

**FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: MECANISMOS RELACIONADOS COM A INTOLERÂNCIA AO ESFORÇO E O PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO**Wallace Machado Magalhães de Souza<sup>1,2,3</sup>, Michel Silva Reis<sup>1,2,4</sup>**RESUMO**

Insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada por dispneia, intolerância ao esforço e comprometimento da qualidade de vida. A IC é considerada uma epidemia mundial, atingindo aproximadamente 26 milhões de pessoas e com gasto estimado em US\$ 108 bilhões para o tratamento em todo o mundo. O tratamento envolve estratégias farmacológicas e não-farmacológicas, destacando-se o exercício físico. Desta forma, o objetivo desta revisão é detalhar os mecanismos fisiopatológicos que promovem a intolerância ao esforço e o papel do exercício físico na melhora da capacidade funcional e qualidade de vida. Os mecanismos fisiopatológicos da IC envolvidos na intolerância ao esforço são aumento da atividade simpática, alterações hormonais, em destaque a angiotensina II, aumento da resposta inflamatória e prejuízos no transporte, difusão e utilização de oxigênio no músculo esquelético. Esta cascata de eventos promove reduções na capacidade funcional, força muscular e qualidade de vida. Entre as estratégias não farmacológicas para o tratamento da intolerância ao esforço na IC, o exercício físico parece ser a única capaz de promover melhoras clínicas importantes, devido a melhora na capacidade de utilização de oxigênio pelo músculo esquelético.

**Palavras-chave:** Reabilitação cardíaca. Capacidade funcional. Miopatia esquelética. Caquexia. Qualidade de vida.

1 - Grupo de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória (GECARE), Faculdade de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

2 - Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Educação Física, Escola de Educação Física e Desportos (EEFD), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil.

3 - Centro de Cardiologia do Exercício (CCEEx), Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (IECAC), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

**ABSTRACT**

Pathophysiology of Heart Failure: mechanisms related to exercise intolerance and the role of physical exercise

Heart failure (HF) is characterized by dyspnea, intolerance to effort and impaired quality of life. It is considered a worldwide epidemic, affecting approximately 26 million people and with an estimated expenditure of US\$ 108 billion for treatment worldwide. Treatment involves pharmacological and non-pharmacological strategies, with emphasis on physical exercise. Thus, the objective of this review is to detail the pathophysiology mechanisms involved in the exercise intolerance and the role of physical exercise in improving functional capacity and quality of life. The pathophysiological mechanisms of HF involved in exercise intolerance are increased sympathetic activity, hormonal changes, especially angiotensin II, increased inflammatory response and impaired transport, diffusion and use of oxygen in skeletal muscle. This cascade of events promotes reductions in functional capacity, muscle strength and quality of life. Among non-pharmacological strategies for the treatment of exercise intolerance in HF, physical exercise seems to be the only one capable of promoting important clinical improvements, due to the improvement in the ability to use oxygen by skeletal muscle.

**Key words:** Cardiac rehabilitation. Functional capacity. Skeletal myopathy. Cachexia. Quality of life.

4 - Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina (Cardiologia), Instituto do Coração Edson Saad (ICES), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

E-mail dos autores:  
wallacemachado@ufrj.br  
msreis@hucff.ufrj.br

## INTRODUÇÃO

### Definição, diagnóstico e classificação da Insuficiência Cardíaca

Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pelo comprometimento estrutural/funcional do coração, ocasionado dispnéia, fadiga e edema, que pode evoluir para congestão pulmonar (Hunt e colaboradores, 2005; Yancy e colaboradores, 2013).

Os critérios adotados pela Sociedade Europeia de Cardiologia para o diagnóstico de IC requerem a presença das seguintes

manifestações clínicas (Dickstein e colaboradores, 2008):

Sinais e sintomas sugestivos de IC em repouso ou em atividade física;

Evidência objetiva da disfunção cardíaca (e.g., ecocardiograma);

Em caso de dúvida, o diagnóstico deve ser confirmado pela resposta ao tratamento para IC.

Recentemente, a IC foi classificada em 3 categorias de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), além de critérios adicionais (Ponikowski e colaboradores, 2016).

As especificações para cada categoria estão apresentadas no quadro 1.

**Quadro 1** - Classificação da Insuficiência Cardíaca.

Tipo de IC		ICFEVEr	ICFEVEi	ICFEVEp
CRITÉRIO	1	Sinais e Sintomas <sup>a</sup>	Sinais e Sintomas <sup>a</sup>	Sinais e Sintomas <sup>a</sup>
	2	FEVE < 40%	FEVE 40 a 49%	FEVE > 50%
	3	N/A	1) Níveis elevados de BNP <sup>b</sup> ; 2) Pelo menos um critério adicional: a. Doença cardíaca com dano estrutural <sup>c</sup> b. Disfunção diastólica	1) Níveis elevados de BNP <sup>b</sup> ; 2) Pelo menos um critério adicional: a. Doença cardíaca com dano estrutural <sup>c</sup> b. Disfunção diastólica

**Legenda:** IC: Insuficiência Cardíaca; ICFEVEr: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo reduzida; ICFEVEi: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo intermediária; ICFEVEp: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo preservada; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; N/A: Não se aplica; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

<sup>a</sup>Sinais podem não estar presentes nos estágios iniciais da IC (especialmente na ICFEVEp) e em pacientes tratados com diuréticos.

<sup>b</sup>BNP > 35 pg/mL.

<sup>c</sup>Hipertrofia ventricular esquerda e/ou aumento do átrio esquerdo.

### Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca

Considerada via final de diversas doenças cardiovasculares, a IC é uma condição clínica complexa de elevada mortalidade, comparável a diversos tipos de doenças neoplásicas e tem forte impacto social (Stewart e colaboradores, 2001).

A doença arterial coronariana é considerada a principal causa de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo reduzida (ICFEVEr), por outro lado,

na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo preservada (ICFEVEp) a etiologia hipertensiva é predominante (Lee e colaboradores, 2009).

Importante destacar que mais de 2/3 de todas as causas de IC podem ser atribuídas a quatro condições: doença cardíaca isquêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardíaca hipertensiva e doença cardíaca reumática (Francis e Tang, 2003; Ziaeian e Fonarow, 2016).

A IC é uma epidemia global que afeta em torno de 26 milhões de pessoas em todo o mundo e os números continuam em crescimento, principalmente na população idosa (Savarese e Lund, 2017).

Além disso, classes sociais mais desfavorecidas apresentam maiores taxas de IC quando controlados os fatores de risco, tais como obesidade, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus (Ziaeeian & Fonarow, 2016).

Em 2012, foi estimado um gasto de US\$ 108 bilhões em todo o mundo para o tratamento da IC - US\$ 65 bilhões (60%) de gastos diretos e US\$ 43 bilhões (40%) com gastos indiretos (Cook e colaboradores, 2014).

Dados norte-americanos apontam a incidência de 650.000 casos por ano, alcançando uma prevalência de 5,1 milhões de indivíduos e causando mais de 1 milhão de internações hospitalares por ano, com custo anual estimado em US\$ 30 bilhões (Yancy e colaboradores., 2013).

Os números brasileiros de 2014, embora menos expressivos, representam um considerável desafio ao sistema público de saúde de um país em desenvolvimento, com 224.377 internações hospitalares, 22.052 óbitos e um custo de mais de R\$ 300 milhões (Ministério da Saúde, 2017).

Embora os números alarmantes, dados mostram uma redução na mortalidade decorrente da IC no Brasil entre 1996 e 2011, principalmente nas Regiões Sul e Sudeste do país (Gauí, Oliveira e Klein, 2014).

Este fenômeno pode ser reflexo de um melhor diagnóstico e tratamento, prolongando a sobrevida (Pereira, 2012).

### **Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca: mecanismos relacionados com a intolerância ao esforço**

A IC pode ser causada por morte ou disfunção dos miócitos, remodelamento ventricular ou pela combinação destes fatores, onde o aumento da atividade simpática, isquemia e distúrbios neuro-hormonais podem favorecer a evolução da doença.

Anormalidades mecânicas, distúrbios da frequência ou no ritmo cardíaco e anormalidades pulmonares, não afetam primariamente a função miocárdica, mas, em geral, podem levar à IC (Pereira, 2012).

A piora da função cardíaca gera, como mecanismos compensatórios, numerosos ajustes neuro-hormonais e metabólicos,

incluindo aumento da ativação simpática, retirada vagal e vasoconstrição periférica, com o objetivo de manter a perfusão adequada para órgãos vitais (i.e., coração, rins e cérebro).

Apesar de necessárias para a manutenção das funções vitais no curto prazo, por períodos prolongados, desencadeiam efeitos deletérios (Josiaik e colaboradores, 2014).

Para manter a função diante de um distúrbio primário de contratilidade miocárdica ou de uma carga hemodinâmica excessiva, o miocárdio depende de alguns mecanismos adaptativos compensatórios. Os mais importantes são o mecanismo de Frank-Starling (em que a pré-carga aumentada ajuda a manter o desempenho cardíaco), a ativação de sistemas humorais (noradrenalina e estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona) e o remodelamento cardíaco. As duas primeiras adaptações ocorrem dentro dos primeiros ciclos cardíacos após a disfunção miocárdica grave, enquanto o remodelamento ocorre lentamente, tendo uma função mais importante na adaptação cardíaca a disfunções no longo prazo. Todavia, cada um destes mecanismos tem uma capacidade limitada de manter o desempenho cardíaco na sobrecarga hemodinâmica (Pereira, 2012).

Mudanças estruturais na geometria e no peso do ventrículo esquerdo podem alterar o funcionamento dos músculos papilares ligados a válvula mitral e tricúspide, gerando uma insuficiência adicional deste sistema, piorando o volume de sobrecarga do sistema cardiovascular (Francis e Tang, 2003).

À medida que se aumenta a demanda energética, como no exercício físico, ocorrem aumentos de volume e pressão diastólicos finais e, portanto, da pressão capilar pulmonar. O aumento desta última intensifica a dispnéia e tem um papel importante na intolerância ao esforço (Poole e colaboradores, 2012).

Os mecanismos envolvidos na gênese da intolerância ao esforço na IC podem estar relacionados com o aumento da atividade simpática, provocando vasoconstrição e aumento na circulação de catecolaminas, vasopressina, endotelina-I e angiotensina II, sendo este último um potente vasoconstritor que aumenta a pós-carga e gera hipertrofia de miócitos, apoptose, fibrose intersticial, remodelamento cardíaco e secreção de aldosterona, outro hormônio que tem papel importante na proliferação de fibroblastos, deposição de colágeno e no remodelamento

cardíaco (Francis e Tang, 2003; Phillips e colaboradores, 2015).

