

Danielle Aparecida Gomes Pereira

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS
EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DURANTE O
REPOUSO E O ESFORÇO**

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Danielle Aparecida Gomes Pereira

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS
EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DURANTE O
REPOUSO E O ESFORÇO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito à obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Desempenho Funcional Humano

Orientadora: Prof^a Dr^a Raquel Rodrigues Britto

Co-Orientadora: Prof^a Dr^a Leani Souza
Máximo Pereira

Belo Horizonte

Universidade Federal de Minas Gerais

2009

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

Leonardo da Vinci

AGRADECIMENTOS

Feliz é aquele que tem muito a agradecer porque sabe que possui vários amigos ao seu lado.

Agradeço a:

- Raquel Britto, minha querida orientadora, por sempre confiar em mim e me respeitar ao extremo como profissional. Aprendi muito com você. Obrigada pelas oportunidades, pelo apoio constante e pela convivência tão especial.

- Leani Pereira, minha co-orientadora, sempre calma, sorridente e paciente. Obrigada pelo incentivo e confiança.

- Verônica Parreira, sempre contribuindo em minhas bancas examinadoras, por ter sido tão próxima e sempre ter me dado auxílio. Você é especial.

- Professora Consolação Moreira, por me receber de braços abertos no ambulatório de insuficiência cardíaca.

- Inácio Cunha-Filho, por me ensinar os primeiros passos na estatística e sempre me despertar o interesse científico.

- Tércio Bragança, meu amado esposo, pela dedicação, companheirismo, amor e paciência. Obrigada pelos momentos mais agradáveis nas horas difíceis. Parte deste trabalho é produção sua também.

- Minha querida mãe, Ana Maria Gomes, por participar deste processo desde cedo, me apresentando a fisioterapia e me incentivando sempre na busca do conhecimento. Você sempre esteve disponível para me ajudar em qualquer situação, sofreu com minhas dificuldades e vibrou com meus sucessos.

- Meu querido pai, Benvindo Pereira Netto, pela ajuda constante e disponibilidade.

Com você por perto o trabalho com certeza foi menos árduo.

- Danielle Soares, minha eterna dupla, por ter sido companheira em todas as situações que vivemos no doutorado.
- Giane Samora, companheira de coletas, pela grande ajuda e pelas conversas científicas tão produtivas.
- Maria Clara Alencar, por ter sido parte tão importante deste projeto.
- Ana Paula de Lima, eterna amiga e sócia, por sempre torcer por mim e me ajudar nas situações difíceis.
- Louise Araújo amiga e companheira desde a prova de seleção, por toda convivência e auxílio.
- Luciana Carceroni, querida amiga, por sempre torcer por mim.
- Susan Lage, pela grande ajuda nas coletas e também fora delas.
- Lygia Paccini, pelas conversas divertidas e pelo companheirismo.
- Camila Zampa e Fernanda Lima, pela boa vontade e ajuda.
- Fernanda Coelho, pela disponibilidade e grande auxílio em todo o projeto.
- Dayane Montemezzo, pela amizade nas horas difíceis.
- Luciana Campanha, por toda disponibilidade em me ajudar no Uni. Obrigada por ter sido tão amiga.
- Marilane Soares, por sempre ser tão disponível no que precisei dentro do colegiado.
- Livia Lazzarotto, pelo incentivo e apoio.
- Todos do grupo Viver Bem, pela torcida e por compreenderem minhas ausências.
- Meus alunos orientandos de pesquisa, extensão e tcc, por sempre compreenderem meu foco no doutorado.
- Todos os colegas e amigos que, de perto ou de longe, torceram por esta conquista.
- Deus, que já na aprovação da prova me deu um empurrãozinho divino.

SUMÁRIO

Prefácio	8
Resumo.....	10
Abstract	12
Capítulo 1 – Introdução	14
Capítulo 2 – Revisão de Literatura	17
Capítulo 3 – Objetivos e Hipótese	28
Capítulo 4 - Materiais e Métodos	30
4.1 – Tipo de estudo e aspectos éticos	30
4.2 – Amostra	30
4.2.1 Critérios de inclusão	30
4.2.2 Critérios de exclusão	31
4.3 – Instrumentos de Medida	32
4.4 – Variáveis estudadas	34
4.5 – Procedimentos e coleta de dados	35
4.5.1 Teste de esforço máximo	35
4.5.2 Medidas de IL-6 e s-TNFr1	37

4.6 – Procedimentos estatísticos	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
Capítulo 5 – ARTIGO 1	46
Capítulo 6 – ARTIGO 2	65
Capítulo 7 – ARTIGO 3	80
Capítulo 8 - Considerações Finais	100
ANEXOS	102
APÊNDICES	108
Mini-curriculo	121

PREFÁCIO

A presente tese de Doutorado foi elaborada de acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG. Sua estrutura compreende oito capítulos. O primeiro capítulo contém a introdução que abrange a problematização do tema e justificativa do estudo. O segundo capítulo descreve a revisão da literatura. No terceiro encontram-se os objetivos e a hipótese da tese. No quarto capítulo, a metodologia utilizada está descrita detalhadamente seguida das referências bibliográficas da tese de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT. Os capítulos quinto, sexto e sétimo contêm os três artigos científicos, produtos finais desta tese, que foram assim ordenados de acordo com os objetivos descritos no terceiro capítulo. O primeiro artigo intitulado **“Avaliação da resposta inflamatória a duas diferentes intensidades de exercício em indivíduos com insuficiência cardíaca”** foi redigido e formatado de acordo com as normas da revista *European Journal of Heart Failure* para a qual o artigo será enviado para publicação após a defesa da tese. O segundo e o terceiro artigos foram formatados de acordo com as normas da revista *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. O segundo artigo intitulado **“Teste de esforço cardiopulmonar com protocolo de rampa em adultos com insuficiência cardíaca”** será posteriormente submetido para publicação. O terceiro artigo intitulado **“Reprodutibilidade da determinação do limiar anaeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada”** foi submetido para publicação e já se encontra em processo final de revisão. No oitavo capítulo são apresentadas as considerações finais relacionadas aos resultados encontrados. Em seguida estão

incluídos anexos e apêndices. No final desta tese encontra-se o mini-curriculum da doutoranda com as atividades acadêmicas desenvolvidas e a produção científica deste período.

RESUMO

Na insuficiência cardíaca (IC) há aumento crônico dos valores de interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Como o aumento de IL-6 em associação com TNF- α pode favorecer a efeitos deletérios cardíacos e músculo-esqueléticos seria importante avaliar qual é, agudamente, a magnitude do aumento dos índices dessas citocinas em diferentes intensidades de exercício comumente utilizadas na reabilitação cardíaca de indivíduos com IC. O objetivo geral desta tese de doutorado foi comparar as respostas imediatas dos índices plasmáticos de IL-6 e receptor 1 solúvel de TNF- α (s-TNFr1) a duas intensidades de exercício, leve e moderada, em sujeitos com IC. Os objetivos específicos foram avaliar reprodutibilidade da medida de índices plasmáticos de IL-6 e s-TNFr1 de repouso, descrever resultados encontrados a partir da aplicação do teste de esforço com protocolo de rampa adaptado para indivíduos com IC e avaliar a reprodutibilidade intraexaminador e interexaminadores na determinação do limiar anaeróbico (LA) em indivíduos com IC. Para alcançar esses objetivos, foram realizados três estudos. No primeiro estudo foram realizados um teste de esforço máximo e duas sessões de exercício submáximo, com coletas sanguíneas, em indivíduos com IC classes II e III. Trinta e dois indivíduos com idade de $45,53 \pm 9,41$ anos e fração de ejeção de $31,34 \pm 10,18\%$ realizaram os testes. Como resultado principal foi observado que uma única sessão de exercício físico realizado em intensidade moderada promoveu aumento dos índices plasmáticos de s-TNFr1 ao término de 30 minutos e de IL-6 no período de recuperação, após 1 hora de atividade. Comparativamente, a intensidade leve não foi capaz de promover modificação sistêmica destas citocinas. No segundo estudo, 41 indivíduos com IC classes II e III, com média de idade de $46,37 \pm 8,98$

anos e fração de ejeção de ventrículo esquerdo de $31,51 \pm 9,45\%$, fizeram o teste de esforço cardiopulmonar com análise de gases expirados com protocolo de rampa em esteira desenvolvido a partir de um estudo anterior que avaliou saudáveis. Foi demonstrado que a maioria dos indivíduos finalizou o teste de esforço com o protocolo de rampa adaptado dentro da duração considerada adequada pela literatura. No terceiro estudo, foram avaliados pelo teste de esforço máximo com análise de gases expirados 16 indivíduos com média de idade de $45,9 \pm 9,7$ anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $20,5 \pm 8,1\%$ e consumo de oxigênio no pico do esforço de $20,6 \pm 7,8 \text{ mL/kg}\cdot\text{min}^{-1}$. Para análise do LA utilizaram-se os métodos visual-gráfico e *V-slope*. Três examinadores detectaram o LA duas vezes em cada método, em dias distintos. A detecção do LA por meio dos métodos visual-gráfico e *V-slope* apresentou reprodutibilidade intraexaminador e interexaminadores alta e moderada, respectivamente, sugerindo que ambos podem ser utilizados de forma reprodutível. Assim, os resultados do primeiro estudo possibilitaram compreender a resposta inflamatória de indivíduos com IC em diferentes intensidades de exercício e permitiram observar que o exercício físico em intensidade moderada demonstrou-se superior em promover adaptações imunológicas imediatas nesta população. Os resultados dos outros dois estudos demonstraram que os instrumentos de teste de esforço foram adequados e parâmetros importantes para a avaliação dos indivíduos com IC foram confiáveis, permitindo a realização das coletas de dados deste doutorado de forma a alcançar seu objetivo principal.

Palavras-chave: inflamação, interleucinas, exercício, insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

In heart failure (HF) there is a chronic increase in the indices of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Considering that the increase on IL-6 in association to the TNF- α can favors the deleterious cardiac and musculoskeletal effects, it would be important to evaluate which is, acutely, the size of the increase in the levels of the two cytokines in different intensities of exercises commonly used on cardiac rehabilitation of subjects with HF. The purpose of the present doctorate thesis was to compare the immediate responses in the plasma levels of IL-6 and soluble TNF- α receptor 1 (s-TNFr1) to two submaximal intensities of exercises, mild and moderate, determinated from a maximal effort test in subjects with HF. The specifics purposes was assess the reproducibility of the measured of IL-6 and s-TNFr1 at rest, describe the results found after application of exercise test with ramp protocol adaptated for subjects with HF and to evaluate intra and inter examiners reliability on detection of anaerobic threshold (AT) in subjects with HF. For to reach these purposes, three studies were maked. On the first study, there were executed a maximal effort test and two sessions of submaximal exercise in mild and moderate intensities with blood collection in subjects in classes II and III. Thirty-two subjects aging 45.53 ± 9.41 years old with ejection fraction of $31.34 \pm 10.18\%$ did the tests. As main result was observed that a single session of physical exercise performed in a moderate intensity, for 30 minutes, promoted an increase in the plasma levels of s-TNFr1 at the end of 30 minutes and of IL- in the recovery period, after 1 hour of activity, in subjects with HF class II and III from the NYHA. Comparatively, the mild intensity was unable to generate systemic modifications of these inflammatory markers. On the second study, 41 subjects with mean age 46.37 ± 8.98 years and ejection fraction of $31.51 \pm 9.45\%$ made the exercise test with expired gas analysis in

treadmill with ramp protocol developed based upon anterior study that evaluated healthy subjects. This study demonstrated that most of all subjects with IC concluded the test with ramp protocol adaptated with the time considered adequate for the literature. On third study, 16 individuals were evaluated and presented mean age of 45.9 ± 9.7 years, left ventricle ejection fraction of $20.5 \pm 8.1\%$ and oxygen consumption at peak effort of $20.6 \pm 7.8 \text{ mL/kg} \cdot \text{min}^{-1}$. For AT assessment, visual-graphic and v-slope methods were used. Three examiners detected AT twice on every method in different days. The AT detection through visual-graphic and v-slope methods presented high intra examiner and moderate inter examiners reliability. The results suggest that both methods can be used in reliable way. Thus, the results of first study allowed understanding of the inflammatory response of subjects with heart failure in response to different intensities of exercise and permitted to observe that moderate intensity was superior to promote immediate immunological adaptations in this population. The results of two others studies demonstrated that the instruments of effort test were adequate and important parameters for evaluation of subjects with HF were reliable.

Key Words: inflammation, interleukins, exercise, heart failure.

Capítulo 1 – INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma condição de saúde limitante, de prognóstico reservado, responsável pelo acometimento de aproximadamente dois milhões de indivíduos no Brasil ¹. É caracterizada por redução do débito cardíaco e conseqüente ativação neurohumoral como mecanismo reativo ao déficit de perfusão dos tecidos ^{2,3}.

Adicionalmente à ativação neurohumoral, evidências recentes confirmam a existência de uma ativação inflamatória crônica na IC com aumento de mediadores inflamatórios e liberação de citocinas tanto em nível sistêmico quanto tecidual ². Sugere-se que a ativação inflamatória na IC contribui para a progressão da doença ⁴ por favorecer efeito inotrópico cardíaco negativo, atrofia muscular esquelética e piora da capacidade funcional ^{2,5,6}. Em pacientes com IC há aumento crônico dos valores de TNF- α e IL-6 independente da etiologia, tanto no plasma quanto no músculo cardíaco ^{1,3,5-9}. Assim, vem sendo considerado significativo discutir em conjunto a ação da interleucina-6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na IC ^{2,4,10}.

Sabe-se que existe grande incidência de complicações e mortalidade em pacientes com IC e que IL-6 e TNF- α podem ser determinantes nessa relação de risco ^{2,7,11,12}. Assim, fatores que influenciam a produção dessas citocinas na IC devem ser estudados.

Sedentarismo e prática de exercício físico são fatores que têm influência nas concentrações de IL-6 e TNF- α ¹³⁻¹⁶. O sedentarismo favorece o aumento de seus

índices plasmáticos ^{13,14}. Já a prática regular dos exercícios físicos reduz cronicamente os índices basais de IL-6 e TNF- α levando a menores efeitos deletérios tanto cardíaco quanto muscular ^{13,16}. Sabe-se ainda que uma única sessão de exercício físico eleva consideravelmente os índices de IL-6 no plasma por favorecer a maior expressão gênica da IL-6 muscular sinalizada pelo aumento de cálcio intracelular durante a contração ^{13,17-19}. Os índices plasmáticos de TNF- α podem apresentar aumento em exercícios extenuantes ^{17,18,20}. Entretanto, as informações relativas ao seu comportamento em resposta a uma única sessão de exercício físico precisam ser mais elucidadas.

O aumento de IL-6 derivada do músculo (independentemente da produção de TNF- α) em uma única sessão de exercício físico tem efeitos biológicos importantes na regulação da homeostase da glicose e do metabolismo de gordura, além de ter ação antiinflamatória atenuante sobre TNF- α ^{14,17,19}.

Em relação ao efeito imediato do exercício, postula-se que o aumento do tempo de duração seria o fator mais importante para determinar a magnitude do aumento da IL-6, seguida do tipo de exercício utilizado (grandes grupos musculares) ¹³. Quando se busca na literatura avaliação da resposta imediata da IL-6 em IC a diferentes intensidades de exercício aeróbico, determinadas a partir de variáveis cardiovasculares (consumo de oxigênio, frequência cardíaca), não foi encontrado suporte para a afirmação de que a intensidade não influenciaria o aumento de IL-6 em resposta a uma única sessão de exercício físico. Já foi documentado em indivíduos com IC que uma única sessão de exercício máximo extenuante pode

aumentar índices plasmáticos tanto de IL-6 quanto de TNF- α ¹⁸. Em outras intensidades este efeito não está documentado.

Na reabilitação cardíaca de indivíduos com IC, treinamentos com intensidades leve (abaixo de 60% do consumo de oxigênio de pico - $VO_{2\text{ pico}}$) e moderada (entre 60 e 80% do consumo de oxigênio de pico - $VO_{2\text{ pico}}$) de exercício são utilizados com melhoras clinicamente relevantes em longo prazo na capacidade funcional, no controle autonômico, na qualidade de vida e na redução de sintomas sem impacto negativo na função ventricular ²¹⁻²⁷. Considerando que o aumento de IL-6 em associação com aumento de TNF- α pode favorecer efeitos deletérios cardíacos e músculo-esqueléticos, seria importante avaliar qual é, agudamente, a magnitude do aumento dos índices das duas citocinas em diferentes intensidades de exercício comumente utilizadas na reabilitação cardíaca de indivíduos com IC.

Esta tese de doutorado, relacionada ao desempenho funcional humano, busca compreender melhor, dentro do nível estrutura e função do corpo, a repercussão aguda do exercício físico no processo de função e disfunção relacionada à IC.

Capítulo 2 – REVISÃO DA LITERATURA

2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A IC é a via final da maior parte das doenças que agridem o coração, sendo atualmente considerada um problema epidêmico ²⁸. Acomete aproximadamente dois milhões de indivíduos no Brasil ¹ e representa a causa mais freqüente de internação por doença cardiovascular no país ²⁸. Em 2007, 2,6% das hospitalizações e 6% dos óbitos registrados pelo Sistema Único de Saúde no Brasil foram relacionados à IC ²⁸.

A IC é uma síndrome de caráter sistêmico definida como disfunção cardíaca que ocasiona suprimento sanguíneo inadequado para atender as necessidades metabólicas tissulares ^{1,9,28}. As alterações hemodinâmicas associadas à doença se caracterizam por resposta inadequada do débito cardíaco e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica. Inicialmente, a redução do débito cardíaco se manifesta durante o exercício físico, e com a progressão da IC pode ser observada no repouso ²⁸. Seus principais sintomas são dispnéia e fadiga ao esforço ^{29,30}.

A classificação da IC é baseada em dois princípios ²⁸. O primeiro relaciona-se à progressão da doença e caracteriza-se por 4 estágios ²⁸. O estágio A inclui indivíduos sob risco de desenvolver IC, mas ainda sem alteração estrutural e sem sintomas atribuíveis à doença. O estágio B refere-se àqueles que adquiriram lesão estrutural cardíaca, mas ainda sem sintomas. O estágio C engloba os indivíduos com lesão estrutural cardíaca e sintomas da IC. O estágio D inclui os que apresentam sintomas refratários ao tratamento. Esta categorização permite definir o

tipo de abordagem a ser realizada, seja ela preventiva (estágios A e B), terapêutica (estágio C) ou paliativa (estágio D) ²⁸. O segundo princípio considera a classificação da IC baseada em sintomas, propondo 4 classes funcionais de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA), assim descritas: classe I - sem sintomas com limitação semelhante a indivíduos sem a doença, classe II - sintomas a atividades cotidianas, classe III - sintomas a esforços menores que os habituais e classe IV - sintomas no repouso ^{2,28}.

A fisiopatologia da IC é caracterizada por mecanismos compensatórios à redução do débito cardíaco e ao déficit de perfusão dos tecidos ^{2,3}. Existe uma ativação neurohumoral que é mediada por aumento da ativação nervosa simpática e do sistema renina-angiotensina que leva a maior estímulo inotrópico, frequência cardíaca de repouso elevada, retenção hídrica e vasoconstrição periférica ^{2,3}. Este mecanismo, apesar de ser uma tentativa de compensar a redução do débito cardíaco, é falho em restabelecer a função contrátil adequada. Ele perpetua a disfunção ventricular e deteriora ainda mais a função cardíaca, considerando que sua ação inclui efeitos deletérios para o miocárdio como aumento de pré e pós-carga, retro-alimentando o ciclo vicioso da ativação neurohumoral ^{2,3}. Adicionalmente à ativação neurohumoral, evidências recentes confirmam a existência de uma ativação inflamatória crônica na IC com aumento de mediadores inflamatórios e liberação de citocinas que também contribuem para as alterações decorrentes da doença ².

2.2 PROCESSO INFLAMATÓRIO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Em pacientes com IC há aumento crônico dos valores de TNF- α e IL-6 independente da etiologia, tanto no plasma quanto no músculo cardíaco ^{1,3,5-9}. Kubota e col (2000) avaliaram adultos em estágios inicial e final da IC e detectaram elevação, tanto no plasma quanto no miocárdio, dos índices de TNF- α e IL-6 comparado com saudáveis ³¹. Em repouso, índices plasmáticos de TNF- α e IL-6 em adultos saudáveis sedentários estão próximos de 1,0 picograma por mililitro (pg/mL) ^{13,31-34}. Na literatura pesquisada foram encontrados valores de repouso de TNF- α variando de 0,8 a 1,0 pg/ml e de IL-6 variando de menor que 1,0 a 2,2 pg/mL em saudáveis ^{13,31-34}. Em adultos com IC, os índices de TNF- α encontrados variaram de 3,8 a 7,7 pg/mL e de IL-6 de 5,6 a 45,0 pg/mL, demonstrando diferenças evidentes destas citocinas entre pessoas saudáveis e indivíduos com a doença ³¹⁻³⁴.

No coração, algumas citocinas são ativadas em resposta ao estresse cardíaco. Macrófagos localizados no coração e todas as células nucleadas do miocárdio são capazes de sintetizar TNF- α em resposta a vários tipos de estresse que podem ocorrer no desenvolvimento da IC como isquemia, infarto, sobrecarga de volume ou sobrecarga de pressão ^{10,31}. Kubota e col (2000) analisaram os índices de TNF- α no plasma e no miocárdio por meio de biópsia, encontrando correlação entre os índices plasmáticos desta citocina e sua expressão miocárdica ($r = 0,69$) ³¹. Os autores concluíram que existe uma relação direta entre níveis plasmático e cardíaco de TNF- α e uma das fontes de elevação sanguínea desta citocina é o próprio miocárdio ³¹. As principais mudanças cardíacas decorrentes da ação deletéria do TNF- α são hipertrofia, apoptose celular, alterações na matriz extracelular com piora da função

ventricular, disfunção endotelial e aumento da expressão de células de adesão ^{3,14}. Valores aumentados de TNF- α e de seus receptores solúveis estão associados a maior índice de mortalidade em pacientes com IC ¹⁰.

Nos miócitos cardíacos, o aumento do TNF- α é um dos fatores que estimula a indução de IL-6 ³². MacGowan e col (1997) detectaram correlação entre índices plasmáticos de IL-6 e TNF- α ($r = 0,61$) em pacientes com IC classe IV da NYHA, indicando a participação em conjunto destas duas citocinas na doença ³². A angiotensina II, via final da ativação do sistema renina-angiotensina na IC ², também facilita a indução de IL-6 em miócitos cardíacos, fibroblastos e células endoteliais e musculares lisas dos vasos ⁴. Outros locais são também fonte de expressão de IL-6 como macrófagos, ceratinócitos, osteoblastos, células T, neutrófilos, eosinófilos, células musculares esqueléticas e até mesmo tecido adiposo ¹⁷.

A IL-6 pode desenvolver papel tanto pró-inflamatório quanto antiinflamatório. Sua ação pró-inflamatória está relacionada a sua hiper-produção crônica, com aumento dos índices em repouso, promovendo efeitos adversos sobre contratilidade miocárdica como deposição anormal de colágeno e redução de proteínas locais levando a hipertrofia patológica ¹¹. Já seu papel antiinflamatório está relacionado ao efeito do exercício físico, que será abordado no capítulo sobre exercício físico e processo inflamatório.

