

**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**

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Stein**

**Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro**

**Porto Alegre**

**2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**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**

**Dedico todo o esforço deste trabalho**

À minha dinda Dadada, Zélia Beatriz Umpierre Mogetti,

Por me ter ensinado, através dos exemplos, o amor ao próximo,

e pela indizível saudade presente no meu coração.

## **Agradecimentos**

A realização deste trabalho, e, mais do que isso, esta etapa da minha vida, não estaria sendo concluída, não fosse a importância das pessoas a quem aqui devoto minha gratidão.

Agradeço ao meu orientador Ricardo Stein, pelo entusiasmo, trabalho e responsabilidade com que me conduziu nesta trajetória acadêmica. Além da amizade que se criou neste período, levo hoje um exemplo de excelência profissional a ser seguido.

Ao Professor Jorge Pinto Ribeiro, por me mostrar que é possível ser homem de ciência, e ser humano. Ter me recebido, ou, acima de tudo, ter ouvido minhas idéias, foi o que proporcionou o início da minha formação acadêmica.

Aos colegas do LAFIEX, especialmente ao Paulo e Marcus, grandes parceiros no desenvolvimento desta pesquisa. Aos meus colegas Profs. Alexandre Lazzarotto, Rafael Cechet e Luís Fernando Deresz, pelo auxílio no planejamento do projeto.

Ao Dr. Ruy Silveira Moraes, pela proximidade, discussões, e auxílio na variabilidade da frequência cardíaca. Ao Eng. Elton Ferlin, pela importante contribuição técnica e ensinamentos em engenharia biomédica.

Às secretárias dos Métodos Não-Invasivos do HCPA, Cleusa e Sandra, pela paciência com os estudantes que intensamente circulam na Unidade, e às técnicas de enfermagem, pela presteza em ajudar-nos na preparação dos sujeitos de pesquisa. À Sirlei, carismática secretária do Pós-Graduação em Cardiologia, pela sua constante disposição em ajudar os alunos.

À Profa. Nadine Clausell e ao Prof. Luís Eduardo Rohde, pela ética de ambos, e por nos possibilitarem trabalhar em parceria com o grupo de insuficiência cardíaca.

À Franciele, menina iluminada, que – sem saber – abre meus olhos para o que é a vida.

Agradeço com muito amor à minha irmã Carolina, pela paciência, cuidado e atenção que sempre teve comigo, esperando um dia alcançar a sua espontaneidade, e luz profissional.

À minha mãe, mulher brilhante e meu maior exemplo de vida, eu gostaria de expressar minha eterna gratidão pelo seu amor a mim e à minha irmã, e agradecer por ter me criado um homem responsável – que busca seus ideais – mas também sabe ser “Filho”.

Agradeço à minha Ana Paula, minha namorada e amiga, pela paciência e companheirismo durante toda esta jornada, mas, principalmente, pelo amor que me faz sentir. Me considero abençoado por estar com a pessoa que me faz ver que o amor em si se basta, e diariamente faz meus sonhos distantes caminharem a um futuro real.

A Deus, por tudo e pela minha vida.

*“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 .....                             | 07 |
| LISTA DE FIGURAS .....                                  | 08 |
| LISTA DE ANEXOS .....                                   | 09 |
| CAPÍTULO I .....  | 10 |
| INTRODUÇÃO .....  | 10 |
| CAPÍTULO II .....                                       | 12 |
| REVISÃO DE LITERATURA .....                             | 12 |
| <i>Treinamento Físico na ICC</i> .....                  | 12 |
| <i>Fluxo Sanguíneo Durante o Exercício na ICC</i> ..... | 15 |
| <i>Efeitos Sub-Agudos do Exercício</i> .....            | 17 |
| <i>Referências</i> .....                                | 19 |
| CAPÍTULO III .....                                      | 27 |
| OBJETIVOS .....   | 27 |
| CAPÍTULO IV .....                                       | 28 |
| ARTIGO EFEITOS SUB-AGUDOS DO EXERCÍCIO NA ICC .....     | 28 |
| <i>Resumo</i> .....                                     | 28 |
| <i>Introdução</i> .....                                 | 30 |
| <i>Métodos</i> .....                                    | 31 |
| <i>Resultados</i> .....                                 | 36 |
| <i>Discussão</i> .....                                  | 44 |
| <i>Referências</i> .....                                | 49 |



## 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

**VO<sub>2</sub>:** 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**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ANEXO I.</b> Postexercise blood flow, autonomic modulation,<br>and blood pressure in chronic heart failure | <b>54</b> |
| <b>ANEXO II.</b> Banco de dados das respostas hemodinâmicas   | <b>82</b> |

## 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 melhora 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 foram suportados, 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. Baseados 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

leitões 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 mecânico, 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 todos 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 porcentagem 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 ( $-21 \pm 4$  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 controvérsia 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.

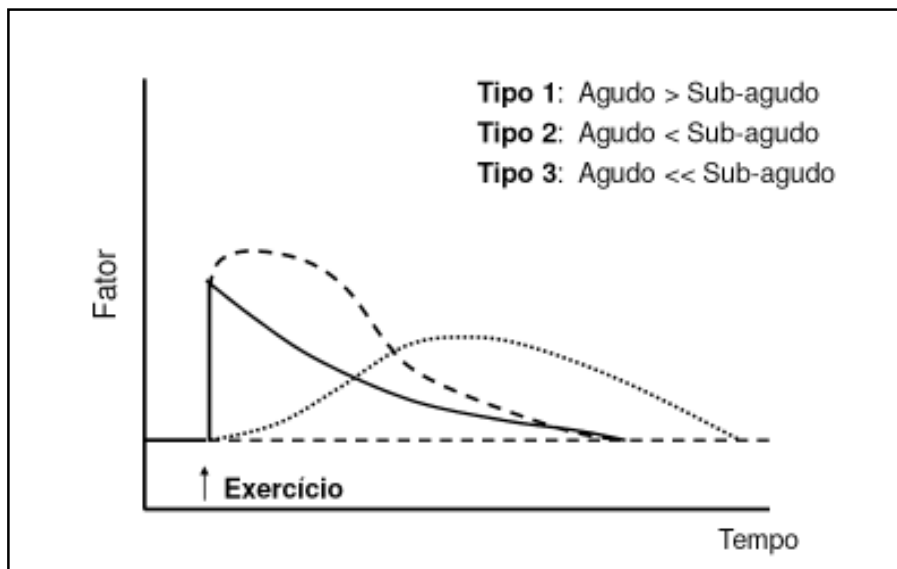
Portanto, em indivíduos saudáveis, estas evidências atuais apontam para um possível aumento do estresse de cisalhamento no membro não-ativo no exercício, indicando que este pode ser um importante estímulo à adaptação endotelial sistêmica induzida pelo exercício. No entanto, parece improvável que isso 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 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 (média  $\pm$  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,  $90 \pm 2$  mmHg vs. pós-exercício,  $86 \pm 2$  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.  $16 \pm 1$  ml.100ml<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>; controles:  $14,4 \pm 1$  vs.  $16,8 \pm 1$  ml.100ml<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). 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 ( $\text{VO}_2$ ), 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 intensidade 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 milímetros por minuto por 100 milímetros 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 cegado 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 <sup>-2</sup>                 | 26 ± 1              | 25 ± 1              |
| Etiologia ICC  |                     |                     |
| Isquêmica/não-isquêmica                                      | 5/8                 | —                   |
| FEVE, %  | 34 ± 3              | —                   |
| VO <sub>2</sub> pico, mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> | 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                  | —                   |
| Inibidores ECA   | 12                  | —                   |
| 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; ECA = enzima conversora 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  $111 \pm 5$  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  $134 \pm 3$  bpm, representando aproximadamente 78% da FC máxima deste grupo. Durante os 25 minutos da intervenção controle, a FC média foi de  $67 \pm 2$  bpm e  $68 \pm 2$  bpm para os pacientes com ICC e indivíduos controles, respectivamente.

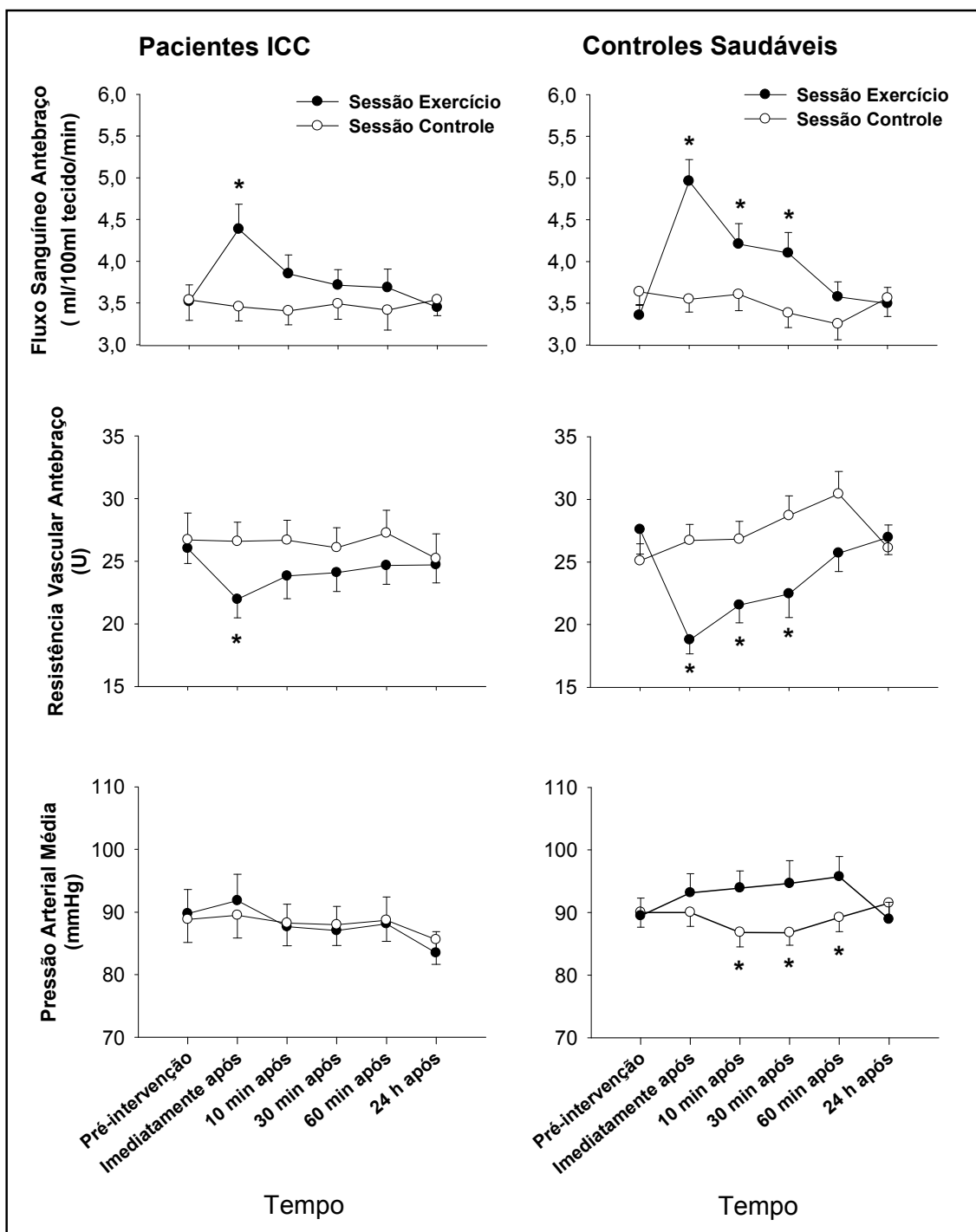
### **Respostas pós-exercício do fluxo sanguíneo, resistência vascular e dilatação mediada pelo fluxo no membro não exercitado**

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:  $17 \pm 4$  bpm; 10 min. após:  $8 \pm 1$  bpm,  $P < 0,001$  vs. pré-intervenção), e até 30 minutos nos sujeitos controles (imediatamente após:  $24 \pm 3$  bpm; 10 min. após:  $16 \pm 2$  bpm; 30 min. após:  $7 \pm 1$  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.