Somado a estes fatores, também contribuem para intolerância ao esforço: I) diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO<sub>2</sub>) devido ao estresse oxidativo provocado por mediadores inflamatórios tais como fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), proteína C reativa (PCR) e interleucinas (IL-6 e IL-1 $\beta$ ), que se encontram elevados na IC e podem deprimir a contração miocárdica e promover aumento das câmaras; II) redução da extração periférica de oxigênio (O<sub>2</sub>), que pode originar-se em anormalidades intrínsecas no músculo esquelético ou na função microvascular periférica; III) redução da atividade de enzimas oxidativas na mitocôndria, bem como a disfunção e menor densidade desta organela no músculo esquelético, e; IV) velocidade da cinética de O<sub>2</sub> diminuída no músculo esquelético (Carbone e colaboradores, 2019; Dhakal e colaboradores, 2015).

O TNF- $\alpha$  é produzido em consequência da sobrecarga de volume e produz respostas inflamatórias sistêmicas e centrais. A primeira inclui caquexia e miopatia da musculatura esquelética, e a última inflamação miocárdica, proliferação celular e apoptose, contribuindo para o remodelamento ventricular e progressão da falência cardíaca (Braunwald e Bristow, 2000).

Caquexia (do grego, kakos=mau, héxis=estado) é uma síndrome metabólica complexa associada a uma doença subjacente e caracterizada por perda de peso não intencional, com ou sem perda concomitante de massa gorda (Evans e colaboradores, 2008; Valentova, Anker e von Haehling, 2020).

A principal característica é perda de peso em adultos (corrigida pela retenção de líquidos) ou insuficiência de crescimento em crianças (excluindo distúrbios endócrinos) (Machado, Vieira e Marino, 2017; Piepoli e Crisafulli, 2014).

A caquexia é considerada preditor independente de mortalidade e acomete aproximadamente 20% dos indivíduos com IC (Anker e colaboradores, 1997; Negrão e Baretto, 2010).

Possui maior prevalência em pacientes nos estágios avançados da doença, principalmente na IC FEVEr, com prognóstico de mortalidade de 50% em 18 meses (Valentova, Anker e von Haehling, 2020).

Além da redução da massa muscular periférica, Florea e colaboradores (2004) identificaram uma redução da massa do ventrículo esquerdo através de imagens de ressonância magnética em pacientes com IC com caquexia (n=9) comparados com aqueles sem esta condição (n=28).

Entretanto, este estudo foi realizado com um tamanho de amostra reduzido, o que pode levar a uma interpretação com vieses. Desta forma, mais estudos são necessários para apontar a redução de massa do miocárdio como um dos fatores que explicam a relação intrínseca entre caquexia e diminuição da sobrevida.

Os fatores que podem contribuir para a caquexia na IC são a redução da ingesta alimentar, anormalidades do trato gastrointestinal, ativação imunológica e neuro-hormonal, além de alterações da relação entre processos inflamatórios, anabólicos e catabólicos (Okoshi e colaboradores, 2013; Valentova, Anker e von Haehling, 2020).

A redução da massa muscular é um dado clinicamente importante devido à possibilidade de influenciar na capacidade de sustentar esforços submáximos e limitar a capacidade funcional (Carbone e colaboradores, 2019; Costa e colaboradores, 2003).

Existe dificuldade na literatura em definir o ponto de corte para caquexia cardíaca. Steinborn e Anker (2003) definem quando não há sinais de outras doenças (e.g., câncer), a perda de peso maior do que 7,5% do peso corporal nos últimos seis meses.

Georgiadou e Adamopoulos (2012) utilizam a perda de peso não intencional superior a 5% nos últimos seis meses, tal como Evans e colaboradores (2008), que incluem três destes cinco fatores: redução da força muscular, fadiga, anorexia, baixo índice de massa livre de gordura e marcadores bioquímicos sanguíneos alterados.

Ainda segundo estes autores, quando não há um histórico do peso, um índice de massa corporal (IMC) < 20 kg/m<sup>2</sup> pode ser considerado para diagnóstico. A Sociedade Europeia de Cardiologia define como perda de peso involuntária de 6% ou mais do peso corporal total, sem ocorrência de edemas, nos 6 a 12 meses anteriores (Ponikowski e colaboradores, 2016).

É importante diferenciar caquexia de sarcopenia, caracterizada pela perda de massa muscular esquelética acompanhada de perda

de força, capacidade funcional e mudanças estruturais no tecido muscular, sem haver necessariamente uma perda do peso corporal total (Cruz-Jentoft e colaboradores, 2019; von Haehling, 2018).

O termo “miopenia” foi recentemente sugerido para indicar quando ambas as condições estão presentes no mesmo indivíduo, sendo este mais adequado para indicar a perda de massa muscular associada a uma doença como a IC (Fearon e colaboradores, 2011).

Além da caquexia, a miopatia afeta uma parcela considerável de pacientes com IC (Machado, Vieira e Marino, 2017). Miopatia (do grego, myo = músculo, pátheia = doença) pode ser desenvolvida a partir de uma redução crônica do fluxo sanguíneo muscular, que tem como consequência a redução de enzimas mitocondriais envolvidas no metabolismo oxidativo (Josiak e colaboradores, 2014).