Wollert (2001) relatou também uma ação antiinflamatória e protetora dessa citocina no coração, pois ela inibe apoptose celular ⁴. Porém, os efeitos deletérios da elevação crônica de IL-6 sobre o miocárdio são mais presentes e se destacam na

evolução da IC. O aumento crônico de seus índices plasmáticos de repouso em pacientes com IC está diretamente associado à disfunção ventricular ($r = -0,61$ com fração de ejeção) e à gravidade da doença ¹¹. Além disso, o aumento sistêmico da IL-6 favorece a atrofia muscular esquelética com perda de proteína e aumento do risco de trombose devido à ação estimulante na produção de fibrinogênio ⁵. A avaliação dos índices plasmáticos de IL-6 vem sendo considerada como um bom indicador de deterioração da IC ¹¹. Há elevação mais acentuada de IL-6 em pacientes com IC de maior gravidade ^{7,8}. Petretta e col (2000) avaliaram os índices de IL-6 em indivíduos com IC de diferentes classes da NYHA e encontraram diferenças significativas nas concentrações plasmáticas desta citocina, com aumento progressivo da classe II até a classe IV ⁸. Além disso, IL-6 vem sendo descrita como preditor independente de pior prognóstico e mortalidade nestes pacientes ^{7,12,33}. Deswal e col (2001) encontraram índices de IL-6 44% maiores em indivíduos não-sobreviventes com IC e demonstraram por meio de modelo multivariado que IL-6, juntamente com TNF- α , foram preditores de mortalidade nesta população ⁷. Estudos prospectivos demonstram que a concentração plasmática de IL-6 em pacientes com IC com complicação de morte é duas vezes maior que em sobreviventes ^{12,33}. Kell e col (2002) avaliaram a estratificação de risco em pacientes da classe III da NYHA e encontraram que o valor de IL-6 de 5,4 pg/mL permitiu discriminar sobreviventes e não sobreviventes ¹².

Como existe grande incidência de complicações e mortalidade em pacientes com IC e IL-6 e TNF- α podem ser determinantes nesta relação de risco ^{2,7,11,12}, fatores que influenciam a produção destas citocinas devem ser estudados. Na literatura já foi demonstrado que exercício físico modula as repostas inflamatórias ¹³⁻¹⁶.

2.3 EXERCÍCIO FÍSICO E PROCESSO INFLAMATÓRIO

Sedentarismo e prática de exercício físico são fatores que têm influência nas concentrações de IL-6 e TNF- α ¹³⁻¹⁶. O sedentarismo favorece o aumento de seus índices plasmáticos ^{13,14}. Já a prática regular dos exercícios físicos reduz cronicamente os índices basais de IL-6 e TNF- α ^{13,16,35} levando a menores efeitos deletérios tanto cardíaco quanto muscular. Colbert e col (2004) avaliaram a associação entre atividade física e marcadores inflamatórios em idosos saudáveis entre 70 e 79 anos ³⁵. A amostra foi dividida em três grupos: não praticante de exercício físico, praticante de exercício com duração de menos que 180 minutos por semana e praticante com duração de mais de 180 minutos por semana. Os mais altos níveis de atividade física foram associados a menores índices de IL-6 e TNF- α de repouso. Kohut e col (2006) avaliaram qual tipo de exercício seria mais efetivo para reduzir os índices de mediadores inflamatórios em idosos de 64 a 87 anos ¹⁶. Foram avaliados dois grupos: um de exercício aeróbico que evoluiu de intensidade leve até moderada e outro com treinamento de força e flexibilidade muscular. Os autores observaram que o exercício aeróbico reduziu significativamente os índices de IL-6 comparado ao outro tipo de treinamento.

Sabe-se ainda que uma única sessão de exercício físico extenuante ou de longa duração eleva consideravelmente os índices de IL-6 no plasma por favorecer a maior expressão gênica da IL-6 muscular ^{13,18,19} provavelmente sinalizada pelo aumento de cálcio intracelular durante a contração ¹⁷. Os índices plasmáticos de TNF- α e seus receptores solúveis podem apresentar aumento em exercícios extenuantes, definidos na literatura como exercícios máximos ou de longa duração e alto gasto

calórico^{17,18,20}. Entretanto, as informações relativas ao seu comportamento em resposta a uma única sessão de exercício físico precisam ser mais elucidadas. Ostrowski e col (1999) estudaram as respostas de citocinas em saudáveis a um exercício de maratona, com coletas no pré-exercício, ao término da atividade e a cada 30 minutos até 4 horas após a interrupção da maratona²⁰. Os autores encontraram elevação significativa de IL-6 em maior proporção que TNF- α , que também aumentou significativamente. O aumento de IL-6 permaneceu por 4 horas após a atividade enquanto TNF- α retornou aos níveis pré-exercício 3 horas após a maratona.

O aumento de IL-6 derivada do músculo (independentemente da produção de TNF- α) em uma única sessão de exercício físico tem efeitos biológicos importantes na regulação da homeostase da glicose e do metabolismo de gordura, além de ter ação antiinflamatória atenuante sobre TNF- α levando à redução de seus receptores solúveis^{14,17,19}. O TNF- α tem meia vida curta e pode ser menos estável na corrente sanguínea comparado aos seus receptores solúveis^{1,7}. O receptor solúvel 1 desta citocina é muitas vezes mensurado para analisar a atividade do TNF- α , pois faz a mediação da maioria de suas ações^{1,7}.

Em relação ao efeito imediato do exercício, postula-se que o aumento do tempo de duração seria o fator mais importante para determinar a magnitude do aumento da IL-6, seguida do tipo de exercício utilizado (grandes grupos musculares)¹³. Quando se busca na literatura avaliação da resposta imediata da IL-6 em IC a diferentes intensidades de exercício aeróbico, determinadas a partir de variáveis cardiovasculares (consumo de oxigênio, frequência cardíaca), não foi encontrado

suporte para a afirmação de que a intensidade não influenciaria o aumento de IL-6 em resposta a uma única sessão de exercício físico. Já foi documentado em indivíduos com IC que uma única sessão de exercício máximo pode aumentar índices plasmáticos tanto de IL-6 quanto de TNF- α ¹⁸. Kinugawa e col (2003) avaliaram os efeitos de um exercício máximo na resposta inflamatória em adultos saudáveis e com IC ¹⁸. Em ambos os grupos houve aumento significativo de IL-6 e TNF- α , mas os indivíduos com IC já apresentavam valores de repouso mais elevados destas citocinas, alcançando maiores valores absolutos. Em outras intensidades esta resposta imediata ao exercício físico não está documentada.

Resultados do efeito em longo prazo do exercício físico na modulação inflamatória na IC são ainda controversos. Alguns estudos demonstraram redução dos índices de citocinas em resposta ao treinamento ^{36,37}, outros não observaram este efeito ^{21,22,38} e existem aqueles que observaram diferenças de adaptação crônica ao exercício de dependendo da etiologia ³⁹. Larsen e col (2001) realizaram 12 semanas de treinamento aeróbico com caminhada de 25 minutos, na intensidade de 80% da capacidade máxima em indivíduos com IC de classes II e III da NYHA e encontraram reduções significativas dos índices de TNF- α nos pacientes de menor gravidade sem mudanças em IL-6 ³⁶. Adamopoulos e col (2002) realizaram 12 semanas de treinamento em população semelhante com 30 minutos de exercício em cicloergômetro com intensidade, entre 60 e 80% da frequência cardíaca máxima, e demonstraram diminuição significativa em IL-6, TNF- α e seus receptores solúveis ³⁷. Gielen e col (2003) não detectaram mudanças nos índices plasmáticos das citocinas ao avaliarem indivíduos com IC classes II e III da NYHA, antes e após tratamento não supervisionado durante 6 meses de 20 minutos diários de exercício aeróbico em

cicloergômetro com intensidade de 70% do consumo de oxigênio alcançado em teste máximo ²¹. LeMaitre e col (2004) também não observaram mudanças nas concentrações plasmáticas de IL-6 e TNF- α após 6 semanas de programa domiciliar em cicloergômetro, com 30 minutos por dia a 70% da frequência cardíaca máxima ²². Niebauer e col (2005) realizaram treinamento também em cicloergômetro, 20 minutos por dia com intensidade entre 70 a 80% da frequência cardíaca máxima e não observaram modificação dos marcadores inflamatórios após 8 semanas ³⁸. Conraads e col (2002) incluíram 30 minutos de treinamento resistido a 50% de uma repetição máxima em associação com 20 minutos de aeróbico a 90% do limiar ventilatório durante 4 meses e observaram redução dos receptores solúveis para TNF- α sem mudanças em IL-6 em indivíduos com IC de origem isquêmica ³⁹. Os autores não observaram a mesma resposta nos indivíduos com IC idiopática que não obtiveram nenhuma melhora.

A ausência de adaptação ao treinamento com exercício físico em alguns dos estudos citados pode estar relacionada às características clínicas dos pacientes, ao nível de supervisão e ao comportamento dos marcadores inflamatórios perante a intensidade e duração tanto da atividade aeróbica quanto do programa imposto. Além disso, é pertinente especular sobre os métodos utilizados na investigação das citocinas nos estudos apresentados para explicar a variabilidade dos resultados. Vale ressaltar que diferentes metodologias podem ter sido utilizadas tanto nas técnicas de medidas quanto no controle de variáveis externas que influenciam no comportamento da inflamação e consequentemente das citocinas.

2.4 PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO PARA INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A IC é marcada pela intolerância ao esforço, definida como redução da capacidade de realizar exercício aeróbico, ou seja, atividades que envolvam grandes grupos musculares devido à sintomatologia específica de dispnéia e fadiga^{28,30,40}. Fraqueza da musculatura esquelética, redução da capacidade oxidativa, aumento do metabolismo glicolítico, disfunção endotelial, anormalidade na vasodilatação periférica e alterações na resposta ventilatória são fatores relacionados à dificuldade em realizar exercício físico e à fadiga precoce em indivíduos com a doença^{28,40}.

Na reabilitação cardíaca de indivíduos com IC, treinamentos com intensidades leve (abaixo de 60% do consumo de oxigênio de pico - $VO_{2\text{ pico}}$) e moderada (entre 60 e 80% do consumo de oxigênio de pico - $VO_{2\text{ pico}}$) de exercício são utilizados com melhoras clinicamente relevantes em longo prazo na capacidade funcional, no controle autonômico, na qualidade de vida e na redução de sintomas sem impacto negativo na função ventricular²¹⁻²⁷. Sturm e col (1999) observaram reposta benéfica em indivíduos com IC ao treinamento aeróbico de 12 semanas com intensidade de 50% do consumo máximo de oxigênio²⁴. Lemaitre e col (2004)²⁴ e Gielen (2005)²¹ encontraram, nos pacientes com IC avaliados, melhora em capacidade funcional e qualidade de vida em reposta a treinamento com intensidade de 70% do consumo máximo de oxigênio e da frequência cardíaca máxima, respectivamente. Van Tol e col (2006) realizaram uma meta-análise para avaliar efeito de treinamento em indivíduos com IC²⁵. Os autores encontraram melhoras funcionais e de qualidade de vida com treinamento aeróbico com intensidade variando entre 50 a 60% do

consumo máximo de oxigênio e 60 e 80% da frequência cardíaca máxima ou de reserva. A maior parte dos estudos demonstra resposta ao treinamento em intensidade moderada, mas também há relato de adaptação benéfica ao treinamento de intensidade leve. Belardinelli e col (1995) observaram aumento da capacidade funcional com treinamento a 40% consumo máximo de oxigênio ²⁷. Além disso, a diretriz de IC crônica indica a reabilitação para indivíduos com IC tanto em intensidade leve quanto moderada ²⁸. Não foram encontrados estudos com dados comparativos sobre o efeito imediato da atividade física em intensidade leve ou moderada na resposta inflamatória em indivíduos com IC.

Considerando que o aumento de IL-6 em associação com aumento de TNF- α pode favorecer efeitos deletérios cardíacos e músculo-esqueléticos seria importante avaliar qual é, agudamente, a magnitude do aumento dos índices dessas duas citocinas em diferentes intensidades de exercício comumente utilizadas na reabilitação cardíaca de indivíduos com IC. De acordo com a resposta imediata ao exercício físico, uma intensidade pode ser superior a outra em relação à atenuação da resposta inflamatória. Exercícios com intensidades que promovam maior aumento de IL-6 com redução de TNF- α poderiam ser escolhidos a princípio na reabilitação para início do treinamento. Assim, torna-se justificável saber sobre o efeito imediato de diferentes intensidades submáximas de exercício, leve e moderada, utilizadas na reabilitação cardíaca em sujeitos com IC.

Capítulo 3 – OBJETIVOS E HIPÓTESE

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar respostas imediatas dos índices plasmáticos de IL-6 e receptor 1 solúvel de TNF- α (s-TNFr1) a duas intensidades de exercício, leve e moderada, determinadas a partir de um teste de esforço máximo em sujeitos com IC.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar reprodutibilidade da medida de índices plasmáticos de IL-6 e s-TNFr1 de repouso.

Descrever os resultados encontrados a partir da aplicação do teste de esforço cardiopulmonar com protocolo de rampa adaptado para indivíduos com IC, classes II e III da NYHA.

Avaliar a reprodutibilidade intraexaminador e interexaminadores na determinação do limiar anaeróbico em indivíduos com IC.

3.3 HIPÓTESE

A hipótese definida como base desta tese de doutorado é que a intensidade influencia no aumento de IL-6 em resposta a uma única sessão de exercício físico em indivíduos com IC. Assim, a resposta esperada seria que o aumento dos índices

plasmáticos de IL-6 em uma única sessão de exercício ocorria somente com intensidade moderada, pois o estímulo gerado nesta intensidade para sinalização de IL-6 de origem muscular poderia ser maior do que na intensidade leve. Este aumento nos índices de IL-6 levaria a uma ação inibitória sobre TNF- α , não ocorrendo, portanto, elevação de seu receptor solúvel.

Capítulo 7 – MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo e aspectos éticos

Este estudo quasi-experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas sob o parecer ETIC 489/06 – Ad 01/07 (Anexo1). Todos os voluntários leram o Formulário Livre e Esclarecido e assinaram o Termo de Consentimento (Apêndice 1) concordando em participar da pesquisa.

4.2 Amostra

Foram incluídos indivíduos com IC diagnosticada com sintomatologia que representasse limitação ao esforço (classes II e III da NYHA) independente de sexo e etnia. Os indivíduos com IC foram selecionados por conveniência em serviço ambulatorial de cardiologia (preferencialmente no Serviço de Diagnóstico e Tratamento de Insuficiência Cardíaca do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais / UFMG).

4.2.1 Critérios de inclusão

- ✓ Idade entre 25 e 59 anos;
- ✓ Diagnóstico de IC há no mínimo seis meses confirmado pelo serviço ambulatorial de cardiologia;

- ✓ Estabilidade clínica há pelo menos dois meses antes do estudo (paciente sem relato de pronto atendimento em serviço de urgência ou internação neste período);
- ✓ Ter sido avaliado por Ecocardiograma Bidimensional no último ano e apresentar fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso (FEVE) $\leq$ 45%;
- ✓ Estar no estágio C de IC segundo diretrizes do *American Collegy of Cardiology/ American Heart Association* ⁴¹;
- ✓ Pertencer às classes II ou III de acordo com a NYHA;
- ✓ Estar medicado em doses otimizadas (maior dose tolerada) de beta bloqueador ^{12,42}, inibidor de ECA ¹² ou bloqueadores de receptores de angiotensina;
- ✓ Ter Índice de Massa Corporal (IMC) $< 30 \text{ Kg/m}^2$;
- ✓ Não apresentar insuficiência cardíaca predominantemente diastólica, bloqueio de ramo esquerdo (nos casos de IC de origem isquêmica) doenças inflamatórias em fase aguda, insuficiência renal, problema ortopédico ou neurológico limitante à realização de deambulação, história de doença pulmonar, angina instável, arritmias não controladas ou doença arterial obstrutiva periférica;
- ✓ Não fazer uso de marcapasso cardíaco;
- ✓ Não praticar exercício físico regularmente (mínimo de três vezes por semana de atividade física aeróbica por pelo menos trinta minutos).

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos indivíduos que não atingissem critérios que definissem o teste de esforço como máximo ^{43,44}, que tivessem saturação periférica de oxigênio (SpO₂) menor que 85% durante o exercício ou que apresentaram tempo de teste máximo menor que 6 minutos ^{40,45}.

4.3 Instrumentos de Medida

A tolerância ao esforço foi avaliada pela ergoespirometria (analisador de gases expirados *Medical Graphics® CPX Ultima, Miami, FL, USA*) (figura 1). Este sistema permite avaliar de forma direta variáveis como consumo de oxigênio (VO₂), produção de dióxido de carbono (VCO₂) e ventilação pulmonar (VE). A frequência cardíaca foi monitorada pelo eletrocardiograma (*Welch Allyn® Cardioperfect, USA*) em conexão com software do ergoespirômetro. A pressão arterial foi mensurada com esfigmomanômetro (*Diasyst®, São José dos Campos, SP, Brasil*) e estetoscópio (*Litmann Classic II S.E 3M.®, USA*). A SpO₂ foi mensurada de maneira contínua por oxímetro (*Model 300 Series MEDIAD INC., Califórnia, USA*) conectado ao ergoespirômetro. A Percepção subjetiva de esforço para dispnéia e para cansaço em membros inferiores foi questionada com Escala Categórica de Borg (anexo 2) ⁴³.

A análise das concentrações plasmáticas de IL-6 e TNF- α foi realizada por meio do método de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) ^{7,8,12,19,31-34}. A forma de escolha para análise de TNF- α foi a mensuração do s-TNFr1 já que o TNF- α tem meia vida curta e pode ser menos estável na corrente sanguínea comparado ao seus receptores solúveis ^{1,7,46,47}. O s-TNFr1 faz a mediação da maioria das ações do TNF- α e já foi demonstrado que este receptor solúvel é um marcador mais

reprodutível e um indicador que reflete melhor a ação de $\text{TNF-}\alpha$ e, portanto, a atividade inflamatória ⁴⁷.

O Perfil de Atividade Humana (PAH) foi utilizado para avaliar habilidade funcional dos voluntários do estudo (Anexo 3) ⁴⁸. Ele foi originalmente descrito para avaliação de indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e recentemente adaptado para a população brasileira em estudo com população idosa, podendo ser aplicado em indivíduos com diferentes níveis funcionais ⁴⁸. O PAH permite calcular dois tipos de escore: escore máximo de atividade (EMA) que indica a numeração da atividade com a mais alta demanda de oxigênio que o indivíduo ainda faz, e escore ajustado de atividade (EAA) calculado subtraindo do EMA o número de atividades que o indivíduo parou de fazer anteriores à última atividade que ele ainda faz ⁴⁸. A partir do EAA o indivíduo era classificado como inativo, moderadamente ativo ou ativo. O PAH foi aplicado sob a forma de entrevista para todos os voluntários.



Figura 1 – Teste de esforço máximo com análise de gases expirados (ergoespirometria).

4.4 Variáveis estudadas

Primárias: concentrações plasmáticas de IL-6 e de s-TNFr1 (pg/mL).

Secundárias:

- ✓ consumo de oxigênio de pico ($\text{VO}_{2\text{ pico}}$, mL/kg/min) – detectado pela média de 10 segundos mais alta nos últimos 30 segundos do teste de esforço máximo ⁴⁹;
- ✓ produção de dióxido de carbono: (VCO_2 , L/min);
- ✓ quociente respiratório (QR) - relação entre CO_2 produzido e o O_2 consumido;
- ✓ limiar anaeróbico (LA) – detectado pelo método V-slope (Figura 2) com média de três *experts* após avaliação de confiabilidade intra e inter avaliador ^{45,50,51};
- ✓ frequência cardíaca (FC);
- ✓ ventilação pulmonar (VE);
- ✓ fração de ejeção (FE);
- ✓ escores obtidos no questionário PAH (EMA e EAA).

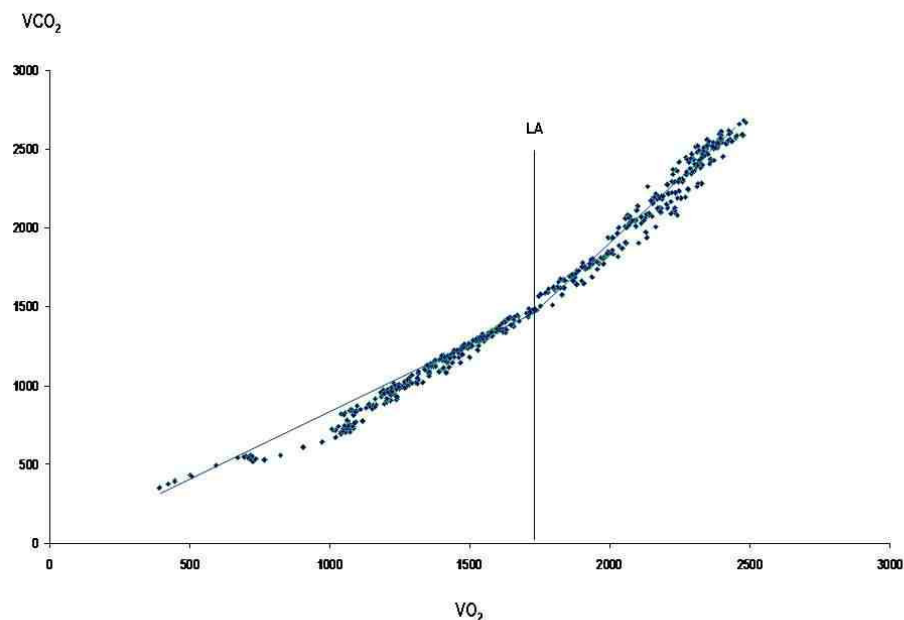


Figura 2 – Visualização do método V-slope plotando VCO_2 em função do VO_2 . VO_2 : consumo de oxigênio em mL/min; VCO_2 : produção de gás carbônico em mL/min; LA: limiar anaeróbico.

4.5 Procedimentos e coleta de dados

O estudo foi realizado nos Laboratórios de Avaliação e Pesquisa em Desempenho Cardiorrespiratório e de Inflamação e Dor do Departamento de Fisioterapia da UFMG. A coleta de dados constou de três dias, todos no mesmo horário. No primeiro dia foram aplicados o questionário clínico sócio demográfico (apêndice 2) e o PAH sob forma de entrevista pelo mesmo examinador e o teste de esforço máximo com ergoespirometria. Com intervalo de 48 horas a uma semana pós-teste máximo, no segundo e terceiro dias foram feitas duas sessões de exercício submáximo em ordem aleatória por sorteio com duração de trinta minutos cada em duas intensidades distintas: leve e moderada. As intensidades foram definidas a partir do VO_2 pico de cada sujeito (40% e 60% do VO_2 pico para leve e moderada, respectivamente) ⁵². Nas sessões de exercício submáximo foram coletadas amostras sanguíneas pré-exercício (situação 1), logo após o exercício (situação 2) e uma hora após a realização do mesmo (situação 3) ^{13,19} para mensuração dos índices de IL-6 e do s-TNFr1. O intervalo entre as coletas do segundo e terceiro dias foi de no mínimo 48 horas e máximo de uma semana ²⁰. Antes do primeiro dia de exercício submáximo, o voluntário fez o registro por escrito de toda alimentação ingerida nos três dias anteriores (Apêndice 3). Nos dias que precederam a segunda sessão de exercício submáximo, o voluntário fez a mesma ingestão alimentar a fim de evitar influência da dieta nas mensurações das citocinas ¹⁷. A manutenção da medicação durante o período do estudo foi verificada por contato telefônico pela doutoranda.

