN50 dos controles saudáveis.

A figura 4 ilustra os níveis ambulatoriais da PAS e PAD após as sessões controle e exercício. Nos 2 dias experimentais, não houve diferenças entre os grupos em relação à PAS ambulatorial de 24 horas (exercício: $P = 0,6$; controle: $P = 0,1$). Porém, no dia da sessão controle, os valores ambulatoriais da PAD estiveram menores nos pacientes com ICC em comparação sujeitos saudáveis (exercício: $0,2$; controle: $P = 0,013$). Em comparações intra-grupo, pacientes com ICC não demonstraram mudanças significativas após as 2 sessões, tanto na PAS durante os períodos de 24h, diurno, e noturno ($P = 0,31$; $P = 0,20$; $P = 0,43$, respectivamente), como também nos níveis da PAD nos três períodos analisados ($P = 0,54$; $P = 0,32$; $P = 0,71$, respectivamente, exercício vs. controle). De forma semelhante, os níveis pressóricos dos controles saudáveis não apresentaram diferenças após as 2 sessões experimentais, o que ocorreu nas análises da PAS durante as 24h, período do dia e período da noite ($P = 0,17$; $P = 0,18$; $P = 0,35$, respectivamente), e nos valores da PAD nestes 3 diferentes períodos ($P = 0,38$; $P = 0,18$; $P = 0,80$, respectivamente, exercício vs. controle). Conforme esperado, o descenso noturno da pressão arterial esteve mais pronunciado nos indivíduos controles ($P < 0,01$).

<i>Grupo, tipo de sessão, e período</i>	Domínio do tempo					Mapa de retorno tridimensional				
	RR médio (ms)	SDNN (ms)	SDNNi (ms)	SDANNi (ms)	rMSSD (ms)	PNN50	P ₁ (unidades)	P ₂ (ms)	P ₃ (ms)	MN (unidades)
Pacientes com ICC (n = 11)										
<i>Sessão controle</i>										
24 h	817 ± 20	140 ± 6	48 ± 3	121 ± 6	33 ± 4	10,2 [5; 15,4]	69 ± 4	73 ± 2	108 ± 10	543 ± 59
Período dia	775 ± 21	119 ± 8	43 ± 3	103 ± 8	28 ± 3	7,5 [2,5; 12,5]	69 ± 3	66 ± 3	92 ± 10	431 ± 61
Período noite	915 ± 21	124 ± 8	53 ± 3	88 ± 7	39 ± 5	14,5 [7; 22]	76 ± 2	52 ± 4	91 ± 7	358 ± 34
<i>Sessão exercício</i>										
24 h	821 ± 22	141 ± 6	48 ± 3	126 ± 7	33 ± 3	10 [6,6; 13,6]	71 ± 3	74 ± 3	110 ± 8	583 ± 67
Período dia	775 ± 24	114 ± 8	43 ± 3	102 ± 7	29 ± 3	8 [3,9; 12,4]	67 ± 3	64 ± 3	91 ± 8	404 ± 59
Período noite	933 ± 25	114 ± 10	57 ± 4	79 ± 8	39 ± 2	14,4 [10,4; 14,4]	77 ± 3	47 ± 2	91 ± 5	335 ± 28
Controles saudáveis (n = 13)										
<i>Sessão controle</i>										
24 h	765 ± 22	132 ± 7	53 ± 3	117 ± 8	26 ± 2	6,5 [3,2; 10]	68 ± 3	76 ± 2	100 ± 8	528 ± 60
Período dia	719 ± 21	107 ± 6	49 ± 3	92 ± 7	23 ± 2	4,8 [2,3; 7,2]	65 ± 3	67 ± 3	85 ± 8	380 ± 49
Período noite	874 ± 30	106 ± 10	61 ± 3	71 ± 12	31 ± 3	10,5 [4,7; 16,3]	72 ± 3	55 ± 3	88 ± 7	341 ± 31
<i>Sessões exercício</i>										
24 h	751 ± 17	130 ± 8	48 ± 3 *	119 ± 8	22 ± 2	3,8 [2; 5,7] *	66 ± 3	76 ± 3	87 ± 6	442 ± 45
Período dia	697 ± 17	92 ± 5 *	44 ± 3 *	78 ± 6	19 ± 2	2,7 [0,9; 4,6] *	65 ± 2	61 ± 3	79 ± 6	319 ± 40
Período noite	884 ± 24	102 ± 10	56 ± 3	71 ± 9	27 ± 2	6,6 [3,8; 9,4]	74 ± 2	56 ± 3	77 ± 4	324 ± 31