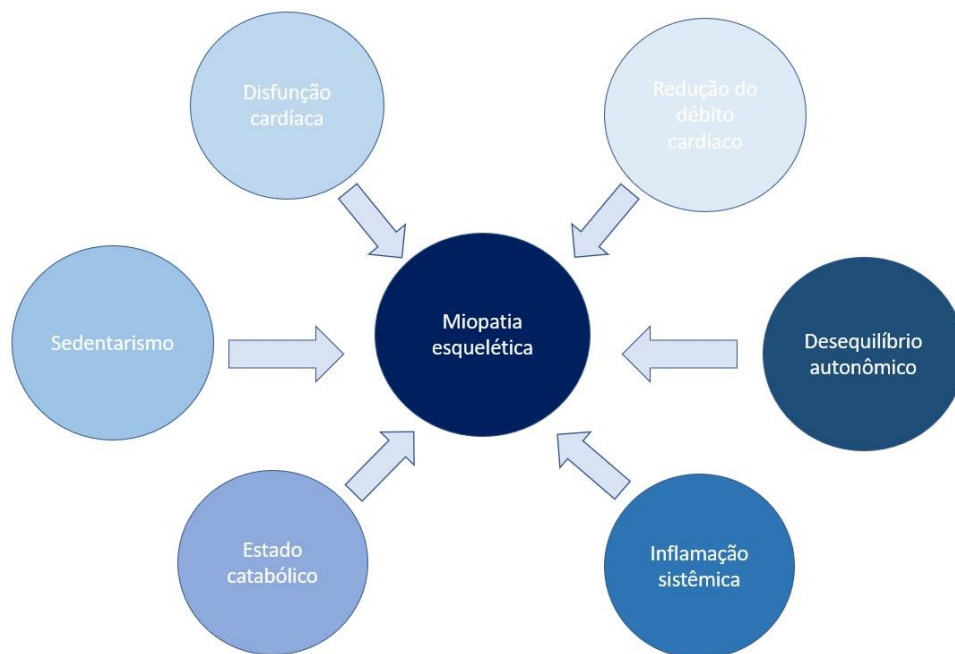
Além disso, tem sido observada uma alta taxa de apoptose do músculo esquelético

na IC, provavelmente desencadeada por citocinas pró- inflamatórias, em particular o TNF- $\alpha$  (Piepoli e Crisafulli, 2014).

Estas alterações aumentam a tendência à fadiga, redução da produção de força máxima e disfunção endotelial, sendo a miopatia considerada o fator que mais contribui para intolerância ao esforço na IC (Josiak e colaboradores, 2014).

A vasoconstrição periférica gera dificuldade de absorção de nutrientes no trato gastrointestinal, como proteínas e ferro. A deficiência de ferro na IC, independente da presença de anemia, está associada com mudanças no metabolismo energético em relação a glicólise anaeróbia e produção de lactato, contribuindo para miopatia esquelética e intolerância ao esforço (Del Buono e colaboradores, 2019).

A figura 1 apresenta os mecanismos que induzem a miopatia esquelética na IC.



**Figura 1** - Mecanismos associados à gênese da miopatia esquelética.

### Avaliação da intolerância ao esforço

Existem diversas formas de identificar a intolerância ao esforço. A maneira mais simples é o método subjetivo de classificação funcional da New York Heart Association (NYHA), que estratifica o paciente em 4 categorias, de acordo com uma avaliação clínica subjetiva dos

sinais e sintomas, como apresentado a seguir (Bocchi e colaboradores, 2009).

Classe I - ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais;

Classe II - sintomas desencadeados por atividades cotidianas;

Classe III - sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços;

Classe IV - sintomas em repouso.

Embora esta seja uma ferramenta amplamente utilizada para avaliação clínica de pacientes com IC, possui algumas limitações como: 1) dificuldade de diferenciação entre os pacientes classificados em II e III; 2) pouca sensibilidade para identificar mudanças no curso da doença; e 3) incapacidade de identificar os mecanismos que levam a intolerância ao esforço (Del Buono e colaboradores, 2019).

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) é considerado padrão-ouro para avaliação da intolerância ao esforço, capacidade funcional e prognóstico de pacientes com IC, onde são analisados, entre diversas variáveis, o consumo de oxigênio no pico de esforço, ( $V'O_{2pico}$ ) e os limiares ventilatórios, através da análise direta de gases respiratórios (Malhotra e colaboradores, 2016).

A capacidade de realizar exercício requer a interação harmônica entre: I) conteúdo adequado de  $O_2$  no ambiente; II) troca adequada entre  $O_2$  e gás carbônico ( $CO_2$ ) através da ventilação pulmonar e difusão entre os alvéolos pulmonares; III) força e resistência suficiente do sistema muscular respiratório para sustentar o aumento da demanda ventilatória com o aumento do esforço; IV) capacidade adequada do coração e do sistema cardiovascular em suprir o fluxo sanguíneo em resposta ao aumento de demanda metabólica; V) capacidade de carrear  $O_2$  no sangue e distribuir adequadamente para os locais com maior necessidade; e VI) difusão, extração e utilização adequada de  $O_2$  pelo músculo esquelético. Desta forma, anormalidades em qualquer uma destas etapas pode contribuir para intolerância ao esforço (Del Buono e colaboradores, 2019).

O  $V'O_{2pico}$ , determinado através do produto do débito cardíaco e a diferença arteriovenosa de  $O_2$ , é considerado um importante marcador de prognóstico em indivíduos com IC (Malhotra e colaboradores, 2016).

Estudo pioneiro realizado por Mancini e colaboradores (1991) com 114 indivíduos com IC estabeleceu como ponto de corte o valor abaixo de  $14 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , condição em que a sobrevida em 1 ano foi significativamente inferior à obtida com o transplante cardíaco. Em acréscimo, o  $V'O_{2pico}$  foi identificado na análise

multivariada como o melhor preditor de sobrevivência nesta população.