4.5.1 Teste de esforço máximo

No primeiro contato os voluntários foram orientados a manter medicação usual, fazer jejum de duas horas e evitar cafeína, cigarro e exercício físico no dia do teste ⁴³. Foram mensurados massa corporal e altura antes do teste de esforço progressivo com protocolo de rampa que foi realizado em esteira ergométrica (*Millenium Classic CI Inbramed/Inbrasport*[®], Porto Alegre, RS, Brasil) ⁵³⁻⁵⁵. O protocolo de rampa foi desenvolvido a partir critérios de velocidade e inclinação sugeridos para saudáveis pelo estudo de Barbosa e Silva col ⁵⁵ para cada década de idade e para cada sexo para que o teste de esforço tivesse uma duração de aproximadamente 10 minutos ⁵⁵. Com o intuito de adaptar o protocolo para indivíduos com IC, inicialmente foi realizada uma extrapolação polinomial de quarta ordem e determinados os valores de referência para cada idade específica e sexo. Numa segunda etapa foi feito um estudo piloto em 5 indivíduos com IC para avaliação inicial do protocolo. Tendo em vista que no estudo piloto, o teste era interrompido antes de 6 minutos, e, para que o mesmo tivesse uma duração também de aproximadamente 10 minutos nesta população, o incremento total de velocidade e inclinação foi redistribuído para uma duração de 15 minutos, e os aumentos de velocidade e inclinação a cada 10 segundos durante o teste foram recalculados. Os incrementos utilizados como referência para o protocolo de rampa encontram-se descritos nas tabelas 1 e 2 (Apêndices 4 e 5).

Antes do início do teste máximo, foram feitos os procedimentos de calibração de fluxo e gases no analisador de gases ⁴⁰. A escala de Borg foi apresentada e explicada e depois foram colocados os eletrodos para registro do eletrocardiograma e a máscara do ergoespirômetro. Após três minutos de repouso já em pé na esteira

foram mensuradas PA e FC e iniciado o teste. FC e SpO₂ foram registradas continuamente, PA e percepção de esforço foram registradas a cada dois minutos e ao fim do teste. O teste era finalizado caso o indivíduo solicitasse a interrupção por fadiga ou se apresentasse quaisquer dos critérios absolutos para interrupção do teste, conforme a diretriz do *American College Cardiology/American Heart Association* 2002 (Apêndice 6) ⁴⁴. Todos os testes foram realizados com temperatura ambiente a 20 ± 2 °C e umidade relativa do ar entre 50 e 70% ⁵³. A equipe do teste máximo era composta por um cardiologista com capacitação para atendimento de urgência para suporte clínico, três fisioterapeutas com treinamento em suporte básico de vida e um técnico de enfermagem com experiência em atendimento de emergência.

4.5.2 Medidas de IL-6 e s-TNFr1

Foram colhidos 4,5 mililitros (ml) de sangue da veia antecubital dos participantes em tubos a vácuo com citrato em ambiente estéril nas três situações em cada dia de exercício submáximo: após trinta minutos de repouso (pré-exercício) ^{7,8,12,19,31-34}, imediatamente após 30 minutos de exercício na intensidade definida (exercício) ^{13,17} e uma hora após a interrupção (pós-exercício) ^{13,19}. O procedimento foi realizado por técnico de enfermagem qualificado. Todas as normas de utilização de materiais perfuro-cortantes para descarte dos materiais foram seguidas. Após cada coleta, o tubo a vácuo era levado para centrifugação (centrífuga, Fanem[®]) em 1500 rotações por minuto, por 15 minutos. Posteriormente, o plasma foi retirado em capela de fluxo laminar (figura 3), utilizando pipetas de Pasteur previamente siliconizadas e esterilizadas em autoclave, colocado em eppendorfs estéreis e estocado em *freezer*

a -70°C . A análise das concentrações plasmáticas de IL-6 e s-TNFr1 foi realizada por meio do método de ELISA, no qual o anticorpo de captura específico interage por meio de reação hidrofóbica com o plástico da placa (96 poços). Após lavagem da placa, os anticorpos imobilizados e fixados na placa servem de captura específica das citocinas presentes nas amostras. As citocinas são detectadas por uma reação de um anticorpo conjugado com anti-citocina seguida da adição de uma enzima. Após esse procedimento, uma solução contendo um substrato cromogênico produz uma coloração, que indica no leitor de Elisa os níveis de citocinas presentes nas amostras em picogramas por mililitros (pg/mL). O protocolo utilizado para realização do teste de ELISA foi o descrito pelo fabricante. Foram utilizados kits de alta sensibilidade (*R & D Systems*[®], Minneapolis, USA) e as leituras feitas por um leitor de microplacas ajustado para 490 nanômetros (nm) e correção do comprimento de onda a 650nm. Todo este procedimento foi realizado no Laboratório de Inflamação e Dor do Departamento de Fisioterapia da UFMG.



Figura 3 – Procedimento de retirada e armazenamento do plasma coletado em tubos a vácuo.

4.6 Procedimentos estatísticos

4.6.1 Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado considerando a concentração plasmática de IL-6 como a variável mais importante para análise. Inicialmente, a partir de estudos prévios em indivíduos com IC de características semelhantes às dos sujeitos deste estudo^{7,8,12,18} o tamanho da amostra calculado foi de 97 considerando um α de 5% e um poder de 80%. Ao realizar as primeiras 12 análises de IL-6 pelo método de ELISA após já iniciada a coleta de dados, o cálculo amostral considerando os dados da própria pesquisa passou a ser 31 indivíduos. Assim, as coletas foram realizadas com 32 voluntários, pois como eram duas situações de exercício submáximo realizadas em ordem aleatória, um número par de sujeitos eliminaria a possível influência de uma das intensidades nos resultados.

4.6.2 Análise estatística

Foram realizadas medidas de tendência central e dispersão. A caracterização da amostra foi feita de acordo com a idade, IMC, FEVE, $VO_{2\text{ pico}}$, escore do PAH, origem da IC, classificação da *NYHA* e medicações em uso. A distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As diferenças entre os dois dias de exercício submáximo (intensidade leve X moderada) e entre as situações pré-exercício, exercício e pós-exercício nas concentrações plasmáticas das citocinas foram avaliadas por: teste de Friedman e Wilcoxon (nas comparações duas a duas) para

IL-6 e ANOVA fatorial mista (*split plot* com medida repetida) e teste t pareado (nas comparações duas a duas) para s-TNFr1.

Para verificação da reprodutibilidade da medida dos índices plasmáticos de IL-6 e s-TNFr1 e avaliação da confiabilidade intra e interavaliadores na detecção do limiar anaeróbico foi utilizado o Coeficiente de Correlação Intraclass (CCI).

Para avaliar os resultados encontrados a partir da aplicação do teste de esforço cardiopulmonar com protocolo de rampa adaptado para os indivíduos com IC, foi realizada a análise descritiva dos dados com a distribuição de frequência considerando toda a amostra e posteriormente classes II e III da NYHA. O tempo de teste foi apresentado como média $\pm$ desvio-padrão para toda a amostra e separadamente para cada classe funcional. Foi realizada a análise multivariada por meio do modelo regressão linear incluindo classe da NYHA, idade e fração de ejeção como variáveis explicativas para o tempo de teste.

O nível de significância α considerado foi de 5%. Para as comparações repetidas da IL-6 e do s-TNFr1 foram realizadas correções no nível de significância e considerado como significativo um $p < 0,008$. Foi utilizado para as análises o *software* SPSS[®] (SPSS Inc, Estados Unidos) versão 13.0.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- CANDIA, A. M.; JÚNIOR, H. V.; MESQUITA, E. T. Ativação imune-inflamatória na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*, v.89, n.3, p.201-208, 2007.
- 2- MINGUELL, E.R. Clinical use of markers of neurohormonal activation in heart failure. *Rev Esp Cardiol*, v.57, n. 4, p.347-356, 2004.
- 3- SEIXAS-CAMBÃO, M.; LEITE-MOREIRA, A. F. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca crônica. *Rev Port Cardiol*, v. 28, n.4, p.439-471, 2009.
- 4- WOLLERT, K.C. The role of interleukin-6 in the failing heart. *Heart Fail Rev*, v.6, p. 95-103, 2001.
- 5- HADDAD, F.; ZALDIVAR, F.; COOPER, D.M.; ADAMS, G.R. IL-6-induced skeletal atrophy. *J Appl Physiol*, v.98, p.911-917, 2005.
- 6- VASAN, R.S.; SULLIVAN, L.M.; ROUBENOFF, R.; DINARELLO, C.A.; HARRIS, T.; BENJAMIN, E.J.; SAWYER, D.B.; LEVY, D.; WILSON, P.W.F.; D'AGOSTINO, R.B. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction. The Framingham Heart Study. *Circulation*, v.25, p.1486-1491, 2003.
- 7- DESWAL, A.; PETERSEN, N.J.; FELDMAN, A.M.; YOUNG, J.B.; WHITE, B.G.; MANN, D. L. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure – an analysis of cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*, v.24, p.2055-2059, 2001.
- 8- PETRETTA, M.; CONDORELLI, G.L.; SPINELLI, L.; SCOPACASA, F.; CATERINA, M.; LEOSCO, D.; VICARIO, M.L.E.; BONADUCE, D. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure. *Am Heart J*, v.140, n. 28, 2000.
- 9- BLUM, A. Heart failure – new insights. *IMAJ*, v.12, p.105-111, 2009.
- 10- MANN, D.L. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart. *Heart Fail Rev*, v.6, p. 71-80, 2001.
- 11- KANDA, T.; TAKAHASHI, T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J*, v.45, n. 2, p.183-193, 2004.
- 12- KELL, R.; HAUNSTETTER, A.; DENGLER, T.J.; ZUGCK, C.; KÜBLER, W.; HAASS, M. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? *Eur Heart J*, v.23, p.70-78, 2002.
- 13- FISCHER, C.P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*, v. 12, p. 6-33, 2006.

- 14- BRUUNSGAARD, H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 78, p. 819-835, 2005.
- 15- GIELEN, S.; ADAMS, V.; MÖBIUS-WINKLER, S.; LINKE, A.; ERBS, S.; YU, J.; KEMPF, W.; SCHUBERT, A.; SCHULER, G.; HAMBRECHT, R. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Col Cardiol*, v. 42, n. 5, p. 861-868, 2003.
- 16- KOHUT, M.L.; McCANN, D.A.; RUSSELL, D.W.; KONOPKA, D.N.; CUNNICK, J.E.; FRANKE, W.D.; CASTILLO, M.C.; REIGHARD, A.E.; VANDERAH, E. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun*, v. 20, p. 201-209, 2006.
- 17- FEBBRAIO, M.A.; PEDERSEN, B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J*, v. 16, p.1335-1347, Sep 2002.
- 18- KINUGAWA, T.; KATO, M.; OGINO, K.; OSAKI, S.; TOMIKURA, Y.; IGAWA, O.; HISATOME, I.; SHIGEMASA, C. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels increase in response to maximal exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*, v.87, n.1, p. 83-90, Jan 2003.
- 19- PEDERSEN, B.K.; STEENSBERG, A.; FISCHER, C.; KELLER, C.; KELLER, P.; PLOMGAARD, P.; FEBBRAIO, M.; SALTIN, B. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Research and Cell Motility*, v.24, p.113-119, 2003.
- 20- OSTROWSKI, K.; RHODE, T.; ASP, S.; SCHJERLING, P.; PEDERSEN, B.K. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol*, v. 515, n.1, p. 287-291, 1999.
- 21- GIELEN, S.; ADAMS, V.; LINKE, A.; ERBS, S.; MÖBIUS-WINKLER, S.; SCHUBERT, A.; SCHULER, G.; HAMBRECHT, R. Exercise training in chronic heart failure: correlation between reduced local inflammation and improved oxidative capacity in the skeletal muscle. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, v.12, n.4, p.393-400, Aug 2005.
- 22- LEMAITRE, J. P.; HARRIS, S.; FOX, K. A.; DENVER, M. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure. *Am Heart J*, v.147, n.1, p.100-5, Jan 2004.
- 23- MYERS, J.; HADLEY, D.; OSWALD, U.; BRUNER, K.; KOTTMAN, W.; HSU, L.; DUBACH, P. Effects of exercise training on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Am J Heart Failure*, v.153, n.6, p.1056-63, Jun 2007.
- 24- STURM, B.; QUITTAN, M.; WIESINGER, G. F.; STANEK, B.; FREY, B.; PACHER, R. Moderate-intensity exercise training with elements of step aerobics in patients with severe chronic heart failure. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 80, n.7, p.746-50, Jul 1999.

- 25- VAN TOL, B. A.; HUIJSMANS, R. J.; KROON, D. W.; SCHOTHORST, M.; KWAKKEL, G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, v.8, n.8, p.841-50, Dec 2006.
- 26- WILLIAMS, M. A.; ADES, P.A.; HAMM, L. F.; KETEVIAN, S.J.; LAFONTAINE, T. P.; ROITMAN, J. L.; SQUIRES, R. W. Clinical evidence for a health benefit from cardiac rehabilitation: an update. *Am Hear J*, v.152, n.5, p.835-41, Nov 2006.
- 27- BELARDINELLI, R.; GEORGIU, D.; SCOCCO, V.; BARSTOW, T. J.; Purcaro, A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, v. 26, n.4, p.975-982, 1995.
- 28- BOCCHI, E. A. et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*, v.92, n.6 (1), p. 1-71, 2009.
- 29- CLARK, A. L. Origin of symptoms in chronic heart failure. *Heart*, v.92, n. 1, p.12-6, sep. 2005.
- 30- COATS, A. J. S. Heart failure: What causes the symptoms of heart failure? *Heart*, v.86, n. 5, p. 574-8, 2001.
- 31- KUBOTA, T.; ALVAREZ, R.J.; ROSENBLUM, W.D.; SEMIGRAN, M.J.; McTIERNAN, C. F.; FELDMAN, A.M. Expression of Proinflammatory Cytokines in the failing human heart: comparison of recent-onset and end-stage congestive heart failure. *J Heart Lung Transpl*. v.19, n.9, p.819-824, Sep 2000.
- 32- MACGOWAN, G.A.; MANN, D.L.; KARMOS, R.L.; FELDMAN, A.M.; MURALI, S. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol*, v.79, p.1128-1131, Apr 1997.
- 33- RAYMOND, R.J.; DEHMER, G.J.; THEOHARIDES, T.C.; DELIARGYRIS, E.N. Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J*, v.141, n.3, p. 435-438, Mar 2001.
- 34- RIDKER, P.M.; RIFAI, N.; STAMPFER, M.J.; HENNEKENS, C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, v. 101, p.1767-1772, 2000.
- 35- COLBERT, L. H. et al. Physical Activity, Exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*, v.52, p.1098–1104, 2004.
- 36- LARSEN, A.I.; AUKRUST, P.; AARSLAND, T.; DICKSTEIN, K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with heart failure. *Am J Cardiol*, v.88, n.1, p.805-808, 2001.
- 37- ADAMAPOULOS, S. et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble fas/soluble fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, v. 39, n.4, p.653-663, 2002.

- 38- NIEBAUER, J.; CLARK, A. L.; WEBB-PEPLOE, K. M.; COATS, A. J. S. Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail*, v.7, p.189-193, 2005.
- 39- CONRAADS, V. M.; BECKERS, P.; BOSMANS, J.; DE CLERCK, L. S.; STEVENS, W. J.; VRINTS, C. J.; BRUTSAERT, D. L. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF- α receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J*, v. 23, p.1854-1860, 2002.
- 40- Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR); Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology, Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, Vanhees L. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation part II: how to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, v.13, n.3, p.300-11, 2006.
- 41- BONOW, R. O. ACC/AHA Clinical performance measures for adults with chronic heart failure a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on performance measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures). *Journal of the American College of Cardiology*, v.46, n.6, p.1145-1178, 2005.
- 42- NESSLER, J.; NESSLER, B.; KITLINSKI, M.; GACKWOSKI, A.; PIWOWARSKA, W.; STEPNIEWSKI, M. Concentration of BNP, endothelin 1, pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6) and exercise capacity in patients with heart failure with carvedilol. *Kardiologia Polska*, v.66, n.2, v.144-151, 2008.
- 43- ANDRADE, J et al. II Diretrizes da sociedade brasileira de cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*, v.78, s. II, p. 1-17, 2002.
- 44- GIBBONS, R.J. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *Circulation*, v. 106, n.14, p.1883-92, 2002.
- 45- WASSERMAN, K. Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation*, v. 76, s.VI, p.VI29- VI39, Dec 1987.
- 46- EL-MENYAR, A. A. Cytokines and myocardial dysfunction: state of the art. *Journal of Cardiac Failure*, v.14, n.1, p.61-74, 2006.
- 47- COELHO, F. M.; REIS, H. J.; NICOLATO, R.; ROMANO-SILVA, M. A.; TEIXEIRA, M.M.; BAUER, M. E.; TEIXEIRA, A. L. Increased serum levels of inflammatory markers in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*, v.607, p.1-5, 2008.

- 48- SOUZA, A. C.; MAGALHÃES, L. C.; TEIXEIRA-SALMELA, L. F. Adaptação transcultural e análise das propriedades psicométricas da versão brasileira do Perfil de Atividade Humana. *Cad. Saúde Pública*, v.22, n.12, p.2623-2636, Dez, 2006.
- 49- ARENA, R.; GUAZZI, M.; MYERS, J.; PEBERDY, M. A. Prognostic characteristics of cardiopulmonary exercise testing in heart failure: comparing American and European models. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, v.12, p.562–567, 2005.
- 50- BEAVER, W. L.; WASSERMAN, K.; WHIPP, B. J. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*, v.60, n.6, p.2020-2027, Jun 1986.
- 51- HIGA, M. N.; SILVA, E.; NEVES V. F.; CATAI, A. M.; GALLO, L. J.; SILVA DE SÁ, M. F. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res*, v. 40, n. 4, p.501-8, Apr 2007
- 52- ROSA, L.F.P.C.; BATISTA-JUNIOR, M.L. Efeito do treinamento físico como modulador positivo nas alterações no eixo neuroimunoendócrino em indivíduos com insuficiência cardíaca crônica: possível atuação do fator de necrose tumoral- α . *Rev Bras Med Esporte*, v.11, n.4, Jul/Ago 2005.
- 53- GUIMARÃES, J.I.; STEIN, R.; VILAS-BOAS, F. Normatização de técnicas e equipamentos para realização de exames em ergometria e ergoespirometria. *Arq Bras Cardiol*, v.80, n.4, p. 458-64, 2003.
- 54- REMME, W.J.; SWEDBERG, K. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal*, v.22, p. 1527-1560, 2001.
- 55- BARBOSA E SILVA, O.; FILHO, D. C. S. A new proposal to guide velocity and inclination in the ramp protocol for the treadmill ergometer. *Arq Bras Cardiol*, v.81, n.1, p.48-53, 2003.

Capítulo 5 – ARTIGO 1

Evaluation of the inflammatory response to two different exercise's intensities in subjects with heart failure

Danielle Aparecida Gomes Pereira ^{1,2}, Giane Amorim Ribeiro Samora ^{1,2,3}, Danielle Soares Rocha Vieira ^{1,4}, Leani Souza Máximo Pereira ⁵, Fernanda Matos Coelho ¹, Verônica Franco Parreira ⁵, Maria da Consolação Vieira Moreira ⁶, Maria Clara Noman Alencar ⁷, Raquel Rodrigues Britto ⁵.

Institution where work was performed: Federal University of Minas Gerais – UFMG.

¹ Physical Therapist, Doctoral Student in Rehabilitation Sciences, Federal University of Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil.

² Professor from the University Centre of Belo Horizonte – Uni-bh, Belo Horizonte, MG, Brazil.

³ Master in Sports Training, Federal University of Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil.

⁴ Master in Rehabilitation Sciences, Federal University of Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil.

⁵ Physical Therapist, Doctor Professor, Physical Therapist Department, Federal University of Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil.

⁶ Physician, Doctor Professor, Medical Clinic Department, Federal University of Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil.

⁷ Physician, Cardiologist from the Clinical Hospital of the Federal University of Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Correspondence:

Name: Danielle Aparecida Gomes Pereira

Telephone number: 55-31-91037415

Fax number: 55-31-34094781

Email address: d.fisio@ig.com.br

Abstract

Aims: The present study had the purpose to compare the immediate response in the plasma levels of IL-6 and soluble TNF- α receptor 1 (s-TNFr1) in response to two submaximal intensities of exercise in subjects with heart failure (HF). **Methods and Results:** There were included subjects with HF, classes II and III from the New York Heart Association (NYHA). There were executed a maximal effort test and two sessions of submaximal exercise in mild and moderate intensities. Blood samples to assess the IL-6 and the s-TNFr1 were collected after 30 minutes of rest (baseline), immediately after 30 minutes of exercise (exercise) and one hour after the interruption (after exercise). **Statistical Analysis:** differences between intensities and situations were evaluated by Friedman and Wilcoxon's test for IL-6, and mixed factorial ANOVA and paired t-test for s-TNFr1. The significance level α of 5% was revised for repeated comparisons. Thirty-two subjects aging 45.53 ± 9.41 years old with ejection fraction of $31.34 \pm 10.18\%$ did the tests. There was not detected any difference in the levels of IL-6 for the mild intensity. In the moderate intensity, there was a significant increase after exercise ($p = 0.006$). The levels of s-TNFr1 had shown significant increase only in the moderate intensity in exercise ($p = 0.001$). **Conclusions:** a single session of physical exercise performed in a moderate intensity, for 30 minutes, promoted an increase in the plasma levels of s-TNFr1 at the end of 30 minutes and of IL- in the recovery period, after 1 hour of activity, in subjects with HF class II and III from the NYHA. Comparatively, the mild intensity was unable to generate systemic modifications of these inflammatory markers. Thus, it is supposed that physical exercise performed in moderate intensity, lasting 30 minutes, is superior to promote immediate immunological responses in this population.

Key Words: inflammation, interleukins, exercise, heart failure.

Introduction

Current evidences confirm that in the heart failure (HF), in addition to the neurohumoral activation, occurs a chronic inflammatory activation with an increase in the inflammatory mediators and a release of cytokines in the tissue and in the systemic levels ^{1,2}. The inflammatory activation contributes for disease progression ³ since it favors the cardiac negative inotropic effect, musculoskeletal atrophy and worsens functional capacity ^{2,4,5}.

Patients with HF have a chronic increase in the indices of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6), independent of the etiology, both in the plasma and in the heart ^{4,5,6,7,8,9}. Macrophages located in the heart and in all nucleated myocardial cells are able to induce the expression of the TNF- α in response to several forms of stress that may occur in the development of the HF, such as ischemia, infarction, volume or pressure overload ^{6,10}. The major cardiac alterations due to the deleterious action of the TNF- α are hypertrophy, cell apoptosis, changes on extracellular matrix with the worsening of the ventricular function, endothelial dysfunction and the increase of the adhesion cells ¹¹. Increased values of TNF- α are associated to a higher death rate in patients with HF ⁶.

In the cardiac myocytes, the increase of the TNF- α is one of the factors that stimulate the induction of IL-6 ¹². The IL-6 is characterized as a multifunctional cytokine which can act as a pro and anti-inflammatory agent, but it is well known that its excessive production can lead to adverse effects on the myocardial contractility with an abnormal deposit of collagen and a decrease on local proteins causing a pathologic hypertrophy ¹³. Besides this, the systemic increase in the levels of IL-6 contributes for musculoskeletal atrophy ⁴. The chronic increase of its rest plasma levels in patients with HF is directly associated to ventricular dysfunction ($r = -0,61$ with ejection fraction) and the severity of the disease ¹³. The IL-6 has also been described as an independent predictor of a worst prognosis ^{8,14,15} and the increase of its levels associated to the increase of the TNF- α at the plasma may determine morbidity and mortality ^{2,8,13,14} on HF. Therefore, the factors which influence the production of these cytokines shall be studied in order to discuss in conjunct the action of the IL-6 and TNF- α on HF ^{2,3,6}.