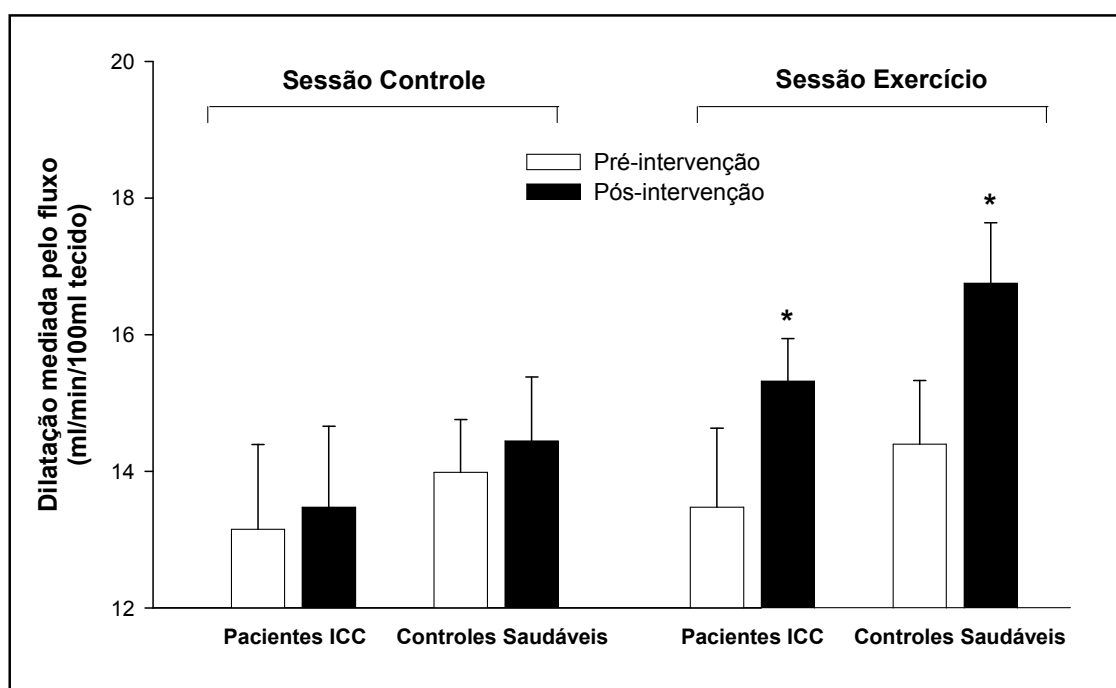




**Figura 2.** Respostas hemodinâmicas de pacientes com ICC (esquerda) e controles saudáveis (direita) após as sessões exercício (●) e controle (○).

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**

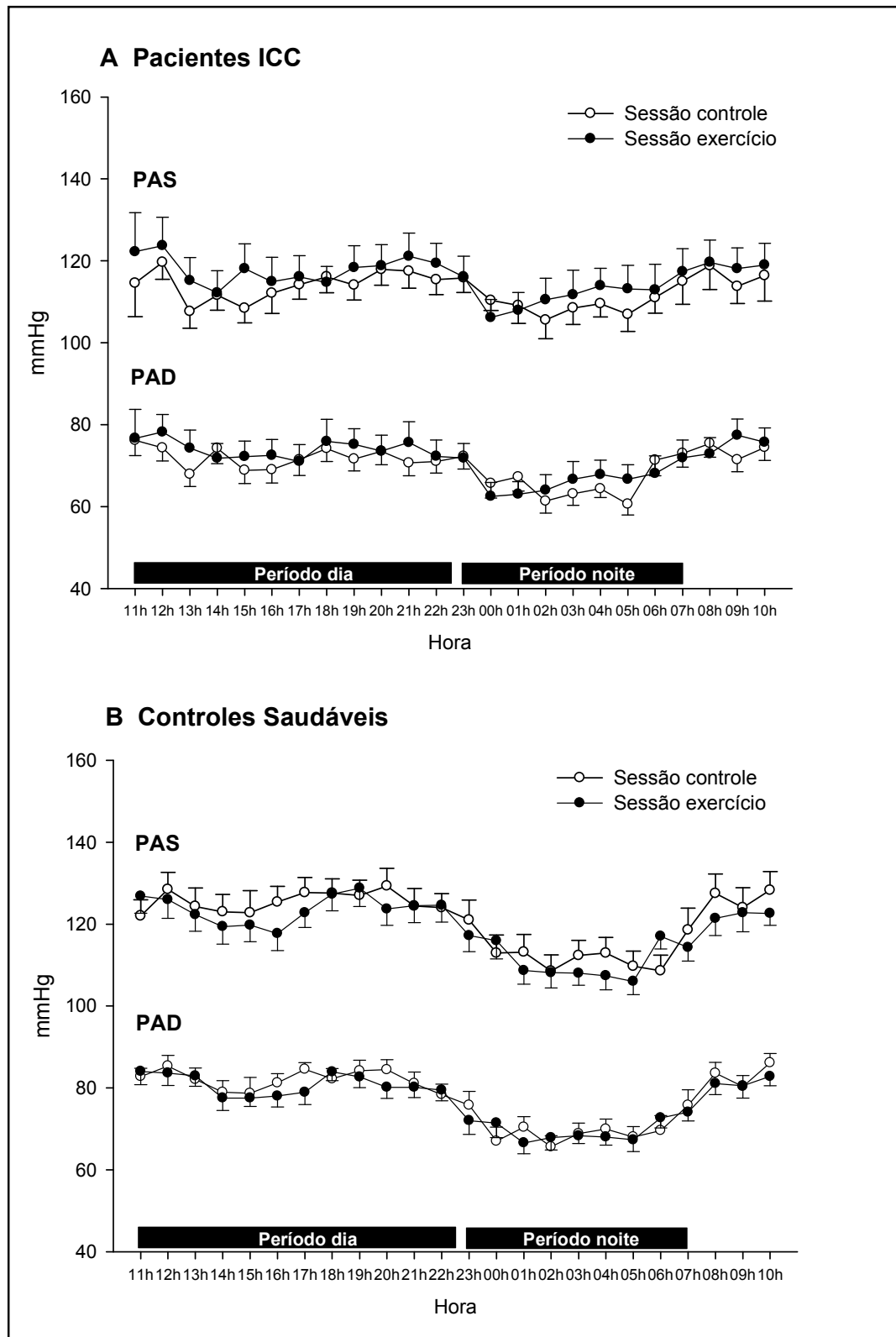
Os índices da VFC após as 2 sessões experimentais estão apresentados na Tabela 2. Os registros de dois pacientes com ICC não foram analisados devido à presença de fibrilação atrial. Após a sessão controle, não houve diferenças entre os grupos nas análises de 24 h, período do dia e período da noite pelo 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> | <b>Domínio do tempo</b> |           |            |             |            | <b>Mapa de retorno tridimensional</b> |                           |                     |                     |               |
|---|-------------------------|-----------|------------|-------------|------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------|
|   | RR médio (ms)           | SDNN (ms) | SDNNi (ms) | SDANNi (ms) | rMSSD (ms) | PNN50                                 | P <sub>1</sub> (unidades) | P <sub>2</sub> (ms) | P <sub>3</sub> (ms) | MN (unidades) |
| <b>Pacientes com ICC (n = 11)</b>       |                         |           |            |             |            |                                       |                           |                     |                     |               |
| <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      |
| <b>Controles saudáveis (n = 13)</b>     |                         |           |            |             |            |                                       |                           |                     |                     |               |
| <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 ambulatória 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 subseqüentes 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 àquelas 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 subseqüentes 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. Poher, 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. 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.

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. Bilsborough, and G. O'Driscoll. Impaired skin blood flow response to environmental heating in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 27:338-343, 2006.

## ANEXO I

### **Postexercise blood flow, autonomic modulation, and blood pressure in chronic heart failure: evidence for enhanced systemic endothelial function**

Daniel Umpierre, BSc<sup>1</sup>, Ricardo Stein, MD, ScD<sup>1,3,4</sup>, Paulo J.C. Vieira, PT<sup>1</sup>, Ruy S. Moraes, MD, ScD<sup>1,3,4</sup>, Elton L. Ferlin, BSc EE<sup>2</sup>, Jorge P. Ribeiro, MD, ScD<sup>1,3,4</sup>

*<sup>1</sup>Exercise Pathophysiology Research Laboratory, <sup>2</sup>Biomedical Engineering, and <sup>3</sup>Cardiology Divisions, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; and <sup>4</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande Sul; Porto Alegre, Brazil*

**Head title:** Postexercise effect in heart failure

**Address for correspondence:**

Ricardo Stein, MD, ScD  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,  
Rua Ramiro Barcelos 2350,  
90035-007, Porto Alegre, RS, Brazil  
Phone: +55 51 9806 2423  
Fax: +55 51 2101 6857  
E-mail: [kuqui2@terra.com.br](mailto:kuqui2@terra.com.br)



## Abstract

**Purpose:** Chronic lower-limb exercise training improves endothelial function in non-trained vascular beds in patients with chronic heart failure (CHF) and improves autonomic balance.

**Objective:** To test the hypotheses that (1) CHF patients would present changes in blood flow and flow-mediated vasodilation responses in the non-exercised limb after cycle exercise, and (2) that they could have less parasympathetic drive following the exercise session.

**Methods:** Thirteen CHF patients (mean  $\pm$  SEM, left ventricular ejection fraction  $34 \pm 3\%$ ) and 13 healthy controls participated in two experiments, on different days, in random order: 1) control (25-min seated at rest) and, 2) a submaximal exercise session (25-min lower limb cycling). Measurements of heart rate, blood pressure, and venous occlusion plethysmography forearm blood flow and flow-mediated dilation were made before and after (immediately, 10, 30, 60 min, and 24 h) each experimental condition. Heart rate variability (HRV) and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) were assessed during the 24 h following each session.

**Results:** CHF patients had no changes in the mean blood pressure throughout the protocols, whereas mean blood pressure was reduced up to 60 min after exercise in controls (pre-exercise,  $90 \pm 2$  mmHg vs. postexercise,  $86 \pm 2$  mmHg). In CHF patients, forearm blood flow was increased and forearm vascular resistance reduced immediately after exercise, while these changes were two-fold higher and sustained up to 30 min after exercise in controls ( $P < 0.001$ ). Flow-mediated vasodilation showed a significant increase up to 30 min after exercise in both groups (CHF:  $13.5 \pm 1$  vs.  $16 \pm 1$  ml.100ml<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>; controls:  $14.4 \pm 1$  vs.  $16.8 \pm 1$  ml.100ml<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). Indices of HRV were similar after both sessions in CHF patients, while controls showed less parasympathetic modulation up to 24 h after the exercise ( $P < 0.05$ ). ABPM showed no significant changes between the two experimental days for both groups.

**Conclusion:** A single submaximal cycle exercise session results in less postexercise vagal activity and sustained increase in forearm blood flow in healthy individuals, but not in patients with CHF. Despite the blunted postexercise vascular responses, patients

with CHF respond to a single cycle exercise session with improved endothelium-dependent vasodilation.

**Key words:** heart failure, exercise, endothelium, autonomic nervous system, blood pressure

## Introduction

Regular exercise is a well known approach to improve vascular and autonomic parameters in a number of health conditions. In the course of the chronic adaptation, a single exercise session leads to subacute effects on the body homeostasis, which are widely known as 'postexercise effects'. Interestingly, these temporary changes following an exercise bout may contribute to the chronic adaptation induced by exercise training (9). In this regard, classic studies have shown the phenomenon of postexercise hypotension, which seems to occur due to decreased vascular resistance in most individuals (8, 16). In addition, a recent observation reported increases in the endothelium-dependent function following a maximal exercise (3), and another study suggested sustained alterations in autonomic modulation by showing increases in vagal activity following an exercise session (36).