Entre diversas variáveis do TCPE analisadas no estudo HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training), o  $V'O_{2pico}$ , o percentual do  $V'O_{2pico}$  previsto e a duração do teste foram fortemente relacionadas com a mortalidade em indivíduos com IC FEVr (Keteyian e colaboradores, 2016).

O aumento inadequado da frequência cardíaca durante o esforço em pacientes com IC, devido a incompetência cronotrópica causada pelo desequilíbrio simpato-vagal, é considerado o maior contribuidor central para intolerância ao esforço.

Por outro lado, a piora da disponibilidade e extração de  $O_2$  no nível tecidual periférico (i.e., músculo esquelético) é considerado o fator chave para a intolerância ao esforço e representa uma das principais limitações da capacidade funcional (Del Buono e colaboradores, 2019; Tucker e colaboradores, 2020).

Além do  $V'O_{2pico}$ , as medidas que refletem a eficiência ventilatória possuem grande relevância clínica em indivíduos com IC (Marino, 2016).

Atualmente, a inclinação da relação entre a ventilação e a produção de gás carbônico ( $V'E/V'CO_{2slope}$ ) é considerada um marcador de gravidade tão ou mais poderoso que o  $V'O_{2pico}$ , indicando pior prognóstico quando  $> 34$  (Arena e colaboradores, 2007; Myers e colaboradores, 2008).

Ao contrário do  $V'E/V'CO_{2slope}$ , um valor reduzido da inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES) representa pior prognóstico, especialmente abaixo de 1,47 (Davies e colaboradores, 2006).

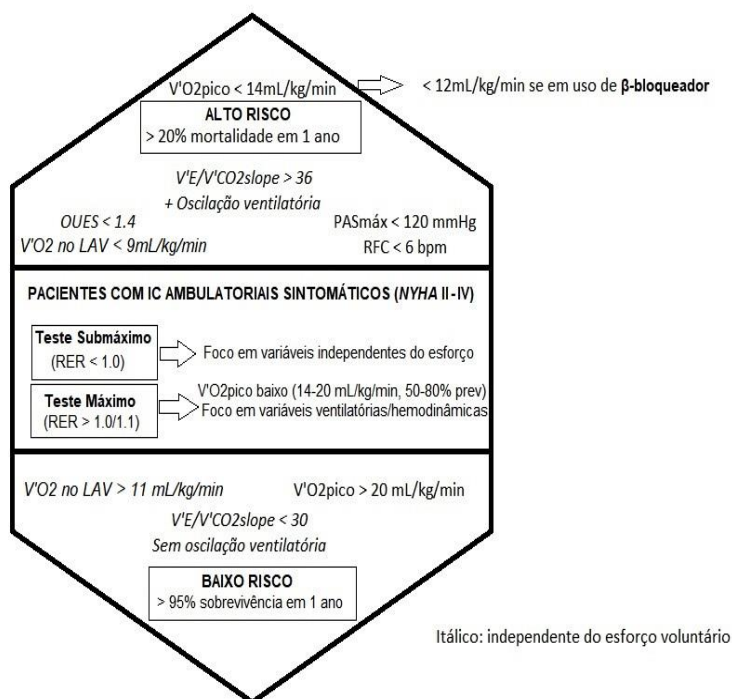
O limiar anaeróbio ventilatório (LAV) é outra medida importante do TCPE que está associada ao mau prognóstico na IC quando em valor inferior a  $11 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (Gitt e colaboradores, 2002).

O risco de desfechos adversos, tais como morte, hospitalização e transplante cardíaco também está presente quando em exames genuinamente máximos - onde a razão de troca respiratória (RER) é maior 1.10 - a identificação do LAV não foi possível (Agostoni e colaboradores, 2013).

A queda da frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação do TCPE representa um importante marcador de atividade autonômica, onde valores acima de

12 bpm indicam adequada modulação parassimpática (Cole e colaboradores, 1999). A resposta atenuada da recuperação da frequência cardíaca é um robusto preditor de mortalidade, principalmente quando os valores

são inferiores a 6 bpm (Nascimento e colaboradores, 2016). A figura 2 demonstra as principais variáveis do TCPE associadas com aumento do risco de mortalidade na IC.



**Figura 2** - Variáveis do teste cardiopulmonar de exercício para estratificação de risco na Insuficiência Cardíaca.

$\dot{V}O_{2\text{pico}}$ : consumo de oxigênio no pico do esforço;  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope: inclinação da relação entre a ventilação e a produção de gás carbônico; OUES: inclinação da eficiência do consumo de oxigênio;  $\dot{V}O_2$  no LAV: consumo de oxigênio no limiar anaeróbio ventilatório; PAS: pressão arterial sistólica; RFC: recuperação da frequência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; RER: razão de troca respiratória.

Em suma, o TCPE oferece uma análise diversificada, principalmente nos indivíduos com IC, fornecendo informações sobre a presença ou ausência de diferentes aspectos que compõe a síndrome, como a intolerância ao esforço ( $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  e LAV), eficiência

ventilatória ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope e OUES) e dismodulação autônoma parassimpática (Marino, 2016).

Todavia, existem outras formas de avaliar a intolerância ao esforço, como o teste de caminhada de 6 minutos (TC6') e o teste ergométrico (TE) que, embora mais simples que o TCPE, emite informações valiosas sobre o estado clínico do paciente com IC (Bocchi e colaboradores, 2009; Carvalho e colaboradores, 2011; Del Buono e colaboradores, 2019).

O quadro 2 apresenta as vantagens e desvantagens dos principais testes utilizados para avaliação da intolerância ao esforço em indivíduos com IC.