The physical exercise influences the concentrations of IL-6 and TNF- α ^{11,16,17,18}. Physical inactivity favors the increase in the plasma levels of these cytokines ^{11,16}. On the other hand, practicing

physical activity regularly chronically reduces the basal levels of IL-6 and TNF- α and decreases the deleterious effects on heart and muscle ^{16,18}. It is also known that a single session of strenuous physical exercise or of long length increases substantially the plasma levels of IL-6 since it favors the greater gene expression of the muscle IL-6 flagged by the increase of the intra cell calcium content during contraction ^{16,19,20,21}. The rise of the IL-6 derived from the muscle, also known as myokine ²¹, independent of the production of TNF- α , in a single session of physical exercise has important biological effects on the regulation of the homeostasis and on the anti-inflammatory response, attenuating action on TNF- α ^{11,19,21}. The plasma levels of TNF- α may increase in strenuous exercises ^{19,20,22}, but the information regarding its behavior in response to a single session of physical exercise needs a better elucidation.

Regarding the immediate effect of the exercise, it is stated that the increase on activity duration is the most important factor which determines the increase on IL-6, followed by the type of exercise (large muscle groups) ¹⁶. Searching in the literature for evidences concerning the assessment of the immediate response of the IL-6 on HF in subjects submitted to diverse intensities of aerobic exercise, determined from cardiovascular variables, there is no support for the statement that the intensity should not interfere on the increase of the IL-6. It has been already documented, for subjects with ICC, that a session of maximal exercises can increase the plasma levels both from IL-6 and to TNF- α ²⁰. This immediate effect is not documented for other intensities of exercise.

In the cardiac rehabilitation of subjects with HF, training with mild and moderate intensities are extensively used with clinically relevant improvements, observed longitudinally, on physical capacity, autonomic control, quality of life and on the reduction of symptoms, without negative impact on ventricular function ^{23,24,25,26,27,28}. Considering that the increase on IL-6 in association to the TNF- α can favors the deleterious cardiac and musculoskeletal effects, it would be important to evaluate which is, acutely, the size of the increase in the levels of the two cytokines in different intensities of exercises commonly used on cardiac rehabilitation of subjects with HF. Therefore, the purpose of the present study was to compare the immediate responses in the plasma levels of IL-6 and soluble TNF- α receptor 1 (s-TNFr1) to two submaximal intensities of exercises, mild and moderate, determined from a maximal effort test in subjects with HF.

Methods

Ethical Aspects

The investigation conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. This study was approved by the Ethics Committee of Research from the Institution where work was performed under approval number 489/06 – Ad 01/07. All the participants signed a Free Informed Consent agreeing to join this study.

Subjects

There were included in the present study subjects with a diagnosis of HF for at least six months, confirmed by the outpatient's service of cardiology, aging between 25 and 59 years old; irrespective of gender or ethnicity; clinically stable for at least two months before this study; with a body mass index (BMI) $< 30 \text{ Kg/m}^2$, with a rest left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 45\%$; in the stage C of the guidelines from the American College of Cardiology and American Heart Association²⁹, stratified as class II or III from the New York Heart Association (NYHA); medicated with the higher tolerated dose of beta blocker^{14,30}, ACE inhibitor¹⁴ or angiotensin receptor blockers; non-practicing of regular physical activity and whom did not present heart failure predominantly diastolic, left bundle branch block (in case of ischemic HF), cardiac pacemaker, inflammatory diseases in acute phase, renal insufficiency, orthopedic or neurological impairments which limit walking, history of respiratory disease, unstable angina, uncontrolled arrhythmias or peripheral obstructive arterial disease. Subjects were selected by convenience in a cardiology outpatient service. Subjects whom had a maximal time of test lower than 6 minutes were excluded from this study^{31,32}.

Procedures

There were performed three days of tests, always in the same time. In the first day, there were administered the Human Activity Profile (HAP) questionnaire as an interview with the same investigator to assess the functional ability of the subjects from this study and executed the maximal effort test with ergoespirometry³³. The HAP allows the calculus of two types of scores: maximum activity score (MAS) which indicates the number of the activity with the higher oxygen output still done by the subject, and adjusted activity score (AAS) calculated subtracting from the MAS the number of activities which the subject quitted before to the last activity he/she still does³³. From the

AAS score, the subject was classified as inactive, moderately active or active.

Maximal effort test

Subjects were oriented to keep their usual medication, to be in fasting for two hours and to avoid caffeine, tobacco and physical exercise in the test day ³⁵. The maximal effort test with ergoespirometry (CPX Ultima[®], Medical Graphics, United States) with eletrocardiographic records was performed in a treadmill ergometer (Millenium Classic CI Inbramed/Inbrasport[®], Brazil) using the ramp protocol ³⁶.

The maximal test was preceded of three minutes of rest with the subject standing on the treadmill ergometer. Next, a warm up of three minutes was initiated, followed by the incremental period. Both the heart rate and the oxygen peripheral saturation were continuously registered and the blood pressure was registered each two minutes and at the end of the test. The test was ended if the subject asked for the interruption because of fatigue or in the presence of any of the absolute criteria for test interruption, according to the guidelines of the American College Cardiology/American Heart Association 2002 ³⁷. All the tests were performed in environmental temperature of a 20 ± 2 °C and relative humidity between 50 and 70%.

Blood analysis

After a 48-hour interval from a week of the maximal test, two sessions of submaximal exercise were performed in the second and third days in a random order decided by draw, with a length of thirty minutes each one, in two different intensities: mild and moderate. Mild and moderate intensities were defined through the calculus of 40% and 60% of the maximal oxygen output in the peak effort ($VO_{2\text{ peak}}$) of each subject, respectively. In the days in which the submaximal exercise were performed, there were collected blood samples for the measurements of the levels of IL-6 and s-TNFr1 in three situations: after 30 minutes of rest (baseline) ^{8,9,10,14,15,21}, immediately after 30 minutes of exercise (exercise) ^{16,19} and one hour after the interruption (after exercise) ^{16,21}. The interval between the collections from the second and third days was at least of 48 hours and in the maximum of one week ^{22,34}. To avoid the direct influence of diet on the cytokines measurements ¹⁹, subject registered in writing all the food intake for three days previous to the first day of submaximal exercise in order to repeat the same food intake for the second session of submaximal exercise. The maintenance of

medication during the study period was verified through phone contact.

There were collected 4.5 mililiters of blood from the antecubital vein from the participants in vacutainers with citrate in sterile environment in the three situations in each day of submaximal exercise. There were respected all the rules for use and disposal of sharp materials. After each collection, the vacutainer was taken to centrifugation (Fanem[®], Brazil) in 1500 rotations per minute, for 15 minutes. Posteriorly, the plasma was taken in laminar flow chamber, using Pasteur's pippetes previously siliconized and sterilized, put in sterile eppendorfs and stored in freezer at -70°C . The analysis of the plasma concentrations from IL-6 and s-TNFr1 was done by the ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)^{8,9,10,14,15,21} method. The protocol used for the execution of the ELISA test was that proposed by the producer. All the measured were done in double and there were used kits of high sensibility (R & D Systems[®], USA). The results from the levels of IL-6 and s-TNFr1 were expressed in picograms/mililiter (pg/mL).

Statistical Analysis

Measures of central tendency and dispersion were performed. Sample characterization was done according to the age, BMI, LVEF, VO_2 peak, score from HAP, HF origin, NYHA classification and medications in use. Data distribution was assessed by Shapiro-Wilk test. In order to assess the reproducibility of the measured of IL-6 and s-TNFr1 at rest in both days of the submaximal exercise, it was used the intraclass correlation coefficient ($\text{ICC}_{2,1}$). The differences between the two days of submaximal exercise (mild versus moderate intensity) and among the situations (baseline, exercise, after exercise) on plasma concentration of the cytokines were assessed by Friedman and Wilcoxon's test (in the comparisons two by two) for IL-6, and mixed factorial ANOVA (split plot with repeated measure) and paired t-test (in the comparisons two by two) for s-TNFr1. The level of significance α was of 5%. Revisions in the level of significance for repeated comparisons were done when necessary. Considering the repeated comparisons for the analysis of the levels of IL-6 and s-TNFr1 were considered as significant the results with $p < 0.008$.

Results

There were assessed 45 subjects through the maximal effort test with ergoespirometry. Twelve subjects were excluded from this research due to events as maximal length of the test lower than 6

minutes, ventricular and supraventricular tachycardia during the warm up period prior to the test. One subject abandoned this study before the performance of the submaximal exercise. Thirty-two subjects with a mean age of 45.53 ± 9.41 years old, BMI of 24.76 ± 2.87 Kg/m², LVEF of $31.34 \pm 10.18\%$, $\text{VO}_{2\text{ peak}}$ of 23.01 ± 6.62 mL/Kg•min⁻¹ and anaerobic threshold of 16.77 ± 4.50 mL/Kg•min⁻¹ performed the sessions of submaximal exercise with collection of blood samples. Table 1 shows the clinical characteristics of the 32 subjects assessed through the test of maximal effort and sessions of submaximal exercise in mild and moderate intensities.

(insert Table 1)

Most of the sample was composed by men, with HF from idiopathic origin, mainly. Of the 32 subjects, 3 had a diagnosis of type II diabetes mellitus, 1 had chronic atrial fibrillation, 4 had first-degree atrioventricular block, 24 had ventricular ectopy, 1 had right bundle branch block and 4 had left bundle branch block. In the assessment of HAP, the mean score found at MAS was 83.84 ± 6.27 and at AAS was 70.47 ± 15.78 , which characterizes the sample as moderately active.

Assessing the reproducibility of the measures of the cytokines, it was found a ICC of 0.81 ($p = 0.00001$) for the IL-6 and a ICC of 0.86 ($p = 0.0001$) for the s-TNFr1.

Analyzing the levels of IL-6 within each intensity, there were not detected significant differences among the situations baseline, exercise, after exercise for the mild intensity ($p = 0.648$). For the moderate intensity, there was a statistically significant difference among the situations ($p = 0.006$) with increase after exercise. The measures of IL-6 of the mild and moderate intensities and the result from the comparisons between the situations, two by two, are expressed on Table 2.

(insert Table 2)

The levels of s-TNFr1 had shown statistically significant difference among the situations baseline, exercise, after exercise only for the moderate intensity ($p = 0.001$). There was increase in exercise and drop to baseline levels after exercise. The measures of s-TNFr1 for the mild and moderate intensities and the result of the comparisons between situations, two by two, are expressed on Table 3.

(insert Table 3)

Analyzing the changes in both the cytokines on moderate intensity, it was observed that the levels of IL-6 increased in a higher percentual rate than the s-TNFr1 levels, compared to the baseline.

There was 14,19% of increase on s-TNFr1 levels of exercise. The IL-6 increased 26,39% after exercise.

Discussion

The significant increase of the plasma levels of IL-6 on subjects with HF class II and III from the NYHA assessed, 1 hour after 30 minutes of walking exercise on treadmill, in moderate intensity, was one of the main findings of this study. Besides this, the plasma levels of s-TNFr1 responded with a significant increase immediately after 30 minutes of moderate intensity exercise, but with a significant decrease 1 hour after the activity, returning to the basal levels.

Several are the sites of production of the IL-6 in the human body; however, the mechanisms by which the increase on IL-6 occurs as a response to the physical exercise are not completely defined. One of the most accepted theories is that from the increase of the expression of muscle IL-6 (myokine) as a response to the physical exercise, leading to the increase of its plasma levels ^{16,17,19,20,21,39}. It is discussed if the high levels of TNF- α acutely induced by the effort may induce myocardium depression, being harmful on HF ^{20,22}. However, it was already demonstrated, in the literature, that it is possible to occur a benefic modulation of the TNF- α activity through the stimulus caused by the physical exercise ^{11,19,21}. Physical exercise with overload enough to increase muscle IL – 6, without being stressful, may have an anti-inflammatory role, inhibiting TNF- α production and, consequently, reducing the expression of its soluble receptors ^{11,17,19,21}. In the comparison done in the present study, the moderate activity with 60% of the $\text{VO}_{2\text{ peak}}$ for 30 minutes, lead to this benefic acute behavior. It was also demonstrated that, in spite of being occurred a immediate increase in the activity of the s-TNFr1 right after the 30 minutes of exercise in moderate intensity, this activity did not induce an imbalance on the biologic homeostasis, since the values of s-TNFr1 returned back to the rest values 1 hour after the activity. It is speculated that the systemic effects derivatives of the action of the IL-6 occur on the phase of exercise recovery ¹⁶. This would justify the decay on s-TNFr1 1 hour after the end of the activity. Another justification about the decay on s-TNFr1 to the baseline levels, is independent of the IL-6, and it would be the reduction on the production of the TNF- α 1 hour after the

activity leading to a smaller necessity of the soluble receptor's presence in the circulation to do its removal^{11,22}.

Maximal versus submaximal exercise

It has already been demonstrated that, in subjects with HF, there is an inflammatory response to the maximal exercise with an increase on the plasma levels both of IL-6 and TNF- α ²⁰. In the present study, in a moderate intensity of exercise, it was also observed an increase in these levels which, however, was not observed in the mild intensity. Due to the rise in the factors that stimulate the activity of the TNF- α in the cardiac myocytes caused by the increase on the overload and intracardiac pressure^{6,10,20}, even in intensities lower than a maximal test, could elevate the levels of s-TNFr1. It is highlighted by the literature that in healthy subjects, the minimum period necessary to obtain a systemic response of the IL-6 in a submaximal exercise is of 1-hour, and the duration is of 30 minutes would cause only a increase on muscle expression^{16,19}. In the present study, the duration of 30 minutes in the moderate intensity was capable of generating a systemic response of benefic character in subjects with HF, with a rate of increase of higher magnitude in the levels of IL-6 when compared to the s-TNFr1, which was not observed in the mild intensity.

According to the immediate response to the physical exercise, observed in the present study, it was possible to demonstrate that the exercise lasting 30 minutes in the moderate intensity (60% of the VO_2 peak) was capable to cause systemic adaptations leading to a higher remodeling of the inflammatory response in comparison to the mild intensity (40% of the VO_2 peak). New studies are necessary to identify if the increase on exercise duration could contribute to generate this response in exercises of mild intensity. It is suggested that with the regular practice of exercise, the acute anti-inflammatory effects added in successive sessions, are protectors against chronic inflammation⁴⁰. However, further studies assessing the behavior of the plasma levels of IL-6 and s-TNFr1 in response to long term training in such intensities are necessary to confirm if the benefic response before the moderate intensity in relation to the mild intensity is maintained. There were found researches about the effect of the long-term aerobic training on the inflammatory modulation in subjects with HF only in moderate intensities of training, which show diverse results^{17,24,41,42,43,44}. Some studies have detected the attenuation of the rest levels of TNF- α in subjects with HF classes II and III after aerobic training

with moderate intensity and duration of 30 minutes ^{43,44}. Other authors did not observed the same benefit with similar intensity and duration parameters for training ²⁴ or observed distinct responses between different HF etiologies ⁴². Some authors did aerobic training lasting 20 minutes without benefits on cytokines' reduction ^{17,41}. The intervention programmes of the studies cited ranged from 1 to 6 months of duration, Such information demonstrate the existence of benefits with the cardiac rehabilitation including the aerobic activity, but they highlight that there is not yet a consensus regarding the management of the inflammatory modulation on HF with physical training.

Blood measurements

The form chosen to analyze the TNF- α was the measurement of the soluble TNF- α receptor 1 (s-TNFr1) since TNF- α has a short half-life and may be more unstable at the blood stream when compared to the soluble receptors ^{7,8}. The s-TNFr1 mediates most part of the actions of the TNF- α and it has already been demonstrated that this soluble receptor is a marker more reproducible and an indicator that reflects better the action of the TNF- α , and so, the inflammatory activity ³⁸.

The reproducibility of the measures of rest both of IL- 6 and s-TNFr1 in the two days of tests was considered high and, therefore, the measures were reliable.

Limitations

One of the limitations from the present study is the fact that the assessment was based in subjects with HF whom presented symptomatology related to effort. Therefore, it is not possible to distinguish if subjects with HF without symptomatology related to effort or with a limiting symptomatology at rest would have the same responses. Other limitation is related to the interference on direct inhibitory modulation of IL-6 on s-TNFr1. The methodology used in the present study does not allow the conclusion that this modulation occurred or if the return back to the basal levels of the s-TNFr1 happened through a path IL-6-independent, which shall be considered in further studies.

Conclusion

A single session of physical exercise performed in a moderate intensity, for 30 minutes, promoted an increase in the plasma levels of s-TNFr1 at the end of 30 minutes and of IL- in the recovery period, after 1 hour of activity, in subjects with HF class II and III from the NYHA. Comparatively, the mild intensity was unable to generate systemic modifications of these

inflammatory markers. Thus, it is supposed that physical exercise performed in moderate intensity, lasting 30 minutes, is superior to promote immediate immunological responses in this population.

Sources of funding: the work was supported by FAPEMIG AND CNPq

Conflict of interest: none declared.

References

- 1- Areosa CMN, Almeida DR, Carvalho ACC, Paola AAV. Evaluation of heart failure prognostic factors in patients referred for heart transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (6): 667-673.
- 2- Minguell ER. Clinical use of markers of neurohormonal activation in heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57 (4): 347-356.
- 3- Wollert KC. The role of interleukin-6 in the failing heart. *Heart Fail Rev.* 2001; 6: 95-103.
- 4- Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, Adams GR. IL-6-induced skeletal atrophy. *J Appl Physiol.* 2005; 98: 911-917.
- 5- Vasan RS et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003; 25: 1486-1491.
- 6- Mann DL. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart. *Heart Fail Rev.* 2001; 6: 71-80.
- 7- Candia AM, Júnior HV, Mesquita ET. Ativação imune-inflamatória na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89 (3): 201-208.
- 8- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure – an analysis of cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation.* 2001; 24: 2055-2059.
- 9- Petretta M et al. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure. *Am Heart J.* 2000; 140 (6): E-28.
- 10- Kubota T, Alvarez RJ, Rosenblum WD, Semigran MJ, McTiernan CF, Feldman AM. Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: comparison of recent-onset and end-stage congestive heart failure. *J Heart Lung Transpl.* 2000; 19 (9): 819-824.

- 11- Bruunsgaard, H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*. 2005; 78: 819-835.
- 12- MacGowan GA, Mann DL, Karmos RL, Feldman AM, Murali S. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1997; 79:1128-1131.
- 13- Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J*. 2004; 45 (2): 183-193.
- 14- Kell R, Haunstetter A, Dengler TJ, Zugck C, Kübler W, Haass M. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? *Eur Heart J*. 2002; 23: 70-78.
- 15- Raymond RJ, Dehmer GJ, Theoharides TC, Deliargyris EN. Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J*. 2001; 141 (3): 435-438.
- 16- Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*. 2006; 12: 6-33.
- 17- Gielen S et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Col Cardiol*. 2003; 42 (5): 861-868.
- 18- Kohut ML et al. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun*. 2006; 20: 201-209.
- 19- Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J*. 2002; 16:1335-1347.
- 20- Kinugawa T et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels increase in response to maximal exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003; 87 (1): 83-90.
- 21- Pedersen, B.K et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Research and Cell Motility*. 2003; 24: 113-119.
- 22- Ostrowski K, Rhode T, Asp S, Schjerling P, Pedersen, B.K. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol*. 1999; 515 (1): 287-291.
- 23- Gielen S et al. Exercise training in chronic heart failure: correlation between reduced local inflammation and improved oxidative capacity in the skeletal muscle. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005; 12 (4): 393-400.

- 24- Lemaitre JP, Harris S, Fox KA, Denvir M. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure. *Am Heart J*. 2004; 147 (1): 100-105.
- 25- Myers J et al. Effects of exercise training on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Am J Heart Failure*. 2007; 153 (6): 1056-63.
- 26- Sturm B, Quittan M, Wiesinger GF, Stanek B, Frey B, Pacher R. Moderate-intensity exercise training with elements of step aerobics in patients with severe chronic heart failure. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999; 80 (7): 746-50.
- 27- Van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8 (8): 841-50.
- 28- Willians M et al. Clinical evidence for a health benefit from cardiac rehabilitation: an update. *Am Hear J*. 2006; 152 (5): 835-41.
- 29- Bonow RO. ACC/AHA clinical performance measures for adults with chronic heart failure a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on performance measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46 (6): 1145-1178.
- 30- Nessler J, Nessler B, Kitlinski M, Gackwoski A, Piwowarska W, Stepniewski M. Concentration of BNP, endothelin 1, pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6) and exercise capacity in patients with heart failure with carvedilol. *Kardiologia Polska*. 2008; 66 (2): 144-151.
- 31- Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR); Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology, Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, Vanhees L. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006; 13(3):300-11.
- 32- Wasserman K. Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation*. 1987; 76 (suppl.VI): V1-V29.

- 33- Souza AC, Magalhães LC, Teixeira-Salmela LF. Cross-cultural adaptation and analysis of the psychometric properties in the Brazilian version of the Human Activity Profile. *Cad. Saúde Pública*. 2006; 22 (12): 2623-2636.
- 34- Pedersen KB, Hoffman-Goetz L. Exercise and immune system: regulation, integration and adaptation. 2000; 80(3):1055-81.
- 35- Andrade J et al. II Diretrizes da sociedade brasileira de cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78: 1-17.
- 36- Barbosa e Silva O, Sobral DCF. A New Proposal to Guide Velocity and Inclination in the Ramp Protocol for the Treadmill Ergometer . *Arq Bras Cardiol*. 2003; 81 (1): 48- 53.
- 37- Gibbons RJ et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002; 106(14):1883-92.
- 38- El-Menyar AA. Cytokines and myocardial dysfunction: state of the art. *Journal of Cardiac Failure*. 2006; 14 (1): 61-74.
- 39- Pedersen BK, Akerström TCA, , Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol*. 2007; 103: 1093–1098.
- 40- Petersen AMW, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57 (10): 43-51.
- 41- Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, Coats AJS. Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7: 189-193.
- 42- Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ, Brutsaert DL. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF- α receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2002; 23: 1854-1860.
- 43- Larsen AI, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2001; 88 (1): 805-808.

- 44- Adamopoulos S et al. Physical Training Modulates Proinflammatory Cytokines and the Soluble Fas/Soluble Fas Ligand System in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (4): 653-663.

Table 1 – Clinical characteristics of the 32 subjects with HF assessed through the maximal test and the sessions of submaximal exercise with blood collection.

	Number of Subjects
Gender (male/female) n (%)	22 (68.75%) / 10 (31,25%)
Origin from the HF* n (%)	
Idiopathic	(37.5%)
Ischemic	(21.88%)
Chagas	(12.5%)
Alcoholic	(9.37%)
Other	(18.75%)
Classification from the NYHA[†] n (%)	
Class II	17 (53.13%)
Class III	15 (46.87%)
Medications in use n (%)	
Diuretic	29 (90.62%)
Alpha and Beta-blockers	26 (81.25%)
ACE Inhibitor [‡]	24 (75%)
Digitalis	23 (71.86%)
Inhibitor of the angiotensin II receptor	9 (28.13%)
Beta-blocker	6 (18.75%)
Other	9 (28.13%)

*HF – Heart Failure; † NYHA – New York Heart Association; ‡ ACE – angiotensin conversor enzyme

Table 2 – Measurements of the interleukin-6 (IL-6) in picograms/mililiter (pg/mL) in 32 subjects with HF assessed in the mild and moderate intensities of exercise at baseline, exercise and after exercise.