Lower limb exercise training can improve vasodilation even in non-trained vascular beds, which suggests a systemic effect of endothelial adaptation (22, 26). In healthy subjects, increases in forearm blood flow (FBF) were demonstrated during cycle exercise at moderate-to-high intensities, indicating a higher shear stress in the nonworking limb (41). Additionally, using nitric oxide (NO) inhibition, Green et al. (13) showed that endothelial function is potentially increased in inactive vasculature during incremental exercise. Although postexercise effects have been poorly studied in chronic heart failure (CHF), it could be useful to address the exercise-induced systemic endothelial adaptation in CHF. Linke et al. (26) have found evidence for systemic endothelial adaptation after four weeks of lower-limb exercise training in CHF patients, however other studies found vascular improvements only in the trained limbs (10, 23). However, these effects seem to apart from the concept that blood flow is reduced in inactive tissues as part of the flow redistribution to the active muscles (39). Furthermore, patients with CHF present abnormal vasodilatory responses to exercise in active as well as inactive tissues, which might limit potential blood flow rises in non-exercising limbs (25, 27, 44). With regard to the autonomic modulation, vagal activity is importantly increased after exercise training in CHF (7, 12), but this effect has not been evaluated after a single exercise session. Indeed, other basic hemodynamic effects are yet unknown after a typical exercise session in patients with CHF, such as ambulatory

blood pressure, which has been well characterized in healthy individuals and hypertensive patients (4).

Accordingly, we aimed to evaluate the effects of a single exercise session on blood flow, vascular resistance and endothelium-dependent vasodilation in the non-worked limb of CHF patients and healthy controls. We hypothesized that the patients would reduce their vascular resistance and to enhance the endothelium-dependent vasodilation following the exercise. To characterize the postexercise effects more comprehensively, we assessed the heart rate variability and ambulatory blood pressure for 24 h after exercise and control conditions, hypothesizing that CHF patients would have higher sympathetic activity after the exercise session and to change less their diurnal and nocturnal ambulatory blood pressure.

## **Methods**

### **Subjects**

Thirteen outpatients (9 men, 4 women) with previous history of chronic congestive heart failure due to systolic dysfunction were studied (Table 1). All patients had left ventricular ejection fraction  $\leq 40\%$  (determined by echocardiography), and were nonobese, nonsmokers, sedentary or mildly active (less than 3 exercise sessions per week), and clinically stable for at least 3 months before the study. All medications were held constant throughout the study period. Patients with diabetes mellitus, uncontrolled hypertension, renal or pulmonary disease were not included. A group of 13 healthy individuals matched for age, sex, and race served as control group. These subjects were normotensive, nonobese, nonsmokers, not engaged in regular exercise program, not taking medications, and had no evidence of chronic diseases or manifested risk factors for heart disease as identified by medical history, physical examination, resting electrocardiography cardiopulmonary exercise testing and blood chemistry. Female patients with CHF and healthy women were postmenopausal and not taking hormone replacement therapy. The study was approved by the Institutional Review Board, and all subjects gave their written informed consent before participation.

### **Study Protocol**

At least 7 days before experimental sessions, all individuals performed maximal cardiopulmonary exercise testing on a cycle ergometer. In the main phase of the study, all subjects participated in two randomized experimental conditions, in a cross-over design: a sham control session and a submaximal exercise session. These experimental sessions were separated by 5-7 days, and, to avoid the possibility of circadian influences, both conditions were carried out in the morning. Subjects were 2-h fasted, and all procedures occurred in a quiet room, with the temperature between 20°C and 22°C. Each intervention lasted 25-min, with subjects resting in a chair during the control session, or performing upright cycle exercise at the intensity corresponding to 10% below the second ventilatory threshold, as identified by cardiopulmonary exercise test.

In the first phase of experiments, responses of blood flow and flow-mediated dilation in the nonexercised limb (forearm) after a single exercise session were studied. After an initial 20-min rest, baseline measurements of FBF, flow-mediated dilation, blood pressure and heart rate were initiated, and this period was followed by the exercise or control condition. At the end of each intervention, the subject immediately returned to supine position, and post-intervention measurements were carried out in different time points (immediately after, 10 min, 30 min, 60 min, and 24 h postexercise or post-control) for same variables measured at baseline.

We also studied whether a single exercise session alters the autonomic modulation and ambulatory blood pressure during the following 24 h. To do so, patients and controls were monitored with Holter and ambulatory blood pressure recorders on the two experimental days. The recorders were installed at the end of the postcontrol or postexercise period, that is, one hour after the control or exercise intervention.

## **Measurements**

### **Cardiopulmonary exercise testing**

Maximal incremental exercise test was performed on an electromagnetically braked cycle ergometer (ER-900, Jaeger, Würzburg, Germany) in an upright position. Oxygen uptake ( $\text{VO}_2$ ), carbon dioxide output, respiratory exchange ratio and other metabolic variables were analyzed on a breath-by-breath basis by a validated system (Metalyzer

3B, Cortex, Leipzig, Germany) (30). The test started in a constant work load of 20 W by 3 minutes, with subsequent work increments of 10 W and 20 W every minute for CHF patients and healthy controls, respectively, to reach volitional fatigue between 8 to 10 min.  $VO_2$ peak was considered as the highest value during the last 20s of exercise, while the second ventilatory threshold was defined according to the following findings: 1) ventilatory equivalent for carbon dioxide reached a minimum before its increase, 2) abrupt increase in minute ventilation in relation to  $CO_2$  production, and 3) when end-tidal carbon dioxide partial pressure started to decline. A 12-lead electrocardiogram was continuously recorded, and blood pressure (BP) was monitored by a cuff sphygmomanometer.

### **Metabolic risk factors**

We carried out a brief screening for the presence of metabolic risk factors for atherosclerosis. Blood samples were drawn after a 12-h overnight fast. Triglycerides, serum total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and plasma glucose were analyzed by enzymatic colorimetric methods (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Low-density lipoprotein (LDL-C) was calculated from Friedewald equation (11).

### **Blood pressure and heart rate**

Throughout the experimental sessions, brachial BP was non-invasively measured in the dominant arm using a calibrated oscillometric automatic device (Dinamap 1846 SX/P, Critikon, FL, USA) and heart rate (HR) was monitored by the electrocardiogram. Baseline BP measurement was made in triplicate, and the first value was excluded. During the FBF measurements, BP was measured each minute.

### **Forearm blood flow and Flow-mediated dilation**

Forearm blood flow was measured by venous occlusion plethysmography (D.E Hokanson, WA, USA), using a mercury-in-Silastic strain gauge applied around the non-dominant forearm, which was comfortably positioned above the level of the heart (15). One minute before the FBF measurement, a wrist cuff was inflated to suprasystolic levels to arrest hand circulation. A rapid inflator cuff was used in the upper arm to occlude venous outflow (50-60mmHg), and three blood flow recordings were made

each minute for 2-min. Thereafter, the flow-mediated dilation was measured using an occlusion at 250 mmHg for 5 minutes, which was released by 10s intervals for 2 min. All flow recordings were manually traced by a blinded operator to the groups, condition and time (D.U), and the blood flow values are expressed as millimeters per 100 millimeters forearm tissue volume per minute. Forearm vascular resistance (FVR) was calculated as the mean blood pressure divided by FBF and is expressed as units. For the reproducibility of our FBF measurements, determined in a sample of 10 healthy young subjects, the intra-day and inter-day coefficients of variation are 6.9% and 9.2%, respectively.

### **Heart rate variability**

Files containing R-R intervals from 24 h after both experimental sessions were processed in a computer (1) to calculate time-domain indices, according to specific guidelines (42): (1) standard deviation of normal RR intervals (SDNN), (2) standard deviation of the normal mean of RR intervals calculated over 5-minute intervals (SDANNi), (3) square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR intervals (rMSSD), and (4) the percentage of RR intervals differing by >50ms from the preceding interval (pNN50). The tracings were evaluated by a blind operator (RSM) to the type of session. Considering that HR fluctuations have a nonlinear behavior, autonomic modulation was also evaluated with the three-dimensional return map, a nonlinear method that can detect vagal as well sympathetic influences in health and disease, and is sensitive to pharmacological interventions (32). Briefly, normal RR intervals were plotted on the X-axis against the difference between adjacent RR intervals on the Y-axis. Whenever superimposition of points occurred, the number of superimposed points was expressed on the Z-axis, normalized by the maximum density. A set of indices was calculated to quantify the three dimensional images.  $P_1$  was calculated as 100 minus the double of the mean slope between 10% and 90% of maximum density, in the plane that intersects the distribution in its maximum concentration of points. To calculate  $P_2$  and  $P_3$ , three-dimensional images were displayed as 10 equally spaced contour curves.  $P_2$  was calculated as the maximal longitudinal length and  $P_3$  is the maximal transversal length of the outermost contour curve. The general index MN was calculated as the product of  $P_1 \cdot P_2 \cdot P_3 \cdot 10^{-3}$ .

### **Ambulatory blood pressure monitoring**

Measurements of ambulatory blood pressure were done using an oscillometric device (SpaceLabs 90702, SpaceLabs Medical Inc., WA, USA) placed in the non-dominant arm of the subject. Blood pressure assessments BP were performed at 15 min and 20 min intervals for the daytime and nighttime periods, respectively. For statistical analyses, we considered daytime period lasting from around 11 AM to 10:30 PM, while nighttime period was considered to be from 11 PM to 7 AM. Subjects received a diary to report their activities, symptoms, sleeping and awake time. They were asked not to exercise, not to ingest alcohol, and to maintain their regular activities. Nocturnal dipping was calculated as the nocturnal systolic blood pressure (SBP) divided by diurnal SBP, using only values from the control day to avoid for possible influence of physical effort.

### **Statistical Analysis**

All values are expressed as mean  $\pm$  SEM. Comparisons of the CHF patients and healthy controls characteristics were performed by unpaired t test or Mann-Whitney U test. Paired t-tests were carried out to compare HRV between the two sessions. One index of HRV (PNN50) was not normally distributed, thus it was logarithmically transformed for analysis. To compare hemodynamic responses, a two-way repeated-measures ANOVA (condition and time as factors) was used, with the Newman-Keuls method to identify significant differences. Absolute values and percent changes from baseline were used to compare variables measured along the time. A two-tailed  $P < 0.05$  was considered as statistically significant.

## **Results**

### **Subject characteristics**

Physical and functional characteristics of the CHF patients and healthy controls are shown in Table 1. Five patients had ischemic HF and eight patients had HF due to idiopathic dilated cardiomyopathy. Both groups were in a similar range for resting BP



and HR. Peak oxygen consumption and HDL cholesterol were significantly lower in patients with CHF, and serum triglycerides levels were higher in this group.

### **Exercise and control session**

After a 2-3 min warm-up, all subjects reached their target heart rate in the 25-min of bicycle exercise. Patients with CHF exercised at  $111 \pm 5$  bpm, which represented  $\approx 80\%$  of their maximal heart rate as identified in the cardiopulmonary exercise test. Likewise, healthy controls exercised at  $134 \pm 3$  bpm, representing  $\approx 78\%$  of their maximal heart rate. During the 25 min of the control condition the mean heart rate was  $67 \pm 2$  bpm and  $68 \pm 2$  bpm for CHF patients and healthy controls, respectively.

### **Postexercise responses of blood flow, vascular resistance and flow-mediated dilation in the nonexercised limb**

At baseline, all hemodynamic values were similar between the two sessions for both groups, and did not differ significantly between patients with CHF and healthy controls. Heart rate remained unchanged in the control session in both groups, and was increased in the postexercise up to 10 min (immediately post:  $17 \pm 4$  bpm; post 10 min:  $8 \pm 1$  bpm,  $P < 0.001$  vs. baseline) in patients with CHF and up to 30 min (immediately post:  $24 \pm 3$  bpm; post 10 min:  $16 \pm 2$  bpm; post 30 min:  $7 \pm 1$  bpm,  $P < 0.001$  vs. baseline) in healthy controls.

As shown in Figure 1, patients with CHF had no changes in the mean blood pressure (MBP) throughout the protocols, whereas healthy controls presented a slight but significant reduction in the MBP, which lasted from 10 min to 60 min during the postexercise period (exercise vs. control;  $P < 0.005$ ). Similarly, in healthy controls, systolic blood pressure (SBP) showed a trend to decrease at 10 min postexercise ( $P = 0.075$ ), and decreased significantly at 30 min, and 60 min postexercise (exercise vs. control;  $P < 0.01$ ), while diastolic blood pressure (DBP) was reduced during the 60 min after the exercise (exercise vs. control;  $P < 0.005$ ).