**Quadro 2** - Vantagens e desvantagens do teste de caminhada de 6 minutos x teste ergométrico x teste cardiopulmonar de exercício.

	TC6'	TE	TCPE
Custo	Baixo	Alto	Muito alto
Operacionalidade	Simples	Complexo	Muito complexo
Reprodutibilidade	Alta	Alta	Alta
Avaliador	Especializado	Muito especializado	Muito especializado
Análise do VO <sub>2</sub>	Indireta	Indireta	Direta
Interpretação dos resultados	Simples	Complexa	Muito complexa

**Legenda:** TC6': teste de caminhada de 6 minutos; TE: teste ergométrico; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; V'O<sub>2</sub> = Consumo de oxigênio.

A "III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico" destaca como aspectos fundamentais na avaliação funcional em IC (Meneghelo e colaboradores, 2010): realizar TE apenas em indivíduos clinicamente estáveis; individualizar os protocolos (preferir protocolos em rampa ou protocolos atenuados); aplicar pequenos incrementos de carga (<1 equivalente metabólico - MET - por minuto); estabelecer como duração ideal entre 8 e 12 minutos.

#### Papel do exercício físico na Insuficiência Cardíaca

O exercício físico é considerado a principal estratégia não farmacológica no tratamento da intolerância ao esforço na IC, promovendo melhora na capacidade funcional, força muscular e a qualidade de vida (Pandey e colaboradores, 2015; Upadhyia e colaboradores, 2015).

A maior parte dos estudos avalia o impacto do treinamento aeróbio e do treinamento de força, realizados de forma isolada ou combinada (Trucker e colaboradores, 2020).

Neste contexto, Pu e colaboradores (2001) observaram melhoras na tolerância ao esforço e da distância percorrida no TC6' em indivíduos com IC que realizaram exclusivamente treinamento de força, comparados ao grupo que realizou somente alongamentos. Kitzman e colaboradores (2013) observaram melhora no V'O<sub>2pico</sub>, distância percorrida no TC6' e qualidade de vida de indivíduos que realizaram 16 semanas de treinamento aeróbio.

Entretanto, não foram observadas alterações nos índices de função sistólica e diastólica ou na função endotelial.

Desta forma, acredita-se melhora da intolerância ao esforço com o exercício físico está associada principalmente com adaptações no músculo esquelético, como aumento na área de fibras do tipo I, aumento da atividade da cintrato sintase e melhora da função mitocondrial, mesmo na ausência de alteração da função cardíaca (i. e., FEVE) (Haykowsky e colaboradores, 2011; Pandey e colaboradores, 2015; Selig e colaboradores, 2010; Upadhyia e colaboradores, 2015; Trucker e colaboradores, 2020).

Acreditava-se que o treinamento de força poderia aumentar a pressão arterial e a pós-carga e, conseqüentemente, precipitar o remodelamento do ventrículo esquerdo.

Neste sentido, Levinger e colaboradores (2005) conduziram um elegante estudo de 8 semanas, cujo objetivo foi investigar o efeito do treinamento de força na estrutura e função do ventrículo esquerdo. Quinze homens portadores de IC FEVE foram randomizados em grupo treinamento de força (n=8) e grupo controle que não se exercitou (n=7).

Ao final do estudo, não foram encontradas diferenças significativas com relação à estrutura e função do ventrículo esquerdo em ambos os grupos.

O treinamento de força apresentou resultados positivos também sobre a função autonômica, avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC), e o fluxo sanguíneo do antebraço (Selig e colaboradores, 2004).

Trinta e nove indivíduos com IC FEVE foram randomizados para um grupo treinamento de força (n=19), e um grupo controle com tratamento usual (n=20).

Além da melhora expressiva da força e resistência muscular, houve aumento no V'O<sub>2pico</sub> de cerca de 10% no grupo que realizou treinamento de força. Houve, também, melhora



aproximada de 44% no equilíbrio simpátovagal, analisado pela VFC, e de 20% no fluxo sanguíneo do antebraço neste grupo, o que pode refletir uma melhor perfusão sanguínea periférica. Nenhuma alteração significativa foi observada no grupo controle nos parâmetros avaliados.

Embora os guidelines de prescrição de exercício físico priorizem o treinamento aeróbio, o treinamento de força é considerado seguro e eficiente para melhora da capacidade funcional, força muscular e qualidade de vida de pacientes com IC, sendo imprescindível sua inclusão nos programas de reabilitação cardíaca (Herdy e colaboradores, 2014; Mandic e colaboradores, 2012; Moe e colaboradores, 2014; Selig e colaboradores, 2010).

## CONCLUSÃO

Os mecanismos fisiopatológicos da IC envolvidos na intolerância ao esforço são aumento da atividade simpática, alterações hormonais, em destaque a angiotensina II, aumento da resposta inflamatória e prejuízos no transporte, difusão e utilização de O<sub>2</sub> no músculo esquelético.

Esta cascata de eventos promove reduções na capacidade funcional, força muscular e qualidade de vida.

Entre as estratégias não farmacológicas para o tratamento da intolerância ao esforço na IC, o exercício físico parece ser a única capaz de promover melhoras clínicas importantes, devido a melhora na capacidade de utilização de O<sub>2</sub> pelo músculo esquelético.