Situation	Mild intensity	Moderate intensity
Baseline	1.87 ± 0.69	2.16 ± 0.90
Exercise	2.11 ± 0.70	2.32 ± 0.72
After exercise	1.77 ± 2.98	4.22 ± 7.39 * † ‡
Chi-Square	0.867	10.33
p [#]	0.648	0.006 ⁺

values expressed in median ± standard error; * p < 0.008 compared to baseline of moderate intensity; † p < 0.008 compared to exercise of moderate intensity; ‡ p < 0.008 compared to after exercise of the mild intensity; [#] p of Friedman test; ⁺ p < 0.05

Table 3 – Measures of the soluble TNF- α (s-TNFr1) receptor 1 in picograms/milliliters (pg/mL) from the 32 subjects with HF assessed in the mild and moderate intensities at baseline, exercise and after exercise.

Situations	Mild intensity	Moderate intensity
Baseline	563.17 $\pm$ 156.82 (506.35 – 619.43)	564.21 $\pm$ 146.46 (515.83 – 625.03)
Exercise	595.78 $\pm$ 141.80 (545.15 – 651.45)	630.50 $\pm$ 146.71* †‡ (580.93 – 689.18)
After exercise	609.41 $\pm$ 139.46 (550.02 – 658.74)	570.37 $\pm$ 146.40 (524.55 – 630.35)

values expressed in mean $\pm$ standard deviation and confidence interval; * $p < 0.008$ compared to baseline of moderate intensity; † $p < 0.008$ compared to after exercise of moderate intensity; ‡ $p < 0.008$ compared to exercise of mild intensity. F of interaction in mixed factorial ANOVA = 3.68 ($p = 0.031$)

Capítulo 6 – ARTIGO 2

TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR COM PROTOCOLO DE RAMPA EM ADULTOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CARDIOPULMONAR EXERCISE TEST WITH RAMP PROTOCOL IN HEART FAILURE ADULTS

TÍTULO RESUMIDO: PROCOLO DE RAMPA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Danielle Aparecida Gomes Pereira ¹, Giane Amorim Ribeiro Samora ^{1,2}, Maria Clara Noman Alencar ³, Danielle Soares Rocha Vieira ^{1,4}, Leani Souza Máximo Pereira ⁵, Maria da Consolação Vieira Moreira ⁶, Camila Camargos Zampa ⁴, Raquel Rodrigues Britto ⁵.

¹ Fisioterapeuta, Doutoranda em Ciências da Reabilitação pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Mestre em Treinamento Esportivo pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Médica, Cardiologista do Hospital das Clínicas/UFMG e do Hospital Socor, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴ Mestre em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁵ Fisioterapeuta, Professora Doutora, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁶ Médica, Professora Doutora, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, teste de esforço.

Key words: heart failure, exercise test.

Resumo

Fundamento: O teste de esforço com protocolo de rampa é descrito como o que mais se adequa à condição física de indivíduos com insuficiência cardíaca (IC). Porém, não há padronização descrita sobre incrementos de velocidade e inclinação. **Objetivo:** Descrever resultados encontrados a partir da aplicação de um teste de esforço com protocolo de rampa adaptado para indivíduos com IC, classes II e III da *New York Heart Association* (NYHA). **Métodos:** 41 indivíduos com média de idade de $46,37 \pm 8,98$ anos e fração de ejeção de $31,51 \pm 9,45\%$ fizeram o teste de esforço com análise de gases expirados em esteira, com protocolo de rampa desenvolvido a partir de critérios definidos pelo estudo de Barbosa e Silva e col. Análise estatística: Foi realizada análise descritiva com distribuição de frequência e o tempo de teste foi apresentado como média $\pm$ desvio-padrão. Foi realizado o modelo de regressão linear incluindo classe da NYHA, idade e fração de ejeção como variáveis explicativas para tempo de teste. Foi considerado significativo $p < 0,05$. **Resultados:** O tempo médio do teste foi $8,89 \pm 3,57$ minutos e o R alcançado foi $1,12 \pm 0,11$. Sessenta e um por cento da amostra apresentou duração do teste entre 6 e 12 minutos considerando intervalo de média ± 1 desvio-padrão, e 73,2% da amostra apresentou duração entre 6 e 15 minutos. **Conclusão:** Os achados deste estudo demonstraram que a maioria dos indivíduos com IC finalizou o teste com o protocolo de rampa adaptado dentro da duração considerada adequada pela literatura.

Abstract

Background: The exercise test with ramp protocol is described as that better adapt to physical condition of subjects with heart failure (HF). However, the standard of velocity and inclination increments hasn't been described. **Objectives:** Describe the results found after application of exercise test with ramp protocol adaptated for subjects with HF, New York Heart Association (NYHA) class II and III. **Methods:** 41 subjects with mean age $46,37 \pm 8,98$ years and ejection fraction of $31,51 \pm 9,45\%$ made the exercise test with expired gas analysis in treadmill with ramp protocol developed based upon Barbosa e Silva et al study. Statistical Analysis: descriptive analyze was made with frequency distribution and the test time was presented as mean $\pm$ standard deviation. Linear regression model was used and NYHA class, age and ejection fraction were included as explicative variables for test time. A p value of $< 0,05$ was considered statistically significant. **Results:** The test's mean time was $8,89 \pm 3,57$ minutes and the R was $1,12 \pm 0,11$. Sixty one percent of the sample presented test duration between 6 and 12 minutes - mean ± 1 standard deviation interval - and 73,2% presented duration between 6 and 15 minutes. **Conclusions:** This study demonstrated that most of all subjects with IC concluded the test with ramp protocol adaptated with the time considered adequate for the literature.

Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma condição de saúde limitante responsável pelo acometimento de aproximadamente dois milhões de indivíduos no Brasil ¹. O comprometimento da função cardíaca associado às alterações musculares esqueléticas e à redução da densidade capilar contribuem para a intolerância ao exercício e a redução da capacidade funcional nesta população ², evidenciada por uma redução de aproximadamente 50% no consumo de oxigênio de pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), se comparado com saudáveis ^{2,3}.

O teste de esforço cardiopulmonar com análise de gases expirados é uma forma eficaz de avaliação da capacidade funcional de indivíduos com (IC) que permite estabelecer a causa de intolerância ao esforço, prescrever a intensidade de exercício de forma individualizada e segura, indicar transplante cardíaco e avaliar o prognóstico ^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14}. Vários parâmetros do teste são utilizados na avaliação da IC como $\text{VO}_{2\text{pico}}$, produção de dióxido de carbono (VCO_2), limiar anaeróbico (LA), ventilação-minuto (VE), equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2), equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e razão de troca respiratória (R) ^{2,3,4,5,7,14}.

Vários protocolos de teste de esforço são utilizados na avaliação da IC ^{3,5,7,8}. Os protocolos se diferem em sua maioria em relação ao volume de incremento de carga, duração de cada estágio e tempo total de exercício ⁷. Nos indivíduos com IC, o teste de esforço pode ser interrompido precocemente, devido à baixa tolerância ao esforço e aos sintomas de dispnéia e fadiga precoce ^{2,3,7}. Sendo assim, o protocolo de rampa é descrito como um protocolo conservador que melhor se adapta à

condição física reduzida dessa população ^{2,7}. Na literatura já é descrito que os incrementos para realização de teste com protocolo de rampa em cicloergômetro devem variar entre 10 e 15 watts por minuto ⁷. Porém, não há uma padronização descrita sobre incrementos de velocidade e inclinação na esteira para cada faixa etária e sexo. A recomendação mais consistente estabelece que os incrementos não devem ser superiores a um equivalente metabólico ^{7,15}. Portanto, o objetivo deste estudo foi descrever os resultados encontrados a partir da aplicação de um teste de esforço cardiopulmonar com protocolo de rampa adaptado para indivíduos com IC, classes II e III da NYHA.

Métodos

Sujeitos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (parecer ETIC 489/06 – Ad 01/07) e todos os voluntários assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram incluídos indivíduos com IC, estágio C ^{16,17}, classes II e III da NYHA, independente de sexo e etnia, que não praticassem atividade física regular, com idade entre 25 e 59 anos, estabilidade clínica há pelo menos dois meses, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em repouso $\leq 45\%$ e que não apresentassem disfunção ortopédica ou neurológica limitante à realização de deambulação, história de doença pulmonar, angina instável, arritmias não controladas ou doença arterial obstrutiva periférica.

Protocolo experimental

O teste de esforço cardiopulmonar com análise de gases expirados (*CPX Ultima[®]*, *Medical Graphics*, Estados Unidos) e registro eletrocardiográfico foi realizado em esteira ergométrica com protocolo de rampa desenvolvido a partir de critérios sugeridos para saudáveis, pelo estudo de Barbosa e Silva e col¹⁸. Neste estudo, foi proposta uma tabela com velocidade e inclinação mínimas e máximas a serem alcançadas no teste de esforço para cada década de idade e sexo, de modo que o teste tivesse uma duração de aproximadamente 10 minutos. Com o intuito de adaptar o protocolo para indivíduos com IC, inicialmente foi realizada uma extrapolação polinomial de quarta ordem e determinados os valores de referência para cada idade específica e sexo. Numa segunda etapa foi feito um estudo piloto em 5 indivíduos com IC para avaliação inicial do protocolo. Tendo em vista que no estudo piloto, o teste era interrompido antes de 6 minutos, e, para que o mesmo tivesse uma duração também de aproximadamente 10 minutos nesta população, o incremento total de velocidade e inclinação foi redistribuído para uma duração de 15 minutos, e os aumentos de velocidade e inclinação a cada 10 segundos durante o teste foram recalculados. Os incrementos utilizados como referência para o protocolo de rampa proposto encontram-se descritos nas tabelas 1 e 2.

Os voluntários foram orientados a manter medicação usual, fazer jejum de duas horas e evitar alimentos e bebidas que continham cafeína, além de cigarro e exercício físico no dia do teste¹⁹. O teste de esforço foi precedido por três minutos de repouso com o indivíduo em ortostatismo sobre a esteira ergométrica (*Millenium Classic CI[®]*, *Inbramed/Inbrasport*, Brasil). Em seguida, iniciou-se um aquecimento de três minutos, sucedido pelo período incremental com o protocolo proposto. A

freqüência cardíaca e saturação periférica de oxigênio foram registradas continuamente e a pressão arterial a cada dois minutos e ao fim do teste. O teste era finalizado caso o indivíduo solicitasse a interrupção por fadiga ou se apresentasse quaisquer dos critérios absolutos para interrupção do teste, conforme a diretriz da *American College Cardiology/American Heart Association 2002* ²⁰. Todos os testes foram realizados com temperatura ambiente a 20 ± 2 °C e umidade relativa do ar entre 50 e 70% ²¹ e acompanhados por cardiologista com formação em ergometria e suporte avançado de vida.

Análise estatística

Foi realizada a análise descritiva dos dados com a distribuição de freqüência considerando toda a amostra e posteriormente classes II e III da *NYHA*. O teste de Shapiro-Wilk foi realizado para avaliar a distribuição dos dados. O tempo de teste foi apresentado como média $\pm$ desvio-padrão para toda a amostra e separadamente para cada classe funcional. Foi realizada a análise multivariada por meio do modelo de regressão linear incluindo classe da *NYHA*, idade e fração de ejeção como variáveis explicativas para o tempo de teste. Foi considerado significativo um $p < 0,05$. O *software* SPSS[®] (SPSS Inc, Estados Unidos) versão 13.0 foi utilizado para as análises.

Resultados

Dos 43 indivíduos que foram selecionados para o estudo, 2 foram excluídos, 1 por apresentar taquicardia ventricular e o outro taquicardia supraventricular, durante a fase de aquecimento que antecedeu o protocolo de teste. Portanto, 41 indivíduos (31

homens e 10 mulheres; 20 em classe II e 21 em classe III da *NYHA*) com média de idade de $46,37 \pm 8,98$ anos e FEVE de $31,51 \pm 9,45\%$, realizaram o teste de esforço cardiopulmonar com análise de gases expirados com o protocolo de rampa proposto. O VO_2pico atingido foi em média $22,35 \pm 6,63 \text{ mL/kg}\cdot\text{min}^{-1}$.

O tempo médio do teste foi $8,89 \pm 3,57$ minutos e o R alcançado foi $1,12 \pm 0,11$. Sessenta e um por cento da amostra apresentou uma duração de teste entre 6 e 12 minutos, considerando o intervalo de média ± 1 desvio-padrão (tabela 3). Do total da amostra, 73,2% apresentaram uma duração de teste entre 6 e 15 minutos.

Pelo modelo de regressão linear, idade e fração de ejeção não contribuíram para a variação no tempo do teste de esforço. A classe da *NYHA* contribuiu isoladamente com 16,9% da variação da duração do teste ($R^2 = 0,169$; $p = 0,008$).

Os indivíduos da classe II da *NYHA* finalizaram o protocolo em um tempo médio de $10,37 \pm 3,61$ minutos com o R médio de $1,16 \pm 0,11$ e 15% realizaram o teste em mais de 15 minutos (tabela 3). A duração média do teste nos indivíduos da classe III da *NYHA* foi de $7,47 \pm 2,97$ minutos com o R médio de $1,08 \pm 0,08$. A finalização do teste em tempo inferior a 6 minutos ocorreu em 28,6% desta população e apenas 1 indivíduo conseguiu realizar o protocolo em tempo superior a 12 minutos (tabela 3).

Discussão

No presente estudo a duração média do teste de esforço cardiopulmonar com o protocolo de rampa proposto, realizado em adultos com IC classes II e III da *NYHA*,

não praticantes de atividade física regular, foi de $8,89 \pm 3,57$ minutos e 73,2% da amostra apresentaram uma duração de teste entre 6 e 15 minutos. Tais achados indicam que o teste realizado com o protocolo de rampa desenvolvido apresentou duração adequada para a avaliação cardiopulmonar nos indivíduos com IC avaliados conforme descrito na literatura^{1,3,7,8,15,18,22,23,24}. A aplicação do protocolo proposto é factível em esteiras que apresentem comando externo com possibilidade de ajuste concomitante de velocidade e inclinação.

Este estudo avaliou o percentual da amostra na qual a duração-alvo foi alcançada com sucesso, indo além da comparação da média dos resultados. Considerando os valores absolutos de duração do teste para cada indivíduo, é necessário ter cautela na aplicação deste protocolo, pois 25% dos indivíduos da classe II e 28,6% da classe III apresentaram tempo de teste fora dos limites superior e inferior descritos como adequados na literatura. Dez por cento dos indivíduos da classe II finalizaram o teste em menos que 6 minutos, enquanto 15% finalizaram em mais que 15 minutos. Já naqueles sujeitos da classe III, 28,6% interromperam o teste em menos que 6 minutos.

Um estudo de Myers e col²⁵ descreveu resultados da aplicação de um protocolo de rampa em esteira em duzentos indivíduos aparentemente saudáveis, individualizado a partir da medida de velocidade máxima de cada participante da pesquisa em dia distinto ao da aplicação do teste. Esta forma de definir a velocidade máxima pode ser precisa, mas requer que o indivíduo vá repetidas vezes ao serviço de saúde, o que poderia inviabilizar a avaliação da IC na prática clínica. O presente estudo

fornece uma alternativa para adaptar velocidade e inclinação do protocolo de rampa para a realização do teste de esforço cardiopulmonar nesta população.

A análise de regressão realizada demonstrou que a classe funcional da NYHA influenciou o tempo de duração do teste, o que era esperado. Na literatura já é descrito que quanto pior a classe funcional, pior a capacidade de exercício e, consequentemente, menor seria a duração do teste de esforço ²⁶. Por outro lado, não foi observou-se relação da idade com a duração do teste, indicando que nestes indivíduos com IC a capacidade funcional deixou de ter relação exclusivamente com a idade tendo em vista o impacto diferenciado da doença.

Novos estudos em indivíduos de diferentes classes funcionais da NYHA são necessários para confirmar a aplicabilidade deste protocolo de rampa.

Conclusão

Os achados deste estudo demonstraram que a maioria dos indivíduos com IC finalizou o teste de esforço cardiopulmonar com o protocolo de rampa adaptado dentro da duração considerada adequada pela literatura. Porém, é necessário cautela na generalização dos resultados, considerando as características da amostra e a inclusão de indivíduos somente classes II e III da NYHA.

Agradecimentos

Este estudo foi parcialmente financiado pela FAPEMIG e CNPq.

Referências

- 1- Areosa CMN, Almeida DR, Carvalho, ACC, Paola AAV. Avaliação de fatores prognósticos da insuficiência cardíaca em pacientes encaminhados para avaliação de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88, (6): 667-673.
- 2-Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical importance of cardiopulmonary exercise testing and aerobic training in patients with heart failure. *Rev Bras Fisioter.* 2008; 12 (2): 75-87.
- 3- Ingle L. Theoretical rationale and practical recommendations for cardiopulmonary exercise testing with chronic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2007; 12 (1): 12-22.
- 4- Myers J. Applications of cardiopulmonary exercise testing in the management of cardiovascular and pulmonary disease. *Int J Sports Med.* 2005; 26 (suppl 1): S49-S55.
- 5- Ferraz AS, Bocchi, ED. Aplicações práticas da ergoespirometria na insuficiência cardíaca. *Ver Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2001; 11 (3): 706-714.
- 6- Bentley DJ, Newell J, Bishop D. Incremental exercise test design and analysis. implications for performance diagnostics in endurance athletes. *Sports Med.* 2007; 37 (7): 575-86.
- 7- Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J.* 2001; 22(1):37-45.
- 8- ARENA, R.; GUAZZI, M.; MYERS, J.; PEBERDY, M. A. Prognostic characteristics of cardiopulmonary exercise testing in heart failure: comparing American and European models. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* 2005; 12 (6): 562–567.
- 9- Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest.* 2003 Aug;124(2):720-7.
- 10- Braga AMFW, Rondon MUPB, Negrão CE, Wajngarten M. Predictive Value of Ventilatory and Metabolic Variables for Risk of Death in Patients with Cardiac Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86 (6): 451-8.
- 11- Bard RL, Gillespie BW, Clarke NS, Nicklas JM. Combining peak oxygen consumption and ventilatory efficiency in the prognostic assessment of patients with heart failure. *International Journal of Cardiology.* 2008; 123 (2): 199–200.
- 12- Nanas SN et al. VE/VCO₂ slope is associated with abnormal resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure. *The European Journal of Heart Failure.* 2006; 8 (4): 420 – 427.

- 13- Mejhert M, Linder-Klingsell E, Edner M, Kahan T, Persson H. Ventilatory variables are strong prognostic markers in elderly patients with heart failure. *Heart*. 2002; 88(3):239-43.
- 14- Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in the heart failure: na evidence-based review. *Heart Fail Rev*. 2008; 13: 245-269.
- 15- Wasserman K. Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation*. 1987; 76 (suppl.VI): V1-V29.
- 16- Hunt SA et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the american college of chest physicians and the international society for heart and lung transplantation: endorsed by the heart rhythm society. *Circulation*. 2005; 112 (12):e154-235.
- 17- Barretto, ACP et al. Revisão da II diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79 (suppl IV): 1-30.
- 18- Barbosa e Silva O, Sobral DCF. Uma nova proposta para orientar a velocidade e inclinação no protocolo em rampa na esteira ergométrica. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 81 (1): 48- 53.
- 19- Andrade J et al. II Diretrizes da sociedade brasileira de cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78 (sII): 1-17.
- 20- Gibbons RJ et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106(14):1883-92.
- 21- Guimarães JI et al. Normatização de técnicas e equipamentos para realização de exames em ergometria e ergoespirometria. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 80 (4): 458-64.
- 22- Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR); Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology, Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, Vanhees L. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006; 13(3):300-11.

- 23- Agostoni P, Bianchi M, Moraschi A, Palermo P, Cattadori G, La Gioia R, Bussotti M, Wasserman K. Work-rate affects cardiopulmonary exercise test results in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7(4): 498-504.
- 24- Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol.* 1983; 55 (5): 1558-64.
- 25- Myers J et al. Individualized Ramp Treadmill. Observations on a new protocol. *Chest.* 1992; 101 (5): 236-241.
- 26- Ingle L, Shelton RJ, Cleland JG, Clark AL. Poor relationship between exercise capacity and spirometric measurements in patients with more symptomatic heart failure. *J Card Fail.* 2005;11(8): 619-23.

Tabela 1 – Incrementos utilizados como referência para o protocolo de rampa para homens com IC. Velocidade: quilômetros/hora; Inclinação: graus; Incremento de velocidade: quilômetros/hora; Incremento de inclinação: graus.

Idade	Velocidade mínima *	Velocidade Máxima*	Incremento de velocidade †	Inclinação mínima*	Inclinação máxima*	Incremento de inclinação ‡
25	3,6	7,9	0,047	6,0	15,9	0,110
26	3,6	7,9	0,047	6,0	15,9	0,110
27	3,6	7,8	0,047	6,0	15,9	0,110
28	3,6	7,8	0,047	6,0	15,9	0,110
29	3,6	7,7	0,046	6,0	16,0	0,110
30	3,5	7,7	0,046	6,0	16,0	0,111
31	3,5	7,6	0,046	6,0	16,0	0,111
32	3,5	7,6	0,045	6,0	16,1	0,112
33	3,5	7,6	0,045	6,0	16,1	0,112
34	3,5	7,5	0,045	6,0	16,1	0,113
35	3,5	7,5	0,045	6,0	16,1	0,113
36	3,4	7,4	0,044	5,9	16,2	0,114
37	3,4	7,4	0,044	5,9	16,2	0,114
38	3,4	7,3	0,044	5,8	16,2	0,115
39	3,4	7,3	0,043	5,8	16,2	0,115
40	3,3	7,2	0,043	5,7	16,2	0,116
41	3,3	7,2	0,043	5,7	16,2	0,116
42	3,3	7,1	0,043	5,6	16,1	0,117
43	3,3	7,1	0,042	5,5	16,1	0,118
44	3,2	7,0	0,042	5,5	16,1	0,118
45	3,2	7,0	0,042	5,4	16,0	0,119
46	3,2	6,9	0,042	5,3	16,0	0,119
47	3,2	6,9	0,041	5,2	15,9	0,120
48	3,1	6,8	0,041	5,1	15,9	0,120
49	3,1	6,8	0,041	4,9	15,8	0,120
50	3,1	6,7	0,040	4,8	15,7	0,121
51	3,1	6,7	0,040	4,7	15,6	0,121
52	3,0	6,6	0,040	4,6	15,5	0,121
53	3,0	6,5	0,039	4,4	15,4	0,122
54	3,0	6,5	0,039	4,3	15,2	0,122
55	2,9	6,4	0,039	4,1	15,1	0,122
56	2,9	6,4	0,038	4,0	14,9	0,122
57	2,9	6,3	0,038	3,8	14,8	0,122
58	2,8	6,2	0,038	3,6	14,6	0,122
59	2,8	6,2	0,037	3,4	14,4	0,122

* resultado da extrapolação polinomial de quarta ordem a partir do estudo de Barbosa e Silva e col ¹⁸. † incremento de velocidade em quilômetros/hora = (velocidade máxima – velocidade mínima)/15 minutos x 1/60 minutos x 10. ‡ incremento de inclinação em graus= (inclinação máxima – inclinação mínima)/15 minutos x 1/60 minutos x 10.

Tabela 2 – Incrementos utilizados como referência para o protocolo de rampa para mulheres com IC. Velocidade: quilômetros/hora; Inclinação: graus; Incremento de velocidade: quilômetros/hora; Incremento de inclinação: graus.

