

Leandro Silva Alves

**Treinamento físico na insuficiência cardíaca com fração de ejeção
reduzida e fibrilação atrial permanente: ensaio clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Veiga Guimarães

São Paulo

2020

Leandro Silva Alves

**Treinamento físico na insuficiência cardíaca com fração de ejeção
reduzida e fibrilação atrial permanente: ensaio clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Veiga Guimarães

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Alves, Leandro Silva

Treinamento físico na insuficiência cardíaca com
fração de ejeção reduzida e fibrilação atrial
permanente : ensaio clínico randomizado / Leandro
Silva Alves. -- São Paulo, 2020.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Guilherme Veiga Guimarães.

Descritores: 1. Insuficiência cardíaca 2. Fibrilação
atrial 3. Treinamento físico 4. Consumo de oxigênio
5. Tolerância ao exercício 6. Função ventricular
7. Biomarcadores 8. Qualidade de vida

USP/FM/DBD-114/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **José Alves e Maria Rodrigues**, pelo meu direcionamento de vida.

Vocês são minha inspiração, um exemplo de simplicidade e sabedoria.

Aos meus familiares que me apoiam.

A minha esposa **Mayara**, pelo apoio incondicional desde o início dessa jornada.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por essa oportunidade nessa existência.

Aos pacientes, sem os quais não haveria a possibilidade da realização desse sonho. Muito Obrigado!

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Guilherme Veiga Guimarães**, um pesquisador nato, por ter acreditado em mim e por todo ensinamento, determinantes para as minhas perspectivas acadêmicas e profissionais. Muito obrigado, Professor!

Ao **Prof. Dr. Edimar Bocchi e Prof. Dr. Paulo Roberto Chizzola**, por terem sempre me auxiliado com sabedoria, disponibilidade e apoio constante.

A **Profa. Dra. Vera Cury Salemi, Prof. Dr. Marcelo Tavares Dantas, Profa. Dra. Camila Rocon** por toda dedicação, apoio e gentileza nas coletas e análises dos dados relacionados ao Ecocardiograma.

A **Profa. Dra. Sara Michelly Brandão, Prof. Dr. Vagner Rigaud**, por todo apoio e auxílio nas coletas e armazenamento de sangue.

Ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão, Profa. Dra. Raphaela Vilar Groehs, Prof. Dr. Edgar Toschi Dias e Dra. Julia Amato**, pela parceria, dedicação e oportunidade de aprendizado durante o desenvolvimento dessa tese.

A **Gabriela Alves Borba**, pela oportunidade da experiência na orientação do seu Trabalho de Conclusão de Curso com dados da minha tese.

Aos meus professores do ensino infantil, fundamental, médio, colegial, graduação e pós-graduação, responsáveis por toda base construída ao longo da minha vida e por terem despertado em mim reflexões sobre os meus potenciais. Obrigado, Mestres!

A minha supervisora do Programa de Aperfeiçoamento do Ensino (PAE) **Profa. Dra. Patrícia Chakour Brum**, por todo ensinamento no estágio em docência, fundamentais para minhas perspectivas acadêmicas.

Aos funcionários e Aprimorandos da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor que me auxiliaram.

As funcionárias do Núcleo de Insuficiência Cardíaca **Fátima, Cecília e Lourdes** por sempre se prontificarem a me auxiliar.

Ao Rafael Ertner, amigo e companheiro de laboratório, pelo auxílio e disponibilidade.

Aos funcionários do Setor de Coleta de Sangue do InCor pelo auxílio.

A equipe da Secretaria de Pós-Graduação do InCor, **Neuza, Valdecira, Juliana, Sidnei, Monica, Luana**, por todo apoio e atenção.

Aos membros da minha banca de qualificação **Profa. Dra. Ligia Antunes Correa e Profa. Dra. Adriana Sarmiento** pelas valiosas contribuições na construção dessa tese.

A **Comissão Científica e Centro de Pesquisa Clínica** do InCor por todo apoio.

Aos funcionários da **Secretaria de Pós-Graduação da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (EEFE-USP)**, por todo apoio.

A **Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pela concessão do auxílio a pesquisa e pelo apoio financeiro desse projeto.

A **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, pela concessão da bolsa de doutorado, fundamental para a realização desse projeto.

A todos aqueles que direta ou indiretamente me ajudaram, sintam-se também agradecidos.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“Nada, absolutamente nada resiste ao trabalho.”

Euryclides de Jesus Zerbini

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Sumário

Lista de Abreviaturas	16
Lista de Tabelas	20
Lista de Figuras	22
Resumo	24
Abstract	27
1.Introdução	30
1.1 Justificativa.....	32
2. Objetivos	35
2.1 Objetivo primário.....	35
2.2 Objetivos secundários	35
3. Métodos	37
3.1 População.....	37
3.2 Dinâmica do Estudo.....	38
3.3 Randomização e alocação	39
3.4 Avaliação da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca de Repouso	39
3.5 Avaliação da Capacidade Funcional	39
3.6 Avaliação da Morfologia e Função Cardíaca.....	41
3.7 Parâmetros morfológicos cardíacos	41
3.8 Índices de função sistólica	41
3.9 Índices de função diastólica	42
3.10 Avaliação da concentração de biomarcadores plasmáticos	42
3.11 Avaliação da qualidade de vida	43
3.12 Protocolo de treinamento físico	43
3.13 Análise Estatística.....	44
4. Resultados	47
4.1 Características da amostra.....	47
4.2 Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca de repouso.....	48
4.4 Avaliação da morfologia e função cardíaca.....	55
4.5 Avaliação de biomarcadores plasmáticos	58
4.6 Avaliação da qualidade de vida	59
4.7 Correlação entre VO ₂ pico, parâmetros ecocardiográficos, biomarcadores plasmáticos e qualidade de vida.....	61

5. Discussão	63
5.1 Efeito do treinamento físico na resposta autonômica e hemodinâmica.....	63
5.2 Efeito do treinamento físico na capacidade funcional	64
5.3 Efeito do treinamento físico sobre a morfologia e função cardíaca.....	67
5.4 Efeito do treinamento físico em biomarcadores plasmáticos	69
5.5 Efeito do treinamento físico na qualidade de vida.....	69
5.6 Limitações do Estudo.....	70
6. Conclusões	72
7. Anexos.....	74
7.1 Anexo 1.....	74
7.2 Anexo 2.....	81
8. Referências	83

LISTA DE ABREVIATURAS

Lista de Abreviaturas

AVC	acidente vascular cerebral
ANOVA	análise de variância
ANP	peptídeo natriurético atrial
ASC	área de superfície corporal
BNP	peptídeo natriurético cerebral
BRA	bloqueadores dos receptores e angiotensina
Ca ²⁺	cálcio
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CF	classe funcional
DC	débito cardíaco
DT	tempo de desaceleração
E/E'	relação entre E/E'
E'	pico de velocidade precoce do anel mitral septal
EDTA	anticoagulante
ELISA	técnica de imunoenensaio enzimático
FA	fibrilação atrial
FAP	fibrilação atrial permanente
FC	frequência cardíaca
FC pico	frequência cardíaca no pico do exercício máximo
FCMPI	frequência cardíaca média prevista para a idade
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IBM	International Business Machines
IC	insuficiência cardíaca
ICFA-NT	insuficiência cardíaca com fibrilação atrial não treinados
ICFA-T	insuficiência cardíaca com fibrilação atrial treinados
ICFEp	insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA	inibidores da enzima conversora de angiotensina
IL-6	interleucina 6
InCor	Instituto do Coração
LA	limiar anaeróbio
NYHA	New York Heart Association
O ₂	oxigênio
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica[
PetCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono
PetO ₂	pressão parcial de oxigênio
PSAP	pressão sistólica da artéria pulmonar
QV	qualidade de vida
RER	razão de troca respiratória
RS	ritmo sinusal

TCP	teste cardiopulmonar
TF	treinamento físico
TNF- α	fator de necrose tumoral
TRIV	tempo de relaxamento isovolumétrico
VCO ₂	produção de dióxido de carbono
VD	ventrículo direito
VDF	volume diastólico final
VE	ventilação
VE/VCO ₂	inclinação da relação da ventilação pela produção de dióxido de carbono durante o exercício
VO ₂	consumo de oxigênio
VO ₂ pico	consumo de oxigênio no exercício máximo
VSF	volume sistólico final

LISTA DE TABELAS

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características físicas e clínicas dos pacientes com ICFEr e FAP	48
Tabela 2. Avaliação de parâmetros autonômico e hemodinâmico de repouso dos pacientes com ICFEr e FAP	49
Tabela 3. Avaliação da capacidade funcional dos pacientes com ICFEr e FAP.	51
Tabela 4. Avaliação da morfologia e função cardíaca dos pacientes com ICFEr e FAP	57
Tabela 5. Biomarcadores plasmáticos dos pacientes com ICFEr e FAP.....	59
Tabela 6. Tabela 4. Efeito do treinamento físico sobre a qualidade de vida dos pacientes com com ICFEr e FAP.	59
Tabela 7. Correlações entre VO ₂ , parâmetros ecocardiográficos, biomarcadores e qualidade de vida dos pacientes com ICFEr e FAP.	61

LISTA DE FIGURAS

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma do planejamento experimental do estudo.	47
Figura 2. Frequência cardíaca de repouso dos pacientes com ICFEr e FAP não treinados e treinados, avaliados em protocolo de repouso de 10 minutos.	49
Figura 3. Consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_2 pico) dos pacientes com ICFEr e FAP não treinados e treinados.	52
Figura 4. Frequência cardíaca no pico do exercício no teste cardiopulmonar dos pacientes com ICFEr e FAP não treinados e treinados.	53
Figura 5. Inclinação da relação da ventilação pela produção de dióxido de carbono dos pacientes com ICFEr e FAP não treinados e treinados.	53
Figura 6. Delta da frequência cardíaca do primeiro minuto de recuperação dos pacientes com ICFEr e FAP não treinados e treinados.	54
Figura 7. Dimensão do átrio esquerdo dos pacientes com ICFEr e FAP não treinados e treinados.	56
Figura 8. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo dos pacientes com ICFEr e FAP não treinados e treinados.	56
Figura 9. Escore total da qualidade de vida dos pacientes com ICFEr e FAP não treinados e treinados.	60

RESUMO

Resumo

ALVES LS, *Treinamento físico na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e fibrilação atrial permanente: ensaio clínico randomizado* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: É reconhecido que o treinamento físico provoca efeitos cardiovasculares positivos em pacientes com insuficiência cardíaca em ritmo sinusal, bem como, em pacientes com fibrilação atrial, isoladamente. Entretanto, ainda não se sabe qual o efeito do treinamento físico quando ambas comorbidades estão associadas. **OBJETIVOS:** Testar a hipótese de que o treinamento físico melhora a capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. Testar a hipótese de que o treinamento físico melhora a morfologia, estrutura e função cardíaca, reduz os níveis de biomarcadores inflamatórios e melhora a qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial e que há correlação entre melhora da capacidade funcional e esses marcadores. **MÉTODOS:** Foram incluídos pacientes com IC e FA, fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$ e frequência cardíaca de repouso ≤ 80 bpm, todos otimizados do ponto de vista clínico e medicamentoso, randomizados para os grupos: insuficiência cardíaca com fibrilação atrial treinado e insuficiência cardíaca com fibrilação atrial não treinado. Foi realizado teste cardiopulmonar, ecocardiograma, dosagem de biomarcadores e avaliação da qualidade de vida antes e após o período do protocolo experimental de 12 semanas. **RESULTADOS:** 26 pacientes, 58 ± 1 anos, homens, fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\pm 31,1\%$, etiologia isquêmica, foram incluídos na análise (insuficiência cardíaca com fibrilação atrial treinado, $n = 13$) e (insuficiência cardíaca com fibrilação atrial não treinado, $n = 13$). O treinamento físico provocou modificações no

grupo treino em relação ao grupo não treinado - aumentou o consumo de oxigênio de pico (19 ± 1 vs 13 ± 0 ml.kg⁻¹.min⁻¹, $P<0,05$), reduziu a dimensão do átrio esquerdo (47 ± 1 vs 56 ± 2 mm, $P<0,05$), aumentou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (36 ± 0 vs 31 ± 1 %, $P<0,05$), reduziu os níveis de Interleucina-6 (3 ± 1 vs 5 ± 0 pg/mL, $P<0,05$), fator de necrose tumoral (3 ± 0 vs 5 ± 0 pg/mL, $P<0,05$), peptídeo natriurético cerebral (208 ± 13 vs 260 ± 11 pg/mL, $P<0,05$) e peptídeo natriurético atrial (39 ± 2 vs 47 ± 1 pg/mL, $P<0,05$) e reduziu o escore total da qualidade de vida (24 vs 49 pontos, $P<0,05$). Houve correlação positiva do VO₂ pico com dimensão do átrio esquerdo, pressão do átrio direito, volume diastólico final do ventrículo esquerdo, volume sistólico final do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, peptídeo natriurético atrial e dimensão física da qualidade de vida. **CONCLUSÕES:** O treinamento físico realizado durante 12 semanas melhora a capacidade funcional de pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. Além disso, melhora indicadores de morfologia, estrutura e função cardíaca, atenua a resposta inflamatória e melhora a qualidade de vida, correlacionando negativamente com o consumo de oxigênio de pico.