In patients with CHF, FBF was increased by  $\approx 22\%$  and the FVR had an  $\approx 15\%$  reduction immediately after the exercise (both, time effect:  $P < 0.001$ ; interaction:  $P < 0.05$ ). However, the postexercise effects were longer in the healthy controls, with sustained FBF increase and FVR reduction up to 30 min (time effect:  $P < 0.001$ ; interaction:  $P <$

0.001). Although healthy controls showed greater magnitude than CHF patients in changes of FBF and FVR after exercise, there were no significant group differences in these variables.

Figure 2 shows the flow-mediated dilation response at 30 min after the interventions for both groups in the two experimental sessions. A single exercise session produced a rise in flow-mediated dilation at 10 min and 30 min in the postexercise period in patients with CHF as well as in the healthy controls (both, time effect:  $P < 0.05$ ; interaction:  $P < 0.05$ ). Importantly, both groups maintained the increased values in a similar range at 10 min (CHF: + 20%; healthy controls: + 15%) as well as at 30 min after the exercise (CHF: + 19%; healthy controls: + 16%).

### **Effect of a single exercise session on the heart rate variability and ambulatory blood pressure monitoring**

Indices of HRV after the two experimental sessions are shown in Table 2. Two CHF patients had their HRV recording no analyzed due to atrial fibrillation. After the control session, there were no group differences throughout 24 h, daytime and nighttime analyses from linear (time-domain indices) and non-linear methods (three-dimensional return map). Patients with CHF maintained very similar values after the control and exercise session in both time-domain indices and three-dimensional return map. On the other hand, healthy controls significantly diminished their SDNNi and PNN50 during the 24 h after the exercise session. Likewise, the  $P_3$  index from three-dimensional return map, which represents 24 h maximal vagal modulation, tended to reduce during the 24 h after exercise ( $P = 0.06$ ). Additionally, using only daytime values, we observed significant decreases in SDNN, SDNNi and PNN50 in healthy controls.

Figure 3 shows ambulatory levels of SBP and DBP after the exercise and control sessions. On the two experimental days, there were no group differences in the ambulatory SBP from 24 h analysis (exercise:  $P = 0.6$ ; control:  $P = 0.1$ ), but CHF patients had lower ambulatory DBP than healthy subjects on the control day (exercise: 0.2; control:  $P = 0.013$ ). Regarding intra-group comparisons, patients with CHF had no significant changes by the exercise session on SBP over the 24 h, daytime, and nighttime periods ( $P = 0.31$ ;  $P = 0.20$ ;  $P = 0.43$ , respectively), and the DBP levels were unchanged as well ( $P = 0.54$ ;  $P = 0.32$ ;  $P = 0.71$ , respectively, exercise vs. control).

Likewise, this behavior was observed in the healthy controls, in whom ambulatory SBP was similar after the two sessions over 24 h, daytime and nighttime periods ( $P = 0.17$ ;  $P = 0.18$ ;  $P = 0.35$ , respectively) as well as ambulatory DBP ( $P = 0.38$ ;  $P = 0.18$ ;  $P = 0.80$ , respectively, exercise vs. control). As expected, the nocturnal dipping was more pronounced in healthy controls ( $P < 0.01$ ).

## **Discussion**

The major new finding of this study is that a single submaximal exercise session promotes a sustained increase in systemic endothelial function, as indicated by forearm FMD in patients with CHF as well as in healthy subjects. This response confirms partially our working hypothesis that endothelial changes might occur after a single exercise session. However, contrary to our hypothesis we found a marked attenuation in postexercise responses of FBF and FVR in patients with CHF. Finally, a single exercise session caused no variations in the sub-acute autonomic modulation in this subset of well medicated CHF patients, but healthy subjects presented a consistent vagal withdrawn during the day on which the cycle exercise was performed.

An early study by Zelis et al. (44) reported that CHF patients decreased their FBF around 10 minutes after a short bout (6 min) of strenuous cycle exercise, while our data showed no changes at 10 min in FBF after a longer exercise session. Although these results could suggest some influence of the duration or intensity of exercise in the blood flow response, any comparison with the Zelis' study seems mainly limited by patients' profile, since the pharmacological management of heart failure at that time was different from the current one. On the other hand, a recent study indicated blood flow increases in the non-exercised of patients with CHF and normal controls immediately after a maximal treadmill test (43). Despite differences in exercise modalities performed and thus different movement patterns of the upper-body, this latter work is in agreement with results found in the present study.

To best of our knowledge, this is the first study evaluating responses in endothelial vasodilator function in patients with CHF after a single exercise session. The increased endothelium-dependent vasodilation response supports the rationale that the exercise-induced systemic endothelial adaptation may be a result from repeated increases following each single exercise session (summation effect). As expected, our middle-

aged healthy subjects had increases in FBF and flow-mediated dilation by a similar time point (30 min). These findings extend our previous observation, in which a sample of young healthy subjects showed increases in FBF and trend to greater flow-mediated dilation after a single submaximal cycle exercise (37). On the other hand, patients with CHF exhibited a different pattern, showing increased blood flow only immediately after exercise in the non-worked limb, whereas postexercise flow-mediated dilation was increased up to 30 min.

Because the present experiments do not provide mechanisms underlying the postexercise endothelium-dependent function, we can only speculate based on acknowledged mechanisms. During the exercise, shear stress has been widely established as the key mediator to increase NO production and subsequent vasodilation *in vivo* (34). In addition, studies using cultured endothelial cells demonstrated that the onset of flow variations leads to a rapid activation of endothelial NO synthase to produce NO (2). This response lasts approximately 30 min, and it is complemented by a second phase with maintained production of NO at a low level as long as shear is imposed on endothelial cells (2, 19, 24). Although these shear effects have been observed in isolated cells, and it does not directly represent an analogous behavior *in vivo*, this information might contribute to explain in part the prolonged endothelium responsiveness in the absence of simultaneous changes in blood flow, which occurred especially in patients with CHF.

In the present study, subjects exercised for 25 minutes with the same relative intensity, however postexercise BP levels were reduced only in the healthy subjects. It is important to note that, in middle-aged individuals, postexercise hypotension is elicited by neural (less sympathetic vasoconstrictor outflow) and vascular components (receptors downregulation or local vasodilators substances), leading mainly to a reduction in regional and systemic vascular resistance (6, 17). Therefore, it seems reasonable to link the blunted postexercise hypotension of CHF patients due to their marked attenuation in postexercise FVR, which was decreased only immediately after the exercise.

Taken into account the effects of exercise training in decreasing vascular resistance in CHF patients (18), an imperative question that emerges from our results is: why patients

with CHF do not increase the postexercise FBF and do not reduce vascular resistance? First, angiotensin could be argued as a mediator of the attenuated vascular resistance response, however most patients in the present study were using angiotensin-converting enzyme inhibitors, which do not abolish completely the role of the neurohormonal activation, but clearly reduce the influence of the angiotensin on the lower vasodilation (38). Regarding the endothelin-1, another potent vasoconstrictor that is increased in CHF, studies have provided conflicting results that do not establish its increase after dynamic exercise, therefore limiting an extrapolation for a major role on postexercise vascular resistance (28, 29, 43). Second, an augmented sympathetic activity could attenuate changes in vascular resistance. Thus, we performed hour-to-hour analysis of the HRV to gain insight into the autonomic contribution, but we observed no differences in any vagal or sympathetic indices up to 6 hours post control or exercise interventions (data not shown). Accordingly, it seems reasonable to consider that a third factor to blunt the changes in postexercise FVR could be the well demonstrated abnormal hemodynamic of CHF patients during exercise.

When exercising with large muscle groups, patients with CHF do not increase enough the cardiac output as occur in healthy subjects, and do have less changes in the systemic vascular resistance in either active or inactive muscles at different intensities (25, 40). Studies have reported greater vasoconstriction in active tissues when cardiac output is reduced in healthy or heart failure subjects (25, 35). Indeed, Magnusson et al. found low blood flow values to non-working limbs during two-leg exercise in CHF subjects, and a recent study showed higher forearm vasoconstriction during cycle exercise in patients when compared to healthy controls (5, 27). This greater vasoconstriction in non-contracting tissues in CHF possibly occur to maintaining of blood pressure or as part of the engagement of the circulatory system to properly deliver blood flow to active tissues. Therefore, the findings of the present study suggest that postexercise responses are somewhat similar to those observed during the exercise in CHF patients, and rising a possibility that blood flow redistribution could be related to the impaired hemodynamic pattern after the exercise.

By collecting HRV and ABP data we aimed to study the sub-acute behavior of autonomic modulation and blood pressure after the exercise session. Contrary to our hypothesis, CHF patients HRV remained stable after exercise, differently to health

controls who presented a decreased in vagal modulation indicated by PNN50, SDNNi and SDNN values. In accordance with this, the nonlinear index  $P_3$ , which represents 24 h maximal vagal modulation, tended to decrease after exercise in healthy controls. It is well known that CHF patients usually have increased sympathetic tone as demonstrated by microneurography, catecholamines measurements and HRV evaluation (31). Although CHF patients enrolled in the present study had impaired ejection fraction as well as functional capacity, their HRV were comparable to normal individuals and it was not affected by exercise stimuli.

Studies have shown that long-term beta-blockade therapy improved HRV and baroreflex sensitivity in CHF (33). Because of all patients in our study were on beta-blockade therapy, these pharmacological agents may have blunted the exercise influence on sympathovagal balance. In healthy controls, we found that the parasympathetic withdrawn that commonly takes place during exercise was not entirely recovered up to 24 h after the exercise. In contrast, previous studies have reported fast vagal recovery (20) or even trend to increases in PNN50 and high-frequency spectral component in younger individuals than those evaluated in the present study (36). Taken together, data from continuous HRV analysis of our experiments suggest that the well known rebound of the exercise-induced reduced vagal activity can occur later in non-trained middle-aged adults.

A single submaximal exercise session did not change ambulatory BP in CHF patients or in healthy controls. These neutral results could be importantly related to the exercise duration used in our protocol (25 min), since several studies have shown that postexercise hypotension is more pronounced after longer exercise protocols (16). Additionally, ambulatory postexercise hypotension is more likely to occur in hypertensive subjects (4), however all participants in the present study were in a normal range of BP, which seems to be another factor accounting to the absence of ambulatory postexercise hypotension.

There are several limitations to the present study. Although we had not designed this study to describe mechanisms underlying postexercise hemodynamics, it is important to note that the sympathetic activity cannot be ruled out in blunting the responses of vascular resistance in CHF, because our autonomic measurements by HRV started only

1 h after the exercise cessation. A second potential limitation relates to the use of normal medications that may have attenuated the magnitude of some responses (e.g.: autonomic modulation in CHF). However, it is important to point out that our data reflect how the postexercise cardiovascular regulation occurs in the ‘real-life’ scenario, especially because beta-blockade and ACE inhibition therapies are worldwide class I recommendation for CHF subjects, unless contraindicated. Moreover, 6-month chronic therapy with carvediol or metoprolol (which were the drugs used by our patients) had no effects on FBF and vascular resistance at rest, isometric exercise and adrenergic stimulus in patients with CHF (21). Indeed, there is evidence showing that patients with CHF have impairment in the thermoregulatory responses to exercise and environmental heating (14, 44). Despite we have controlled the room temperature, further studies using skin blood flow and temperature measurements are necessary to respond whether the sustained attenuation in the postexercise FBF is result of lower postexercise cutaneous vasodilation.

In summary, a single submaximal cycle exercise session results in sustained increases in postexercise FBF in healthy individuals, but not in patients with CHF. Despite these blunted postexercise vascular responses, patients with CHF respond to a single cycle exercise session with improved endothelium-dependent vasodilation, which may explain the systemic endothelial adaptation that occurs with chronic aerobic training. In addition, our data suggest that non-trained healthy individuals present a 24 h reduction in the parasympathetic drive following an acute exercise bout, but it does not occur in CHF subjects. Finally, ABP did not change after a submaximal 25-min exercise session in CHF patients and matched healthy controls.