Tabela 2. Variabilidade da frequência cardíaca.

Dados com distribuição normal estão como média ± erro padrão; Dados com distribuição não normal estão como média [intervalo de confiança 95%]. SDNN = desvio padrão de todos os intervalos RR normais, SDANN = média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de cinco minutos, SDANNi = desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculadas em intervalos de cinco minutos, rMSSD = raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes, PNN50 = porcentagem das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes que excedem a 50 milissegundos. *P < 0.05 vs. sessão controle.

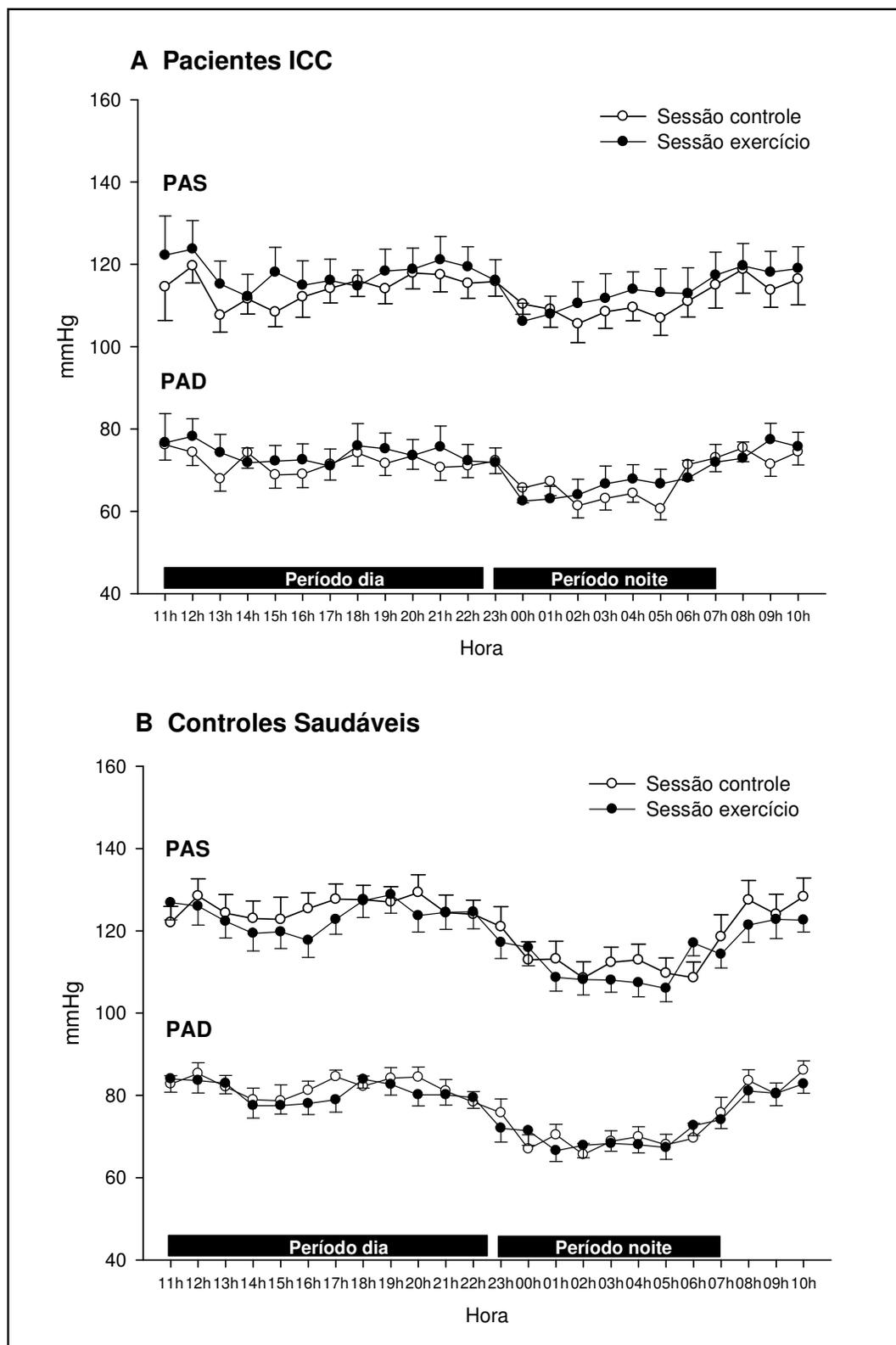


Figura 4. Monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Comparações intra-grupo não mostraram diferenças na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) dos pacientes com ICC (painel A) e controles saudáveis (painel B) nos dias das sessões exercício (●) e controle (○).

Discussão

O principal achado do presente estudo refere-se ao fato de que uma única sessão de exercício submáximo promove um aumento sustentado na função endotelial sistêmica, conforme indicado pela dilatação mediada pelo fluxo em pacientes com ICC e em sujeitos saudáveis. Esta resposta confirma parcialmente nossa hipótese de que alterações endoteliais poderiam ocorrer após uma única sessão de exercício. Entretanto, nós observamos uma importante atenuação na resposta pós-exercício do FSA e RVA de pacientes com ICC. Ainda, uma única sessão de exercício não promoveu variações autonômicas sub-agudas nos pacientes com ICC otimizados farmacologicamente, porém os indivíduos saudáveis apresentaram uma consistente retirada vagal durante o dia em que o exercício foi realizado.