DESCRITORES: Insuficiência cardíaca; Fibrilação atrial; Treinamento físico; Consumo de oxigênio; Tolerância ao exercício; Função ventricular; Biomarcadores; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Abstract

ALVES LS, *Physical training in heart failure with reduced ejection fraction and permanent atrial fibrillation: randomized clinical trial* [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUCTION: It is recognized that physical training causes positive cardiovascular effects in patients with heart failure in sinus rhythm, as well as in patients with atrial fibrillation, alone. However, it is not yet known what the effect of physical training is when comorbidities are associated. **OBJECTIVES:** To test the hypothesis that physical training improves the functional capacity of patients with heart failure and atrial fibrillation. Test the hypothesis that physical training improves cardiac morphology, structure and function, reduces the levels of inflammatory biomarkers and improves the quality of life of patients with heart failure and atrial fibrillation and that it correlates between the benefits of functional capacity and these markers. **METHODS:** Patients with HF and AF, left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ and resting heart rate ≤ 80 bpm were included, all optimized for the clinical point of view and medications, randomized to trained groups: heart failure with atrial fibrillation trained and heart failure with atrial fibrillation untrained. Cardiopulmonary testing, echocardiography, biomarker measurement and quality of life assessment were performed before and after the 12-week experimental protocol period. **RESULTS:** 26 patients, 58 ± 1 years old, men, left ventricular ejection fraction $\pm 31.1\%$, ischemic etiology, were included in the analysis (heart failure with atrial fibrillation trained, $n = 13$) and (heart failure with atrial fibrillation untrained, $n = 13$). Physical training caused changes in the training group

compared to the untrained group - increased peak oxygen consumption (19 ± 1 vs 13 ± 0 ml.kg⁻¹.min⁻¹, $P < 0.05$), reduced the size of the left atrium (47 ± 1 vs 56 ± 2 mm, $P < 0.05$), increased left ventricular ejection fraction (36 ± 0 vs $31 \pm 1\%$, $P < 0.05$), reduced levels of Interleukin-6 (3 ± 1 vs 5 ± 0 pg / mL, $P < 0.05$), tumor necrosis factor (3 ± 0 vs 5 ± 0 pg/mL, $P < 0.05$), brain natriuretic peptide (208 ± 13 vs 260 ± 11 pg/mL, $P < 0.05$) and atrial natriuretic peptide (39 ± 2 vs 47 ± 1 pg/mL, $P < 0.05$) and reduced the total quality of life score (24 vs 49 points, $P < 0.05$). There was a positive correlation between peak oxygen consumption with left atrial size, right atrial pressure, left ventricular end diastolic volume, left ventricular end systolic volume, left ventricular ejection fraction, atrial natriuretic peptide and physical quality of life. **CONCLUSIONS:** Physical training performed over 12 weeks improves the functional capacity of patients with heart failure and atrial fibrillation. In addition, it improves cardiac morphology, structure and function indicators, attenuates the inflammatory response and improves quality of life, negatively correlating with peak oxygen consumption.

DESCRIPTORS: Heart failure; Atrial fibrillation; Physical training; Oxygen consumption; Exercise tolerance; Ventricular function; Biomarkers; Quality of life.

INTRODUÇÃO

1.Introdução

Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender as necessidades metabólicas tissulares ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento.¹ Uma das principais repercussões da IC são prejuízos na estrutura e função cardíaca, que resultam em redução do débito cardíaco (DC), além de anormalidades na função sistólica e diastólica e, conseqüentemente, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).¹ Embora os avanços no tratamento dessa síndrome tem avançado, mais de 23 milhões de pessoas no mundo são afetadas e no Brasil são registradas as maiores taxas de IC no mundo ocidental, além de elevadas taxas de mortalidade.¹

A exacerbação neuro-humoral é um dos marcadores mais expressivos da IC², pois os pacientes apresentam hiperativação do sistema renina-angiotensina (SRA) e sistema nervoso simpático (SNS).³ Inicialmente, essa condição ajuda a manter a pressão de perfusão e a estabilidade hemodinâmica, paradoxalmente contribui para a evolução da IC e o mau prognóstico.^{4,5}

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia supraventricular caracterizada pela completa desorganização na atividade elétrica atrial, com conseqüente redução da sua capacidade contrátil e progressiva deterioração mecânica.⁶ Essa arritmia atinge aproximadamente 2% da população geral⁶ e favorece para o aumento nas taxas de morbi-mortalidade^{6,7}, além de ser responsável por 33% das internações por todas as arritmias.⁸ A FA é rara em jovens, com incidência de 0,5% naqueles com menos de 40 anos e aumento substancial com o envelhecimento, chegando a 8% nos octagenários.⁹

A classificação permanente da (FAP), casos onde houve insucesso ou não indicação para as estratégias de reversão de ritmo é a mais prevalente e nesses casos é mais evidente o aumento dos volumes atriais e ventriculares, que comprometem diretamente suas funções, tornando um substrato para sua manutenção^{10,11} Esse processo aumenta as chances de acidente vascular cerebral (AVC), evento tromboembólico¹² e dissincronismo ventricular¹¹. Além disso, a FA compromete a diástole e sístole ventricular em repouso devido a redução, em torno de 20%, da contribuição atrial¹³ e aumenta as chances de desenvolver disfunção ventricular, pois as alterações estruturais decorrentes da FA diminui a eficácia de bombeamento ventricular em 20% a 30%.¹⁴ Além disso, a deteriorização mecânica e hemodinâmica atrial associada a disfunção ventricular esquerda reduz a contribuição atrial para o DC.¹⁵ Essas alterações contribuem negativamente para o aumento dos níveis de ANP (peptídeo natriurético atrial) e BNP (peptídeo natriurético cerebral), importantes marcadores de aumento de pressão e volume dos miócitos atriais e ventriculares, respectivamente.¹⁶

A progressão do remodelamento estrutural e elétrico reduz a densidade das correntes dos canais de Ca^{2+} tipo L (*Ical*), responsáveis pela recaptação do Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático, resultando em redução da duração do potencial de ação.^{17,18} Essa alteração provoca redução do período refratário átrio-ventricular e do tempo de repolarização atrial, favorecendo a manutenção da arritmia, implicando em irregularidade na resposta ventricular desses pacientes.^{19,12,20}

A IC por si só predispõe ao aparecimento de FA, assim como a FA também é um gatilho para o surgimento de IC. Na IC moderada (NYHA II e III) a prevalência de FA é de até 15%.²¹ Estima-se que a incidência de pacientes com FA associada a IC irá duplicar nas próximas décadas, devido ao envelhecimento da população.²² Comumente, os pacientes apresentam exacerbação da dilatação atrial e ventricular esquerda e ativação de

mecanismos neuro-humorais, refletindo em aumento nas taxas de mortalidade naqueles com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr).²³ Além de gerar prejuízos na capacidade funcional (CF)²⁴, a FA tem importante papel no agravamento e desenvolvimento da IC, implicando diretamente na deterioração da função cardíaca²² e prejuízos autonômicos em comparação a pacientes em ritmo sinusal (RS).²³ De um modo geral, em pacientes com IC a redução da CF é potencializada com o surgimento da FA.^{25,26,27}

Estudos interessantes tem demonstrado cada vez mais que o treinamento físico (TF) provoca efeitos positivos em pacientes com IC, inclusive ganhos significativos em qualidade de vida (QV).^{28,29} Entretanto, é visto que nesses estudos a presença da FA é, freqüentemente, considerada critério de exclusão. Por outro lado, o TF de intensidade moderada provoca melhora da CF de pacientes com FA, isoladamente.^{30,31} Talvez o único estudo longitudinal multicêntrico envolvendo pacientes com IC e FA, o TF não se mostrou efetivo em relação a melhora na CF e redução de mortalidade ou hospitalização.³² Outro fator negativo é que a FA está associada ao declínio progressivo da QV em pacientes com IC.³³ Na FA, isoladamente, o TF contribui com benefícios no aspecto físico relacionado a QV, proporcionando melhor desempenho nas atividades da vida diária.^{34,30} É visto que esse melhor desempenho pode estar associado a redução significativa da frequência e severidade dos sintomas da FA.³⁵

1.1 Justificativa

Já está bem estabelecido na literatura que o TF provoca benefícios em pacientes com IC e FA isoladamente. Nesse sentido, na perspectiva do controle da intensidade de esforço do exercício, tem sido comumente utilizado métodos tradicionais de monitoramento da

frequência cardíaca (FC). Entretanto, ainda é escasso na literatura estudos que verificaram o efeito do TF na IC associada a FA, visto que nesse caso, a FC não é método eficaz por conta irregularidade do ritmo. Portanto, é visto a necessidade de estudos que possam confirmar a eficácia do treinamento físico em pacientes com IC associada a FA.

OBJETIVOS

2. Objetivos

2.1 Objetivo primário

Testar a hipótese de que o TF melhora a CF em pacientes com ICFer e FAP.

2.2 Objetivos secundários

Testar a hipótese de que o TF melhora a morfologia, índices de função sistólica, índices de função diastólica, reduz os níveis de biomarcadores e melhora a QV de pacientes com ICFer e FAP e que há correlação entre melhora da CF e esses marcadores.

MÉTODOS

3. Métodos

3.1 População

Ensaio clínico randomizado, controlado e prospectivo, avaliado e aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (SDC: 3972/013/97) e Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq. 523.801). Cadastro no *Clinical Trails*: NCT03550872.

Os participantes do estudo foram selecionados a partir do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) entre fevereiro de 2016 e dezembro de 2017. Foram analisados prontuários de pacientes de ambos os sexos, atendendo os seguintes critérios de inclusão: insuficiência cardíaca classe funcional (New York Heart Association - NYHA) II e III e fibrilação atrial permanente, sem sucesso ou indicação para métodos de reversão do ritmo, tais como ablação e cardioversão, frequência cardíaca de repouso (FCrep) \leq 80bpm, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) \leq 40% e idade de 30 a 65 anos. Todos os pacientes selecionados deveriam estar clinicamente estáveis e otimizados sob terapêutica medicamentosa específica da IC e FA, de acordo com a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica¹ e Diretriz Brasileira de Fibrilação atrial.³⁶

Os critérios de exclusão foram resposta ventricular de alta frequência ao exercício, doença neuromuscular/neuropatia, comprometimento físico e mental, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus tipo 1, hipertensão arterial descompensada, neuropatia autonômica, infarto do miocárdio recente (6 meses), arritmias ventriculares, flutter atrial, insuficiência renal, implante ou indicação de dispositivo cardíaco eletrônico

implantável, gravidez, classe Funcional NYHA I e IV, frequência cardíaca de repouso menor que 55 bpm, Síndrome de Wolff Parkinson White, disfunção da tireoide, angina instável, histórico de evento tromboembólico recente, inabilidade para assinar o termo de consentimento, participação em programa regular de treinamento físico, uso de bebidas alcoólicas, sinais e sintomas limitantes a continuidade do treinamento físico e não adesão ao número de sessões de treino propostas.

3.2 Dinâmica do Estudo

Os pacientes elegíveis eram contatados pelo pesquisador executante, que explicava sobre o estudo e se havia interesse em fazer treinamento físico como forma de tratamento no hospital. Os participantes do estudo eram informados sobre os objetivos do estudo, bem como, seus riscos e benefícios e os exames a serem realizados. Quando o paciente tinha consulta agendada, era aguardado o dia da consulta para o contato com o mesmo. Havendo interesse na participação voluntária, era assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1), concordando em participar do estudo e, realizados os agendamentos dos exames.

Posteriormente, era agendado o ecocardiograma e teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) para confirmação da FEVE e capacidade funcional, respectivamente. Quando atendia aos critérios de inclusão, na semana subsequente os voluntários preenchiam o questionário de qualidade de vida e realizavam a coleta de sangue. Após essa fase, os voluntários eram randomizados para os grupos não treinado e treinado. Após 12 semanas de intervenção eram reavaliados e submetidos aos mesmos procedimentos que antecederam a randomização.

3.3 Randomização e alocação

Foi realizada randomização simples, utilizando números em filipetas em uma caixa de papel. Cada filipeta, selada e opaca, continha o nome de um dos dois grupos. Após cada alocação, a filipeta era devolvida antes da próxima randomização, de forma que cada voluntário tivesse a mesma chance de ser selecionado em cada um dos dois grupos.

3.4 Avaliação da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca de Repouso

A pressão arterial (PA) foi obtida por técnica não-invasiva. Foi colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão esquerda e outro no braço esquerdo, ambos conectados ao monitor (*Finomiter*), para aferir a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM).³⁷ A frequência cardíaca (FC) foi obtida através de registro eletrocardiográfico. Foram colocados três eletrodos no tórax do paciente, na posição bipolar, para registro da derivação CM5. Esse sinal foi convertido de análogo para digital e em seguida analisado através do software Windaq, com frequência de 500 Hz. Os sinais de PA e FC foram gravados durante todo o protocolo experimental de 10 minutos em repouso e posteriormente, analisado no programa Excel. A frequência cardíaca foi quantificada manualmente a cada minuto.