### **Acknowledgments**

This work was supported in part by grants from CAPES and CNPq, Brasília, Brazil, and FIPE-HCPA, Porto Alegre, Brazil. The authors thank Dr. Eneida Rabelo for technical support and subjects who participated in this study.

## References

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. da Nobrega, A. C. The subacute effects of exercise: concept, characteristics, and clinical implications. *Exerc Sport Sci Rev.* 33:84-87, 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. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Green, D. J., A. J. Maiorana, J. H. Siong, V. Burke, M. Erickson, C. T. Minson, W. Bilsborough, and G. O'Driscoll. Impaired skin blood flow response to environmental heating in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 27:338-343, 2006.
15. 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.
16. Halliwill, J. R. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exerc Sport Sci Rev.* 29:65-70, 2001.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
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. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. Middlekauff, H. R. and A. L. Mark. The treatment of heart failure: the role of neurohumoral activation. *Intern Med*. 37:112-122, 1998.
32. 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.
33. 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.
34. Niebauer, J. and J. P. Cooke. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol*. 28:1652-1660, 1996.
35. 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.
36. Poher, 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.
37. 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.
38. 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.
39. Rowell, L. B. Human Circulation: Regulation during Physical Stress. *New York: Oxford University Press, 1986, p. 235.*

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.

**Table 1. Subjects' characteristics**

|  | CHF patients (CHF) | Healthy controls (HC) |
|--|--------------------|-----------------------|
| n  | 13                 | 13                    |
| Men/women  | 9/4                | 9/4                   |
| Age, yr  | 56 ± 2             | 56 ± 2                |
| Body mass index, kg·m <sup>-2</sup>                          | 26 ± 1             | 25 ± 1                |
| Etiology of CHF  |                    |                       |
| Ischemic/non-ischemic  | 5/8                | —                     |
| LVEF, %  | 34 ± 3             | —                     |
| VO <sub>2</sub> peak, mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> | 17.6 ± 1*          | 27.3 ± 2              |
| RER peak   | 1.19 ± 0.03        | 1.21 ± 0.04           |
| Resting systolic BP, mmHg                                    | 120 ± 6            | 121 ± 4               |
| Resting diastolic BP, mmHg                                   | 73 ± 3             | 75 ± 2                |
| Heart rate, bpm  | 67 ± 3             | 71 ± 2                |
| Total cholesterol, mg/dL                                     | 190 ± 7            | 192 ± 8               |
| HDL cholesterol, mg/dL                                       | 46 ± 3†            | 60 ± 4                |
| LDL cholesterol, mg/dL                                       | 112 ± 6            | 111 ± 6               |
| Triglycerides, mg/dL   | 206 ± 49†          | 96 ± 14               |
| Blood glucose, mg/dL   | 102 ± 3            | 95 ± 3                |
| Medications  |                    |                       |
| B-Blockers   | 13                 | —                     |
| Diuretics  | 12                 | —                     |
| ACE inhibitors   | 12                 | —                     |
| Digoxin  | 8                  | —                     |
| Anticoagulants   | 6                  | —                     |

Data are mean ± SEM or number of subjects. CHF = chronic heart failure; LVEF = left ventricular ejection fraction; RER = respiratory exchange ratio; BP = blood pressure; ACE = angiotensin-converting enzyme. \*P<0.001 vs. healthy controls; †P<0.05 vs. healthy controls.

**Table 2. Heart rate variability**

| <i>Group, type of session, and period</i> | <b>Time-domain</b> |           |            |             |            |                   | <b>Three dimensional return map</b> |                     |                     |            |
|---|--------------------|-----------|------------|-------------|------------|-------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------|------------|
|   | Mean RR (ms)       | SDNN (ms) | SDNNi (ms) | SDANNi (ms) | rMSSD (ms) | PNN50             | P <sub>1</sub> (units)              | P <sub>2</sub> (ms) | P <sub>3</sub> (ms) | MN (units) |
| <b>Patients with CHF (n = 11)</b>         |                    |           |            |             |            |                   |                                     |                     |                     |            |
| <i>Control session</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   |
| Daytime                                   | 775 ± 21           | 119 ± 8   | 43 ± 3     | 103 ± 8     | 28 ± 3     | 7.5 [2.5; 12.5]   | 69 ± 3                              | 66 ± 3              | 92 ± 10             | 431 ± 61   |
| Nighttime                                 | 915 ± 21           | 124 ± 8   | 53 ± 3     | 88 ± 7      | 39 ± 5     | 14.5 [7; 22]      | 76 ± 2                              | 52 ± 4              | 91 ± 7              | 358 ± 34   |
| <i>Exercise session</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   |
| Daytime                                   | 775 ± 24           | 114 ± 8   | 43 ± 3     | 102 ± 7     | 29 ± 3     | 8 [3.9; 12.4]     | 67 ± 3                              | 64 ± 3              | 91 ± 8              | 404 ± 59   |
| Nighttime                                 | 933 ± 25           | 114 ± 10  | 57 ± 4     | 79 ± 8      | 39 ± 2     | 14.4 [10.4; 14.4] | 77 ± 3                              | 47 ± 2              | 91 ± 5              | 335 ± 28   |
| <b>Healthy Controls (n = 13)</b>          |                    |           |            |             |            |                   |                                     |                     |                     |            |
| <i>Control session</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   |
| Daytime                                   | 719 ± 21           | 107 ± 6   | 49 ± 3     | 92 ± 7      | 23 ± 2     | 4.8 [2.3; 7.2]    | 65 ± 3                              | 67 ± 3              | 85 ± 8              | 380 ± 49   |
| Nighttime                                 | 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>Exercise session</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   |
| Daytime                                   | 697 ± 17           | 92 ± 5 *  | 44 ± 3 *   | 78 ± 6      | 19 ± 2     | 2.7 [0.9; 4.6] *  | 65 ± 2                              | 61 ± 3              | 79 ± 6              | 319 ± 40   |
| Nighttime                                 | 884 ± 24           | 102 ± 10  | 56 ± 3     | 71 ± 9      | 27 ± 2     | 6.6 [3.8; 9.4]    | 74 ± 2                              | 56 ± 3              | 77 ± 4              | 324 ± 31   |

Normally distributed data are mean  $\pm$  SEM; Nonnormally distributed data are mean [95% confidence interval]. SDNN = standard deviation of normal RR intervals, SDANNi = standard deviation of the normal mean of RR intervals calculated over 5-minute intervals (SDANNi), rMSSD = square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR intervals, PNN50 = the percentage of RR intervals differing by  $>50$ ms from the preceding interval. (pNN50). \*P  $< 0.05$  vs. control session.

## Figure legends

**Fig. 1.** Hemodynamic responses on exercise session (●) and control session (○) in CHF patients (left panels) and healthy controls (right panels). Forearm blood flow increased (*top*) and forearm vascular resistance decreased (*middle*) immediately after the exercise in CHF patients, whereas these variables were changed up to 30 min following the exercise in controls (both groups,  $P < 0.001$  vs. baseline, interaction  $P < 0.05$ ). Healthy subjects reduced the postexercise mean blood pressure (*bottom*) from 10 to 60 min ( $P < 0.005$  vs. control session).

**Fig. 2.** Flow-mediated dilation responses at baseline (open bars) and at 30 minutes after both sessions (filled bars). After the exercise, CHF patients and healthy controls increased endothelium-dependent vasodilation up to 30 minutes after the exercise (both, time effect:  $P < 0.05$ ; interaction:  $P < 0.05$ ).

**Fig. 3.** Ambulatory blood pressure in CHF patients (panel A, ● symbols) and controls (panel B, ○ symbols) on exercise (solid line) and control (dashed line) days. Intra-group comparisons showed no differences between the two experimental days in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP).