Idade	Velocidade mínima *	Velocidade Máxima*	Incremento de velocidade †	Inclinação mínima*	Inclinação máxima*	Incremento de inclinação ‡
25	3,3	6,8	0,039	5,6	14,9	0,103
26	3,3	6,8	0,039	5,6	14,9	0,103
27	3,3	6,7	0,039	5,6	14,9	0,103
28	3,3	6,7	0,038	5,6	14,9	0,103
29	3,2	6,7	0,038	5,6	14,9	0,103
30	3,2	6,6	0,038	5,6	14,9	0,103
31	3,2	6,6	0,037	5,6	14,9	0,103
32	3,2	6,5	0,037	5,6	14,9	0,103
33	3,2	6,5	0,037	5,6	14,8	0,103
34	3,2	6,4	0,036	5,5	14,8	0,103
35	3,1	6,4	0,036	5,5	14,8	0,103
36	3,1	6,4	0,036	5,4	14,7	0,103
37	3,1	6,3	0,036	5,4	14,7	0,104
38	3,1	6,3	0,035	5,3	14,7	0,104
39	3,1	6,2	0,035	5,3	14,6	0,104
40	3,0	6,2	0,035	5,2	14,5	0,104
41	3,0	6,1	0,035	5,1	14,5	0,104
42	3,0	6,1	0,034	5,0	14,4	0,104
43	3,0	6,0	0,034	5,0	14,3	0,104
44	2,9	6,0	0,034	4,9	14,3	0,104
45	2,9	5,9	0,034	4,8	14,2	0,104
46	2,9	5,9	0,033	4,7	14,1	0,104
47	2,9	5,9	0,033	4,5	14,0	0,105
48	2,8	5,8	0,033	4,4	13,9	0,105
49	2,8	5,8	0,033	4,3	13,7	0,105
50	2,8	5,7	0,033	4,2	13,6	0,105
51	2,8	5,7	0,032	4,0	13,5	0,105
52	2,7	5,6	0,032	3,9	13,3	0,105
53	2,7	5,6	0,032	3,7	13,2	0,105
54	2,7	5,5	0,032	3,6	13,0	0,105
55	2,6	5,5	0,032	3,4	12,9	0,105
56	2,6	5,4	0,031	3,3	12,7	0,105
57	2,6	5,4	0,031	3,1	12,5	0,105
58	2,5	5,3	0,031	2,9	12,3	0,105
59	2,5	5,3	0,031	2,7	12,1	0,105

* resultado da extrapolação polinomial de quarta ordem a partir do estudo de Barbosa e Silva e col ¹⁸. † incremento de velocidade em quilômetros/hora = (velocidade máxima – velocidade mínima)/15 minutos x 1/60 minutos x 10. ‡ incremento de inclinação em graus= (inclinação máxima – inclinação mínima)/15 minutos x 1/60 minutos x 10.

Tabela 3 – Distribuição de frequência da duração, em minutos, do teste de esforço cardiopulmonar.

Tempo (min)	Frequência absoluta			Frequência relativa		
	Total (41)	Classe II (20)	Classe III (21)	Total (41)	Classe II (20)	Classe III (21)
< 6,0	8	2	6	19,5%	10,0%	28,6%
6,0 – 7,9	8	4	4	19,5%	20,0%	19,0%
8,0 – 9,9	8	2	6	19,5%	10,0%	28,6%
10,0 – 11,9	9	5	4	22,0%	25,0%	19,0%
12,0 – 14,9	5	4	1	12,2%	20,0%	4,8%
≥ 15,0	3	3	0	7,3%	15,0%	0%

Capítulo 7 – ARTIGO 3

TÍTULO: REPRODUTIBILIDADE DA DETERMINAÇÃO DO LIMAR ANAERÓBICO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA LEVE A MODERADA RELIABILITY OF THE ANAEROBIC THRESHOLD DETERMINATION IN PATIENTS WITH MILD TO MODERATE HEART FAILURE

TÍTULO RESUMIDO: REPRODUTIBILIDADE LIMAR ANAERÓBICO

Danielle Aparecida Gomes Pereira ¹, Danielle Soares Rocha Vieira ¹, Giane Amorim
Ribeiro Samora ¹, Fernanda Lima Lopes ², Maria Clara Norman Alencar ³, Susan
Martins Lage ⁴, Verônica Franco Parreira ⁵, Marcelo Velloso ⁶, Maria da Consolação
Vieira Moreira ⁷, Raquel Rodrigues Britto ⁵.

¹ Fisioterapeuta, Doutoranda em Ciências da Reabilitação pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Fisioterapeuta, Mestranda em Bioengenharia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Médica, Cardiologista do Hospital das Clínicas/UFMG e do Hospital Socor, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴ Fisioterapeuta, Mestranda em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁵ Fisioterapeuta, Professora Doutora, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁶ Fisioterapeuta, Professor Doutor, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁷ Médica, Professora Doutora, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Palavras-chave: reprodutibilidade, limiar anaeróbio, insuficiência cardíaca, teste de esforço.

Key words: reproducibility, anaerobic threshold, heart failure, exercise test.

Resumo

Fundamento: O limiar anaeróbico (LA) fornece informações sobre capacidade funcional na Insuficiência Cardíaca (IC). Porém, a determinação visual do LA por métodos ventilatórios é subjetiva ficando susceptível à diferença entre examinadores. **Objetivos:** 1) avaliar a reprodutibilidade intraexaminador e interexaminadores na determinação do LA em indivíduos com IC leve a moderada pelos métodos visual-gráfico e *V-slope* e 2) comparar e correlacionar os resultados encontrados. **Métodos:** Após realização de teste ergoespirométrico em esteira, utilizou-se os métodos visual-gráfico e *V-slope* para análise do LA. Para avaliar reprodutibilidade, três examinadores detectaram o LA duas vezes em cada método em dias distintos. Para análise estatística, utilizou-se coeficiente de correlação intraclass (CCI) com $p < 0,05$. **Resultados:** Foram avaliados 16 indivíduos com média de idade de $45,9 \pm 9,7$ anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $20,5 \pm 8,1\%$ e consumo de oxigênio no pico do esforço de $20,6 \pm 7,8$ mL/kg•min⁻¹. A reprodutibilidade intraexaminador foi alta nos dois métodos para os três examinadores com valores de CCI entre 0,87 a 0,99. A reprodutibilidade interexaminadores foi moderada tanto no método visual-gráfico (CCI = 0,69) quanto no *V-slope* (CCI = 0,64). Contrastando os métodos foi encontrado CCI de 0,91. **Conclusões:** A detecção do LA por meio dos métodos visual-gráfico e *V-slope* apresentou reprodutibilidade intraexaminador e interexaminadores alta e moderada, respectivamente. Além disso, os dois métodos demonstraram alta concordância quando contrastados. Estes resultados sugerem que ambos os métodos podem ser utilizados na avaliação do LA em indivíduos com IC de leve a moderada forma reprodutível.

Abstract

Background: The Anaerobic Threshold (AT) gives information about the functional capacity in Heart Failure (HF). However, the visual AT determination is subjective and may cause more difference between examiners. **Objectives:** 1) to evaluate intra and inter examiners reliability on detection of anaerobic threshold in individuals with mild to moderate HF through visual-graphic and v-slope methods and 2) to compare and correlate the results found. **Methods:** After ergoespirometric test on treadmill, the visual-graphic and v-slope methods were used to analyze the AT. For reliability assessment, three examiners detected AT twice on every method in different days. For statistic analysis Intraclass Correlation Coefficient (ICC) was used with $p < 0.05$. **Results:** Sixteen individuals were evaluated and presented mean age of 45.9 ± 9.7 years, left ventricle ejection fraction of $20.5 \pm 8.1\%$ and oxygen consumption at peak effort of 20.6 ± 7.8 mL/kg•min⁻¹. Intra examiner reliability was high on the two methods for all examiners with ICC values between 0.87 and 0.99. Inter examiners reliability was moderate on visual-graphic method (ICC = 0.69) as well as on v-slope (ICC = 0.64). The correlation between both methods was 0.91. **Conclusions:** The AT detection through visual-graphic and v-slope methods presented high intra examiner and moderate inter examiners reliability. Besides that, the two methods have high agreement. These results suggest that both methods can be used to assess the AT in individuals with mild to moderate HF in reliable way.

Introdução

Em indivíduos com Insuficiência Cardíaca (IC), medidas das variáveis cardiopulmonares durante o exercício, por meio do teste de esforço máximo com análise direta de gases expirados, são consideradas referência para a avaliação de capacidade funcional ^{1,2}. O consumo de oxigênio mensurado diretamente é uma medida precisa que permite avaliar clinicamente a capacidade aeróbica ¹⁻⁴. Quando um indivíduo alcança seu limite fisiológico em um teste de esforço, pode-se dizer que o consumo máximo de oxigênio (VO_2max) foi atingido ^{1,2}. A medida do VO_2max é definida quando o consumo de oxigênio alcança um platô, indicando que a capacidade máxima foi alcançada pela ausência de aumento no VO_2 mesmo com aumento adicional de carga ^{1,2}. O VO_2max é afetado por idade, sexo, presença de doenças ou uso de medicações ²⁻⁴. Na IC esta medida é raramente alcançada e o consumo de oxigênio atingido no pico do esforço sem alcance de platô (VO_2pico) é utilizado para definir a capacidade funcional ^{1,2,5,6}.

Como a determinação do esforço máximo pode ser subjetiva na IC, e atividades de vida diária não requerem capacidade máxima, outras variáveis do teste podem ser úteis na avaliação da capacidade funcional ^{1,7}, como o limiar anaeróbico (LA). Este é definido como nível de trabalho ou consumo de oxigênio acima do qual a produção de energia aeróbica é suplementada por metabolismo anaeróbico, levando a aumento de lactato sanguíneo ⁸⁻¹². A dissociação do ácido láctico leva à liberação de íons H^+ , que tamponados na corrente sanguínea pelo bicarbonato geram maior produção de gás carbônico (VCO_2) e aumento da resposta ventilatória ^{1,8-13}.

Portanto, existe um limiar ventilatório coincidente com o LA ^{13,14}, sendo possível sua detecção pela análise dos gases por meio da ergoespirometria ¹⁵.

Tanto o VO₂pico quanto o LA determinado por método ventilatório são considerados válidos e reprodutíveis em indivíduos saudáveis ^{1,5,14,16}. Entretanto, como a determinação de esforço máximo pode ser subjetiva em indivíduos com IC ^{1,16}, o LA seria uma alternativa para prever desempenho aeróbico comparado ao VO₂pico ^{1,8,13,16-18}. Além disso, o LA pode ser útil na determinação de intensidade de prescrição de treinamento em programas de reabilitação, avaliação dos efeitos de treinamento e avaliação de prognóstico em pacientes com IC ^{4,8}. Nos indivíduos com IC o acúmulo de lactato pode ocorrer precocemente, levando a uma duração mais curta do teste de esforço o que, segundo alguns autores ^{1,12} pode dificultar a identificação do LA. Além disso, a determinação visual do LA por métodos ventilatórios é de natureza subjetiva ficando susceptível à diferença entre examinadores ⁸. Assim, os objetivos deste estudo foram: 1) avaliar a reprodutibilidade intraexaminador e interexaminadores na determinação do LA em indivíduos com IC leve a moderada pelos métodos visual-gráfico e *V-slope* e 2) comparar e correlacionar os resultados encontrados por meio dos dois métodos.

Métodos

Sujeitos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e todos os voluntários assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de inclusão foram indivíduos com IC classes II e III da *New York Heart Association*

(NYHA) independente de sexo e etnia, no estágio C de IC ^{19,20}, que não praticassem atividade física regular, com idade entre 25 e 59 anos, estabilidade clínica há pelo menos dois meses, fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso $\leq 45\%$ e que não apresentassem doenças inflamatórias em fase aguda, insuficiência renal, disfunção ortopédica ou neurológica limitante à realização de deambulação, história de doença pulmonar, angina instável, arritmias não controladas ou doença arterial obstrutiva periférica. Respeitando estes critérios, foram incluídos 16 indivíduos com média de idade de $45,9 \pm 9,7$ anos, IMC de $26,5 \pm 5,1$ kg/m², fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $20,5 \pm 8,1\%$, selecionados no Ambulatório de Insuficiência Cardíaca da instituição. A tabela 1 mostra as características clínicas dos 16 indivíduos com IC avaliados por meio do teste de esforço máximo com análise de gases expirados. A maior parte da amostra foi composta por homens (75%), em sua maioria com IC de origem idiopática (43,75%) e em classe funcional II (81,25%) da NYHA.

Protocolo experimental

O teste de esforço máximo com análise de gases expirados (*CPX Ultima*[®], *Medical Graphics*, Estados Unidos) foi realizado em esteira ergométrica (*Millenium Classic CI*[®], *Inbramed/Inbrasport*, Brasil) com protocolo de rampa ²¹⁻²⁴. O protocolo de rampa foi desenvolvido a partir dos valores de velocidade mínima e máxima definidos pelo estudo de Barbosa e Silva ²² para cada década de idade e sexo para que o teste de esforço tivesse uma duração de no aproximadamente 10 minutos ²². Foi realizada uma extrapolação polinomial de quarta ordem para determinação dos valores de referência para cada idade e sexo e cálculo de incrementos a cada 10 segundos a

fim de que o teste de esforço tivesse uma duração de até 15 minutos ¹². Os incrementos utilizados como referência para o protocolo de rampa encontram-se descritos nas tabelas 2 e 3. Os testes foram realizados com temperatura ambiente a 20 ± 2 °C e umidade relativa do ar entre 50 e 70% ²⁴.

Para a análise do LA dois métodos foram utilizados: 1) método visual-gráfico plotando VCO_2 e VO_2 em função do tempo (figura 1) e 2) método *V-slope* plotando VCO_2 em função do VO_2 (figura 2). O LA foi avaliado em ambos os métodos em gráficos com média móvel de oito respirações ¹⁵. No método visual-gráfico, o LA foi definido como o ponto no qual houve quebra da linearidade da resposta de VCO_2 comparado ao VO_2 em função do tempo ¹⁵ e no *V-slope*, como o momento a partir do qual houve mudança na inclinação da curva ^{1,5,12-14}. Para a avaliação da reprodutibilidade três examinadores com treinamento anterior nos dois métodos detectaram o LA de forma independente. O LA foi avaliado duas vezes em cada método por cada examinador em dias distintos.

Análise estatística

O teste de *Shapiro Wilk* foi realizado para análise da distribuição dos dados. O Coeficiente de Correlação Intraclassa (CCI) de consistência e CCI de concordância foram utilizados para avaliar reprodutibilidade intraexaminador e interexaminadores da segunda avaliação, respectivamente. Para comparar as médias dos valores de VO_2 no LA dos três examinadores na segunda avaliação, foi aplicado o teste t pareado. Para contrastar os dois métodos foi feita a média do LA dos três examinadores tanto no método visual-gráfico quanto do *V-slope* da segunda avaliação e posteriormente aplicado o CCI de concordância. Foi considerado como

significativo um $p < 0,05$. Para a análise dos dados utilizou-se o *software* SPSS[®] (SPSS Inc, Estados Unidos) versão 13.0.

Resultados

Um avaliador não conseguiu identificar o LA de dois pacientes, nos dois métodos. Dessa forma foram considerados para as análises de reprodutibilidade os dados de 14 pacientes. A tabela 4 mostra a reprodutibilidade intraexaminador. Foram observados valores de CCI de alta magnitude variando de 0,87 a 0,99, demonstrando alta reprodutibilidade nos dois métodos para os três examinadores. A reprodutibilidade interexaminadores foi de magnitude moderada tanto no método visual-gráfico (CCI = 0,69; $p = 0,0001$) quanto no *V-slope* (CCI = 0,64; $p = 0,0001$). O $VO_{2\text{pico}}$ atingido no teste de esforço máximo foi de $20,6 \pm 7,8 \text{ mL/kg}\cdot\text{min}^{-1}$. As médias dos valores de VO_2 no LA dos três examinadores foram $15,10 \pm 3,20 \text{ mL/kg}\cdot\text{min}^{-1}$ e $16,15 \pm 3,63 \text{ mL/kg}\cdot\text{min}^{-1}$ para os métodos visual-gráfico e *V-slope*, respectivamente. Estas medidas não apresentaram diferença estatística quando comparadas ($p = 0,09$). A Figura 3 mostra o gráfico da dispersão dos dados obtidos com os dois métodos. Correlacionando os dois métodos, foi encontrado CCI de 0,91 ($p = 0,001$).

Discussão

Os principais resultados encontrados no presente estudo foram a alta reprodutibilidade intraexaminador e moderada interexaminadores tanto do método visual-gráfico quanto do *V-slope*. Tais resultados reforçam a possibilidade da

utilização de ambos os métodos na identificação do LA, considerando principalmente o fato deles serem técnicas não invasivas de determinação desta variável.

A detecção do LA por métodos ventilatórios é considerada válida ^{5,14,16,25} e em indivíduos saudáveis e atletas se demonstrou altamente reprodutível ^{5,25}. Já em indivíduos com IC existe o questionamento em relação à avaliação por métodos ventilatórios, devido às dificuldades na detecção do LA nesta população ^{1,6,12,14,26} e à subjetividade inerente a análise visual ⁸. Em um estudo de MATSUMURA e cols ¹⁶ foi encontrada alta reprodutibilidade da detecção do LA em uma população mista de indivíduos saudáveis e indivíduos com IC por meio da análise da relação gráfica ventilação minuto/ VO_2 . O presente estudo foi realizado com uma amostra composta exclusivamente de indivíduos com IC e as técnicas de escolha para detecção do LA basearam-se na análise do VCO_2 ^{6,14,26}.

A reprodutibilidade intraexaminador da detecção do LA foi alta tanto no método visual-gráfico quanto no *V-slope* demonstrando alta consistência dos três examinadores avaliando especificamente indivíduos com IC. Estes achados estão de acordo com Weber e cols ²⁷ que avaliando a ventilação em indivíduos com IC durante o esforço também encontraram reprodutibilidade intraexaminador alta na detecção do LA por meio da análise gráfica buscando o aumento não-linear da ventilação-minuto e do VCO_2 em relação ao tempo ²⁷.

Apesar da estabilidade das análises de cada examinador, a reprodutibilidade inter-examinador apresentou magnitude moderada, reforçando a hipótese de que

diferença entre examinadores talvez seja inevitável na avaliação visual pelo método ventilatório ⁸.

Na literatura, é descrito percentual de perdas quando se avalia o LA por meio de análise visual de até 50% ¹³. No presente estudo, um dos examinadores não conseguiu detectar o LA de apenas dois indivíduos (12,5%), o que não afetou a análise de correlação entre os dois métodos (apresentada na figura 3). Neste caso foi considerada a média dos valores obtidos pelos dois outros avaliadores. A média do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ encontrada na população estudada foi de $20,6 \pm 7,8 \text{ mL/kg}\cdot\text{min}^{-1}$. Segundo a classificação de Weber ^{1,27,28}, a amostra seria definida pelo valor da média do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ como classe A (gravidade leve). Esta informação reforça a hipótese de que seria esperado um número de limiares não-detectáveis inferior ao descrito na literatura considerando a gravidade menor da amostra avaliada neste estudo.

O método *V-slope* vem sendo classicamente descrito como método de escolha na avaliação de LA em indivíduos com IC ^{1,6}. No entanto, no presente estudo, a reprodutibilidade tanto intraexaminador quanto interexaminadores de ambos os métodos foram similares não demonstrando superioridade de um método em relação a outro. Além disso, ao contrastar os dois métodos correlacionando a média dos resultados dos três examinadores no método visual-gráfico com a média dos examinadores no *V-slope*, foi encontrado alto coeficiente de correlação intraclass demonstrando que existe boa concordância entre eles.

Apesar do número pequeno de pacientes avaliados, especialmente na classe III de NYHA, os achados deste estudo apresentam relevância clínica, pois demonstram que a detecção do LA por métodos ventilatórios em indivíduos com IC de gravidade leve a moderada pode ser factível com reprodutibilidade adequada. Uma das limitações deste trabalho é que foram avaliados indivíduos de gravidade leve, em sua maioria classe II da NYHA, não permitindo extrapolar conclusões relativas à avaliação de pessoas com IC de maior gravidade e pior classe funcional. Futuros estudos são necessários para investigar a reprodutibilidade da detecção do LA em indivíduos com IC de maior gravidade.

Conclusão

A detecção do LA por meio dos métodos visual-gráfico e *V-slope* apresentou reprodutibilidade intraexaminador e interexaminadores alta e moderada, respectivamente. Além disso, os dois métodos demonstraram alta concordância quando contrastados. Estes resultados sugerem que ambos os métodos podem ser utilizados na avaliação do LA em indivíduos com IC de leve a moderada de forma reprodutível.

Agradecimentos

Este estudo foi parcialmente financiado pela FAPEMIG e CNPq.

Referências

- 1- Arena R et al. Assessment of Functional Capacity in Clinical and Research Settings. A Scientific statement from american heart association committee on exercise, rehabilitation, and prevention of the council on clinical cardiology and the council on cardiovascular nursing. *Circulation*. 2007; 116(3): 329-43.
- 2- Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical importance of cardiopulmonary exercise testing and aerobic training in patients with heart failure. *Rev Bras Fisioter*. 2008; 12 (2): 75-87.
- 3- César MA, Montesano FT, Diniz RVZ, Almeida DR, Tebexreni AS, Barros TL. Respostas Cardiopulmonares ao Exercício em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva de Diferentes Faixas Etárias. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86 (1): 14-8.
- 4- Braga AMFW, Rondon MUPB, Negrão CE, Wajngarten M. Predictive Value of Ventilatory and Metabolic Variables for Risk of Death in Patients with Cardiac Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86 (6): 451-8.
- 5- Gaskill SE, Ruby BC, Walker AJ, Sanchez OA, Serfass RC, Leon AS. Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33 (11): 1841-8.
- 6- Ingle L. Theoretical rationale and practical recommendations for cardiopulmonary exercise testing with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2007; 12 (1): 12-22.
- 7- Bentley DJ, Newell J, Bishop D. Incremental exercise test design and analysis. implications for performance diagnostics in endurance athletes. *Sports Med*. 2007; 37 (7): 575-86.
- 8- Bosquet L, Léger L, Legros P. Methods to determine aerobic endurance. *Sports Med*. 2002; 32 (11): 675-700.
- 9- Duvillard SPV. Exercise lactate levels: simulation and reality of aerobic and anaerobic metabolism. *Eur J Physiol*. 2001; 86 (1): 3-5.
- 10- Svedahl K, MacIntosh BR. Anaerobic threshold: the concept and methods of measurement. *Can J Apl Physiol*. 2003; 28 (2): 299-323.
- 11- Wasserman K, Koike A. Is the anaerobic threshold truly anaerobic. *Chest*. 1992; 101 (5): 211S-218S.
- 12- Wasserman K. Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation*. 1987; 76 (suppl.VI): V1-V29.
- 13- Wasserman K, Mcilroy MB. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am J Cardiol*. 1964; 14: 844-52.