3.5 Avaliação da Capacidade Funcional

Os pacientes realizaram um TCPE em esforço com o analisador de gases Vmáx 229 SensorMedics, em cicloergômetro SensorMedics/Ergometrics 800, em ambiente com temperatura controlada (21°C a 23°C). Foi registrado, inicialmente, o eletrocardiograma

(ECG) de repouso a partir das 12 derivações padrão Micromed – Cardio PC 13. A PA em repouso, durante o exercício e na recuperação foi monitorizada, automaticamente, pelo monitor multiparamétrico HP68S (Hewlett-Packard, EUA), empregando transdutor oscilométrico de pressão arterial HP M1008B (Hewlett-Packard, EUA). Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através do eletrocardiógrafo Micromed – Cardio PC 13. A FC foi registrada ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º e 3º minuto do período de recuperação. Em razão da FA, a FC registrada foi quantificada e corrigida manualmente nas fases de repouso, esforço e recuperação. Foi seguido protocolo de rampa com aumento constante de carga e velocidade de 60 a 70 rotações por minuto até a exaustão, com incrementos de cinco a 20 W/min, dependendo da carga máxima predita para cada paciente. Qualquer alteração relacionada aos critérios de interrupção o teste seria interrompido.³⁸ O limiar anaeróbio (LA) foi determinado no momento em ocorreu o menor valor do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) seguido do menor valor da pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($P_{et}O_2$), antes de iniciarem um aumento progressivo e incremento do valor de razão de troca respiratória (RER) não linear.³⁹ Os dados foram tabulados em médias de 30 segundos. O consumo máximo de oxigênio obtido no pico do exercício (VO_2 pico), foi considerado o maior valor de VO_2 no esforço máximo.⁴⁰ avaliado no ponto em que houve impossibilidade do indivíduo em manter a velocidade de 60 a 70 rpm do pedal da bicicleta, ou referiu cansaço extremo. O V_E/VCO_2 *slope*, inclinação da relação da ventilação pela produção de dióxido de carbono³⁹ foi determinado a partir da relação da V_E pela VCO_2 durante todo o período de exercício. O pulso de O_2 pico foi calculado por meio da razão entre o VO_2 pico e a FC no pico do esforço.³⁹

3.6 Avaliação da Morfologia e Função Cardíaca

Os pacientes foram submetidos a estudo ecocardiográfico transtorácico de repouso unidimensional (modo-M), bidimensional (modo B) com Doppler pulsado, contínuo e em cores. Foi utilizado o equipamento Sequóia 512 (Acuson, Mountain View, CA), com o transdutor multifrequencial acoplado, modelo 3V2c, de 2.5-4.0 Mhz, de acordo com as recomendações da sociedade americana de ecocardiografia e associação europeia de imagem cardiovascular.⁴¹ Os seguintes índices ecocardiográficos foram incluídos no presente estudo:

3.7 Parâmetros morfológicos cardíacos

Foram calculados a massa indexada (g/m^2) pela formula de cubo, diâmetros da aorta e átrio esquerdo (mm), volume atrial esquerdo indexado (ml/m^2), volumes diastólico e sistólico finais indexados (ml/m^2), diâmetro da base do ventrículo direito (mm). Como critério para hipertrofia em homens foi considerado a massa ventricular indexada $> 115 \text{ g}/\text{m}^2$. O valor de corte da espessura relativa de parede foi de 0,42.⁴¹

3.8 Índices de função sistólica

A fração de ejeção do VE e o débito cardíaco foram obtidos pelo método de *Simpson* biplano modificado. Os seguintes índices de função sistólica do VD foram avaliados: Excursão sistólica do plano anular da tricúspide (Tapse/ mm).⁴³

3.9 Índices de função diastólica

A análise da função diastólica do ventrículo esquerdo foi realizada a partir dos seguintes dados: Pico de velocidade da onda de enchimento precoce do VE (E, cm/s), tempo de desaceleração da onda E (ms), tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV, ms), pico de velocidade precoce do anel mitral septal (E', cm/s), e relação E/E'. A partir desses dados, o padrão da função diastólica foi classificado normal, disfunção grau I, II e III, ou indeterminada.⁴⁴

3.10 Avaliação da concentração de biomarcadores plasmáticos

Para a determinação da concentração plasmática de Peptídeo Atrial Natriurético (ANP), Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP), Interleucina-6 (I-6) e Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) foram realizadas duas coletas de sangue periférico nos momentos pré e pós protocolo experimental. Em cada momento foram coletados 5ml de sangue em tubos contendo anticoagulante EDTA. As amostras foram submetidas à centrifugação em centrífuga refrigerada (4°C), logo após a coleta, a 3000 rpm por 10 minutos. Após centrifugação, foi retirado o sobrenadante (plasma) e transferido para dois microtubos tipo eppendorf contendo EDTA (prova e contra-prova) onde foram armazenados a -80° C até o momento da análise. As amostras foram quantificadas no Laboratório LEAC (São Paulo/SP) utilizando-se a técnica de imunensaio enzimático (ELISA) de acordo com os protocolos padronizados pelo laboratório.

3.11 Avaliação da qualidade de vida

Para a avaliação da qualidade de vida (QV) foi utilizado o instrumento de avaliação de qualidade de vida *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* em sua versão validada para o português (Anexo 2)⁴⁵ que avalia pela pontuação de escores as limitações da QV, abordando as dimensões física, emocional e escore total. É um questionário de 21 questões relativas a limitações que frequentemente estão associadas à insuficiência cardíaca devendo considerar o último mês para responder ao questionário. A escala de respostas para cada questão varia de 0 (zero) a 5 (cinco), onde 0 representa sem limitações e 5 limitação máxima. Para o escore de dimensão física é calculado a soma de oito questões (2, 3, 4, 5, 6, 7, 12 e 13) que estão altamente inter-relacionadas com dispnéia e fadiga; o escore da dimensão emocional é composto de cinco questões (17, 18, 19, 20 e 21); as demais questões (1, 8, 9, 10, 11, 14, 15 e 16) somadas às questões relacionadas as dimensões física e emocional, formam o escore total.

3.12 Protocolo de treinamento físico

Após realizarem todos os exames e medidas iniciais, os pacientes randomizados para o grupo treinamento físico realizaram três sessões semanais de 60 minutos durante 12 semanas, supervisionadas na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor). As sessões de treinamento consistiu em: componente aeróbio - 5 minutos de aquecimento, 40 minutos de exercício aeróbio contínuo em cicloergômetro, com intensidade controlada de 14 a 16 pela Escala de Percepção Subjetiva de Esforço de Borg em sua versão original⁴⁶ e 5 minutos de volta a calma. Esse método foi utilizado devido a irregularidade da frequência cardíaca em

pacientes com FA. Quando o paciente apresentava indicadores de adaptação a carga de exercício e relato de percepção de esforço abaixo de 14, era realizado ajustes na carga de modo que mantivesse a percepção subjetiva de esforço de 14 a 16. Experiência do nosso grupo demonstra efetividade desse método para controle da intensidade de esforço durante treinamento físico em pacientes com IC⁴⁷ e transplantados cardíaco.⁴⁸ O componente resistido teve duração de 10 minutos de exercícios de resistência muscular para os principais grupos musculares sem atingir a fadiga concêntrica.

3.13 Análise Estatística

Foram testadas a normalidade (teste *Shapiro-Wilk*) e homogeneidade (teste de *Levene*) para todas as variáveis, em cada grupo, no período pré intervenção. Para as variáveis com distribuição normal e homogeneidade foram utilizados testes paramétricos. Neste caso, as possíveis diferenças nas características basais entre os grupos ICFA-NT e ICFA-T foram testadas pelo teste *t* de Student para dados pareados.

As possíveis alterações no período pós-intervenção em relação ao período pré-intervenção, nos grupos ICFA-NT e ICFA-T, foram testadas por análise de variância (ANOVA) de dois fatores para medidas repetidas. Em caso de diferença significativa foi utilizada a comparação pelo *Post-hoc* de *Bonferroni*. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal e/ou homogeneidade foram utilizados testes não paramétricos. Para estas variáveis, as diferenças entre os grupos ICFA-NT e ICFA-T, tanto no período pré-intervenção, quanto no período pós-intervenção, foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney.

Para avaliar as diferenças nas proporções de gênero, classe funcional, etiologia e medicamentos entre os grupos ICFA-C e ICFA-T, foi utilizado o teste Qui-quadrado (X^2).

As possíveis alterações entre o período pré e pós-intervenção, em cada grupo, foram avaliadas pelo teste de Wilcoxon.

As correlações entre duas variáveis contínuas foram verificadas utilizando o coeficiente de correlação de *Pearson*. Caso a suposição de normalidade dos dados tenha sido rejeitada, foi adotado o coeficiente de correlação de *Spearman*.

As análises estatísticas dos resultados foram realizadas por meio do software SPSS v21 (IBM Inc, Chicago, II). Em todas as análises foi aceito como diferença significativa $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

4. Resultados

4.1 Características da amostra

Foram analisados prontuários de 196 pacientes com IC e FA e 32 foram randomizados para os grupos não treinados (ICFA-NT) e treinados (ICFA-T). Seis pacientes não concluíram o estudo: houve duas desistências e um óbito em cada grupo. A Figura 1 apresenta o fluxograma dos pacientes durante o estudo.

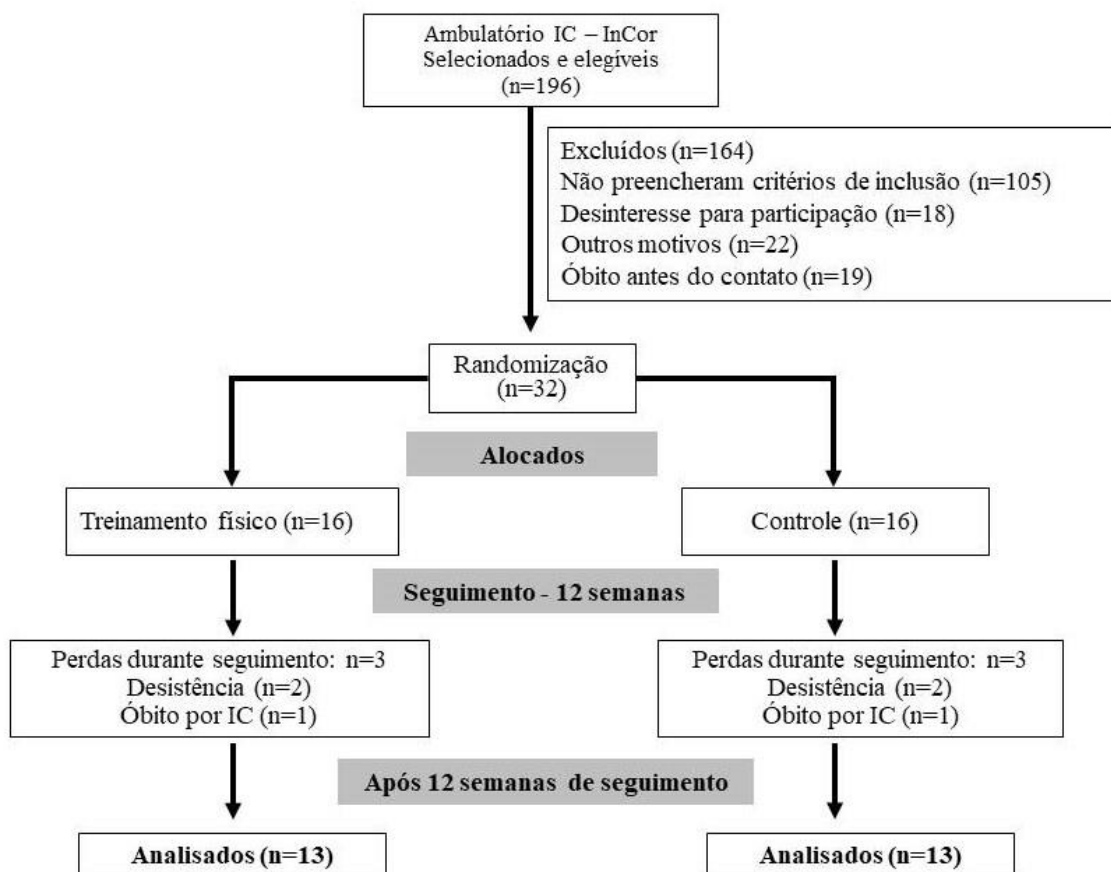


Figura 1. Fluxograma do planejamento experimental do estudo.

As características físicas e clínicas dos grupos ICFA-NT e ICFA-T estão apresentados na tabela 1. Ambos os grupos eram semelhantes em relação ao gênero, idade, IMC, ASC, classe funcional, etiologia, história clínica e medicamentos.

Tabela 1. Características físicas e clínicas dos pacientes com ICFe e FAP

	ICFA-NT (n=13)	ICFA-T (n=13)	<i>p</i>
Gênero			
Masculino	13 (100%)	13 (100%)	1,0
Idade (anos)	57,8±3	58,1±2	0,53
Índice de Massa Corporal (kg/m²)	26±1	30±2	0,06
Área de Superfície Corporal (m²)	1,93±1	1,97±1	0,35
Classe Funcional (%)			
II	4 (31%)	6 (46%)	0,42
III	9 (69%)	7 (54%)	
Etiologia N (%)			
Isquêmica	13 (100%)	13 (100%)	1,0
História Clínica (%)			
Acidente vascular cerebral	7 (54%)	7 (54%)	0,72
Tabagismo	2 (15%)	0 (0%)	0,14
Medicamentos (%)			
IECA ou BRA	11 (85%)	13 (100%)	0,14
Digoxina	10 (77%)	8 (62%)	0,40
Espironolactona	8 (62%)	9 (69%)	0,68
Amiodarona	1 (8%)	1 (8%)	1,0
Anlodipino	1 (8,3%)	2 (15%)	0,58
Betabloqueador	13 (100%)	13 (100%)	1,0
Diurético	13 (100%)	13 (100%)	1,0
Estatínas	6 (46%)	5 (39%)	0,69
Anticoagulante	12 (92%)	12 (92%)	1,0
Hipoglicemiante	5 (39%)	6 (46%)	0,69

ICFA-NT: pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial não treinados; ICFA-T: pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial treinados; IECA/BRA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores dos receptores da angiotensina. Valores apresentados em média e erro padrão. * < 0,05.

4.2 Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca de repouso

No período pré-intervenção, não houve diferença significativa na pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média entre os grupos ICFA-NT e

ICFA-T (tabela 2). Após o período de intervenção, o treinamento físico não provocou modificações significativas nesses parâmetros (tabela 2).

Tabela 2. Avaliação de parâmetros autonômico e hemodinâmico de repouso dos pacientes com ICFeR e FAP

Variáveis	ICFA-NT (n=13)		ICFA-T (n=13)	
	pré	pós	pré	Pós
Repouso				
PAS	117±4	118±3	115±4	123±5
PAD	68±3	66±4	73±3	66±2
PAM	87±3	82±3	90±3	83±2

ICFA-NT: pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial não treinados; ICFA-T: pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial treinados; FC: frequência cardíaca de repouso; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média. Valores apresentados em média e erro padrão.

A frequência cardíaca de repouso foi similar entre os grupos ICFA-NT e ICFA-T na avaliação inicial (figura 2). Após a intervenção, foi observado redução significativa na frequência cardíaca de repouso no grupo ICFA-T e aumento no grupo ICFA-NT (figura 1).