Figure 1

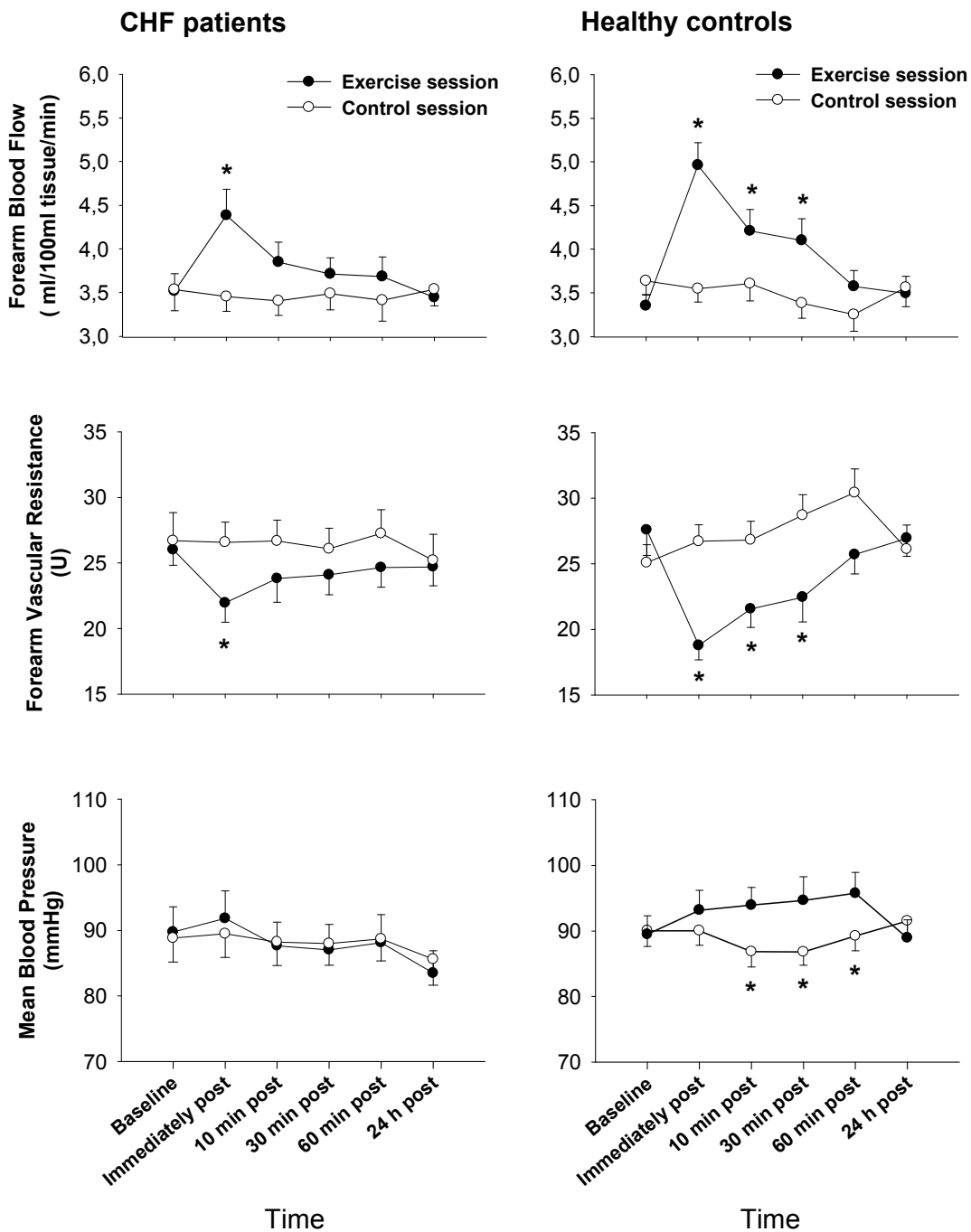


Figure 2

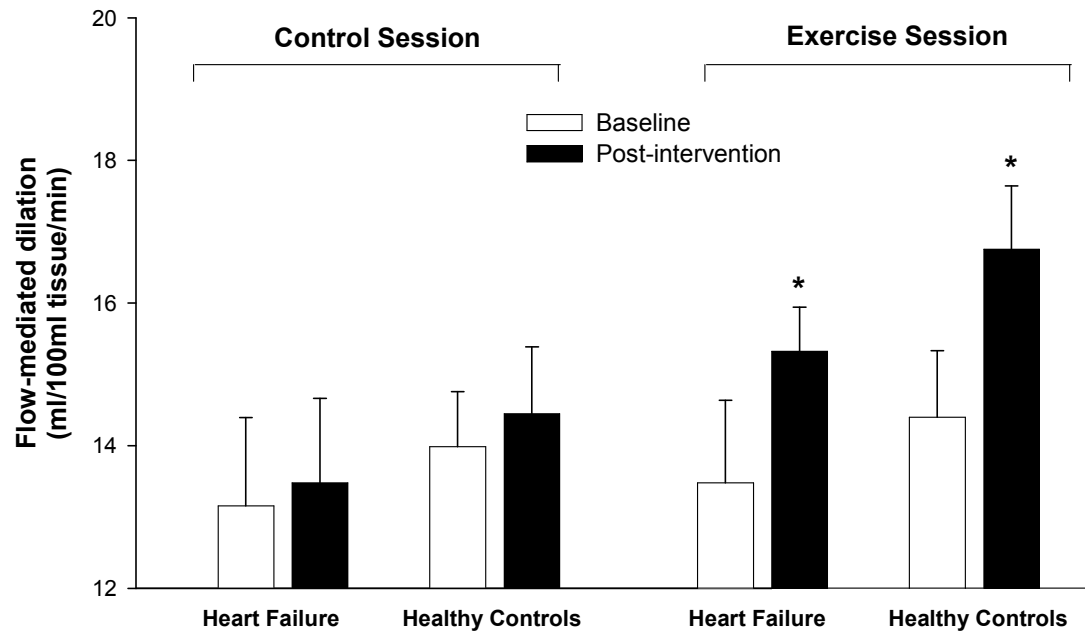
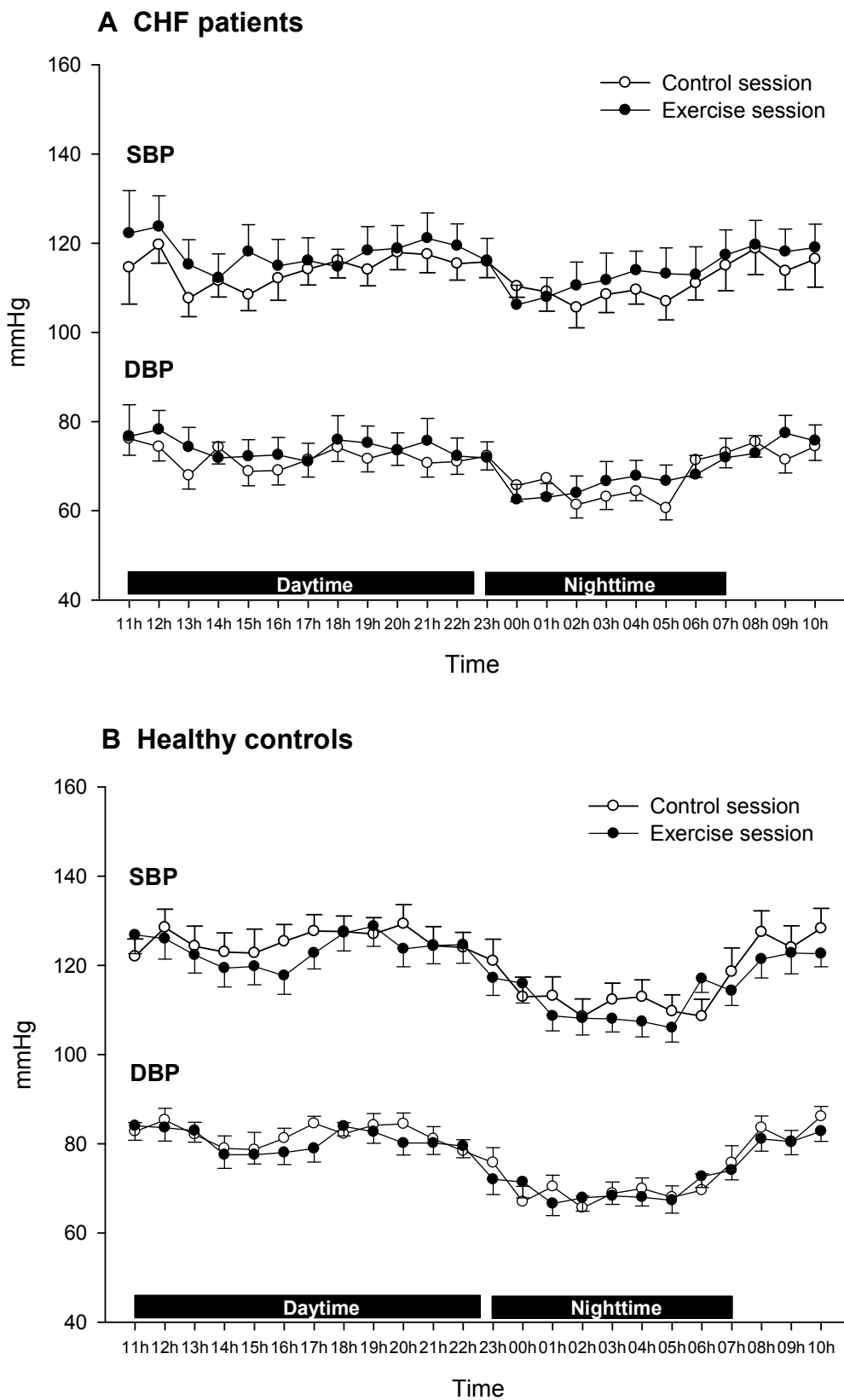


Figure 3



## ANEXO II

### Banco de dados de variáveis hemodinâmicas

#### Pacientes com insuficiência cardíaca

#### Frequência cardíaca

| Pacientes          | Sessão Repouso |            |             |             |             |           | Sessão Exercício |            |             |             |             |           |
|--------------------|----------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------|------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
|                    | Pré-interv.    | Imed. após | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após | Pré-interv.      | Imed. após | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após |
| 1                  | 64             | 66         | 66          | 62          | 65          | 64        | 60               | 79         | 71          | 68          | 60          | 61        |
| 2                  | 77             | 85         | 88          | 89          | 88          | 59        | 90               | 77         | 90          | 81          | 85          | 87        |
| 3                  | 48             | 45         | 50          | 41          | 50          | 44        | 55               | 68         | 60          | 55          | 46          | 56        |
| 4                  | 60             | 61         | 60          | 62          | 58          | 59        | 54               | 78         | 66          | 68          | 57          | 60        |
| 5                  | 90             | 83         | 80          | 87          | 76          | 83        | 81               | 107        | 84          | 86          | 77          | 77        |
| 6                  | 74             | 69         | 66          | 69          | 65          | 71        | 73               | 86         | 79          | 77          | 71          | 67        |
| 7                  | 64             | 63         | 64          | 60          | 59          | 69        | 66               | 93         | 82          | 76          | 70          | 68        |
| 8                  | 70             | 66         | 66          | 68          | 67          | 67        | 74               | 80         | 79          | 71          | 67          | 72        |
| 9                  | 62             | 60         | 61          | 64          | 59          | 65        | 57               | 76         | 71          | 66          | 62          | 62        |
| 10                 | 72             | 65         | 56          | 59          | 55          | 62        | 61               | 102        | 72          | 69          | 69          | 65        |
| 11                 | 72             | 62         | 62          | 60          | 61          | 60        | 57               | 79         | 68          | 65          | 61          | 59        |
| 12                 | 62             | 65         | 65          | 65          | 62          | 67        | 67               | 84         | 71          | 68          | 64          | 62        |
| 13                 | 60             | 59         | 59          | 59          | 57          | 58        | 58               | 66         | 63          | 59          | 55          | 65        |
| <b>Média</b>       | <b>67</b>      | <b>65</b>  | <b>65</b>   | <b>65</b>   | <b>63</b>   | <b>63</b> | <b>65</b>        | <b>83</b>  | <b>73</b>   | <b>70</b>   | <b>65</b>   | <b>66</b> |
| <b>Mudança (%)</b> | <b>0</b>       | <b>-3</b>  | <b>-4</b>   | <b>-4</b>   | <b>-6</b>   | <b>-6</b> | <b>0</b>         | <b>26</b>  | <b>12</b>   | <b>7</b>    | <b>-1</b>   | <b>1</b>  |

### Controles saudáveis

### Frequência cardíaca

| Pacientes          | Sessão Repouso |             |             |             |             |             | Sessão Exercício |             |             |              |             |             |
|--------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
|                    | Pré-interv.    | Imed. após  | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após   | Pré-interv.      | Imed. após  | 10min. após | 30min. após  | 60min. após | 24 h após   |
| 1                  | 73             | 69          | 68          | 70          | 67          | 68          | 68               | 99          | 86          | 74           | 75          | 66          |
| 2                  | 75             | 65          | 73          | 65          | 64          | 75          | 82               | 108         | 97          | 88           | 82          | 77          |
| 3                  | 63             | 58          | 62          | 55          | 54          | 59          | 69               | 85          | 79          | 66           | 64          | 60          |
| 4                  | 72             | 68          | 69          | 69          | 66          | 73          | 78               | 102         | 93          | 87           | 79          | 80          |
| 5                  | 64             | 59          | 60          | 60          | 57          | 70          | 69               | 103         | 92          | 77           | 72          | 78          |
| 6                  | 66             | 64          | 66          | 64          | 64          | 63          | 61               | 81          | 80          | 70           | 66          | 67          |
| 7                  | 69             | 67          | 66          | 68          | 68          | 80          | 75               | 90          | 89          | 85           | 79          | 70          |
| 8                  | 67             | 61          | 63          | 66          | 59          | 62          | 67               | 78          | 74          | 69           | 63          | 69          |
| 9                  | 62             | 54          | 51          | 48          | 46          | 53          | 53               | 96          | 73          | 59           | 54          | 52          |
| 10                 | 74             | 68          | 62          | 60          | 61          | 64          | 74               | 111         | 97          | 91           | 79          | 61          |
| 11                 | 59             | 57          | 62          | 54          | 56          | 65          | 65               | 83          | 80          | 75           | 64          | 65          |
| 12                 | 73             | 67          | 69          | 66          | 62          | 72          | 66               | 93          | 87          | 78           | 68          | 65          |
| 13                 | 69             | 65          | 68          | 62          | 64          | 64          | 75               | 85          | 82          | 78           | 71          | 65          |
| <b>Média</b>       | <b>68</b>      | <b>63</b>   | <b>64</b>   | <b>62</b>   | <b>60</b>   | <b>66</b>   | <b>69</b>        | <b>93</b>   | <b>85</b>   | <b>77</b>    | <b>70</b>   | <b>67</b>   |
| <b>Mudança (%)</b> | <b>0,0</b>     | <b>-7,2</b> | <b>1,9</b>  | <b>-3,7</b> | <b>-2,4</b> | <b>10,1</b> | <b>0,0</b>       | <b>34,5</b> | <b>-8,7</b> | <b>-10,0</b> | <b>-8,1</b> | <b>-4,4</b> |