Um estudo clássico de Zelis et al. (15) reportou redução do FSA de pacientes com ICC aproximadamente 10 minutos após exercício intenso de curta duração (6 min.), enquanto nossos dados não mostraram mudanças no FSA 10 minutos após a realização de uma sessão de maior duração. Mesmo que estes resultados possam sugerir influência da duração ou intensidade do exercício na resposta do fluxo sanguíneo, qualquer comparação com o estudo citado pode ser bastante limitada pelo perfil dos pacientes, uma vez que o tratamento atual é diferente do que aquele utilizado antigamente. Em contrapartida, um estudo recente (25) indicou a ocorrência de aumentos de fluxo sanguíneo no membro não-exercitado de pacientes com ICC e de sujeitos saudáveis, os quais ocorreram imediatamente após um teste máximo em esteira. Apesar de diferenças nos tipos de exercício e, portanto, de diferentes padrões de movimento do membro superior, este último trabalho mostra resultados em acordo aos encontrados no presente estudo.

Ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo de avaliação da função vasodilatadora endotelial de pacientes com ICC após uma única sessão de exercício. A melhora da resposta vasodilatadora dependente do endotélio suporta o racional de que a adaptação endotelial sistêmica induzida pelo exercício pode ser um resultado dos repetidos aumentos subsequentes a cada sessão de exercício (efeito de somação). Como esperado, os indivíduos saudáveis do grupo controle tiveram um aumento no FSA e DMF até um momento semelhante (30 min.). Isto estende nossa observação prévia, na qual uma amostra de indivíduos jovens saudáveis demonstrou aumentos no FSA e tendência para maior DMF após uma única sessão submáxima de exercício (26). No entanto, os pacientes com ICC exibiram um padrão distinto,

visto que a elevação do fluxo sanguíneo no membro não-exercitado só ocorreu imediatamente após o exercício, ao passo que a DMF pós-exercício esteve aumentada até 30 minutos.