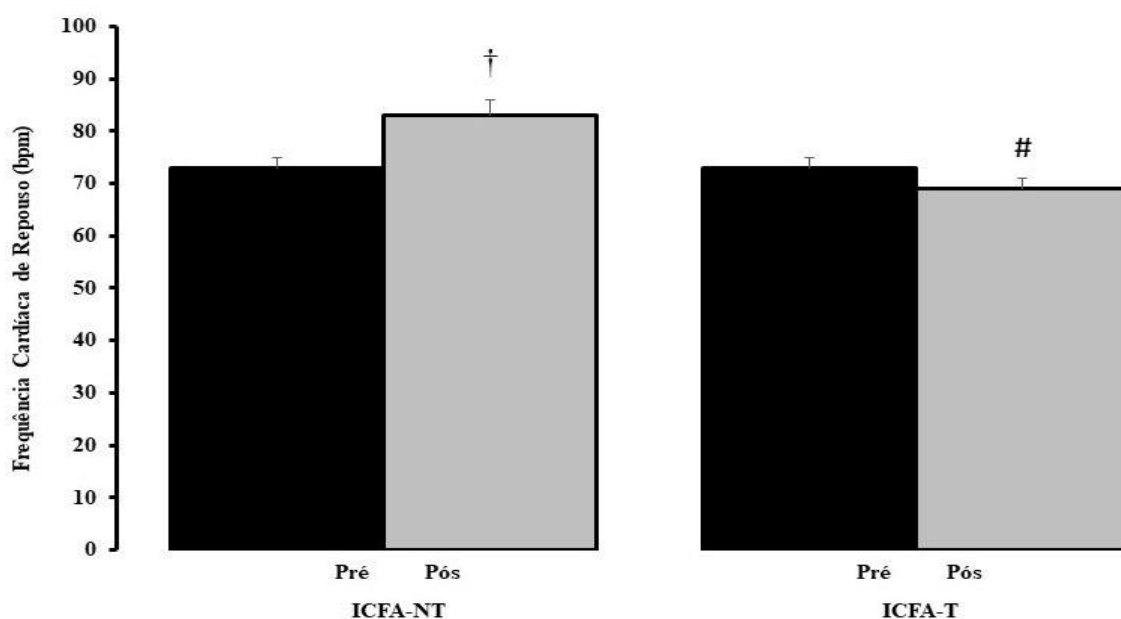


Figura 2. Frequência cardíaca de repouso dos pacientes com ICFeR e FAP não treinados e treinados, avaliados em protocolo de repouso de 10 minutos.

Valores apresentados em média e erro padrão. ; † vs. ICFA-NT pré; # vs. ICFA-NT pós. *p* ajustado (Bonferroni) < 0,05.

4.3 Avaliação da capacidade funcional

No repouso, a frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica foram semelhantes entre os grupos ICFA-NT e ICFA-T no momento pré. Resultado semelhante foi observado na comparação entre os grupos no momento pós (tabela 3). Os parâmetros cardiorrespiratórios avaliados no momento do limiar anaeróbio (LA) foram semelhantes entre os grupos ICFA-NT e ICFA-T (Tabela 3). Após o período de intervenção, houve aumento da carga máxima, consumo de oxigênio relativo, frequência cardíaca e pulso de oxigênio, quando comparados com o grupo ICFA-T no momento pré. Apenas o pulso de oxigênio foi maior quando comparado ao grupo ICFA-NT no momento pós (tabela 3).

No pico do esforço, no momento pré, os grupos ICFA-NT e ICFA-T foram semelhantes, ou seja, homogêneos, não apresentaram diferenças significativas (tabela 3). Após a intervenção, observa-se no grupo ICFA-T aumento significativo do consumo de oxigênio de pico (figura 3), tempo de exercício, carga máxima, ventilação, quociente respiratório e pulso de oxigênio (tabela 3). Entretanto, o tempo de exercício, a carga máxima, a ventilação e o pulso de oxigênio aumentaram significativamente em comparação com o grupo ICFA-NT pós. O Percentual da frequência cardíaca máxima prevista para a idade atingida, reduziu significativamente apenas quando comparados os grupos ICFA-T pós e ICFA-T pós (tabela 3).

Tabela 3. Avaliação da capacidade funcional dos pacientes com ICFe e FAP.

Variáveis	ICFA-NT (n=13)		ICFA-T (n=13)	
	pré	pós	pré	pós
Repouso				
FC	72±4	82±3	75±1	71±6
PAS	121±4	123±3	119± 8	115± 7
PAD	62±2	62±3	64±1	62±2
Limiar Anaeróbio				
Carga (Watts)	23±15	24±30	26±12	38±14*
VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	7±1	8±1	8±1	12±1*
% VO ₂ pico	0,60±0	0,59±	0,56±0	0,64±0
FC (bpm)	113±2	119±2	116±3	103±4*
% FC pico	0,78±1	0,79±1	0,76±1	73±1
Pulso O ₂ (ml/bpm)	7±1	7±6	8±1	9±1**
Pico do Esforço				
Tempo (minutos)	6±1	5±0 †	8±1	9±1 *
% da FCMPI	91±0	94±0	93±0	87±1 #
Watts	61±8	47±26†	75±9	85±9 *
VE (L/min)	47±4	44±4†	50±4	58±3 *
VE/VCO ₂ slope	39±2	41±2	39±1	32±0 **
RER	1,0±0	0,92±0	1,0±1	1,11±0 *
Pulso O ₂ (ml/bpm)	9±0	8±1†	9±0	11±1*
Recuperação				
FC (bpm) 1º minuto	142±10	145±11†	146±7	128±9**

ICFA-NT: pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial não treinados; ICFA-T: pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial treinados; FC: frequência cardíaca; VO₂: consumo de oxigênio; VE: ventilação; VE-VCO₂ slope: inclinação da relação da ventilação pela produção de dióxido de carbono ; RER: quociente respiratório. Valores apresentados em média e erro padrão. * vs. ICFA-T pré; # vs. ICFA-NT pós; † vs. ICFA-NT pré - *p* ajustado (Bonferroni) < 0,05.

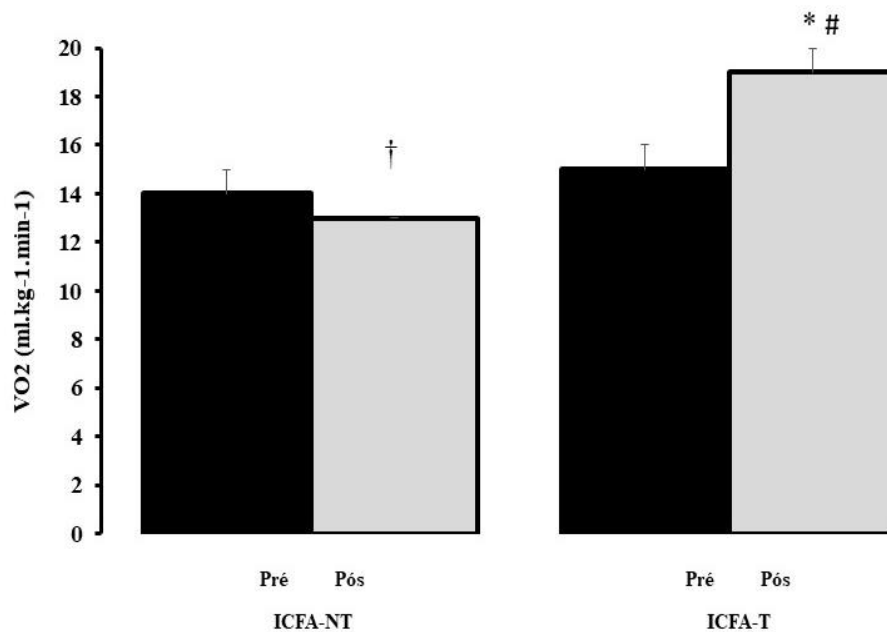


Figura 3. Consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_2 pico) dos pacientes com ICFe e FAP não treinados e treinados.

Valores apresentados em média e erro padrão. * vs. ICFA-T pré; # vs. ICFA-NT pós; † vs. ICFA-NT pré. *p* ajustado (Bonferroni) < 0,05.

A frequência cardíaca pico e o VE/VCO_2 slope reduziram significativamente no momento pós no grupo ICFA-T e quando comparados com o pós do grupo ICFA-NT (figuras 4 e 5). Quando comparado o momento pós com o pré do grupo ICFA-NT, houve aumento significativo da frequência cardíaca máxima atingida (figuras 4).

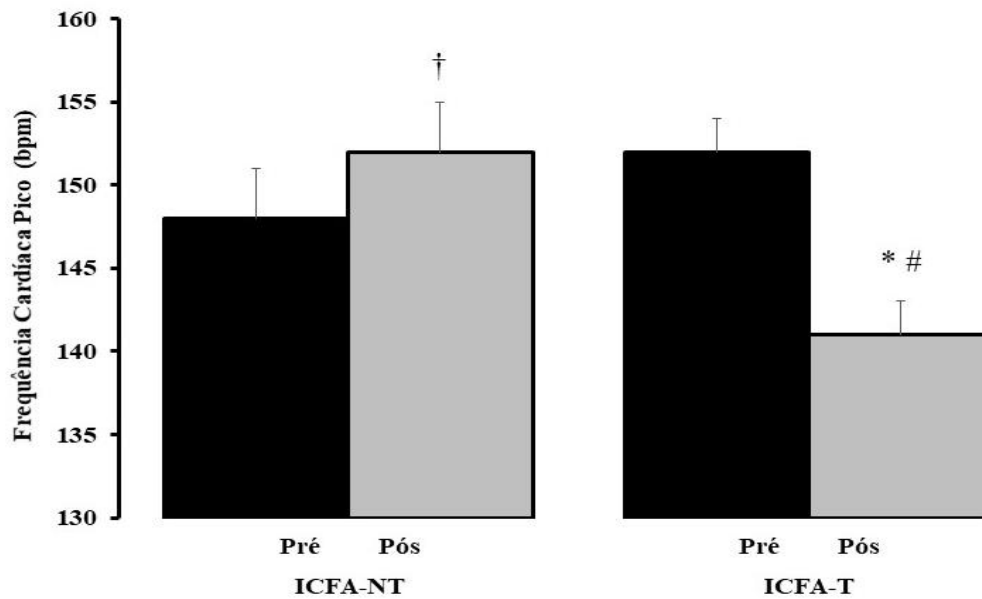


Figura 4. Frequência cardíaca no pico do exercício no teste cardiopulmonar dos pacientes com ICFeR e FAP não treinados e treinados.

Valores apresentados em média e erro padrão. * vs. ICFA-T pré; # vs. ICFA-NT pós; † vs. ICFA-NT pré. p ajustado (Bonferroni) < 0,05.

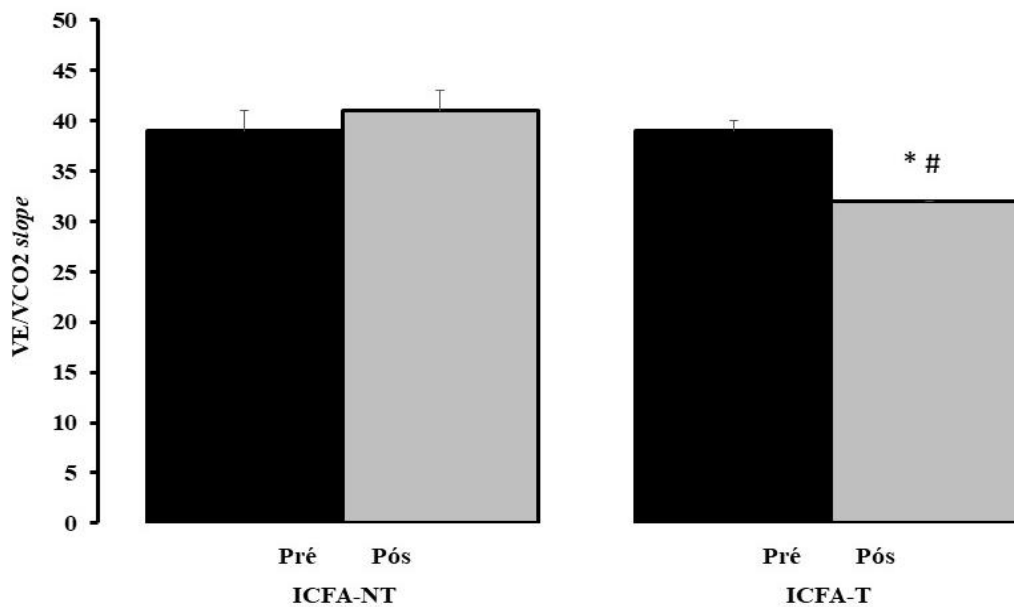


Figura 5. Inclinação da relação da ventilação pela produção de dióxido de carbono dos pacientes com ICFeR e FAP não treinados e treinados.

Valores apresentados em média e erro padrão. * vs. ICFA-T pré; # vs. ICFA-NT pós. p ajustado (Bonferroni) < 0,05.

A frequência cardíaca do primeiro minuto de recuperação (tabela 3) e o delta da frequência cardíaca do primeiro minuto de recuperação (figura 4) no momento pré foram similares entre os grupos ICFA-NT e ICFA-T. Entretanto, a frequência cardíaca do primeiro minuto de recuperação diminuiu significativamente no grupo ICFA-T quando comparado o momento pós com o pré e quando comparado os momentos pós entre os grupos ICFA-NT e ICFA-T (tabela 3). O delta da frequência cardíaca do primeiro minuto de recuperação aumentou no momento pós em comparação ao momento pré do grupo ICFA-T (tabela 3). Resultado similar foi encontrado para o aumento do delta da frequência cardíaca do primeiro minuto de recuperação do momento pós do grupo ICFA-T em comparação com o momento pós do grupo ICFA-NT (figura 6).