**Pacientes com insuficiência cardíaca**

**Pressão arterial média**

| Pacientes          | Sessão Repouso |            |             |             |             |           | Sessão Exercício |            |             |             |             |           |
|--------------------|----------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------|------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
|                    | Pré-interv.    | Imed. após | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após | Pré-interv.      | Imed. após | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após |
| 1                  | 101            | 112        | 111         | 104         | 104         | 97        | 101              | 93         | 97          | 97          | 98          | 99        |
| 2                  | 97             | 91         | 90          | 89          | 85          | 68        | 78               | 80         | 79          | 75          | 75          | 75        |
| 3                  | 66             | 74         | 69          | 73          | 70          | 69        | 64               | 71         | 70          | 70          | 64          | 66        |
| 4                  | 100            | 104        | 104         | 103         | 109         | 94        | 91               | 88         | 85          | 95          | 92          | 86        |
| 5                  | 99             | 105        | 105         | 105         | 102         | 103       | 103              | 107        | 94          | 100         | 94          | 98        |
| 6                  | 100            | 98         | 98          | 100         | 101         | 100       | 96               | 95         | 95          | 95          | 100         | 84        |
| 7                  | 88             | 88         | 86          | 83          | 85          | 90        | 93               | 100        | 94          | 86          | 89          | 88        |
| 8                  | 110            | 99         | 89          | 93          | 90          | 110       | 121              | 132        | 122         | 120         | 127         | 107       |
| 9                  | 72             | 79         | 81          | 78          | 88          | 74        | 83               | 81         | 81          | 79          | 80          | 81        |
| 10                 | 77             | 81         | 77          | 77          | 78          | 75        | 87               | 93         | 78          | 72          | 80          | 69        |
| 11                 | 85             | 83         | 83          | 84          | 87          | 84        | 79               | 83         | 82          | 82          | 79          | 81        |
| 12                 | 83             | 73         | 77          | 79          | 76          | 73        | 82               | 83         | 79          | 79          | 85          | 71        |
| 13                 | 78             | 76         | 77          | 77          | 78          | 76        | 89               | 90         | 85          | 83          | 84          | 81        |
| <b>Média</b>       | <b>89</b>      | <b>89</b>  | <b>88</b>   | <b>88</b>   | <b>89</b>   | <b>86</b> | <b>90</b>        | <b>92</b>  | <b>88</b>   | <b>87</b>   | <b>88</b>   | <b>83</b> |
| <b>Mudança (%)</b> | <b>0</b>       | <b>1</b>   | <b>-1</b>   | <b>-1</b>   | <b>0</b>    | <b>-4</b> | <b>0</b>         | <b>2</b>   | <b>-2</b>   | <b>-3</b>   | <b>-2</b>   | <b>-7</b> |

### Controles saudáveis

#### Pressão arterial média

| Pacientes          | Sessão Repouso |            |             |             |             |             | Sessão Exercício |            |             |             |             |            |
|--------------------|----------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|
|                    | Pré-interv.    | Imed. após | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após   | Pré-interv.      | Imed. após | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após  |
| 1                  | 97             | 98         | 99          | 101         | 104         | 97          | 95               | 97         | 91          | 88          | 91          | 101        |
| 2                  | 90             | 100        | 95          | 97          | 107         | 101         | 93               | 100        | 86          | 88          | 87          | 95         |
| 3                  | 79             | 81         | 84          | 79          | 84          | 82          | 85               | 93         | 86          | 94          | 93          | 84         |
| 4                  | 106            | 105        | 109         | 110         | 108         | 99          | 97               | 99         | 96          | 96          | 97          | 102        |
| 5                  | 92             | 101        | 93          | 95          | 94          | 96          | 94               | 98         | 99          | 90          | 93          | 100        |
| 6                  | 84             | 84         | 84          | 83          | 84          | 81          | 84               | 87         | 83          | 83          | 82          | 81         |
| 7                  | 99             | 105        | 102         | 119         | 110         | 95          | 94               | 93         | 94          | 94          | 100         | 93         |
| 8                  | 99             | 102        | 105         | 108         | 104         | 97          | 107              | 93         | 91          | 93          | 97          | 97         |
| 9                  | 75             | 74         | 73          | 73          | 75          | 72          | 79               | 80         | 72          | 72          | 74          | 73         |
| 10                 | 93             | 99         | 97          | 98          | 97          | 91          | 96               | 86         | 93          | 90          | 87          | 92         |
| 11                 | 72             | 77         | 89          | 82          | 84          | 73          | 77               | 74         | 71          | 76          | 74          | 79         |
| 12                 | 95             | 99         | 99          | 95          | 104         | 88          | 90               | 90         | 86          | 85          | 94          | 104        |
| 13                 | 83             | 85         | 91          | 92          | 88          | 86          | 81               | 82         | 82          | 81          | 92          | 89         |
| <b>Média</b>       | <b>89</b>      | <b>93</b>  | <b>94</b>   | <b>95</b>   | <b>96</b>   | <b>89</b>   | <b>90</b>        | <b>90</b>  | <b>87</b>   | <b>87</b>   | <b>89</b>   | <b>92</b>  |
| <b>Mudança (%)</b> | <b>0,0</b>     | <b>4,1</b> | <b>0,8</b>  | <b>0,8</b>  | <b>1,2</b>  | <b>-7,1</b> | <b>0,0</b>       | <b>0,0</b> | <b>-3,5</b> | <b>0,0</b>  | <b>2,8</b>  | <b>2,6</b> |

**Pacientes com insuficiência cardíaca**

**Fluxo sanguíneo no antebraço**

| Pacientes          | Sessão Repouso |             |             |             |             |            | Sessão Exercício |             |             |             |             |             |
|--------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                    | Pré-interv.    | Imed. após  | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após  | Pré-interv.      | Imed. após  | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após   |
| 1                  | 4,8            | 4,3         | 4,0         | 4,0         | 4,7         | 4,0        | 4,1              | 4,3         | 4,3         | 3,9         | 3,8         | 3,7         |
| 2                  | 2,6            | 2,6         | 2,7         | 2,6         | 3,1         | 2,6        | 3,2              | 2,9         | 2,7         | 3,2         | 3,1         | 3,0         |
| 3                  | 4,0            | 3,3         | 3,6         | 3,8         | 2,9         | 3,5        | 3,1              | 5,9         | 4,7         | 3,7         | 3,7         | 4,0         |
| 4                  | 3,1            | 3,3         | 3,5         | 3,8         | 2,8         | 4,1        | 3,4              | 4,3         | 3,4         | 3,6         | 3,6         | 3,8         |
| 5                  | 3,3            | 3,9         | 3,4         | 3,7         | 3,2         | 3,3        | 3,2              | 4,3         | 3,5         | 3,2         | 3,6         | 3,2         |
| 6                  | 4,0            | 4,0         | 3,4         | 3,2         | 3,8         | 2,6        | 3,5              | 4,7         | 3,5         | 3,7         | 3,3         | 2,8         |
| 7                  | 2,9            | 2,6         | 2,5         | 2,7         | 2,5         | 4,2        | 3,1              | 4,7         | 3,9         | 3,6         | 3,0         | 3,6         |
| 8                  | 3,5            | 3,3         | 3,1         | 3,8         | 3,1         | 3,1        | 5,2              | 4,5         | 3,2         | 3,5         | 3,8         | 3,3         |
| 9                  | 4,6            | 3,7         | 3,8         | 4,1         | 3,6         | 4,7        | 2,9              | 3,8         | 4,2         | 4,0         | 4,2         | 4,1         |
| 10                 | 3,7            | 4,2         | 4,2         | 4,6         | 3,5         | 4,1        | 4,2              | 4,2         | 4,1         | 4,1         | 3,7         | 4,1         |
| 11                 | 2,6            | 2,7         | 2,9         | 2,9         | 3,6         | 2,7        | 2,9              | 3,1         | 3,5         | 3,2         | 3,0         | 3,3         |
| 12                 | 4,9            | 4,1         | 4,5         | 4,0         | 5,5         | 4,1        | 4,4              | 6,9         | 5,9         | 5,7         | 6,1         | 3,4         |
| 13                 | 2,2            | 3,1         | 2,9         | 2,4         | 2,4         | 3,3        | 2,8              | 3,5         | 3,4         | 3,1         | 3,2         | 2,8         |
| <b>Média</b>       | <b>3,5</b>     | <b>3,5</b>  | <b>3,4</b>  | <b>3,5</b>  | <b>3,4</b>  | <b>3,5</b> | <b>3,5</b>       | <b>4,4</b>  | <b>3,9</b>  | <b>3,7</b>  | <b>3,7</b>  | <b>3,4</b>  |
| <b>Mudança (%)</b> | <b>0,0</b>     | <b>-2,3</b> | <b>-3,7</b> | <b>-1,3</b> | <b>-3,4</b> | <b>0,1</b> | <b>0,0</b>       | <b>24,6</b> | <b>9,5</b>  | <b>5,5</b>  | <b>4,7</b>  | <b>-2,0</b> |



## Controles saudáveis

### Fluxo sanguíneo no antebraço

| Pacientes          | Sessão Repouso |             |             |             |              |             | Sessão Exercício |             |             |             |             |            |
|--------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
|                    | Pré-interv.    | Imed. após  | 10min. após | 30min. após | 60min. após  | 24 h após   | Pré-interv.      | Imed. após  | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após  |
| 1                  | 4,1            | 3,4         | 3,0         | 3,1         | 2,9          | 2,9         | 3,2              | 6,0         | 3,4         | 3,0         | 3,2         | 3,8        |
| 2                  | 3,9            | 3,1         | 3,6         | 2,8         | 4,0          | 2,7         | 3,5              | 5,4         | 4,2         | 4,3         | 4,1         | 3,7        |
| 3                  | 3,3            | 3,1         | 3,0         | 2,9         | 2,8          | 3,5         | 3,1              | 3,7         | 3,2         | 3,8         | 3,1         | 2,6        |
| 4                  | 3,7            | 4,1         | 3,7         | 3,7         | 3,6          | 3,6         | 3,8              | 5,5         | 4,2         | 4,2         | 3,9         | 3,8        |
| 5                  | 4,7            | 4,4         | 5,2         | 4,4         | 3,8          | 3,8         | 3,6              | 5,1         | 4,8         | 4,8         | 4,3         | 4,4        |
| 6                  | 3,5            | 4,1         | 4,2         | 4,0         | 3,5          | 3,5         | 4,0              | 5,3         | 5,2         | 4,8         | 4,1         | 4,4        |
| 7                  | 2,9            | 3,4         | 3,6         | 3,7         | 3,3          | 4,0         | 3,5              | 4,3         | 3,9         | 3,9         | 3,2         | 2,9        |
| 8                  | 2,8            | 2,9         | 3,0         | 2,8         | 2,2          | 2,8         | 2,2              | 3,6         | 3,0         | 2,4         | 2,6         | 2,9        |
| 9                  | 3,6            | 2,8         | 3,0         | 2,6         | 2,4          | 3,1         | 3,3              | 3,9         | 3,2         | 3,7         | 3,0         | 2,8        |
| 10                 | 4,3            | 3,4         | 3,6         | 3,7         | 3,2          | 5,5         | 3,5              | 4,4         | 4,2         | 3,5         | 3,2         | 3,5        |
| 11                 | 3,2            | 3,6         | 3,6         | 3,4         | 3,3          | 4,0         | 3,4              | 6,2         | 6,0         | 5,4         | 3,5         | 3,7        |
| 12                 | 4,1            | 4,5         | 4,8         | 4,4         | 4,8          | 4,4         | 3,4              | 6,4         | 4,9         | 5,5         | 5,0         | 4,6        |
| 13                 | 3,3            | 3,6         | 3,1         | 2,7         | 2,7          | 2,8         | 3,4              | 5,0         | 4,8         | 4,5         | 3,5         | 2,7        |
| <b>Média</b>       | <b>3,6</b>     | <b>3,5</b>  | <b>3,6</b>  | <b>3,4</b>  | <b>3,3</b>   | <b>3,6</b>  | <b>3,4</b>       | <b>5,0</b>  | <b>4,2</b>  | <b>4,1</b>  | <b>3,6</b>  | <b>3,5</b> |
| <b>Mudança (%)</b> | <b>0,0</b>     | <b>-2,5</b> | <b>-0,9</b> | <b>-7,1</b> | <b>-10,6</b> | <b>-2,1</b> | <b>0,0</b>       | <b>47,9</b> | <b>25,5</b> | <b>22,2</b> | <b>6,6</b>  | <b>4,2</b> |