Ainda que o presente estudo não tenha investigado mecanismos promotores da função endotelial pós-exercício, é possível fazer algumas especulações baseados em fatores já conhecidos. Durante o exercício, o estresse de cisalhamento tem sido amplamente proposto como um importante mediador para aumento da produção de NO e subsequente vasodilatação *in vivo* (27). Ainda, estudos com células endoteliais em cultura demonstraram que o início das variações de fluxo leva à rápida ativação enzimática para produção de NO (28). Esta resposta dura aproximadamente 30 minutos e é complementada por uma segunda fase em que a produção de NO ocorre num nível mais lento, sendo dependente do estímulo pelo estresse de cisalhamento sobre as células do endotélio (28-30). Mesmo que estes efeitos do fluxo tenham sido observados em células isoladas, e, portanto podem não apresentar um comportamento análogo *in vivo*, é possível que estas evidências contribuam na explicação da responsividade endotelial sustentada que ocorreu – na ausência de variações simultâneas no fluxo sanguíneo – em pacientes com ICC.

No presente estudo, os indivíduos realizaram 25 minutos de exercício em intensidades relativas muito similares, porém a pressão arterial pós-exercício esteve reduzida somente nos sujeitos saudáveis. É importante mencionar que, em indivíduos de meia-idade, a hipotensão pós-exercício é induzida por componentes neurais (menor estímulo vasoconstritor simpático) e vasculares (inibição de receptores ou liberação de substâncias vasodilatadoras), os quais provocam a redução da resistência vascular periférica local e sistêmica (31, 32). Então, é possível relacionar a atenuação das respostas da pressão arterial nos pacientes com ICC devido aos seus níveis atenuados na variação da RVA após o exercício.

Considerando os efeitos do treinamento físico na redução da resistência vascular na ICC (33), uma importante pergunta que é gerada pelos nossos resultados é: por que pacientes com ICC não apresentam aumento no fluxo sanguíneo e redução na resistência vascular pós-exercício? Primeiramente, a angiotensina poderia ser um mediador endócrino da atenuação na resposta da resistência vascular, porém a maioria dos pacientes deste estudo estava usando inibidores da enzima conversora da angiotensina, os quais não neutralizam completamente a ativação neuro-hormonal, mas consistentemente reduzem a influência da angiotensina à menor vasodilatação (34). A respeito da endotelina-1, que está elevada na ICC e tem potente efeito vasoconstritor, alguns estudos (25, 35, 36) têm demonstrado resultados conflitantes que

não estabelecem seu aumento após o exercício dinâmico, assim, limitando a extrapolação de um papel importante na resistência vascular pós-esforço. Segundo, a atividade simpática exagerada poderia atenuar a queda dos valores de resistência vascular. Então, a fim de melhor explorar a contribuição autonômica, nós realizamos uma análise hora-a-hora da VFC, porém não foram observadas diferenças nos índices simpáticos e vagais até 6 horas após as intervenções exercício e controle (dados não mostrados). Dessa forma, parece interessante considerar que um terceiro fator para atenuar as modificações na resistência vascular pós-exercício pudesse ser desencadeado de forma semelhante às marcadas alterações hemodinâmicas de pacientes com ICC durante o exercício.