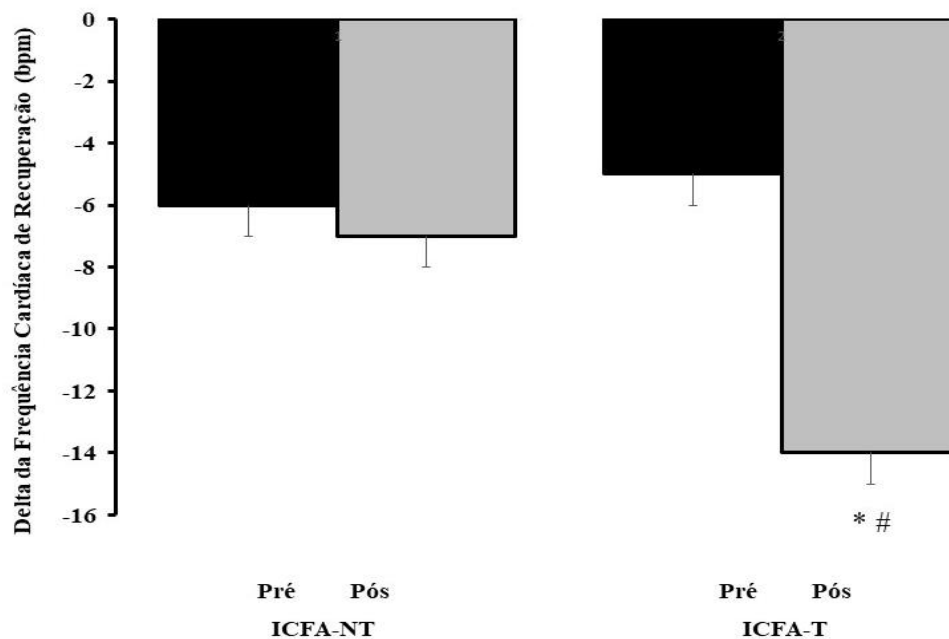


Figura 6. Delta da frequência cardíaca do primeiro minuto de recuperação dos pacientes com ICFAer e FAP não treinados e treinados. Valores apresentados em média e erro padrão. * vs. ICFA-T pré; # vs. ICFA-NT pós. p ajustado (Bonferroni) $< 0,05$.

4.4 Avaliação da morfologia e função cardíaca

Na avaliação ecocardiográfica todos os parâmetros morfológicos, índices de função sistólica e índices de função diastólica foram similares no momento pré entre os grupos ICFA-NT e ICFA-T.

Após a intervenção, no grupo ICFA-T, houve redução significativa na dimensão do átrio esquerdo (tabela 4 e figura 7), volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado, volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado, massa do ventrículo esquerdo indexada e espessura relativa de parede, comparando os momentos pós e pré (tabela 4). Exceto o volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado, todos os parâmetros morfológicos apresentaram redução significativa quando comparados os momentos pós entre os grupos ICFA-NT e ICFA-T (tabela 4). A dimensão do átrio esquerdo (tabela 4 e figura 7), o volume do átrio esquerdo indexado e o volume sistólico final do ventrículo esquerdo aumentaram significativamente quando comparados os momentos pré e pós do grupo ICFA-NT (tabela 4).

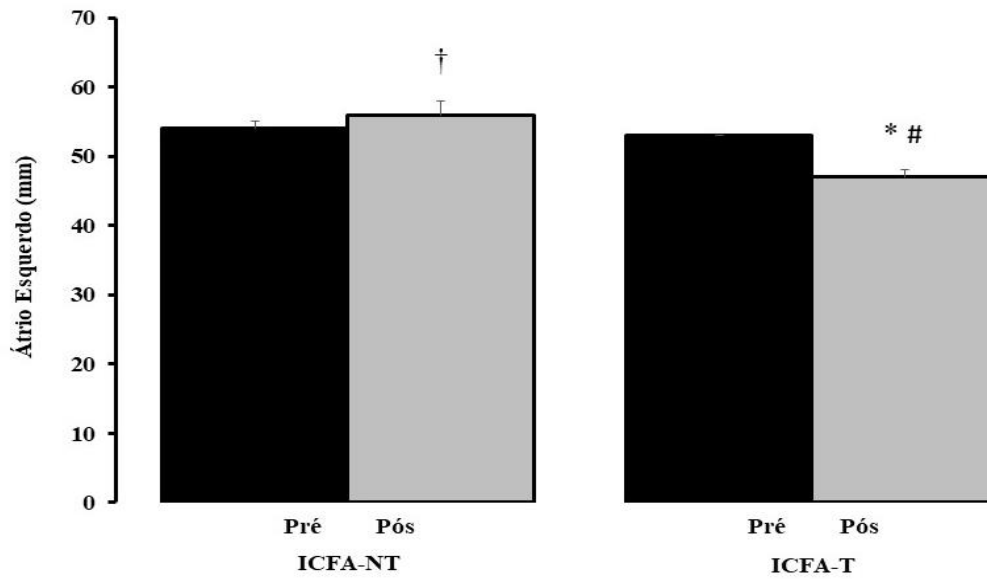


Figura 7. Dimensão do átrio esquerdo dos pacientes com ICFeR e FAP não treinados e treinados.

Valores apresentados em média e erro padrão. * vs. ICFA-T pré; # vs. ICFA-NT pós; † vs. ICFA-NT pré. p ajustado (Bonferroni) < 0,05.

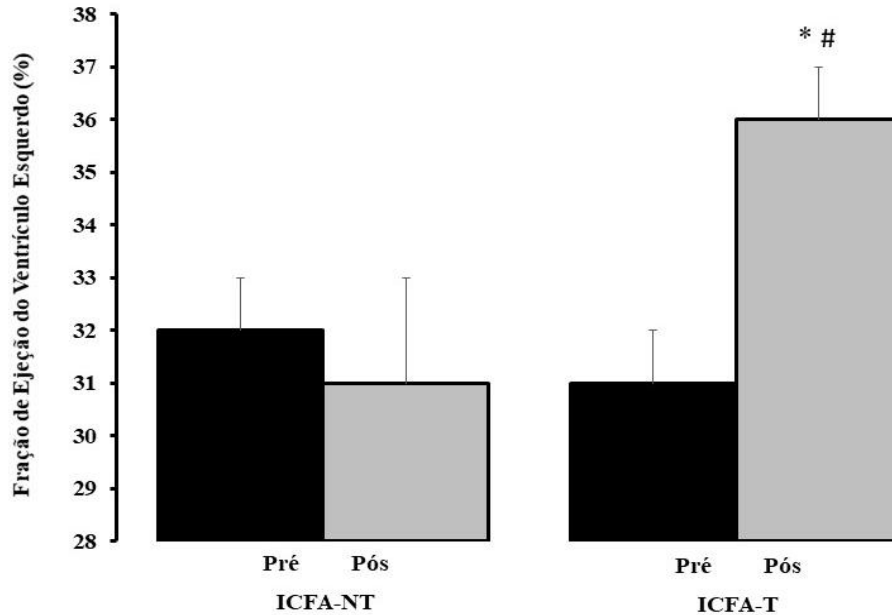


Figura 8. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo dos pacientes com ICFeR e FAP não treinados e treinados.

Valores apresentados em média e erro padrão. * vs. ICFA-T pré; # vs. ICFA-NT pós. p ajustado (Bonferroni) < 0,05.

Tabela 4. Avaliação da morfologia e função cardíaca dos pacientes com ICFe e FAP

Variáveis	ICFA-NT (n=13)		ICFA-T (n=13)	
	pré	pós	pré	pós
Parâmetros Morfológicos				
Diâmetro AE (mm)	54±1	56±2 †	53±1	47±1 *#
Volume AE Index. (ml/m ²)	80±2	82±3 †	76±4	76±3 #
VSF-VE indexado (ml/m ²)	73±2	78±3 †	69±2	64±2 *
VDF-VE indexado (ml/m ²)	103±3	106±3	99±2	91±2 *#
Massa VE indexado (g/m ²)	134±8	148±6 †	136±5	133±5 #
Índices de função sistólica				
FEVE (%)	32±1	31±0	31±1	36±1 *#
DC (ml/min)	4±0	3±0 †	4±0	5±1 *#
TAPSE (mm)	15±0	15±1	17±0	16±1
Pressão Sistólica de Artéria Pulmonar				
PSAP (mmHg)	39±2	42±2 †	36±1	33±1 *#
Índices de função diastólica				
E' (cm/s)	11±1	12±1	13±0	10±0 *
TRIV (ms)	117±7	116±6	113±6	111±6 #
DT (cm/s)	161±6	166±6 †	162±9	148±7 *#

ICFA-NT: pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial não treinados; ICFA-T: pacientes com insuficiência cardíaca com fibrilação atrial treinados; AE: átrio esquerdo; VSF: volume sistólico final; VDF: volume diastólico final; VE: ventrículo esquerdo; M: massa do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DC: débito cardíaco; TAPSE: excursão sistólica do plano anular da tricúspide; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; E': pico de velocidade da onda de enchimento tardio do VE; E': pico de velocidade precoce do anel mitral septal; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico do VE; DT: tempo de desaceleração; E/E': relação entre E/E'. Valores apresentados em média e erro padrão. * vs. ICFA-T pré; # vs. ICFA-NT pós; † vs. ICFA-NT pré - p ajustado (Bonferroni) < 0,05.

Na avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo, houve aumento significativo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (figura 8) e débito cardíaco na comparação dos momentos pré e pós do grupo ICFA-T (tabela 4). Quando comparados os momentos pós entre os grupos ICFA-NT e ICFA-T, houve aumento significativo na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (figura 8) e débito cardíaco (tabela 4). O débito

cardíaco reduziu significativamente no grupo ICFA-NT quando comparado os momentos pré e pós (tabela 4).

Foi observado na avaliação da função diastólica do ventrículo direito, redução significativa do tempo de desaceleração, no pico de velocidade precoce do anel mitral septal e na relação entre o pico de velocidade da onda de enchimento tardio do ventrículo esquerdo na comparação dos momentos pré e pós do grupo ICFA-T (tabela 4). No grupo ICFA-NT, houve aumento significativo para os mesmos parâmetros comparando os momentos pré e pós. (tabela 4). Na comparação entre os grupos ICFA-NT e ICFA-T no momento pós não foi observado modificações.

Na avaliação da função sistólica do ventrículo direito, foi observado redução significativa da pressão sistólica da artéria pulmonar e pressão do átrio direito no momento pós do grupo ICFA-T e na comparação dos momentos pós ente os grupos ICFA-NT e ICFA-T (tabela 4). A pressão sistólica da artéria pulmonar aumentou significativamente no grupo ICFA-NT na comparação dos momentos pré e pós (tabela 4).

4.5 Avaliação de biomarcadores plasmáticos

No momento pré-intervenção os grupos ICFA-NT e ICFA-T foram semelhantes em relação aos valores dos biomarcadores plasmáticos (tabela 5). Houve redução significativa da interleucina-6, fator de necrose tumoral, peptídeo natriurético cerebral e peptídeo natriurético atrial na comparação dos momentos pré e pós no do grupo ICFA-T (tabela 5). Na comparação entre os momentos pós de ambos os grupos, houve redução significativa dos biomarcadores, exceto o fator de necrose tumoral que, inclusive, aumentou no grupo ICFA-NT em comparação com o momento pré (tabela 5).

Tabela 5. Biomarcadores plasmáticos dos pacientes com ICFe e FAP.

Variáveis	ICFA-NT (n=13)		ICFA-T (n=13)	
	pré	pós	pré	Pós
IL-6 (pg/mL)	4±0	5±0	4±0	3±1 #
TNF alfa (pg/mL)	4±0	5±0 †	4±1	3±0 *
BNP (pg/mL)	251±16	260±11	258±12	208±13 *#
ANP (pg/mL)	45±1	47±1	44±2	39±2 #

ICFA-NT: pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial não treinados; ICFA-T: pacientes com insuficiência cardíaca com fibrilação atrial treinados; IL-6: interleucina 6; TNF alfa: fator de necrose tumoral (pg/ml); BNP: peptídeo natriurético cerebral (pg/ml); ANP: peptídeo natriurético atrial (pg/ml). Valores apresentados em média e erro padrão. * vs. ICFA-T pré; # vs. ICFA-NT pós; † vs. ICFA-NT pré. *p* ajustado (Bonferroni) < 0,05.

4.6 Avaliação da qualidade de vida

Na avaliação da qualidade de vida, os grupos ICFA-NT e ICFA-T foram semelhantes no escore total da qualidade de vida (figura 9). Resultado semelhante foi encontrado para as dimensões, físicas, emocionais e outras questões em ambos os grupos (Tabela 6).

Tabela 6. Tabela 4. Efeito do treinamento físico sobre a qualidade de vida dos pacientes com com ICFe e FAP.

	ICFA-NT (n=13)		ICFA-T (n=13)	
	pré	Pós	pré	pós
Dimensão física	17±3	19±3	15±3	9±2 *#
Dimensão emocional	10±2	12±2	10±2	6±2 *
Outras questões	16±3	18±4	15±2	8±2 *#

ICFA-NT: pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial não treinados; ICFA-T: pacientes com insuficiência cardíaca com fibrilação atrial treinados. Valores apresentados em média e erro padrão. * vs. ICFA-T pré; # vs. ICFA-NT pós. *p* ajustado (Bonferroni) < 0,05.

Após o período de intervenção, o escore total da qualidade de vida reduziu significativamente no grupo ICFA-T na comparação entre os momentos pré e pós. Comparados os momentos pós dos grupos ICFA-NT e ICFA-T, o grupo ICFA-T reduziu significativamente o escore total da qualidade de vida. (figura 6).