**Pacientes com insuficiência cardíaca**

**Resistência vascular no antebraço**

| Pacientes          | Sessão Repouso |             |             |             |             |             | Sessão Exercício |              |             |             |             |             |
|--------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                    | Pré-interv.    | Imed. após  | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após   | Pré-interv.      | Imed. após   | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após   |
| 1                  | 20,9           | 26,0        | 28,1        | 26,0        | 22,4        | 24,4        | 24,5             | 21,5         | 22,7        | 25,0        | 26,0        | 26,8        |
| 2                  | 37,9           | 34,9        | 33,2        | 34,1        | 27,9        | 26,2        | 24,6             | 27,6         | 29,8        | 23,7        | 24,5        | 25,3        |
| 3                  | 16,5           | 22,3        | 19,1        | 19,5        | 24,0        | 20,0        | 20,7             | 12,0         | 14,8        | 19,0        | 17,3        | 16,7        |
| 4                  | 32,8           | 31,4        | 30,2        | 27,2        | 39,6        | 23,1        | 27,3             | 20,6         | 25,0        | 26,3        | 25,8        | 22,9        |
| 5                  | 30,0           | 27,3        | 31,0        | 28,8        | 32,4        | 31,7        | 32,1             | 24,8         | 26,7        | 31,1        | 26,2        | 30,7        |
| 6                  | 25,2           | 24,5        | 28,9        | 31,9        | 26,4        | 38,6        | 27,8             | 20,4         | 27,2        | 26,1        | 30,3        | 29,9        |
| 7                  | 30,2           | 34,6        | 35,0        | 30,7        | 34,1        | 21,4        | 29,8             | 21,3         | 24,2        | 24,0        | 29,6        | 24,5        |
| 8                  | 31,4           | 30,1        | 28,8        | 24,6        | 29,6        | 35,6        | 23,5             | 29,3         | 38,6        | 34,4        | 33,4        | 32,8        |
| 9                  | 15,7           | 21,6        | 21,5        | 18,9        | 24,7        | 15,8        | 28,6             | 21,4         | 19,6        | 20,0        | 19,4        | 19,8        |
| 10                 | 21,0           | 19,4        | 18,6        | 16,9        | 22,2        | 18,2        | 21,0             | 22,3         | 19,1        | 17,9        | 21,8        | 16,9        |
| 11                 | 32,7           | 30,9        | 28,7        | 28,8        | 24,5        | 31,8        | 27,3             | 26,5         | 23,3        | 25,3        | 26,2        | 24,5        |
| 12                 | 17,1           | 18,1        | 17,0        | 19,8        | 13,8        | 17,8        | 18,6             | 12,0         | 13,4        | 13,8        | 14,0        | 21,0        |
| 13                 | 35,6           | 24,5        | 26,4        | 31,9        | 32,6        | 23,0        | 32,2             | 25,7         | 25,0        | 26,6        | 26,1        | 29,3        |
| <b>Média</b>       | <b>26,7</b>    | <b>26,6</b> | <b>26,7</b> | <b>26,1</b> | <b>27,2</b> | <b>25,2</b> | <b>26,0</b>      | <b>22,0</b>  | <b>23,8</b> | <b>24,1</b> | <b>24,7</b> | <b>24,7</b> |
| <b>Mudança (%)</b> | <b>0,0</b>     | <b>-0,5</b> | <b>-0,1</b> | <b>-2,3</b> | <b>2,0</b>  | <b>-5,6</b> | <b>0,0</b>       | <b>-15,6</b> | <b>-8,5</b> | <b>-7,4</b> | <b>-5,2</b> | <b>-5,0</b> |

## Controles saudáveis

### Resistência vascular no antebraço

| Pacientes          | Sessão Repouso |             |             |             |             |             | Sessão Exercício |              |              |              |             |             |
|--------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
|                    | Pré-interv.    | Imed. após  | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após   | Pré-interv.      | Imed. após   | 10min. após  | 30min. após  | 60min. após | 24 h após   |
| 1                  | 23,5           | 29,2        | 33,6        | 32,5        | 35,8        | 34,0        | 29,7             | 16,2         | 26,8         | 29,8         | 28,4        | 26,9        |
| 2                  | 22,9           | 32,8        | 26,3        | 34,5        | 26,7        | 37,3        | 27,0             | 18,7         | 20,5         | 20,6         | 21,6        | 25,7        |
| 3                  | 24,0           | 26,6        | 28,6        | 26,9        | 30,7        | 23,3        | 27,3             | 25,0         | 26,5         | 24,9         | 30,4        | 32,4        |
| 4                  | 28,7           | 26,0        | 29,8        | 29,8        | 30,5        | 27,6        | 25,9             | 18,2         | 22,9         | 23,2         | 25,2        | 26,8        |
| 5                  | 19,5           | 23,2        | 18,0        | 21,9        | 24,7        | 25,6        | 26,0             | 19,2         | 20,7         | 19,0         | 21,6        | 23,0        |
| 6                  | 24,0           | 20,6        | 20,3        | 20,9        | 24,4        | 23,4        | 20,9             | 16,6         | 15,9         | 17,2         | 20,0        | 18,5        |
| 7                  | 34,1           | 31,3        | 28,8        | 32,5        | 33,9        | 23,8        | 26,8             | 21,4         | 24,1         | 24,4         | 31,6        | 32,7        |
| 8                  | 36,0           | 35,2        | 35,7        | 38,5        | 47,3        | 35,3        | 49,7             | 26,3         | 31,0         | 39,5         | 37,2        | 34,0        |
| 9                  | 20,8           | 26,5        | 24,7        | 28,6        | 31,2        | 23,6        | 24,3             | 20,4         | 22,9         | 19,7         | 24,8        | 26,5        |
| 10                 | 21,5           | 29,1        | 27,4        | 26,7        | 30,4        | 16,5        | 27,9             | 19,6         | 22,3         | 25,7         | 27,7        | 26,0        |
| 11                 | 22,6           | 21,4        | 24,7        | 24,0        | 25,5        | 18,0        | 22,5             | 12,0         | 12,0         | 14,1         | 21,0        | 21,6        |
| 12                 | 23,4           | 21,9        | 20,8        | 21,5        | 21,9        | 20,0        | 26,4             | 14,1         | 17,6         | 15,5         | 18,8        | 22,8        |
| 13                 | 25,2           | 23,7        | 29,8        | 34,7        | 32,6        | 31,2        | 24,3             | 16,4         | 17,2         | 18,2         | 26,1        | 33,6        |
| <b>Média</b>       | <b>25,1</b>    | <b>26,7</b> | <b>26,8</b> | <b>28,7</b> | <b>30,4</b> | <b>26,1</b> | <b>27,6</b>      | <b>18,8</b>  | <b>21,6</b>  | <b>22,5</b>  | <b>25,7</b> | <b>27,0</b> |
| <b>Mudança (%)</b> | <b>0,0</b>     | <b>6,5</b>  | <b>6,9</b>  | <b>14,4</b> | <b>21,3</b> | <b>4,1</b>  | <b>0,0</b>       | <b>-32,0</b> | <b>-21,8</b> | <b>-18,6</b> | <b>-6,8</b> | <b>-2,3</b> |

**Pacientes com insuficiência cardíaca**

**Vasodilatação mediada pelo fluxo**

| Pacientes          | Sessão Repouso |             |             |             |             | Sessão Exercício |             |             |             |             |
|--------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                    | Pré-interv.    | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após   | Pré-interv.      | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após   |
| 1                  | 12             | 15          | 12,6        | 17,4        | 15          | 15               | 23,4        | 16,8        | 18          | 15,6        |
| 2                  | 10,2           | 8,4         | 9,6         | 9           | 8,4         | 10,8             | 13,2        | 13,8        | 8,4         | 10,2        |
| 3                  | 14,4           | 20,4        | 15,6        | 15,6        | 13,8        | 12               | 12          | 13,2        | 12,6        | 18,6        |
| 4                  | 13,2           | 10,2        | 15          | 12          | 16,2        | 10,2             | 20,4        | 15          | 12          | 15          |
| 5                  | 9,6            | 14,4        | 7,8         | 15          | 15          | 13,8             | 14,4        | 13,8        | 11,4        | 12          |
| 6                  | 10,2           | 10,8        | 9,6         | 10,8        | 13,8        | 10,8             | 12          | 16,2        | 12,6        | 9,6         |
| 7                  | 16,8           | 18,6        | 16,8        | 17,4        | 21          | 17,4             | 16,8        | 17,4        | 19,8        | 20,4        |
| 8                  | 6,6            | 12          | 11,4        | 8,4         | 9,6         | 7,2              | 13,2        | 15          | 10,8        | 10,2        |
| 9                  | 14,4           | 17,4        | 15,6        | 16,8        | 14,4        | 16,2             | 17,4        | 18          | 16,2        | 15          |
| 10                 | 13,8           | 12,6        | 12,6        | 12          | 12,6        | 10,8             | 11,4        | 12          | 12          | 13,2        |
| 11                 | 16,8           | 18          | 20,4        | 15          | 15,6        | 19,2             | 19,8        | 18          | 22,2        | 18,6        |
| 12                 | 24             | 24          | 20,4        | 24          | 20,4        | 21,6             | 21,6        | 18          | 22,8        | 16,8        |
| 13                 | 9              | 7,8         | 7,8         | 7,8         | 7,8         | 10,2             | 12          | 12          | 12          | 9           |
| <b>Média</b>       | <b>13,2</b>    | <b>14,6</b> | <b>13,5</b> | <b>13,9</b> | <b>14,1</b> | <b>13,5</b>      | <b>16,0</b> | <b>15,3</b> | <b>14,7</b> | <b>14,2</b> |
| <b>Mudança (%)</b> | <b>0,0</b>     | <b>10,9</b> | <b>2,5</b>  | <b>6,0</b>  | <b>7,4</b>  | <b>0,0</b>       | <b>18,5</b> | <b>13,7</b> | <b>8,9</b>  | <b>5,1</b>  |

**Controles saudáveis****Vasodilatação mediada pelo fluxo**

| Pacientes          | Sessão Repouso |             |             |             |             | Sessão Exercício |             |             |             |             |
|--------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                    | Pré-interv.    | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após   | Pré-interv.      | 10min. após | 30min. após | 60min. após | 24 h após   |
| 1                  | 12,6           | 10,2        | 8,4         | 6,0         | 9,6         | 14,4             | 13,8        | 19,2        | 15,6        | 20,4        |
| 2                  | 12,6           | 18,6        | 19,2        | 21,0        | 9,0         | 13,8             | 24,0        | 18,0        | 16,2        | 15,6        |
| 3                  | 18,0           | 22,2        | 18,0        | 19,8        | 18,6        | 20,4             | 19,8        | 18,6        | 15,6        | 16,2        |
| 4                  | 12,6           | 11,4        | 13,2        | 10,8        | 10,2        | 9,6              | 18,6        | 15,6        | 12,0        | 12,0        |
| 5                  | 14,4           | 22,2        | 15,6        | 18,0        | 12,6        | 14,4             | 24,0        | 22,8        | 19,8        | 16,8        |
| 6                  | 18,0           | 19,2        | 19,2        | 18,0        | 16,8        | 20,4             | 19,2        | 19,2        | 19,2        | 12,6        |
| 7                  | 9,6            | 12,0        | 9,6         | 12,0        | 12,6        | 13,2             | 14,4        | 13,8        | 13,8        | 11,4        |
| 8                  | 16,8           | 14,4        | 14,4        | 13,2        | 10,2        | 13,2             | 11,4        | 10,8        | 12,6        | 12,6        |
| 9                  | 16,2           | 16,8        | 15,6        | 13,8        | 18,0        | 12,0             | 18,6        | 18,0        | 16,8        | 19,2        |
| 10                 | 12,0           | 13,8        | 16,2        | 14,4        | 13,8        | 12,6             | 10,8        | 12,6        | 13,8        | 13,2        |
| 11                 | 16,2           | 15,0        | 12,0        | 12,0        | 15,6        | 18,6             | 16,2        | 16,2        | 14,4        | 16,2        |
| 12                 | 12,0           | 15,0        | 14,4        | 14,4        | 12,0        | 13,2             | 15,0        | 18,0        | 14,4        | 11,4        |
| 13                 | 10,8           | 8,4         | 12,0        | 12,0        | 9,0         | 11,4             | 10,2        | 15,0        | 15,0        | 10,8        |
| <b>Média</b>       | <b>14,0</b>    | <b>15,3</b> | <b>14,4</b> | <b>14,3</b> | <b>12,9</b> | <b>14,4</b>      | <b>16,6</b> | <b>16,8</b> | <b>15,3</b> | <b>14,5</b> |
| <b>Mudança (%)</b> | <b>0,0</b>     | <b>9,6</b>  | <b>3,3</b>  | <b>2,0</b>  | <b>-7,6</b> | <b>0,0</b>       | <b>15,4</b> | <b>16,3</b> | <b>6,4</b>  | <b>0,6</b>  |



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)