Durante o exercício com grandes grupamentos musculares, pacientes com ICC não aumentam o débito cardíaco suficientemente, como ocorre nos indivíduos saudáveis, e têm menores variações da resistência vascular nos músculos ativos e inativos (13, 37). Estudos têm descrito maior vasoconstrição nos tecidos ativos quando o débito cardíaco está reduzido em pacientes com ICC ou sujeitos saudáveis (13, 38). Adicionalmente, Magnusson et al. (14) encontraram, em pacientes com ICC, baixos valores de fluxo sanguíneo nos membros inativos durante o exercício bilateral de membros inferiores, e um recente estudo (39) demonstrou que pacientes apresentaram elevada vasoconstrição do antebraço durante exercício em cicloergômetro. A vasoconstrição aumentada nos membros não-exercitados de pacientes com ICC possivelmente ocorre para que os níveis pressóricos sejam mantidos, e/ou participa do engajamento do sistema circulatório para que um aporte sanguíneo adequado ocorra nos tecidos ativos. Portanto, os achados do presente estudo sugerem que as respostas pós-exercício são parcialmente similares às aquelas observados durante o exercício em pacientes com ICC, levantando a possibilidade da redistribuição do fluxo sanguíneo estar relacionada ao padrão hemodinâmico diferenciado após o exercício.

Através das mensurações da VFC e da pressão arterial ambulatorial, nós buscamos analisar o comportamento sub-agudo da modulação autonômica e pressão arterial após uma única sessão de exercício. Contrário à nossa hipótese, a VFC dos pacientes com ICC permaneceu estável após o exercício, diferentemente dos controles saudáveis que tiveram uma redução na modulação vagal, indicada pelos valores do PNN50, SDNNi E SDNN. Dando suporte a isto, o índice não-linear P_3 , o qual representa a modulação vagal máxima de 24 horas, tendeu a diminuir após o exercício nos sujeitos saudáveis. É sabido que pacientes com ICC geralmente mostram tônus simpático aumentado, conforme demonstrado por microneurografia, dosagem de catecolaminas e VFC (40). Ainda que os pacientes

participantes do presente estudo tenham apresentado fração de ejeção e capacidade funcional reduzidas, seus valores de VFC foram comparáveis aos de indivíduos normais, e não foram afetados pelo esforço físico.

Estudos têm observado que a terapia beta-bloqueadora melhora a VFC e a sensibilidade barorreflexa na ICC (41). Visto que todos os pacientes do nosso estudo estavam utilizando terapia de beta-bloqueio, estes agentes farmacológicos podem ter atenuado a influência do exercício sobre o balanço simpato-vagal. Nos indivíduos saudáveis, observou-se que a retirada parassimpática que comumente se manifesta no exercício não foi completamente restabelecida durante as 24 horas subsequentes ao mesmo. Em contraste, estudos prévios indicaram rápida recuperação vagal (42) ou, até mesmo, tendência para aumento no PNN50 e componente espectral de alta frequência em indivíduos mais jovens do que os avaliados nos nossos experimentos (5). Dessa forma, os dados da análise contínua da VFC realizada neste trabalho sugerem que o conhecido rebote das diminuições parassimpáticas induzidas pelo exercício pode ocorrer tardiamente em adultos de meia-idade sedentários.

Uma única sessão de exercício não alterou os níveis ambulatorios de pressão arterial de pacientes com ICC ou controles saudáveis. Estes resultados neutros podem se relacionar de forma importante à duração utilizada no nosso protocolo de esforço (25 minutos), uma vez que algumas observações demonstraram que a hipotensão pós-exercício foi mais pronunciada após as sessões de maior duração (3). Adicionalmente, a hipotensão arterial ambulatorial parece ocorrer predominantemente em indivíduos hipertensos (18), no entanto, todos os participantes do presente estudo tiveram os valores de pressão arterial em faixas normais, o que pode ter sido um fator contribuinte à ausência de hipotensão arterial ambulatorial.