As dimensões física, emocional e outras questões da qualidade de vida reduziu significativamente no grupo ICFA-T no momento pós. A dimensão física e outras questões reduziu no momento pós quando comparados os grupos ICFA-NT e ICFA-T,

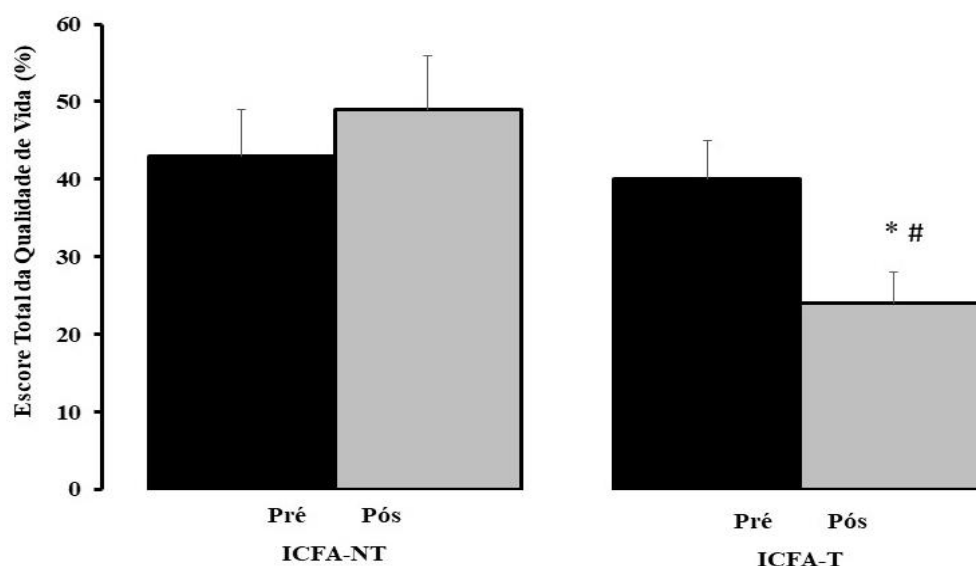


Figura 9. Escore total da qualidade de vida dos pacientes com ICFAr e FAP não treinados e treinados.

Valores apresentados em média e erro padrão. * vs. ICFA-T pré; # vs. ICFA-NT pós. *p* ajustado (Bonferroni) < 0,05.

4.7 Correlação entre VO₂ pico, parâmetros ecocardiográficos, biomarcadores plasmáticos e qualidade de vida

Conforme demonstrado na tabela 7, houve correlação positiva e moderada entre VO₂ e peptídeo natriurético atrial. Correlações negativas e moderadas foram observadas entre VO₂ e dimensão do átrio esquerdo, pressão do ventrículo direito, pressão do átrio direito, volume sistólico final do ventrículo esquerdo, volume diastólico final do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e dimensão física da qualidade de vida.

Tabela 7. Correlações entre VO₂, parâmetros ecocardiográficos, biomarcadores e qualidade de vida dos pacientes com ICFEr e FAP.

VO ₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	R	P
Átrio Esquerdo (mm)	- 0,43	< 0,001
Volume Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo (ml)	- 0,46	< 0,001
Volume Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo (ml)	- 0,44	< 0,001
Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (%)	0,52	< 0,001
Peptídeo Natriurético Atrial (pg/mL)	- 0,43	< 0,001
Qualidade de Vida - Dimensão Física (pontos)	- 0,42	< 0,001

R: Coeficiente de correlação de *Spearman*.

DISCUSSÃO

5. Discussão

O presente estudo demonstrou que o treinamento físico melhorou a capacidade funcional, parâmetros da morfologia e funções sistólica e diastólica cardíaca, além de melhora na resposta autonômica, níveis séricos de biomarcadores e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e fibrilação atrial permanente (FAP). Observamos também correlação positiva do consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico) com índices de função sistólica e correlação negativa com índices de função diastólica, níveis séricos de biomarcadores e qualidade de vida. Não houve efeitos adversos durante o período de intervenção, sobretudo, durante as sessões de treinamento físico. Esse é o primeiro estudo, em nosso entendimento, a demonstrar resultados nesse âmbito com pacientes com ICFEr e FAP otimizados do ponto de vista clínico e medicamentoso.

5.1 Efeito do treinamento físico na resposta autonômica e hemodinâmica

Evidências demonstram relação significativa entre a FC de repouso e aumento da morbi-mortalidade em pacientes com RS.⁴⁹ Entretanto, ainda é desconhecido o papel prognóstico e o efeito do TF sobre a FC de repouso, PAS, PAD e PAM na IC-FEVER com RS e ou FA, embora a FC de repouso seja maior na FA em comparação com RS⁵⁰, enquanto a PAS, PAD e PAM não difere. O estudo AFFIRM⁵¹ sugere FC de repouso \leq 80 bpm como indicador de controle de ritmo em pacientes com FA e melhor associação com melhora dos sintomas e da qualidade de vida. No presente estudo, demonstramos que além do controle da FC sob terapia medicamentosa, o TF provocou aumento da magnitude do efeito bradicárdico. Entretanto, houve aumento da FC de repouso, acima

do limite ideal no grupo não treinado. Evidências recentes apontam aumento na mortalidade por todas as causas na medida que há incremento da FC de repouso na IC com FEVEr em RS e FA, inclusive com uso de betabloqueadores.⁵² Quando avaliado o efeito do TF na FA permanente isolada, a FC de repouso diminui, com redução de até 12% da FC média registrada durante 24 horas, sem modificação na PAS e PAD.^{53,54} Recente ensaio clínico randomizado demonstrou que o treinamento aeróbio intervalado também provocou redução significativa na FC de repouso, no tempo médio em arritmia durante 24 horas e na PAS e PAD.⁵⁵ Evidências sugerem que danos na reposta dos barorreceptores cardíacos provocados pela FA na IC, aumenta o tônus simpático e consequentemente elevação da FC.⁵⁶ Outra razão seria o aumento na FC de repouso como mecanismo compensatório à redução do débito cardíaco, comumente observado nesses pacientes.⁵⁷

5.2 Efeito do treinamento físico na capacidade funcional

A avaliação do impacto do TF na capacidade funcional de pacientes com IC e FA tem sido objetivo de diversos estudos. Já é conhecido que o VO_2 pico e a inclinação da relação da ventilação pela produção de dióxido de carbono (VE/VCO_2 slope) são importantes marcadores independentes de prognóstico na IC.⁵⁸ Nesse sentido, revisão sistemática demonstrou que o VO_2 pico é 35% menor em pacientes com IC tanto com fração de ejeção preservada (ICFEp) quanto reduzida (ICFEr) em comparação com indivíduos saudáveis.⁵⁹ Em pacientes com IC e FA quando comparados ao RS, o desempenho no pico do esforço máximo é prejudicado, com valores mais baixos de VO_2 pico, pulso de O_2 pico e menor carga de trabalho, em torno de 20%.^{60,61} Essa condição está associada a maior intolerância ao esforço e aumento da mortalidade.⁶² Diante ao

exposto, nosso estudo apresenta perspectivas otimistas em relação aos pacientes com ICFeR e FAP. Observamos que o TF aumentou significativamente a carga de trabalho, o VO_2 e o pulso de O_2 no pico do exercício e no limiar anaeróbio (LA), bem como, reduziu a frequência cardíaca e o percentual da frequência cardíaca máxima atingida em ambos os momentos. Tendo em vista que a FA prejudica a CF em pacientes com IC⁶¹, com prejuízos significativos em relação a pacientes em RS, encontramos melhora de 24% no VO_2 pico no grupo treinado, enquanto que o grupo não treinado reduziu 6%.

Valores mais altos de FC de pico e no limiar anaeróbio (LA) são observados em pacientes com IC e FA em comparação com RS, mas maiores valores de VO_2 no LA. É comum maiores picos de FC ao exercício em pacientes com FA devido a um mecanismo compensatório para um menor volume sistólico.⁶¹ Paradoxalmente, o VO_2 mais baixo no pico e VO_2 mais alto no limiar anaeróbio está relacionado a resposta cronotrópica mais rápida e mais alta durante o exercício em pacientes com FA, principalmente no início do exercício.⁶¹ Desse modo, o aumento da resposta da FC ocorre devido ao aumento da ativação do tônus simpático para manter o débito cardíaco. A atenuação desses ajustes provavelmente justifica a diminuição no tempo de exercício, potência de trabalho, ventilação e pulso de O_2 no grupo não treinado. Normalmente, em pacientes com IC e RS, observa-se frequência cardíaca mais elevada e VO_2 mais baixo no limiar anaeróbio conforme aumenta a severidade da doença.⁶³

Ganhos obtidos em capacidade funcional estão relacionados a adaptações centrais e periféricas que resultam em aumento do pico da captação de oxigênio (VO_2 pico), resultante do aumento do débito cardíaco e da diferença arteriovenosa de O_2 ($a-VO_2$) e consequentemente melhora no desempenho cardíaco e função músculo-esquelética.⁶⁴ Há na literatura escassez de estudos sobre o efeito do TF em pacientes com IC e FA, uma vez que a FA geralmente é critério de exclusão.

No estudo multicentrico HF-ACTION (*Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training*) foi demonstrado em segmento de 2,6 anos em pacientes com IC e RS que o treinamento físico não diminuiu mortalidade ou internação cardiovascular e apresentou melhora apenas modesta na capacidade funcional. Embora as reavaliações tenham sido realizadas após 3, 12 e 24 meses, a supervisão do TF ocorreu apenas nas 36 sessões iniciais.⁶⁵ Certamente a metodologia aplicada para controle da intensidade de esforço durante os treinos pode ter sido um dos principais fatores que implicou em resultados pouco expressivos na capacidade funcional. Em subanálise do mesmo estudo citado, os autores verificaram que a capacidade funcional não melhorou nesses paciente com FA. Houve aumento de 24% nas taxas de mortalidade e hospitalização, mas o TF não modificou a capacidade física dos pacientes.⁶⁶

Devido a prejuízos relacionados a ajustes cardiorrespiratórios, o VE/VCO_2 *slope* em pacientes com IC e FA é maior em relação aqueles com RS no pico do esforço, mesmo estando elevados em ambas as condições^{62,61} e a FA tem sido associada ao aumento do VE/VCO_2 *slope* e mortalidade.⁶² Na IC o VE/VCO_2 *slope* >35 está associado a pior prognóstico.^{67,68} Verificamos que esse importante marcador prognóstico diminuiu em pacientes treinados, reduzindo de 39 para 32, o que pode justificar o aumento à tolerância ao esforço em razão aumento do VO_2 pico, refletindo em aumento do tempo e carga de trabalho no pico do esforço.

Visto que a IC provoca anormalidades músculo-esqueléticas como redução do percentual de fibras oxidativas do tipo I e enzimas oxidativas, adaptações periféricas também podem estar relacionadas a maior tolerância ao esforço.⁵⁹ Esses ajustes centrais e periféricos provavelmente também justificam os ganhos em capacidade funcional obtidos nesse estudo. Esses achados demonstram adaptações autonômicas e hemodinâmicas provocadas pelo TF nesses pacientes.

A redução da FC do primeiro minuto de recuperação evidencia atenuação do tônus simpático e maior ativação parassimpática com a interrupção do esforço.⁶⁹ A FC de recuperação em 1 minuto > 6 bpm é um bom preditor de resposta positiva ao treinamento físico em pacientes com IC.⁷⁰ A diferença da FC de recuperação encontrada no presente estudo foi > 16, indicando equilíbrio autonômico em resposta ao TF. O comportamento da FC de recuperação observado no grupo não treinado parece indicar sustentação do tônus simpático, ou seja, um estado autonômico alterado. Evidências apontam que a desregulação autonômica indica resposta cronotrópica prejudicada e intolerância ao exercício^{71,72} e o treinamento físico em pacientes com IC possui potencial de ajuste dessa alteração autonômica.^{73,71}

5.3 Efeito do treinamento físico sobre a morfologia e função cardíaca

No presente estudo, os dados mostram que o treinamento físico provocou, em pouco tempo, melhoras significativas na função sistólica e diastólica. Redução do volume e dimensão atrial esquerdo foi evidente no grupo treinado. Em pacientes com IC e FA a dimensão do atrial esquerdo (AE) é significativamente maior quando comparados com RS.⁷⁴ Aumento importante, indicador de remodelamento, implica negativamente, pois a contração atrial preservada é fundamental para manter o débito cardíaco.^{9,25} Observamos em nossos resultados remodelamento reverso do átrio esquerdo. Esse é um achado de grande importância, visto que a eficiência mecânica do átrio esquerdo em função da sua complacência e contratilidade, contribui significativamente para a efetividade do enchimento ventricular esquerdo.⁷⁵ A grande importância desses ajustes é a contribuição atrial para o aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), indicador de prognóstico em relação função cardíaca.⁷⁶ Houve remodelamento ventricular no grupo

controle após o período de protocolo experimental em relação ao momento pré, a despeito dos pacientes estarem em seguimento ambulatorial em uso adequado de medicação. Por outro lado, demonstramos que houve aumento significativo da FEVE no grupo treinado, embora de magnitude não esperada, mesmo cientes dos benefícios do treinamento físico. Esse é um grande achado, pois ainda é desconhecido os efeitos do treinamento físico sobre a FEVE em pacientes com IC e FA. Recentemente, estudo randomizado com pacientes com FA sem IC, demonstrou aumento significativo da fração de ejeção atrial e ventricular com treinamento aeróbio intervalado.⁵⁵ Desse modo, os ganhos obtidos com o treinamento físico na função atrial poderiam explicar o aumento do DC, FEVE e conseqüentemente aumento no VO₂ pico nos pacientes do presente estudo. Aumentos significativos de VO₂ pico em pacientes treinados tem sido associados também a aumento no débito cardíaco⁷⁷, como demonstramos aumentos similares nesse estudo. Ainda corroborando com nossos dados, em estudo recente foi demonstrado relação entre a contribuição da pré-carga e aumento da contração atrial esquerda com a função diastólica ventricular durante o exercício.⁷⁸

No presente estudo, o treinamento físico provocou redução significativa do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDF-VE) e volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSF-VE). Elevados volumes diastólicos são observados em pacientes com IC, essa condição pode implicar na diminuição da função sistólica do ventrículo esquerdo.⁷⁹ Corroborando com nossos achados, estudo randomizado demonstrou que o treinamento físico reduziu o VSF-VE, VDF-VE com aumento na função sistólica do ventrículo esquerdo, diminuição da pré-carga e melhora função endotelial em pacientes com IC.⁸⁰

Pacientes com IC e FA apresentam disfunção sistólica tanto do ventrículo esquerdo quanto do ventrículo direito, que refletem em aumento da excursão sistólica do plano anular da tricúspide (TAPSE)⁷⁴. Nesse estudo a TAPSE não modificou com o treinamento

físico, entretanto, houve redução significativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), condição comum em pacientes com IC, que possui relação com a disfunção ventricular direita.⁸¹ Os índices de função diastólica DT, E/E' são cruciais na tolerância ao esforço em pacientes com IC⁷⁵ e observamos que treinamento físico reduziu significativamente em pacientes com IC e FA.