## REFERÊNCIAS

- 1-Agostoni, P.; Corrà, U.; Cattadori, G.; Veglia, F.; Battaia, E.; Gioia, R. L.; Scardovi, A. B.; Emdin, M.; Metra, M.; Sinagra, G.; Limongelli, G.; Raimondo, R.; Re, F.; Guazzi, M.; Belardinelli, R.; Parati, G.; Magri, D.; Fiorentini, C.; Cicoira, M.; Salvioni, E.; Giovannardi, M.; Mezzani, A.; Scrutinio, D.; Lenarda, A. D.; Mantegazza, V.; Ricci, R.; Apostolo, A.; Iorio, A.; Paolillo, S.; Palermo, P.; Contini, M.; Vassanelli, C.; Passino, C.; Piepoli, M. F. Prognostic value of indeterminate anaerobic threshold in Heart Failure. *Circ Heart Fail.* Vol. 6. p. 977-987. 2013.
- 2-Anker, S. D.; Ponikowski, P.; Varney, S.; Chua, T. P.; Clark, A. L.; Webb-Peploe, K. M.; Harrington, D.; Kox, W. J.; Poole-Wilson, P. A.; Coats, A. J. S. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic Heart Failure. *The Lancet.* Vol. 349. p. 1050-1053. 1997.
- 3-Arena, R.; Myers, J.; Hsu, L.; Peberdy, M. A.; Pinkstaff, S.; Bensimhon, D.; Chase, P.; Vicenzi, M.; Guazzi, M. The minute ventilation/carbon dioxide production slope is prognostically superior to the oxygen uptake efficiency slope. *J Cardiac Fail.* Vol. 13. Num. 6. p. 462-469. 2007.
- 4-Bocchi, E. A.; Braga, F. G. M.; Ferreira, S. M. A.; Rohde, L. E. P.; Oliveira, W. A.; Almeida, D. R.; Moreira, M. C. V.; Bestetti, R. B.; Bordignon, S.; Azevedo, C.; Tinoco, E. M.; Rocha, R. M.; Issa, V. S.; Ferraz, A.; Cruz, F. D.; Guimarães, G. V.; Montera, V. S. P.; Albuquerque, D. C.; Bacal, F.; Souza, G. E. C.; Rossi Neto, J. M.; Clausell, N. O.; Martins, S. M.; Siciliano, A.; Souza Neto, J. D.; Moreira, L. F.; Teixeira, R. A.; Moura, L. Z.; Beck-da-Silva, L.; Rassi, S.; Azeka, E.; Horowitz, E.; Ramires, F.; Simões, M. V.; Castro, R. B. P.; Salemi, V. M. C.; Villacorta Junior, H.; Vila, J. H.; Simões, R.; Albanesi, F.; Montera, M. W. III Diretriz brasileira de Insuficiência Cardíaca crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* Vol. 93. Num. 1. Supl. 1. p. 3-70. 2009.
- 5-Braunwald, E.; Bristow, M. R. Congestive Heart Failure: fifty years of progress. *Circulation.* Vol. 102. p. IV-14-IV-23. 2000.
- 6-Carbone, S.; Billingsley, H. E.; Rodriguez-Miguel, P.; Kirkman, D. L.; Garten, R.; Franco, R. L.; Lee, D.; Lavie, C. J. Lean mass abnormalities in Heart Failure: the role of sarcopenia, sarcopenic obesity, and cachexia. *Curr Probl Cardiol.* Vol.1. p. 1-46. 2019.
- 7-Carvalho, E. E. V.; Costa, D. C.; Crescêncio, J. C.; Santi, G. L.; Papa, V.; Marques, F.; Schmidt, A.; Marin-Neto, J. A.; Simões, M. V.; Gallo Junior, L. Insuficiência Cardíaca: comparação entre e o teste de caminhada de seis minutos e o teste cardiopulmonar. *Arq. Bras. Cardiol.* Vol. 97. Num. 1. p. 59-64. 2011.
- 8-Cole, C. R.; Blackstone, E. H.; Pashkow, F. J.; Snader, C. E.; Lauer, M. S. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Eng J Med.* Vol. 341. Num. 18. p. 1351-1357. 1999.