O presente trabalho apresenta algumas limitações. Mesmo que nós não tenhamos desenhado o estudo para elucidar mecanismos que influenciam na hemodinâmica pós-exercício, não se pode excluir a possibilidade da atividade simpática ter atenuado as respostas da resistência vascular na ICC, pois nossa avaliação autonômica foi iniciada somente 1 hora após o fim do esforço físico. Uma segunda limitação potencial refere-se ao uso normal das medicações, as quais podem ter influenciado nas magnitudes de algumas respostas (por exemplo, modulação autonômica na ICC). No entanto, é chamamos a atenção ao fato de que os nossos dados refletem como a regulação cardiovascular pós-exercício se manifesta numa situação de “vida real”, visto que terapias beta-bloqueadora e inibidora da enzima conversora

da angiotensina têm sido mundialmente recomendadas a pacientes com ICC, a menos que contra-indicadas. Além disto, seis meses de terapia com carvedilol ou metoprolol (drogas usadas pelos nossos pacientes) não tiveram efeitos no FSA e RVA de pacientes com ICC em repouso, exercício isométrico e sob estímulo adrenérgico (43). Ainda, há evidências demonstrando prejuízo nas respostas termorregulatórias ao exercício e ao calor ambiental (15, 44). Apesar de termos realizados os experimentos sob temperatura controlada, estudos adicionais usando avaliação de fluxo sanguíneo cutâneo e devidas medidas de temperatura serão úteis para responder se a atenuação no FSA pós-exercício é resultado de menor vasodilatação cutânea pós-exercício.

Em conclusão, uma única sessão de exercício submáximo em cicloergômetro promove aumentos sustentados no FSA pós-exercício de indivíduos saudáveis, porém isto não ocorre na ICC. Apesar dessas respostas vasculares atenuadas no pós-esforço, pacientes com ICC respondem a uma única sessão de exercício com aumento no vasodilatação dependente do endotélio, o que pode explicar a adaptação endothelial sistêmica que ocorre com o treinamento aeróbico. Nossos dados sugerem que sujeitos saudáveis não-treinados apresentaram uma redução até 24 horas nos estímulos parassimpáticos após uma sessão de exercício, entretanto isto não ocorre em pacientes com ICC. Finalmente, os níveis ambulatoriais de pressão arterial não foram modificados em pacientes e controles saudáveis após uma sessão de 25 minutos de exercício.

Agradecimentos

Este trabalho teve fundos da CAPES e CNPq, Brasília, Brasil, e FIPE-HCPA (Proj.06-034), Porto Alegre, Brasil. Agradecemos o suporte técnico da Dra. Eneida Rabelo, e aos sujeitos participantes do estudo.

Referências

1. da Nobrega, A. C. The subacute effects of exercise: concept, characteristics, and clinical implications. *Exerc Sport Sci Rev.* 33:84-87, 2005.
2. Coats, A. J., J. Conway, J. E. Isea, G. Pannarale, P. Sleight, and V. K. Somers. Systemic and forearm vascular resistance changes after upright bicycle exercise in man. *J Physiol.* 413:289-298, 1989.

3. Halliwill, J. R. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exerc Sport Sci Rev.* 29:65-70, 2001.
4. Bousquet-Santos, K., P. P. Soares, and A. C. Nobrega. Subacute effects of a maximal exercise bout on endothelium-mediated vasodilation in healthy subjects. *Braz J Med Biol Res.* 38:621-627, 2005.
5. Pober, D. M., B. Braun, and P. S. Freedson. Effects of a single bout of exercise on resting heart rate variability. *Med Sci Sports Exerc.* 36:1140-1148, 2004.
6. Kingwell, B. A., B. Sherrard, G. L. Jennings, and A. M. Dart. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol.* 272:H1070-1077, 1997.
7. Linke, A., N. Schoene, S. Gielen, J. Hofer, S. Erbs, G. Schuler, and R. Hambrecht. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 37:392-397, 2001.
8. Tanaka, H., S. Shimizu, F. Ohmori, Y. Muraoka, M. Kumagai, M. Yoshizawa, and A. Kagaya. Increases in blood flow and shear stress to nonworking limbs during incremental exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 38:81-85, 2006.
9. Green, D. J., W. Bilsborough, L. H. Naylor, C. Reed, J. Wright, G. O'Driscoll, and J. H. Walsh. Comparison of forearm blood flow responses to incremental handgrip and cycle ergometer exercise: relative contribution of nitric oxide. *J Physiol.* 562:617-628, 2005.
10. Demopoulos, L., R. Bijou, I. Fergus, M. Jones, J. Strom, and T. H. LeJemtel. Exercise training in patients with severe congestive heart failure: enhancing peak aerobic capacity while minimizing the increase in ventricular wall stress. *J Am Coll Cardiol.* 29:597-603, 1997.
11. Kobayashi, N., Y. Tsuruya, T. Iwasawa, N. Ikeda, S. Hashimoto, T. Yasu, H. Ueba, N. Kubo, M. Fujii, M. Kawakami, and M. Saito. Exercise training in patients with chronic heart failure improves endothelial function predominantly in the trained extremities. *Circ J.* 67:505-510, 2003.
12. Rowell, L. B. *Human Circulation: Regulation during Physical Stress.* New York: Oxford University Press, 1986, p. 235.
13. LeJemtel, T. H., C. S. Maskin, D. Lucido, and B. J. Chadwick. Failure to augment maximal limb blood flow in response to one-leg versus two-leg exercise in patients with severe heart failure. *Circulation.* 74:245-251, 1986.