- 14- Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*. 1986; 60 (6): 2020-7.
- 15- Higa MN, Silva E, Neves VFC, Catai AM, Gallo JRL, Silva de Sá MF. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40 (4): 501-508.
- 16- Matsumara N, Nishijima H, Kojima S, Hashimoto F, Minami M, Yasuda H. Determination of anaerobic threshold for assessment of functional state in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1983; 68 (2): 360-7.
- 17- Gitt AK et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*. 2002; 106 (24): 3079-84.
- 18- Meyer, T. et al. An alternative approach for exercise prescription and efficacy testing in patients with chronic heart failure: a randomized controlled training study. *Am Heart J*. 2005; 149 (5): 926e1-926e7.
- 19- Hunt SA et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the american college of chest physicians and the international society for heart and lung transplantation: endorsed by the heart rhythm society. *Circulation*. 2005; 112 (12):e154-235.
- 20- Barretto, ACP et al. Revisão da II diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79 (suppl IV): 1-30.
- 21- Costa RVC, Nóbrega ACL, Serra SM, Rego S, Wajngarten M. Influence of skeletal muscle mass on ventilatory and hemodynamic variables during exercise in patients with chronic heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 81 (6): 581-5.
- 22- Barbosa e Silva O, Sobral DCF. Uma nova proposta para orientar a velocidade e inclinação no protocolo em rampa na esteira ergométrica. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 81 (1): 48- 53.
- 23- Brito, FS et al. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78 (suppl. II): 1-17.
- 24- Guimarães JI et al. Normatização de técnicas e equipamentos para realização de exames em ergometria e ergoespiometria. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 80 (4): 458-64.
- 25- Amann M, Subudhi AW, Walker J, Eisenman P, Shultz B, Foster C. An evaluation of the predictive validity and reliability of ventilatory threshold. *Med Sci. Sports Exerc*. 2004; 36 (10): 1716-22.

- 26- Myers J. Applications of cardiopulmonary exercise testing in the management of cardiovascular and pulmonary disease. *Int J Sports Med.* 2005; 26 (suppl 1): S49-S55.
- 27- Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982; 65 (6): 1213-23.
- 28- Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Determination of aerobic capacity and the severity of chronic cardiac and circulatory failure. *Circulation.* 1987; 76(suppl VI): VI40-45.

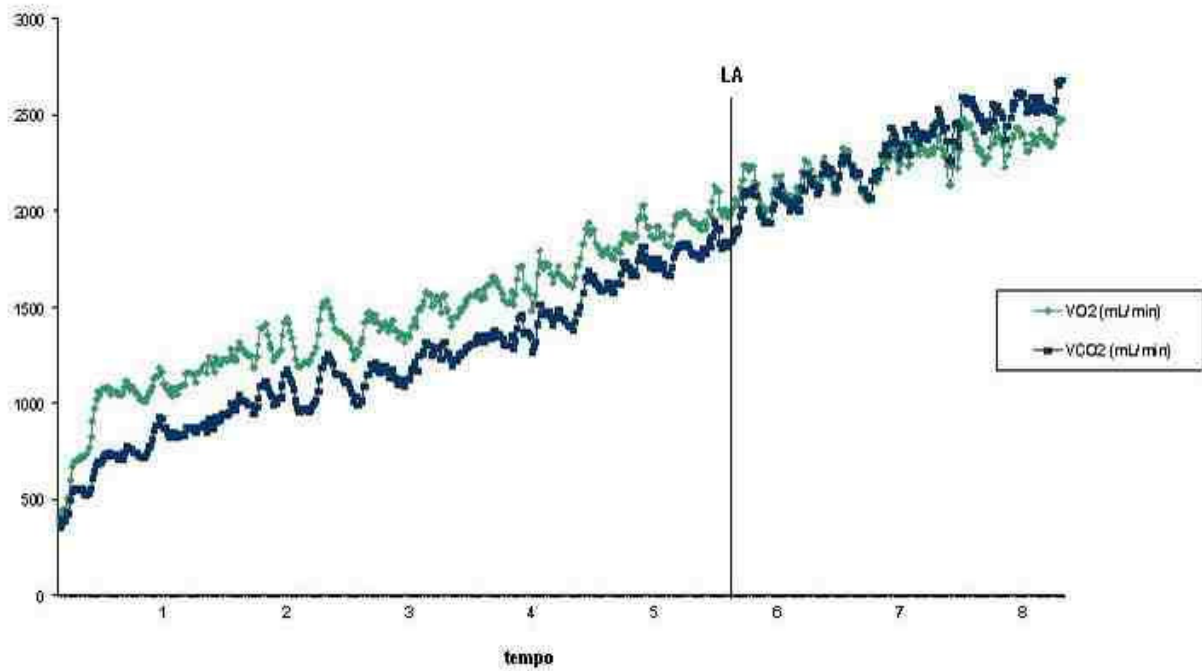


Figura 1 – Visualização do método visual-gráfico plotando VCO₂ e VO₂ em função do tempo. VO₂: consumo de oxigênio em mL/min; VCO₂: produção de gás carbônico em mL/min; LA: limiar anaeróbico.

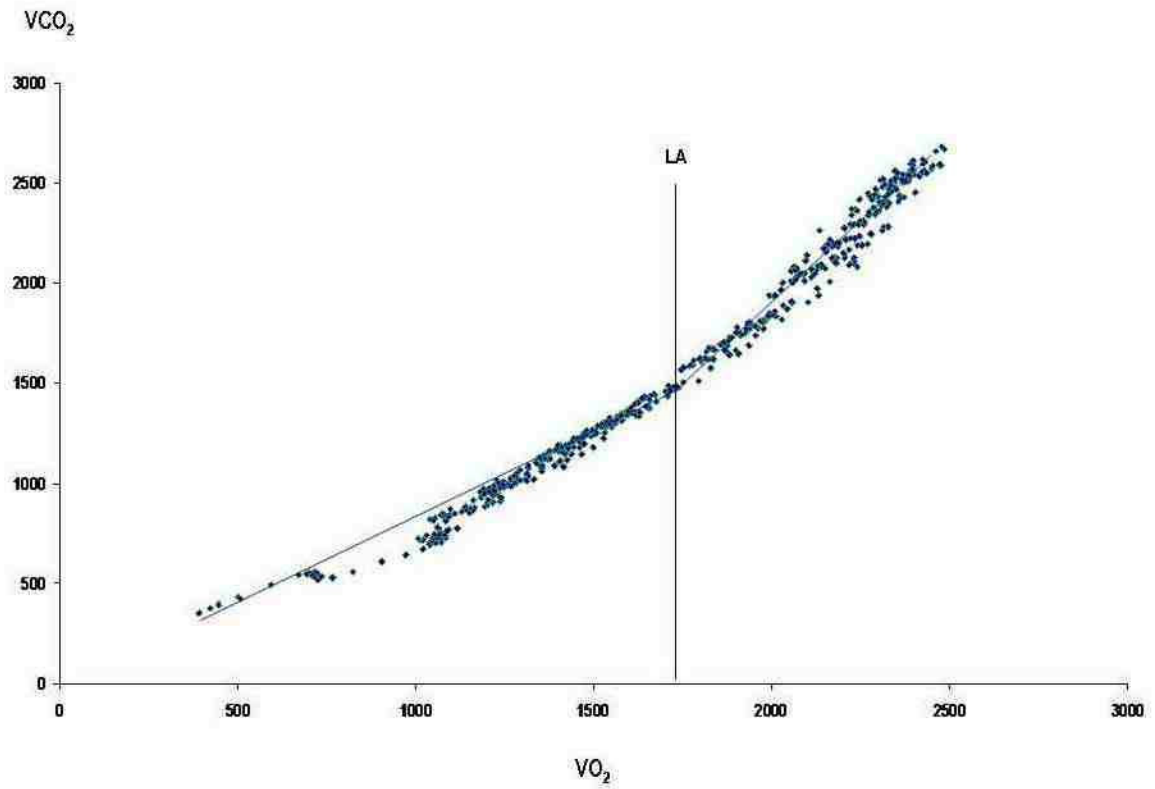


Figura 2 – Visualização do método V-slope plotando VCO_2 em função do VO_2 . VO_2 : consumo de oxigênio em mL/min; VCO_2 : produção de gás carbônico em mL/min; LA: limiar anaeróbico.

Tabela 1 – Características clínicas dos 16 indivíduos com IC avaliados por meio do teste de esforço máximo com análise de gases expirados.

		Número de indivíduos
Sexo (masculino/feminino) n		12 / 4
Origem da IC* n (%)		
	Idiopática	7 (43,75%)
	Infarto do miocárdio	4 (25%)
	Chagas	3 (18,75%)
	Periparto	2 (12,5%)
Classificação de NYHA† n (%)		
	Classe II	13 (81,25%)
	Classe III	3 (18,75%)
Medicamentos em uso n (%)		
	Beta-bloqueador	16 (100%)
	Diurético	13 (81,25%)
	Inibidor de ECA ‡	11 (68,75%)
	Digitálico	8 (50%)
	Inibidor de receptor AT1	6 (37,5%)

*IC – Insuficiência Cardíaca; † NYHA – *New York Heart Association*; ‡ ECA – enzima conversora de angiotensina

Tabela 2 – Incrementos utilizados como referência para o protocolo de rampa em homens. Velocidade: quilômetros/hora; Inclinação: graus; Incremento de velocidade: quilômetros/hora; Incremento de inclinação: graus.

Idade	Velocidade mínima	Velocidade Máxima	Incremento de velocidade	Inclinação mínima	Inclinação máxima	Incremento de inclinação
25	3,6	7,9	0,047	6,0	15,9	0,110
26	3,6	7,9	0,047	6,0	15,9	0,110
27	3,6	7,8	0,047	6,0	15,9	0,110
28	3,6	7,8	0,047	6,0	15,9	0,110
29	3,6	7,7	0,046	6,0	16,0	0,110
30	3,5	7,7	0,046	6,0	16,0	0,111
31	3,5	7,6	0,046	6,0	16,0	0,111
32	3,5	7,6	0,045	6,0	16,1	0,112
33	3,5	7,6	0,045	6,0	16,1	0,112
34	3,5	7,5	0,045	6,0	16,1	0,113
35	3,5	7,5	0,045	6,0	16,1	0,113
36	3,4	7,4	0,044	5,9	16,2	0,114
37	3,4	7,4	0,044	5,9	16,2	0,114
38	3,4	7,3	0,044	5,8	16,2	0,115
39	3,4	7,3	0,043	5,8	16,2	0,115
40	3,3	7,2	0,043	5,7	16,2	0,116
41	3,3	7,2	0,043	5,7	16,2	0,116
42	3,3	7,1	0,043	5,6	16,1	0,117
43	3,3	7,1	0,042	5,5	16,1	0,118
44	3,2	7,0	0,042	5,5	16,1	0,118
45	3,2	7,0	0,042	5,4	16,0	0,119
46	3,2	6,9	0,042	5,3	16,0	0,119
47	3,2	6,9	0,041	5,2	15,9	0,120
48	3,1	6,8	0,041	5,1	15,9	0,120
49	3,1	6,8	0,041	4,9	15,8	0,120
50	3,1	6,7	0,040	4,8	15,7	0,121
51	3,1	6,7	0,040	4,7	15,6	0,121
52	3,0	6,6	0,040	4,6	15,5	0,121
53	3,0	6,5	0,039	4,4	15,4	0,122
54	3,0	6,5	0,039	4,3	15,2	0,122
55	2,9	6,4	0,039	4,1	15,1	0,122
56	2,9	6,4	0,038	4,0	14,9	0,122
57	2,9	6,3	0,038	3,8	14,8	0,122
58	2,8	6,2	0,038	3,6	14,6	0,122
59	2,8	6,2	0,037	3,4	14,4	0,122

Tabela 3 – Incrementos utilizados como referência para o protocolo de rampa em mulheres. Velocidade: quilômetros/hora; Inclinação: graus; Incremento de velocidade: quilômetros/hora; Incremento de inclinação: graus.

Idade	Velocidade mínima	Velocidade Máxima	Incremento de velocidade	Inclinação mínima	Inclinação máxima	Incremento de inclinação
25	3,3	6,8	0,039	5,6	14,9	0,103
26	3,3	6,8	0,039	5,6	14,9	0,103
27	3,3	6,7	0,039	5,6	14,9	0,103
28	3,3	6,7	0,038	5,6	14,9	0,103
29	3,2	6,7	0,038	5,6	14,9	0,103
30	3,2	6,6	0,038	5,6	14,9	0,103
31	3,2	6,6	0,037	5,6	14,9	0,103
32	3,2	6,5	0,037	5,6	14,9	0,103
33	3,2	6,5	0,037	5,6	14,8	0,103
34	3,2	6,4	0,036	5,5	14,8	0,103
35	3,1	6,4	0,036	5,5	14,8	0,103
36	3,1	6,4	0,036	5,4	14,7	0,103
37	3,1	6,3	0,036	5,4	14,7	0,104
38	3,1	6,3	0,035	5,3	14,7	0,104
39	3,1	6,2	0,035	5,3	14,6	0,104
40	3,0	6,2	0,035	5,2	14,5	0,104
41	3,0	6,1	0,035	5,1	14,5	0,104
42	3,0	6,1	0,034	5,0	14,4	0,104
43	3,0	6,0	0,034	5,0	14,3	0,104
44	2,9	6,0	0,034	4,9	14,3	0,104
45	2,9	5,9	0,034	4,8	14,2	0,104
46	2,9	5,9	0,033	4,7	14,1	0,104
47	2,9	5,9	0,033	4,5	14,0	0,105
48	2,8	5,8	0,033	4,4	13,9	0,105
49	2,8	5,8	0,033	4,3	13,7	0,105
50	2,8	5,7	0,033	4,2	13,6	0,105
51	2,8	5,7	0,032	4,0	13,5	0,105
52	2,7	5,6	0,032	3,9	13,3	0,105
53	2,7	5,6	0,032	3,7	13,2	0,105
54	2,7	5,5	0,032	3,6	13,0	0,105
55	2,6	5,5	0,032	3,4	12,9	0,105
56	2,6	5,4	0,031	3,3	12,7	0,105
57	2,6	5,4	0,031	3,1	12,5	0,105
58	2,5	5,3	0,031	2,9	12,3	0,105
59	2,5	5,3	0,031	2,7	12,1	0,105

Tabela 4 – Reprodutibilidade intraexaminador

	CCI*		CCI	
	Método visual-gráfico	p	Método <i>V-slope</i>	p
Examinador 1	0,95 †	0,00001	0,94 †	0,001
Examinador 2	0,94 †	0,00001	0,99 †	0,0001
Examinador 3	0,87 †	0,0001	0,92 †	0,0001

* CCI – coeficiente de correlação intraclass; † p < 0,05

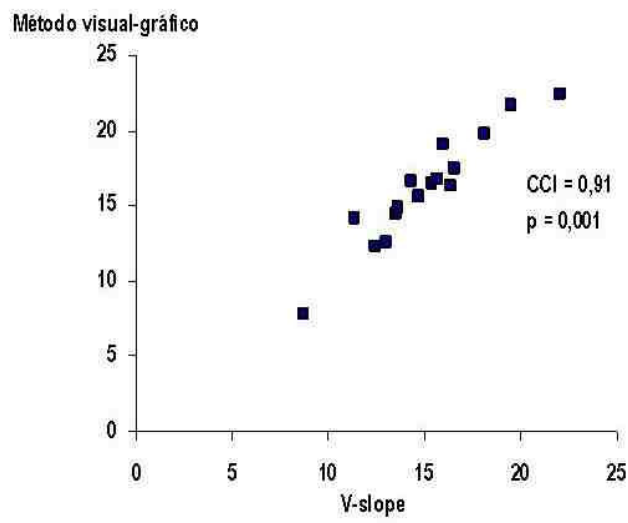


Figura 3 – Dispersão dos dados obtidos com os métodos visual-gráfico e *V-slope*.

Capítulo 8 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando em consideração a proposta do Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, esta tese, desenvolvida sob a orientação da professora doutora Raquel Rodrigues Britto, esteve totalmente inserida no escopo do desempenho funcional humano. Para uma abordagem mais ampla e sistemática do indivíduo com IC é preciso que se compreenda a repercussão funcional de práticas clínicas já utilizadas na reabilitação. O objetivo geral desta tese inseriu-se no domínio estrutura e função do corpo, buscando compreender como diferentes intensidades de exercício físico, cotidianamente utilizadas pela Fisioterapia, repercutem funcionalmente em indivíduos com IC. Até o presente momento, não existia um entendimento amplo deste aspecto. Com os resultados finais deste doutorado foi possível observar que uma única sessão de exercício físico, realizado em intensidade moderada por 30 minutos, promoveu adaptações imunológicas imediatas, de caráter benéfico, na população estudada com IC. Comparativamente, a intensidade leve não foi capaz de promover modificação sistêmica. A pesquisa realizada neste doutorado tem um papel importante para a comunidade científica e para a prática clínica da Fisioterapia, considerando que pode auxiliar na sistematização e norteamento da abordagem de indivíduos com esta condição de saúde.

Antes de chegar no produto final desta tese e visualizar sua aplicabilidade científica e clínica, foi extremamente válido passar por todo o processo de aprendizagem de como delinear uma pesquisa, como adaptar os protocolos de avaliação para uma população tão específica, como minimizar riscos nas coletas de dados, como

trabalhar o banco de dados da forma mais correta para a análise e como comunicar os resultados para a comunidade científica de forma efetiva. Estes quatro anos dentro da UFMG favoreceram meu aprimoramento profissional como professora pesquisadora, me mostrando como é a busca racional do conhecimento.

ANEXO 1

	Universidade Federal de Minas Gerais Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP
---	--

Parecer nº. ETIC 489/06 – Ad 01/07

Interessado(a): Profa. Raquel Rodrigues Britto
Departamento de Fisioterapia
EEFFTO-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP apreciou, no dia 26 de setembro de 2007, a solicitação de adendo ao projeto de pesquisa intitulado "Avaliação de parâmetros metabólicos e ventilatórios em indivíduos com insuficiência cardíaca durante o repouso e o esforço", datada de 04 de setembro de 2007 e aprovou:

- adição do método de ELISA no protocolo em coleta de sangue;
- modificação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para comportar as alterações acima.

Solicitamos enviar ao Comitê cópia da mudança de nível de mestrado para doutorado da orientanda.


Profa. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Coordenadora do COEP/UFMG

ANEXO 2

Classificação da percepção subjetiva de esforço – Escala de Borg modificada

0	Absolutamente nada
---	--------------------

0,3	
-----	--

0,5	Extremamente fraco
-----	--------------------

1	Muito fácil
---	-------------

1,5	
-----	--

2	Fraco
---	-------

2,5	
-----	--

3	Moderado
---	----------

4	
---	--

5	Forte
---	-------

6	
---	--

7	Muito forte
---	-------------

8	
---	--

9	
---	--

10	Extremamente forte
----	--------------------

Fonte: II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico, 2002.

ANEXO 3

PERFIL DE ATIVIDADE HUMANA

Este folheto contém itens que descrevem atividades comuns que as pessoas realizam em suas vidas diárias. Para cada questão, responda “**ainda faço a atividade**” se você consegue realizar tal atividade sozinho quando precisa ou quando tem oportunidade. Indique “**parei de fazer**” a atividade se você conseguia realizá-la no passado, mas, provavelmente, não consegue realizá-la hoje, mesmo se tivesse oportunidade. Finalmente, responda “**nunca fiz**” se você, por qualquer motivo, nunca realizou tal atividade.

Instruções PAH

- 1) Principal dúvida: Decidir se ainda fazem ou se deixaram de fazer uma dada atividade. Instrução: A melhor forma de decidir é perguntar a você mesmo se poderia fazer essa atividade hoje, caso houvesse oportunidade.
- 2) O indivíduo deve responder se é capaz de cumprir o item, se for necessário, e não simplesmente se costuma realizar ou não tal atividade no seu dia-a-dia. Não confundir ter capacidade com ter oportunidade, costume ou prazer em realizá-las.
- 3) ITEM 5 – Quaisquer atividades que possam ser realizadas em uma mesa, desde cortar legumes a atividades de marcenaria, estão envolvidas neste item.
- 4) ITEM 12 – Reforçar que é jogo com caráter de lazer e não se refere a jogos de azar.
- 5) ITEM 67 – Exercícios calistênicos: Repetitivos, seqüenciais, formativos e militarizantes, que objetivam ganho de força, velocidade, ritmo e agilidade (polichinelo, flexão de braço, abdominal). Dança aeróbia: Exercício submáximo, rítmico, repetitivo, em grandes grupos musculares: forró, pagode, salsa, axé.

ATIVIDADES	Ainda faço	Parei de fazer	Nunca fiz
1. Levantar e sentar em cadeiras ou cama (sem ajuda)			
2. Ouvir rádio			
3. Ler livros, revistas ou jornais			
4. Escrever cartas ou bilhetes			
5. Trabalhar numa mesa ou escrivaninha			
6. Ficar de pé por mais que um minuto			
7. Ficar de pé por mais que cinco minutos			
8. Vestir e tirar roupa sem ajuda			
9. Tirar roupas de gavetas ou armários			
10. Entrar e sair do carro sem ajuda			
11. Jantar num restaurante			
12. Jogar baralho ou qualquer jogo de mesa			
13. Tomar banho de banheira sem ajuda			
14. Calçar sapatos e meias sem parar para descansar			
15. Ir ao cinema, teatro ou a eventos religiosos ou esportivos			
16. Caminhar 27 metros (um minuto)			
17. Caminhar 27 metros sem parar (um minuto)			
18. Vestir e tirar a roupa sem parar para descansar			
19. Utilizar transporte público ou dirigir por 1 hora e meia (158 quilômetros ou menos)			
20. Utilizar transporte público ou dirigir por $\pm$ 2 horas (160 quilômetros ou mais)			
21. Cozinhar suas próprias refeições			
22. Lavar ou secar vasilhas			
23. Guardar mantimentos em armários			
24. Passar ou dobrar roupas			
25. Tirar poeira, lustrar móveis ou polir o carro			
26. Tomar banho de chuveiro			
27. Subir seis degraus			
28. Subir seis degraus sem parar			
29. Subir nove degraus			
30. Subir 12 degraus			
31. Caminhar metade de um quarteirão no plano			
32. Caminhar metade de um quarteirão no plano sem parar			
33. Arrumar a cama (sem trocar os lençóis)			
34. Limpar janelas			
35. Ajoelhar ou agachar para fazer trabalhos leves			
36. Carregar uma sacola leve de mantimentos			
37. Subir nove degraus sem parar			
38. Subir 12 degraus sem parar			
39. Caminhar metade de um quarteirão numa ladeira			

ATIVIDADES	Ainda faço	Parei de fazer	Nunca fiz
40. Caminhar metade de um quarteirão numa ladeira, sem parar			
41. Fazer compras sozinho			
42. Lavar roupas sem ajuda (pode ser com máquina)			
43. Caminhar um quarteirão no plano			
44. Caminhar 2 quarteirões no plano			
45. Caminhar um quarteirão no plano, sem parar			
46. Caminhar dois quarteirões no plano, sem parar			
47. Esfregar o chão, paredes ou lavar carros			
48. Arrumar a cama trocando lençóis			
49. Varrer o chão			
50. Varrer o chão por cinco minutos, sem parar			
51. Carregar uma mala pesada ou jogar uma partida de boliche			
52. Aspirar o pó de carpetes			
53. Aspirar o pó de carpetes por cinco minutos, sem parar			
54. Pintar o interior ou o exterior da casa			
55. Caminhar seis quarteirões no plano			
56. Caminhar seis quarteirões no plano, sem parar			
57. Colocar o lixo para fora			
58. Carregar uma sacola pesada de mantimentos			
59. Subir 24 degraus			
60. Subir 36 degraus			
61. Subir 24 degraus, sem parar			
62. Subir 36 degraus, sem parar			
63. Caminhar 1,6 quilômetro (± 20 minutos)			
64. Caminhar 1,6 quilômetro (± 20 minutos), sem parar			
65. Correr 100 metros ou jogar peteca, "voley", "baseball"			
66. Dançar socialmente			
67. Fazer exercícios calistênicos ou dança aeróbia por cinco minutos, sem parar			
68. Cortar grama com cortadeira elétrica			
69. Caminhar 3,2 quilômetros (± 40 minutos)			
70. Caminhar 3,2 quilômetros sem parar (± 40 minutos)			
71. Subir 50 degraus (2 andares e meio)			
72. Usar ou cavar com a pá			
73. Usar ou cavar com a pá por 5 minutos, sem parar			
74. Subir 50 degraus (2 andares e meio), sem parar			
75. Caminhar 4,8 quilômetros (± 1 hora) ou jogar 18 buracos de golfe			
76. Caminhar 4,8 quilômetros (± 1 hora), sem parar			

ATIVIDADES	Ainda faço	Parei de fazer	Nunca fiz
77. Nadar 25 metros			
78. Nadar 25 metros, sem parar			
79. Pedalar 1,6 quilômetro de bicicleta (2 quarteirões)			
80. Pedalar 3,2 quilômetros de bicicleta (4 quarteirões)			
81. Pedalar 1,6 quilômetro, sem parar			
82. Pedalar 3,2 quilômetros, sem parar			
83. Correr 400 metros (meio quarteirão)			
84. Correr 800 metros (um quarteirão)			
85. Jogar tênis/frescobol ou peteca			
86. Jogar uma partida de basquete ou de futebol			
87. Correr 400 metros, sem parar			
88. Correr 800 metros, sem parar			
89. Correr 1,6 quilômetro (2 quarteirões)			
90. Correr 3,2 quilômetros (4 quarteirões)			
91. Correr 4,8 quilômetros (6 quarteirões)			
92. Correr 1,6 quilômetro em 12 minutos ou menos			
93. Correr 3,2 quilômetros em 20 minutos ou menos			
94. Correr 4,8 quilômetros em 30 minutos ou menos			

- EMA (Escore Máximo de Atividade): Numeração da atividade com a mais alta demanda de O₂ que o indivíduo ainda faz, não sendo necessário cálculo matemático.
- EEA (Escore Ajustado de Atividade): EMA – nº de itens que o indivíduo parou de fazer anteriores ao último que ele ainda faz.