Em relação aos parâmetros ecocardiográficos, o Médico avaliador não interferiu na análises dos dados, análise foi cega, na perspectiva de diminuir viés metodológico.

5.4 Efeito do treinamento físico em biomarcadores plasmáticos

A redução observada nos níveis de ANP e BNP pode ter sido em decorrência do remodelamento atrial reverso esquerdo com redução tanto na dimensão quanto no volume atrial e ganhos em relação a fração de ejeção e capacidade funcional. Os níveis elevados desses marcadores possuem correlação com fibrose e aumento da dilatação e pressão atrial e ventricular, além de associação com a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.^{82,83} A Redução dos níveis de interleucina-6 (IL-6) indicou atenuação na resposta inflamatória. Níveis elevados desse marcador estão relacionado a mal prognóstico na FA^{83,84} e IC com fração de ejeção reduzida.⁸⁵ Na IC o treinamento físico reduz os níveis desses marcadores inflamatórios.⁸⁶

5.5 Efeito do treinamento físico na qualidade de vida

O treinamento físico melhorou a qualidade de vida de pacientes do grupo treinado. Esse achado está em concordância ao HF-ACTION, citado anteriormente, que embora não houve melhora significativa no VO₂, o treinamento físico melhorou o estado de

saúde.⁶⁵ Provavelmente, esse comportamento está relacionado as adaptações cardiovasculares periféricas obtidas com o treinamento físico.

Em relação a melhora observada na qualidade de vida, essa se estende para as dimensões física e mental, como já observado em outros estudos com pacientes com IC. Em estudo com treinamento físico em pacientes com FA, melhora significativa em indicadores da qualidade de vida tem sido observada.^{35,55,31} Faz sentido essa melhora, ou seja, o treinamento físico provocou ganhos significativos que favorecem a independência funcional desses pacientes. Normalmente, pacientes com IC e FA demonstram declínio da qualidade de vida associado a aumento de mortalidade. Por outro lado no aumento na tolerância ao esforço, estão associados a melhora na qualidade de vida e maior tolerância nas atividades diárias, como já evidenciado.³³

5.6 Limitações do Estudo

Nossas principais limitações foram as dificuldades de recrutar pacientes que pudessem preencher os critérios de inclusão, dado as questões clínicas relacionadas a arritmia. Nós incluímos apenas homens no estudo. Talvez essa característica da amostra faça sentido com a maior prevalência de FA no gênero masculino. Apesar da nossa amostra ter sido relativamente pequena, nos possibilitou realizar uma investigação no cenário científico.

CONCLUSÕES

6. Conclusões

Nós concluímos que:

- ✓ O TF aeróbio realizado por 12 semanas em pacientes com ICFer e FAP e intensidade de esforço controlada pela Escala de Borg melhora a capacidade funcional, com aumento no tempo de tolerância ao esforço e maior VO_2 no LA e pico do exercício máximo e menor inclinação da relação da ventilação pela produção de dióxido de carbono $VE-VCO_2$ *slope*;
- ✓ O TF melhora índices da morfologia, função sistólica e diastólica cardíaca. Reduz os níveis de ANP e BNP, biomarcadores relacionados a dilatação atrial e ventricular, respectivamente. O TF melhora a qualidade de vida, indicado por escores total, dimensão física, emocional e outras questões. O aumento do VO_2 correlaciona-se negativamente com a dimensão do átrio esquerdo, volume sistólico ventricular esquerdo, volume diastólico ventricular esquerdo, ANP e dimensão física da qualidade de vida e correlaciona-se positivamente com a FEVE.

7. Anexos

7.1 Anexo 1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :

SEXO : .M F DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :..... SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1.TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FIBRILAÇÃO ATRIAL PERMANENTE

PESQUISADOR PRINCIPAL: Prof. Dr. Guilherme Veiga Guimarães

CARGO/FUNÇÃO: Profissional de Educação Física **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N° .CREF:** 048162-G/SP

PESQUISADOR EXECUTANTE: Prof. Leandro Silva Alves

CARGO/FUNÇÃO: Profissional de Educação Física **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N° .CREF:** 083235-G/SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Núcleo de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : Quatro anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – O coração do senhor(a) tem mais dificuldade de bombear o sangue, além de uma arritmia que faz com que os batimentos cardíacos fiquem mais acelerados. Por esse motivo é preciso tomar alguns medicamentos. Essas alterações contribuem para o aumento do cansaço e tontura nas atividades do dia-a-dia.

Estudos demonstram que praticar exercícios ajudam a diminuir o cansaço, a aceleração do coração e melhoram a qualidade de vida. Por esse motivo, estamos iniciando um estudo que visa verificar os efeitos do exercício físico em pessoas que tem o coração com mais dificuldade de bombear o sangue e batimentos mais acelerados. Dessa maneira, os exercícios a serem realizados podem trazer benefícios para a sua saúde e melhorar a qualidade de vida.

2 – Caso aceite participar do estudo, será feito um sorteio para designar se o senhor (a) vai fazer parte do grupo que irá fazer exercício ou não; se o senhor (a) for do grupo que irá fazer exercício, o senhor (a) vai primeiro fazer alguns exames, e depois o senhor fará um programa de reabilitação cardíaca com exercícios.

3 - Os exercícios serão feitos em uma bicicleta específica, começando com uma carga bem leve e aumentando conforme o senhor (a) for agüentando durante os 3 (três) meses de exercícios, com alongamentos e depois fortalecimento das pernas, braços e tronco. As sessões de exercícios vão durar 60 minutos (uma hora) e serão realizadas 3 (três) vezes por semana durante 3 (três) meses. No final desses três meses de exercícios o senhor (a) vai repetir todos os exames que fez no início. Se o senhor (a) cair no grupo que não vai fazer exercício, o senhor (a) só terá que fazer alguns exames, e depois de 3 (três) meses terá que repetir esses exames. No total serão 3 (três) dias de exame, mas o pesquisador executante Prof. Leandro Silva irá dizer os dias, as datas, os horários e a maneira de se preparar para cada exame. Os exames a serem feitos e a ordem seguem abaixo:

1º dia:

1. Ecocardiograma – com esse exame vamos fazer algumas imagens do seu coração e saber como está o enchimento e esvaziamento. O exame é realizado em posição deitada e não causa nenhum desconforto. Se caso o resultado apresentar dados que precisamos, o senhor (a) será incluso (a) no estudo e realizará os outros exames como seguem na ordem abaixo:

2. Exame de sangue – para esse exame, o senhor (a) terá que estar jejum de 12 horas, e a enfermeira irá pegar uma veia do seu braço para tirar um pouco do seu sangue para ser analisado.

3. Questionários - o senhor (a) vai responder um questionário para saber como está sua qualidade de vida e outros para saber como está a memória, ansiedade e depressão.

2º dia:

1. Velocidade da Onda de Pulso – nesse exame o senhor (a) ficará deitado (a) com uma fita conectada no pescoço e outra na perna enquanto os dados são transferidos para o computador. Esse exame não causa dor ou desconforto e dura no máximo 5 (cinco) minutos.

2. Teste Cardiopulmonar - esse teste é utilizado para avaliar como está a sua capacidade física. Nesse teste o senhor (a) vai pedalar em uma bicicleta e será observado como se comporta seu coração, pressão e o ar que o senhor (a) respira. Nós vamos colocar um sensor em sua testa para avaliar o oxigênio do cérebro e esse aparelho não causa dor ou qualquer incômodo. Antes de começar o exame e no final vamos pegar um pouco do seu sangue para ser analisado. Durante o exame, quando o senhor (a) informar qualquer sinal de cansaço, tontura, palpitação e falta de ar o exame será interrompido.

3º dia:

1. Microneurografia – nesse exame o senhor (a) vai estar deitado em uma maca e vamos colocar uma agulha em sua perna para ver como está o sistema nervoso. Essa agulha é tão fina que, provavelmente, o senhor (a) não vai sentir dor ou qualquer desconforto. Logo depois vamos colocar um aparelho em seu braço e tórax pra medir a pressão e batimentos cardíacos. O senhor (a) também vai ter que apertar um aparelho com a mão durante o exame, além de dizer os nomes de algumas cores, enquanto medimos sua pressão e batimentos cardíacos. Esse exame é simples e não causa nenhum desconforto.

4 – Este tratamento está associado a um risco muito baixo de complicações e desconfortos, uma vez que o senhor realizará exames para podermos indicar com

segurança os exercícios. É provável que o senhor (a) se canse um pouco quando realizar o teste ergométrico, caso sinta muito desconforto o teste será interrompido, assim que o teste terminar o desconforto também vai diminuir.

Caso o senhor(a) seja sorteado para o grupo que realizará exercícios, os exercícios irão começar na semana seguinte que terminar os exames. O pesquisador executante Prof. Leandro Silva passará todas as informações em relação aos dias, horários e preparação para os exercícios serão realizados na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor.

No início do programa de treinamento físico pode ser que o senhor (a) se sinta um pouco mais cansado (a), como qualquer pessoa que começa a praticar exercícios, pois o corpo não estava acostumado, mas após alguns dias essa sensação deve melhorar, pois já se iniciam os benefícios da prática de exercícios.

5 – Com a realização do programa de exercícios físicos, poderemos melhorar sua capacidade física, reduzir a aceleração do coração e melhorar a sua qualidade de vida. Somente no final do estudo é que poderemos concluir a presença de algum benefício esperado ou não. Todos os exames realizados serão usufruídos para melhor ajuste de remédios ou outro tratamento necessário.

6 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Pof. Dr. Guilherme Veiga Guimarães, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 1º andar, bloco 1 – tel: 2661-5419. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail:cappesq@hcnet.usp.br

7 – É garantida a liberdade da sua retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição (Instituto do Coração).

8 – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com a de outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum dos participantes.

9 – Quem participar da pesquisa será atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, ou seja, dos achados antes do término da pesquisa.

10 – Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo testes, exames e o treinamento. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

11 – Os pesquisadores se comprometem em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Efeito do treinamento físico em pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial permanente".

Eu discuti com o Dr. Guilherme Veiga Guimarães e com o Prof. Leandro Silva sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Assinatura do paciente ou representante

legal

Data: ___/___/___

Assinatura da testemunha

Data: ___/___/___

para casos de pacientes menores de 18
anos, analfabetos, semi-analfabetos ou
portadores de deficiência auditiva ou
visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e
Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ___/___/___

7.2 Anexo 2

Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Tradução para o Português)

Nome: _____ RG InCor: _____

Durante o último mês seu problema cardíaco o impediu de viver como você queria por quê?							
	Pré	6m	12m	18m	24m	36m	48m
1. Causou inchaço em seus tornozelos e pernas	()	()	()	()	()	()	()
2. Obrigando você a sentar ou deitar para descansar durante o dia	()	()	()	()	()	()	()
3. Tornando sua caminhada e subida de escadas difícil	()	()	()	()	()	()	()
4. Tornando seu trabalho doméstico difícil	()	()	()	()	()	()	()
5. Tornando suas saídas de casa difícil	()	()	()	()	()	()	()
6. Tornando difícil dormir bem a noite	()	()	()	()	()	()	()
7. Tornando seus relacionamentos ou atividades com familiares e amigos difícil	()	()	()	()	()	()	()
8. Tornando seu trabalho para ganhar a vida difícil	()	()	()	()	()	()	()
9. Tornando seus passatempos, esportes e diversão difícil	()	()	()	()	()	()	()
10. Tornando sua atividade sexual difícil	()	()	()	()	()	()	()
11. Fazendo você comer menos as comidas que você gosta	()	()	()	()	()	()	()
12. Causando falta de ar	()	()	()	()	()	()	()
13. Deixando você cansado, fatigado ou com pouca energia	()	()	()	()	()	()	()
14. Obrigando você a ficar hospitalizado	()	()	()	()	()	()	()
15. Fazendo você gastar dinheiro com cuidados médicos	()	()	()	()	()	()	()
16. Causando a você efeitos colaterais das medicações	()	()	()	()	()	()	()
17. Fazendo você sentir-se um peso para familiares e amigos	()	()	()	()	()	()	()
18. Fazendo você sentir uma falta de auto controle na sua vida	()	()	()	()	()	()	()
19. Fazendo você se preocupar	()	()	()	()	()	()	()
20. Tornando difícil você concentrar-se ou lembrar-se das coisas	()	()	()	()	()	()	()
21. Fazendo você sentir-se deprimido	()	()	()	()	()	()	()

NÃO	MUITO				DEMAIS
0	1	2	3	4	5
	POUCO				

Adaptado de Carvalho et al⁴⁵

REFERÊNCIAS

8. Referências

1. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539
2. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GD, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311(13):819-823.
3. Newby DE, Goodfield NE, Flapan AD, Boon NA, Fox KA, Webb DJ. Regulation of peripheral vascular tone in patients with heart failure: Contribution of angiotensin II. *Heart* 1998;80(2):134-140.
4. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC; American College of Cardiology/American Heart Association. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(7):2101-2113.
5. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000;14(suppl 4):14-23.
6. Fenelon G, Scanavacca M, Atié J, Zimmerman L, Magalhães LP, Lorga Filho A, Maia H, Martinelli Filho M. Ablação da Fibrilação Atrial no Brasil: Resultados

- do Registro da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(5):285-289.
7. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;16,28:2-9.
 8. Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, D'ávila A, Paola A, Peres AK, Moreira D, Saad E, Sosa E, Strenik E, God EMG, Darriex F, Pachón JC, Oliveira JC, Silva LB, Magalhães L, Montera M, Fagundes M, Silva MA, Scanavacca M, Alkimin R, Rassi S e Maciel W. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92,6(1 supl):1-39.
 9. Takahashi N, Imataka K, Seki A, Fujii J. Left atrial enlargement in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart J.* 1982;23(5):677-683.
 10. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Paolo Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, MStefan HH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2010;31:2369–2429.
 11. Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovascular Research.* 1999;42(2):298–308.

12. Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology: Implications for Management. *Circulation*. 2011;124(20):2264-2274.
13. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. 9a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.
14. Savaliev I, Camm J. Clinical Relevance of Silent Atrial Fibrillation: Prevalence, Prognosis, Quality of Life, and Management. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2000;4(2):369-382.
15. Hu Z, Han Z, Huang Y, Sun Y, Li B, Deng A. Diagnostic power of the mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for heart failure patients with dyspnea: a meta-analysis. *Clin Biochem* 2012;45(18):1634-1639.
16. Engelmann MD, Niemann L, Kanstrup IL, Skagen K, Godtfredsen J. Natriuretic peptide response to dynamic exercise in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2005;105(1):31-39.
17. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne MJ. Atrial L-Type Ca²⁺ Currents and Human Atrial Fibrillation. *Circ Res*. 1999;85(5):428-436.
18. Alpert JS. Atrial fibrillation: natural history, complications and management. *Ann. Rev. Med.* 1988;39:41-52.
19. Grupi CJ, Brito FS, Uchida AH. Eletrocardiograma de Longa Duração: o Sistema Holter – Parte II. *Reblampa*. 1999;12(3):134-146.
20. Kareti KR, Chiong JR, Hsu SS and Miller AB (2005). Congestive heart failure and atrial fibrillation: rhythm versus rate control. *J Card Fail*. 2005 11(3):164–172.

21. Maisel WH, Stevenson W. Atrial fibrillation in heart failure: Epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91 (suppl):02-08.
22. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;31(19):2369-429.
23. Ikeda T, Murai H, Kaneko S, Usui S, Kobayashi D, Nakano M. Augmented single-unit muscle sympathetic nerve activity in heart failure with chronic atrial fibrillation. *J Physiol.* 2012;590(3):509-517.
24. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(23):2920-2925.
25. Pardaens K, Cleemput JV, Vanhaecke J, Fagard RH. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients. *Heart* 1997;78(6):564-568
26. Agostoni P, Emdin M, Corra U, Veglia F, Magri D, Tedesco CC, Berton E, Passino C, Bertella E, Re F, Mezzani A, Belardinelli R, Colombo C, La Gioia R, Vicenzi M, Giannoni A, Scrutinio D, Giannuzzi P, Tondo C, Di Lenarda A, Sinagra G, Piepoli MF, Guazzi M. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. *European Heart J.* 2008;29(19):2367-2372.
27. Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet.* 1990;335,8681:63-66.

28. Antunes-Correa LM, Melo RC, Nobre TS, Ueno LM, Franco FGM, Braga AMW, Rondon MUPB, Brum PC, Barretto ACP, Middlekauff HR, Negrao CE. Impact of gender on benefits of exercise training on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(1):58-65.
29. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, Tjønnå AE, Helgerud J, Slørdahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen O, Skjærpe T. Superior Cardiovascular Effect of Aerobic Interval Training Versus Moderate Continuous Training in Heart Failure Patients : A Randomized Study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-3094.
30. Reed JL, Terada T, Chirico D, Prince SA, Pipe AL. The Effects of Cardiac Rehabilitation in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34:284-295.
31. Reed JL, Clarke AE, Faraz AM, Birnie HE, Reid RD, Pipe AL. The Impact of Cardiac Rehabilitation on Mental and Physical Health in Patients With Atrial Fibrillation: A Matched Case-Control Study. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34:1512-1521.
32. Nancy L, Merrill P, Parikh KS, Whellan DJ, Piña IL, Fiuzat M. Exercise training in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(13):1683–91.
33. Cherian TS, Shrader P, Fonarow GC, Allen LA, Piccini JP, Peterson ED, Thomas L, Kowey PR, Gersh BJ, D'Phil ChB, Mahaffey KW. Effect of atrial fibrillation on mortality, stroke risk, and quality of life scores in patients with heart failure (from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF)). *Am J Cardiol*. 2017;119:1763-1769.

34. Vanhees L, Schepers D, Defoor J, Brusselle S, Tchursh N, Fagard R. Exercise performance and training in cardiac patients with atrial fibrillation. *J Cardiopulm Rehabil.* 2000;20(6):346-352.
35. Hegbom F, Stavem K, Sire S, Heldal M, Orning OM, Gjesdal K. Effects of short-term exercise training on symptoms and quality of life in patients with chronic atrial fibrillation. *Int J of Cardiol.* 2007;116(1):86-92.
36. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação. *Atrial. Arq Bras Cardiol.* 2016; 106(4Supl.2):1-22
37. Borjet LWJ, Lieshout J van. Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. *Exp Physiol.* 2005;90:437-446.
38. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM et al/Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol;* 95(5 supl. 1):1-26.
39. Skinner JS, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport.* 1980;51,1:234-248.
40. Myers J, Arena R, Cahalin LP, Labate V, Guazzi M. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *Current problems in cardiology.* 2015;40(8):322-72
41. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-270

42. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 28. United States: 2015 American Society of Echocardiography. Published by Elsevier Inc; 2015. p. 1-39 e14
43. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685-713.
44. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:1321-1360
45. Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the Portuguese Version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1):36-41.
46. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
47. Carvalho VO, Guimarães GV, Bocchi EA. The Borg Scale as an Important Tool of Self Monitoring and Self-Regulation of Exercise Prescription in Heart Failure

- Patients During Hydrotherapy: A Randomized Blinded Controlled Trial. *Circ J* 2009;73:1871-1876.
48. Castro RE, Guimarães GV, Silva JMR, Bocchi EA, Ciolac EG. Postexercise hypertension after heart transplant: Water – versus Land-Based Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2016;48:804-810.
49. Naumen J, Aspenes ST, Nilsen TIL, Vatten LJ, Wisloff U. A prospective Population Study of Resting Heart Rate and Peak Oxygen (the HUNT Study, Norway). *PLoS ONE.* 2012;9:e45021.
50. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domansk MJ, Waclawin MA, Stevenson LW. Atrial Fibrillation Is Associated With an Increased Risk for Mortality and Heart Failure Progression in Patients With Asymptomatic and Symptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Retrospective Analysis of the SOLVD Trials. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
51. The Planning and Steering Committees of the AFIRM Study for the NHLBI AFIRM Investigators. Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management – The AFIRM Study Design. *Am J Cardiol* 1997;79:1198-1202.
52. Li Shi-Jun, Sartipy U, Lund LH, Dahlstrom U, Adiels M, Petzold M, Fu M. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of B-Bloquers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction – Finding From the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail.* 2015;8:871-879.
53. Osback PS, Mourier M, Henriksen JH, Kofoet KF, Jensen GB. Effect of Physical Exercise Training on Muscle Strength and Body Composition and Their Association With Functional Capacity and Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: a Randomized Controlled Trial. *J Rehabil Med* 2012;44:975-979.

54. Plisiene J, Blumberg A, Haager G, Knackstedt C, Lastsch J, Norra C, Arndt M, Tuerk S, Heussen N, Kelm M, Predel HG, Schauerte P. Moderate physical exercise: a simplified approach for ventricular rate control in older patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2008;97:820-826
55. Malmo V, Nes BM, Amundsen BH, Tjonna AE, Stoylen A, Rossvoll O, Ulrik Wisloff U, Loennechen JP. Aerobic interval training reduces the burden of atrial fibrillation in the short term: A randomized trial. *Circulation*. 2016;133(5):466-473.
56. Gould PA, Esler MD, Kaye DM. Atrial Fibrillation Is Associated with decreased Cardiac Sympathetic Response to Isometric Exercise in CHF in Comparison to Sinus Rhythm. *PACE* 2008;31:1125-1129.
57. Lok NS, Lau CP. Oxygen Uptake Kinetics and Cardiopulmonary Performance in Lone Atrial Fibrillation and the Effects of Sotalol. *CHEST* 1997;111:934-940
58. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski, Anker SD, Coats JS. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J*. 2000; 21:154-161.
59. Haykowsky MJ, Tomezak CR, Scott JM, Paterson DI, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* 2015;119:739-744.
60. Pardaens K, Cleemput J Van, Vanhaecke J, Fagard RH. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients. *Heart*. 1997;78:564-568.
61. Agostoni P, Emdin M, Corra U, Veglia F, Magri D, Tedesco CC, Berton E, Passino C, Bertela E, Re F, Mezzani A, Belardinelli R, Colombo C, Gioia RL,

- Vicenzi M, Giannoni A, Scrutinio D, Giannuzzi P, Tondo C, Lenarda A, Sinagra G, Piepolli MF, Guazzi M. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. *European Heart Journal*. 2008;29:2367-2372
62. Elshazly MB, Senn T, Wu Y, Lindsay B, Saliba W, Wazni O, Cho L. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity and mortality in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiopulmonary stress testing. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
63. Guimarães GV, Wajngarten M, Teixeira L, Ramires JF, Bocchi EA. Exercise and heart failure. Relation of the severity of the disease to the anaerobic threshold and the respiratory compensation point. *Arq Bras Cardiol*. 1999;4:339-348.
64. Cornelis J, Myers J, Heidbuchel H, Vrints, Beckers P. Exercise training in heart failure patients with persistent atrial fibrillation: a practical approach. *Cardiac Failure Review*. 2018;4:107-111.
65. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KI, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schuman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pinã IL. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301:1439-1450.
66. Luo N, Merrill P, Parikh KS, Whellan DJ, Pinã IL, Fiuzat M, Kraus WE, Kitzman DW, Keteyian SJ, O'Connor CM, Mentz RJ. Exercise training in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1683-1691
67. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Optiz C, Wensel R, Sperfeld A, Gläser S. Impairment of ventilator efficiency in heart failure. Prognostic Impact. *Circulation*. 2000;101:2803-2809.

68. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, Snader CE, Hoercher K, Young JB, Lauer MS. Ventilatory and heart rate responses to exercise. Better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation*. 1999;100:2411-2417.
69. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FL, Snader CE, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341:1351-1357.
70. Schimidt JP, Zurek M, Saner H. Chronotropic incompetence predicts impaired response to exercise training in heart failure patients with sinus rhythm. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012;20:585-592.
71. Roche, F, Pichot V, Costa A, Isaaz K, Costes F, Dall'Acqua T, Duverney D, Lacour JR, Barthélémy JC. Chronotropic incompetence response to exercise in congestive heart failure, relationship with the cardiac autonomic status. *Clinical Physiology*. 2001;335-342.
72. Fei L, Keling PJ, Sadoul N, Copie X, Malik M, McKenna WJ, Camm AJ. Decreased heart rate variability in patients with congestive heart failure and chronotropic incompetence. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;4:477-483.
73. Malfatto G, Branzi G, Riva B, Sala L, Leonetti G, Facchini M. Recovery of cardiac autonomic responsiveness with low-intensity physical training in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4:159-166.
74. Kaye DM, Silvestry FE, Gustafsson F, Cleland JG, Veldhuisen DJ van, Ponikowski P, Komtebedde J, Nanayakkara S, Burkhoff D, Shah SJ. Impact of atrial fibrillation on rest and exercise hemodynamics in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19:1690-1697.

75. Donal E, Raud-Raynier P, De Place C, Gervais R, Rosier A, Roulaud M, Ingels A, Carre F, Daubert JC, Denjean A. Resting echocardiographic assessments of left atrial function and filling pressure interest in the understanding of exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;6:703-710.
76. Veenis JF, La Rocca HPB, Linsen GCM, Smeele FJJ, Wouters NTAE, Westendorp PHM, Rademaker PC, Hemels MEW, Rienstra M, Hoes AW, Brugs JJ. Atrial fibrillation in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction: The CHECK-HF registry. *International Journal of Cardiology*. 2020;308:60-66.
77. Corvera-Tindel T, Doering LV, Woo, MA, Khan S, Dracup K. Effects of a home walking exercise program on functional status and symptoms in heart failure. *Am Heart J*. 2004;147:339-346.
78. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri, R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;2:295-303.
79. Dehkordi AH, Far AK. Effect of exercise training on the quality of life and echocardiography parameters of systolic function in patients with chronic heart failure: a Randomized Trial. *Asian J Sports Med*. 2015;1.
80. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, Schoene N, Schuler G. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure. *JAMA*. 2000;283:3095-3101.
81. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Fetterly K, Borlaug BA. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right

- ventricular. Pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8:542-550.
82. Roy D, Paillard F, Cassidy D, Bourassa MG, Gutkowska J, Genest J, Cantin M. Atrial natriuretic factor during atrial fibrillation and supraventricular tachycardia. *JACC.* 1987;9:509-514.
83. Oikonomou E, Zografos T, Papamikroulis GA, Siasos G, Vogiatzi G, Theofilis P, Briasoulis A, Papaioannou S, Vavuranskis M, Gennimata V, Tousoulis D. Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure. *Current Medicinal Chemistry.* 2019;26:873-887.
84. Marcus GM, Smith LM, Orvodas K, Scheinman MM, Kim AM, Badhwar N, Lee RJ, Tseng ZH, Lee BK, Olgin JE. Intra and extracardiac markers of inflammatory during atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;2:149-154.
85. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Harst P van der, Lang CC, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, Zannad F, Awinderman AH, Hillege HL, Veldhuisen DJ, Kakkar R, Voors AA, Meer P van der. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *European Journal of Heart Failure.* 2019;21:965-973.
86. Crimi E, Ignarro LJ, Cacciatore F, Napoli C, Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6:292-300.