14. Magnusson, G., L. Kaijser, C. Sylven, K. E. Karlberg, B. Isberg, and B. Saltin. Peak skeletal muscle perfusion is maintained in patients with chronic heart failure when only a small muscle mass is exercised. *Cardiovasc Res.* 33:297-306, 1997.
15. Zelis, R., D. T. Mason, and E. Braunwald. Partition of blood flow to the cutaneous and muscular beds of the forearm at rest and during leg exercise in normal subjects and in patients with heart failure. *Circ Res.* 24:799-806, 1969.
16. Coats, A. J., S. Adamopoulos, A. Radaelli, A. McCance, T. E. Meyer, L. Bernardi, P. L. Solda, P. Davey, O. Ormerod, C. Forfar, and et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation.* 85:2119-2131, 1992.
17. Gademan, M. G., C. A. Swenne, H. F. Verwey, A. van der Laarse, A. C. Maan, H. van de Vooren, J. van Pelt, H. J. van Exel, C. M. Lucas, G. V. Cleuren, S. Somer, M. J. Schaliij, and E. E. van der Wall. Effect of exercise training on autonomic derangement and neurohumoral activation in chronic heart failure. *J Card Fail.* 13:294-303, 2007.
18. Brandao Rondon, M. U., M. J. Alves, A. M. Braga, O. T. Teixeira, A. C. Barretto, E. M. Krieger, and C. E. Negrao. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 39:676-682, 2002.
19. Meyer, T., T. Georg, C. Becker, and W. Kindermann. Reliability of gas exchange measurements from two different spiroergometry systems. *Int J Sports Med.* 22:593-597, 2001.
20. Friedewald, W. T., R. I. Levy, and D. S. Fredrickson. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 18:499-502, 1972.
21. Greenfield, A. D., R. J. Whitney, and J. F. Mowbray. Methods for the investigation of peripheral blood flow. *Br Med Bull.* 19:101-109, 1963.
22. Behling, A., R. S. Moraes, L. E. Rohde, E. L. Ferlin, A. C. Nobrega, and J. P. Ribeiro. Cholinergic stimulation with pyridostigmine reduces ventricular arrhythmia and enhances heart rate variability in heart failure. *Am Heart J.* 146:494-500, 2003.
23. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 93:1043-1065, 1996.
24. Moraes, R. S., E. L. Ferlin, C. A. Polanczyk, L. E. Rohde, L. Zaslavski, J. L. Gross, and J. P. Ribeiro. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton Neurosci.* 83:90-99, 2000.