Classificação	EEA
Debilitado (inativo)	< 53
Moderadamente ativo	53 – 74
Ativo	> 74

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Obrigada pelo seu interesse em participar do estudo “**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DURANTE O REPOUSO E O ESFORÇO**”.

Justificativa e objetivo

Indivíduos com insuficiência cardíaca já apresentam em repouso aumento da inflamação no coração e na corrente sanguínea, e sendo o exercício físico um fator que também influencia, torna-se necessário avaliar se há mudança dessa inflamação após a realização de exercício físico. Sabe-se que exercício extenuante aumenta a inflamação na corrente sanguínea, mas não é conhecido o comportamento do organismo quando se faz exercícios físicos com intensidades menores. Esta é uma pesquisa de importância para ajudar na definição de formas de tratamento que possam reduzir a inflamação que existe na corrente sanguínea em indivíduos com insuficiência cardíaca, pois tem como objetivo avaliar a resposta de substâncias inflamatórias ao exercício em diferentes intensidades em pessoas com insuficiência cardíaca. Apesar de já ser conhecido que pacientes com insuficiência cardíaca tem aumento da inflamação com esforço exaustivo, avaliações mais aprofundadas de intensidades mais leves que podem ser benéficas são escassas.

Responsáveis:

Profa. Dra. Raquel Rodrigues Britto do Departamento de Fisioterapia / Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Danielle Aparecida Gomes Pereira, doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação pela UFMG.

Procedimentos:

Este estudo será realizado em três dias.

O (a) Sr. (a) deverá comparecer no Laboratório de Avaliação e Pesquisa em Desempenho Cardiorrespiratório da Escola de Educação Física Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG no primeiro dia para realizar um teste de exercício com aumento crescente da carga, com análise de gases da respiração por meio do uso de uma máscara, com observação contínua da pressão arterial, da frequência cardíaca, do cansaço e da saturação de oxigênio. O (a) Sr. (a) permanecerá no laboratório por aproximadamente uma hora. Nos outros dois dias o (a) Sr. (a) fará o mesmo exercício só que em intensidades mais leves e sem o uso da máscara que foi usada no primeiro dia. Nestes dias será colhido 5 mililitros de sangue de uma veia do braço antes e duas vezes depois de fazer os exercícios para podermos analisar depois.

Riscos e desconfortos:

Eventualmente podem ocorrer durante o teste e os exercícios mais leves alterações na frequência cardíaca, cansaço, sensação de falta de ar, dor no peito ou dores fatigantes nas pernas. Em qualquer destas situações, ou se o (a) Sr. (a) perceber qualquer sintoma diferente do habitual, o teste será imediatamente interrompido e serão tomadas as providências necessárias. Haverá um médico presente durante todo teste para sua maior segurança. Para tirar o sangue no seu braço haverá um técnico de enfermagem com experiência e será utilizado apenas material descartável. O (a) Sr. (a) sentirá somente uma picada e pode aparecer um pequeno hematoma no local que pode ficar até o dia seguinte.

Benefícios esperados:

O (a) Sr. (a) receberá um relatório em mãos com os resultados do teste quando terminada a pesquisa. Além disso, os resultados encontrados poderão ser utilizados para orientação de outros profissionais, beneficiando indiretamente outras pessoas.

Forma de acompanhamento e assistência

Os testes propostos serão realizados pela doutoranda Danielle Aparecida Gomes Pereira e por uma médica cardiologista com treinamento em atendimento de urgência no Laboratório de Avaliação e Pesquisa em Desempenho Cardiorrespiratório. Assistência médica estará disponível a todo o momento em caso de qualquer intercorrência.

Garantia de esclarecimento

Em qualquer momento da pesquisa, o (a) Sr. (a) tem o direito de receber informações dos procedimentos que serão realizados.

Garantia de sigilo

Os dados obtidos durante a pesquisa são confidenciais e não serão usados para outros fins.

Direito de recusa

Como voluntário, o (a) Sr. (a) pode recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer momento, sem qualquer penalização.

Ressarcimento e indenização

O (a) Sr. (a) não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberá remuneração por sua participação na pesquisa. As despesas com o seu deslocamento serão de responsabilidade da doutoranda.

A partir destas informações, se for se sua vontade participar deste estudo, favor preencher o consentimento abaixo:

CONSETIMENTO: Declaro que li e entendi a informação contida acima e que todas as dúvidas foram esclarecidas.

Desta forma, eu _____
concordo em participar deste estudo.

Assinatura do voluntário

Assinatura do pesquisador

Belo Horizonte, ____/ ____/ ____

Telefones e endereços para contato:

- Professora Raquel Rodrigues Britto

Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha. Belo Horizonte. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.

Telefone: 3499 – 4781

- Danielle Aparecida Gomes Pereira

Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha. Belo Horizonte. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.

Telefone: 3309-9137 / 9103-7415

- Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP)

Endereço: Avenida Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar. Campus Pampulha. Belo Horizonte.

Telefone: 3499-4592

APÊNDICE 2

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INSUFICIÊNCIA CARDÍACA PROJETO: AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Doutoranda: Danielle Gomes Pereira

Orientadora: Prof^a Dr^a Raquel Rodrigues Britto

Pesquisadora associada: Prof Dra. Maria Consolação Vieira Moreira

Data: ____/____/____

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____
 Sexo: F () M () Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____
 Profissão: _____ Aposentado: () Sim () Não
 Naturalidade: _____ Estado: _____ País: _____
 Estado Civil: () Casado () Solteiro () Viúvo () Separado () Outros
 Escolaridade: _____
 Endereço: _____ Telefone: _____
 Diagnóstico: _____

ESTÁGIO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (IC)

() A () B () C () D

ANAMNESE

História:

Relacionada ao sistema cardiovascular:

Dispnéia repouso () sim () não
 Dispnéia ao esforço () sim () não Ocasão: _____
 Ortopnéia () sim () não
 Fadiga () sim () não
 Angina () sim () não Tipo: _____
 Síncope () sim () não Último episódio: _____
 Edema () sim () não Local: _____
 IAM () sim () não Data: _____
 CRVM () sim () não Data: _____
 Outras cirurgias: _____

Angioplastia () sim () não Stent () sim () não Data: _____
 Marcapasso () sim () não Data: _____
 Tromboembolismo recente () sim () não
 Arritmia atrial () sim () não Tipo: _____
 Arritmia ventricular () sim () não Tipo: _____
 Outras arritmias: _____
 Doença cerebrovascular () sim () não Tipo: _____
 Doença arterial periférica () sim () não
 Doença valvular () sim () não Tipo/local: _____
 Cardiopatia congênita () sim () não Tipo: _____
 Doença Chagas () sim () não

Não relacionada ao sistema cardiovascular:

Doença Pulmonar () sim () não Tipo: _____

Insuficiência renal () sim () não

Câncer () sim () não Tipo: _____

Cirurgias: _____

Últimas internações: _____

Fatores de risco cardiovasculares: _____

Exames complementares

Laboratoriais: _____

Ecocardiografia:

FE: _____

Classificação: () normal (>50%)

() levemente reduzida (41 a 49%)

() moderadamente reduzida (26 a 40%)

() severamente reduzida (< 25%)

Ventrículo direito: _____

Anormalidades de mobilidade VE () sim () não

Regurgitação valvar () sim () não

() mitral Gravidade: _____

() tricúspide Gravidade: _____

() aórtica Gravidade: _____

() pulmonar Gravidade: _____

Estenose valvar () sim () não

() mitral Gravidade: _____

() tricúspide Gravidade: _____

() aórtica Gravidade: _____

() pulmonar Gravidade: _____

Disfunção diástólica () sim () não

Outras informações: _____

Eletrocardiograma:

Radiografia de tórax:

Cateterismo:

Holter:

Outros (especificar):

Medicamentos:

Classe	Sim	Não	Dosagem / tempo nesta dosagem
Beta-bloqueador			
Inibidor de ECA			
Bloqueador de receptor de angiotensina			
Digitálico			
Diurético Tipo: _____			
Diurético Tipo: _____			
Nitrato			
Vasodilatadores			
Bloqueadores canais de cálcio			
AAS			
Heparina			
Varfarina			

Outros medicamentos: _____

Classificação NYHA: () I () II () III () IV

EXAME FÍSICO

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ Classificação: _____

Deitado:

PA: _____ FC: _____ FR: _____

De pé:

PA: _____

Palpação torácica: _____ Ictus: _____

Ausculta cardíaca: _____

Bulha 3: () sim () não Bulha 4: () sim () não

Ausculta respiratória: _____

Inspeção:

Edema periférico: () sim () não

Outros achados:

DIA 2 – DATA: ____/____/____

CAFÉ DA MANHÃ

Alimento	Quantidade	Horário

LANCHE DA MANHÃ

Alimento	Quantidade	Horário

ALMOÇO

Alimento	Quantidade	Horário

LANCHE DA TARDE

Alimento	Quantidade	Horário

JANTAR

Alimento	Quantidade	Horário

APÊNDICE 4

Tabela 1 – Incrementos utilizados como referência para o protocolo de rampa em homens. Velocidade: quilômetros/hora; Inclinação: graus; Incremento de velocidade: quilômetros/hora; Incremento de inclinação: graus.

Idade	Velocidade mínima	Velocidade Máxima	Incremento de velocidade	Inclinação mínima	Inclinação máxima	Incremento de inclinação
25	3,6	7,9	0,047	6,0	15,9	0,110
26	3,6	7,9	0,047	6,0	15,9	0,110
27	3,6	7,8	0,047	6,0	15,9	0,110
28	3,6	7,8	0,047	6,0	15,9	0,110
29	3,6	7,7	0,046	6,0	16,0	0,110
30	3,5	7,7	0,046	6,0	16,0	0,111
31	3,5	7,6	0,046	6,0	16,0	0,111
32	3,5	7,6	0,045	6,0	16,1	0,112
33	3,5	7,6	0,045	6,0	16,1	0,112
34	3,5	7,5	0,045	6,0	16,1	0,113
35	3,5	7,5	0,045	6,0	16,1	0,113
36	3,4	7,4	0,044	5,9	16,2	0,114
37	3,4	7,4	0,044	5,9	16,2	0,114
38	3,4	7,3	0,044	5,8	16,2	0,115
39	3,4	7,3	0,043	5,8	16,2	0,115
40	3,3	7,2	0,043	5,7	16,2	0,116
41	3,3	7,2	0,043	5,7	16,2	0,116
42	3,3	7,1	0,043	5,6	16,1	0,117
43	3,3	7,1	0,042	5,5	16,1	0,118
44	3,2	7,0	0,042	5,5	16,1	0,118
45	3,2	7,0	0,042	5,4	16,0	0,119
46	3,2	6,9	0,042	5,3	16,0	0,119
47	3,2	6,9	0,041	5,2	15,9	0,120
48	3,1	6,8	0,041	5,1	15,9	0,120
49	3,1	6,8	0,041	4,9	15,8	0,120
50	3,1	6,7	0,040	4,8	15,7	0,121
51	3,1	6,7	0,040	4,7	15,6	0,121
52	3,0	6,6	0,040	4,6	15,5	0,121
53	3,0	6,5	0,039	4,4	15,4	0,122
54	3,0	6,5	0,039	4,3	15,2	0,122
55	2,9	6,4	0,039	4,1	15,1	0,122
56	2,9	6,4	0,038	4,0	14,9	0,122
57	2,9	6,3	0,038	3,8	14,8	0,122
58	2,8	6,2	0,038	3,6	14,6	0,122
59	2,8	6,2	0,037	3,4	14,4	0,122

APÊNDICE 5

Tabela 2 – Incrementos utilizados como referência para o protocolo de rampa em mulheres. Velocidade: quilômetros/hora; Inclinação: graus; Incremento de velocidade: quilômetros/hora; Incremento de inclinação: graus.

Idade	Velocidade mínima	Velocidade Máxima	Incremento de velocidade	Inclinação mínima	Inclinação máxima	Incremento de inclinação
25	3,3	6,8	0,039	5,6	14,9	0,103
26	3,3	6,8	0,039	5,6	14,9	0,103
27	3,3	6,7	0,039	5,6	14,9	0,103
28	3,3	6,7	0,038	5,6	14,9	0,103
29	3,2	6,7	0,038	5,6	14,9	0,103
30	3,2	6,6	0,038	5,6	14,9	0,103
31	3,2	6,6	0,037	5,6	14,9	0,103
32	3,2	6,5	0,037	5,6	14,9	0,103
33	3,2	6,5	0,037	5,6	14,8	0,103
34	3,2	6,4	0,036	5,5	14,8	0,103
35	3,1	6,4	0,036	5,5	14,8	0,103
36	3,1	6,4	0,036	5,4	14,7	0,103
37	3,1	6,3	0,036	5,4	14,7	0,104
38	3,1	6,3	0,035	5,3	14,7	0,104
39	3,1	6,2	0,035	5,3	14,6	0,104
40	3,0	6,2	0,035	5,2	14,5	0,104
41	3,0	6,1	0,035	5,1	14,5	0,104
42	3,0	6,1	0,034	5,0	14,4	0,104
43	3,0	6,0	0,034	5,0	14,3	0,104
44	2,9	6,0	0,034	4,9	14,3	0,104
45	2,9	5,9	0,034	4,8	14,2	0,104
46	2,9	5,9	0,033	4,7	14,1	0,104
47	2,9	5,9	0,033	4,5	14,0	0,105
48	2,8	5,8	0,033	4,4	13,9	0,105
49	2,8	5,8	0,033	4,3	13,7	0,105
50	2,8	5,7	0,033	4,2	13,6	0,105
51	2,8	5,7	0,032	4,0	13,5	0,105
52	2,7	5,6	0,032	3,9	13,3	0,105
53	2,7	5,6	0,032	3,7	13,2	0,105
54	2,7	5,5	0,032	3,6	13,0	0,105
55	2,6	5,5	0,032	3,4	12,9	0,105
56	2,6	5,4	0,031	3,3	12,7	0,105
57	2,6	5,4	0,031	3,1	12,5	0,105
58	2,5	5,3	0,031	2,9	12,3	0,105
59	2,5	5,3	0,031	2,7	12,1	0,105

APÊNDICE 6

Indicações clínicas para interrupção do teste de esforço

Elevação acentuada da pressão arterial diastólica (> 120 mmHg).

Elevação acentuada da pressão arterial sistólica (> 250mmHg).

Queda acentuada da pressão arterial sistólica (20 mmHg).

Infradesnívelamento de segmento ST de 3 milímetros.

Supradesnívelamento de segmento ST de 2 milímetros.

Arritmia ventricular complexa, taquicardia ventricular.

Taquicardia supraventricular sustentada.

Fibrilação atrial.

Bloqueio atrioventricular de 2º.ou 3º. graus.

Bloqueio de ramos esquerdo induzido pelo esforço.

Angina exacerbada com aumento de carga.

Tontura, confusão, ataxia, palidez, cianose, náuseas, sinais de má perfusão distal, dispnéia desproporcional à intensidade de exercício.

Solicitação de interrupção pelo indivíduo.

Falha no sistema de monitorização.

Fonte: Diretriz do *American College Cardiology/American Heart Association*, 2002.

MINI-CURRÍCULO

Danielle Aparecida Gomes Pereira
Curriculum Vitae

Dados Pessoais

Nome Danielle Aparecida Gomes Pereira
Nascimento 12/10/1976 - Belo Horizonte/MG - Brasil
Carteira de Identidade M8256730 ssp mg - MG - 09/12/1993
CPF 00536211663

Formação Acadêmica/Titulação

- 2006** (não-concluído) Doutorado em Ciências da Reabilitação.
 Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, Brasil
 Título: AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DURANTE O REPOUSO E O ESFORÇO
 Orientadora: Raquel Rodrigues Britto
- 2000 - 2000** Especialização em fisioterapia em geriatria gerontologia.
 Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, Brasil
- 1995 - 1999** Graduação em fisioterapia.
 Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, Brasil
-

Atuação profissional

1. Centro Universitário de Belo Horizonte – uni-bh

Vínculo institucional

2002 - Atual Vínculo: empregatício , Enquadramento funcional: professor assistente A , Carga horária: 20, Regime: Parcial

Atividades

- 08/2009 - Atual** Pós-Graduação, fisioterapia
Residência em Fisioterapia Clínica – área: cardiologia e angiologia
- 02/2007 – Atual** Pesquisa, fisioterapia
Grupo de pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Gerontologia
- 10/2006 – Atual** Pós-Graduação, fisioterapia
Especialização em Terapia Intensiva – tema: eletrocardiograma
- 02/2004 - Atual** Graduação, fisioterapia
Disciplinas Ministradas: estágio em fisioterapia cardiorrespiratória
- 02/2003 - 12/2003** Graduação, fisioterapia
Disciplinas Ministradas: métodos e técnicas de avaliação em fisioterapia

02/2003 – 06/2009 Outra atividade técnico-científica

Especificação: núcleo de doenças vasculares periféricas

02/2003 - Atual Extensão Universitária, FUNDAC

Especificação: atendimento a portadores de doenças vasculares periféricas

2002 - Atual Graduação, fisioterapia

Disciplinas Ministradas: fisioterapia cardiovascular

2. Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Vínculo institucional

2001 - 2002

Vínculo: professor substituto , Enquadramento funcional: professor substituto , Carga horária: 15, Regime: Parcial

Atividades

02/2001 - 04/2002 Graduação, fisioterapia

Disciplinas Ministradas juntamente com professores da instituição: Clínica III (estágio em Centro de Saúde) , Movimento e Desenvolvimento Humano 2 , Fisioterapia aplicada às Disfunções Pulmonares , fisioterapia aplicada a geriatria , Fisioterapia aplicada às Disfunções Cardiovasculares

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

1. PEREIRA, D. A. G., OLIVEIRA, K. L., CRUZ, J. O., SOUZA, C. G., CUNHA-FILHO, I. T.
Avaliação da reprodutibilidade de testes funcionais na Doença Arterial Periférica. Revista Fisioterapia e Pesquisa. , v.15, p.228 - 234, 2008.
2. PEREIRA, D. A. G., CUSTODIO, M. X., CARVALHO, J. P. F., CARVALHO, A. M. B., CUNHA-FILHO, I. T.
Avaliação e tratamento fisioterápico na doença arterial obstrutiva periférica de membro superior: um estudo de caso. Jornal Vascular Brasileiro (Online). , v.7, p.72 - 75, 2008.
3. CUNHA-FILHO, I. T., PEREIRA, D. A. G.; CARVALHO A. M. B., CAMPEDELI L., SOARES M., FREITAS J. S. Confiabilidade de testes de caminhada em pacientes claudicantes: estudo piloto. Jornal Vascular Brasileiro (Online). , v.7, p.106 - 111, 2008.
4. CUNHA-FILHO, I. T., PEREIRA, D. A. G., CARVALHO, A. M. B., GARCIA, J. P., MORTIMER, L. M., BURNI, I. C.
Correlação entre o índice tornozelo-braço antes e após teste de deslocamento bidirecional progressivo. Jornal Vascular Brasileiro (Online). , v.6, p.332 - 338, 2007.
5. CUNHA-FILHO, I. T., PEREIRA, D. A. G., CARVALHO, A. M. B., CAMPEDELI, L., SOARES, M., FREITAS, J. S.
The reliability of walking tests in people with claudication. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. , v.86, p.574 - 582, 2007.
6. CARVALHO, J. P. F., CARVALHO, A. M. B., PEREIRA, D. A. G., CAMPANHA, L. C., CUNHA-FILHO, I. T.
Confiabilidade da medição de circunferência de membros inferiores utilizando fita métrica e Leg-O-Meter II. Revista Fisioterapia e Pesquisa. , v.13, p.6 - 9, 2006.

Produção parcial do Doutorado

Artigo aceito para publicação:

PEREIRA, D. A. G et al. Reprodutibilidade da avaliação do limiar anaeróbico em indivíduos com insuficiência cardíaca In: Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Data do aceite: 22/12/09.

Trabalhos apresentados e publicados em anais:

1. PEREIRA, D. A. G., BRITTO, R. R., VIEIRA, D. S. R., SAMORA, G. R. A., LOPES, F. L., ALENCAR, M. C. N., OLIVEIRA, K., MOREIRA, M. C. V., BRITTO, B. O., PARREIRA, V. F. Reprodutibilidade da avaliação do limiar anaeróbico em indivíduos com insuficiência cardíaca In: XXX Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2009, São Paulo. **Suplemento especial da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, 2009. v.19. p.136 – 136.

2. PEREIRA, D. A. G., BRITTO, R. R., VIEIRA, D. S. R., SAMORA, G. R. A., LOPES, F. L., ALENCAR, M. C. N., MOREIRA, M.C.V., PARREIRA, V. F., VELLOSO, M. Reprodutibilidade da avaliação do limiar anaeróbico em indivíduos com insuficiência cardíaca In: 64 Congresso Brasileiro de Cardiologia, 2009. **Resumo das comunicações 64 Congresso Brasileiro de Cardiologia**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2009. v.93. p.157 – 157.

3. PEREIRA, D. A. G., BRITTO, R. R., VIEIRA, D. S. R., SAMORA, G. R. A., LAGE, S. M., ALENCAR, M. C. N., MOREIRA, M. C. V., PARREIRA, V. F., Capacidade funcional em Insuficiência Cardíaca: ergoespiometria e perfil de atividade humana In: 14o. Simpósio internacional de fisioterapia respiratória e fisioterapia em terapia intensiva, 2008, Olinda. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, 2008. v.12. p.47 – 47.

Trabalhos apresentados:

1- PEREIRA, D. A. G., SAMORA, G. R. A., VIEIRA, D. S. R., ALENCAR, M. C. N., PEREIRA, L. S. M., COELHO, F. M., MOREIRA, M. C. V., ZAMPA, C. C., BRITTO, R. R. Avaliação da resposta dos níveis plasmáticos de interleucina-6 em indivíduos com insuficiência cardíaca a duas intensidades de exercício, 2009. Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca, São Paulo, 2009.

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](#)