25. Yousufuddin, M., W. Shamim, J. S. Chambers, M. Henein, F. R. Amin, S. D. Anker, M. Kemp, J. Hooper, and A. J. Coats. Superiority of endothelin-1 over norepinephrine in exercise-induced alterations of the conduit artery tone of the non-exercised arm in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 73:15-25, 2000.
26. Ribeiro, J. P., D. Umpierre, A. P. Corrêa, C. C. Callegaro, M. S. Machado, and R. Stein. A single submaximal exercise session increases postexercise blood flow in non-worked limb: a possible mechanism for systemic endothelial adaptation (Abstract). *European Heart Journal.* 28 (Abstract Supplement):522, 2007.
27. Niebauer, J. and J. P. Cooke. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol.* 28:1652-1660, 1996.
28. Boo, Y. C. and H. Jo. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases. *Am J Physiol Cell Physiol.* 285:C499-508, 2003.
29. Harrison, D. G., J. Widder, I. Grumbach, W. Chen, M. Weber, and C. Searles. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med.* 259:351-363, 2006.
30. Kuchan, M. J. and J. A. Frangos. Role of calcium and calmodulin in flow-induced nitric oxide production in endothelial cells. *Am J Physiol.* 266:C628-636, 1994.
31. Cleroux, J., N. Kouame, A. Nadeau, D. Coulombe, and Y. Lacourciere. Aftereffects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. *Hypertension.* 19:183-191, 1992.
32. Halliwill, J. R., J. A. Taylor, and D. L. Eckberg. Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. *J Physiol.* 495 (Pt 1):279-288, 1996.
33. Hambrecht, R., S. Gielen, A. Linke, E. Fiehn, J. Yu, C. Walther, N. Schoene, and G. Schuler. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA.* 283:3095-3101, 2000.
34. Roig, E., F. Perez-Villa, M. Morales, W. Jimenez, J. Orus, M. Heras, and G. Sanz. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 21:53-57, 2000.
35. Masson, S., R. Latini, I. S. Anand, S. Barlera, D. Judd, M. Salio, F. Perticone, G. Perini, G. Tognoni, and J. N. Cohn. The prognostic value of big endothelin-1 in more than 2,300 patients with heart failure enrolled in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *J Card Fail.* 12:375-380, 2006.

36. McMurray, J. J., S. G. Ray, I. Abdullah, H. J. Dargie, and J. J. Morton. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation*. 85:1374-1379, 1992.
37. Sullivan, M. J., J. D. Knight, M. B. Higginbotham, and F. R. Cobb. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation*. 80:769-781, 1989.
38. Pawelczyk, J. A., B. Hanel, R. A. Pawelczyk, J. Warberg, and N. H. Secher. Leg vasoconstriction during dynamic exercise with reduced cardiac output. *J Appl Physiol*. 73:1838-1846, 1992.
39. Chiba, Y., K. Maehara, H. Yaoita, A. Yoshihisa, J. Izumida, and Y. Maruyama. Vasoconstrictive response in the vascular beds of the non-exercising forearm during leg exercise in patients with mild chronic heart failure. *Circ J*. 71:922-928, 2007.
40. Middlekauff, H. R. and A. L. Mark. The treatment of heart failure: the role of neurohumoral activation. *Intern Med*. 37:112-122, 1998.
41. Mortara, A., M. T. La Rovere, G. D. Pinna, R. Maestri, S. Capomolla, and F. Cobelli. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 36:1612-1618, 2000.
42. Hautala, A., M. P. Tulppo, T. H. Makikallio, R. Laukkanen, S. Nissila, and H. V. Huikuri. Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise. *Clin Physiol*. 21:238-245, 2001.
43. Hryniewicz, K., A. S. Androne, A. Hudaihed, and S. D. Katz. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on regional vascular responses to adrenergic stimuli in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation*. 108:971-976, 2003.
44. Green, D. J., A. J. Maiorana, J. H. Siong, V. Burke, M. Erickson, C. T. Minson, W. Bilborough, and G. O'Driscoll. Impaired skin blood flow response to environmental heating in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 27:338-343, 2006.