- 9-Cook, C.; Cole, G.; Asaria, P.; Jabbour, R.; Francis, D. P. The annual global economic burden of heart failure. *Int. J. Cardiol.* Vol.171. p.368-376. 2014.
- 10-Costa, R. V. C.; Nóbrega, A. C. L.; Serra, S. M.; Rego, S.; Wajngarten, M. Influência da massa muscular esquelética sobre as variáveis ventilatórias e hemodinâmicas ao exercício em pacientes com Insuficiência Cardíaca crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* Vol. 81. Num. 6. p. 576-580. 2003.
- 11-Cruz-Jentoft, A. J.; Bahat, G.; Bauer, J.; Boirie, Y.; Bruyère, O.; Cederholm, T.; Cooper, C.; Landi, F.; Rolland, Y.; Sayer, A. A.; Schneider, S. M.; Sieber, C. C.; Topinkova, E.; Vandewoude, M.; Visser, M.; Zamboni, M. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, Vol. 48. p. 16-31. 2019.
- 12-Davies, L. C.; Wensel, R.; Georgiadou, P.; Cicoira, M.; Coats, A. J. S.; Piepoli, M. F.; Francis, D. P. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic Heart Failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J.* Vol. 27. Num. 6. p. 684-690. 2006.
- 13-Del Buono, M. G.; Arena, R.; Borlaug, B. A.; Carbone, S.; Canada, J. M.; Kirkman, D. L.; Garten, R.; Rodriguez-Miguel, P.; Guazzi, M.; Lavie, C. J.; Abbate, A. Exercise intolerance in patients with Heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Vol. 73. p. 2209-2225. 2019.
- 14-Dhakal, B. P.; Malhotra, R.; Murphy, R. M.; Pappagianopoulos, P. P.; Baggish, A. I.; Weiner, R. B.; Houston, N. E.; Eisman, A. S.; Hough, S. S.; Lewis, G. D. Mechanisms of exercise intolerance in Heart Failure with preserved ejection fraction: The role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail.* Vol. 8. p. 286-294. 2015.
- 15-Dickstein, K.D. J.; Cohen-Solal, A.; Filippatos, G.; McMurray, J. J. V.; Ponikowski, P.; Poole-Wilson, P. A.; Strömberg, A.; van Veldhuisen, D. J.; Atar, D.; Hoes, A. W.; Keren, A.; Mebazaa, A.; Nieminen, M.; Priori, S. G.; Swedberg, K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* Vol. 10. p. 933-989. 2008.
- 16-Evans, W.J.; Morley, J. E.; Argilés, J.; Bales, C.; Baracos, V.; Guttridge, D.; Jatoi, A.; Kalantar-Zadeh, K.; Lochs, H.; Mantovani, G.; Marks, D.; Mitch, W. E.; Muscaritoli, M.; Najand, A.; Ponikowski, P.; Fanelli, F. R.; Schambelan, M.; Schols, A.; Schuster, M.; Thomas, D.; Wolfe, R.; Anker, S. D. Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition.* Vol. 27. p. 793-799. 2008.
- 17-Fearon, K; Evans, W. J.; Anker, S. D. Myopenia-a new universal term for muscle wasting. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* Vol. 2. Num. 1. p. 1-3. 2011.
- 18-Florea, V. G.; Moon, J.; Pennell, D. J.; Doehner, W.; Coats, A. J. S.; Anker, S. D. Wasting of the left ventricle in patients with cardiac cachexia: a cardiovascular magnetic resonance study. *Int J Cardiol.* Vol. 97. Num. 1. p. 15-20. 2004.
- 19-Francis, G.S.; Tang, W. H. W. Pathophysiology of Congestive Heart Failure. *Rev Cardiovasc Med.* Vol. 4. p. S14-S20. 2003.
- 20-Gauí, E. N.; Oliveira, G. M. M.; Klein, C. H. Mortalidade por Insuficiência Cardíaca e doença isquêmica do coração no Brasil de 1996 a 2011. *Arq. Bras. Cardiol.* Vol. 102. Num. 6. p. 557-565. 2014.
- 21-Georgiadou, P.; Adamopoulos, S. Skeletal muscle abnormalities in chronic Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* Vol. 9. p. 128-132. 2012.
- 22-Gitt, A. K.; Wasserman, K.; Kilkowski, C.; Kleemann, T.; Kilkowski, A.; Bangert, M.; Schneider, S.; Schwarz, A.; Senges, J. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify Heart Failure patients for high risk of early death. *Circulation.* Vol. 106. p. 3079-3084. 2002.
- 23-Haykowsky, M. J.; Brubaker, P. H.; John, J. M.; Stewart, K. P.; Morgan, T. M.; Kitzman, D. W. Determinants of exercise intolerance in elderly Heart Failure patients with preserved

ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* Vol. 58. Num. 3. p. 265-274. 2011.

24-Herdy, A. H.; López-Jiménez, F.; Terzic, C.P.; Milani, M.; Stein, R.; Carvalho, T.; Serra, S.; Araujo, C.G.; Zeballos, P.C.; Anchique, C.V.; Burdiat, G.; González, K.; González, G.; Fernández, R.; Santibáñez, C.; Rodríguez-Escudero, J.P.; Ilaraza-Lomelí, H. Diretriz sul-americana de prevenção e reabilitação cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.* Vol. 103. Num. 2. p. 1-31. 2014.

25-Hunt, S. A.; Abraham, W. T.; Chin, M. H.; Feldman, A. M.; Francis, G. S.; Ganiats, T. G.; Jessup, M.; Konstam, M. A.; Mancini, D. M.; Michl, K.; Oates, J. A.; Rahko, P. S.; Silver, M. A.; Stevenson, L. W.; Yancy, C. W. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation.* Vol. 112. p. e154-e235. 2005.

26-Josiak, K.; Jankowska, E. A.; Piepoli, M. F.; Banasiak, W.; Ponikowski, P. Skeletal myopathy in patients with chronic heart failure: significance of anabolic-androgenic hormones. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* Vol. 5. p. 287-296. 2014.

27-Keteyian, S. J.; Patel, M.; Kraus, W. E.; Brawner, C. A.; McConnell, T. R.; Piña, I. L.; Leifer, E. S.; Fleg, J. L.; Blackburn, G.; Fonarow, G. C.; Chase, P. J.; Piner, L.; Vest, M.; O'Connor, C. M.; Ehrman, J. K.; Walsh, M. N.; Ewald, G.; Bensimhon, D.; Russell, S. D. Variables measured during cardiopulmonary exercise testing as predictors of mortality in chronic systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* Vol. 67, p. 780-789. 2016.

28-Kitzman, D. W.; Brubaker, P. H.; Herrington, D. M.; Morgan, T. M.; Stewart, K. P.; Hundley, W. G.; Abdelhamed, A.; Haykowsky, M. J. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with Heart Failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* Vol. 62. Num. 7. p. 584-592. 2013.

29-Lee, D.S.; Gona, P.; Vasan, R. S.; Larson, M. G.; Benjamin, E. J.; Wang, T. J.; Tu, J. V.; Levy, D. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* Vol. 119. p. 3070-3077. 2009.

30-Levinger, I.; Bronks, R.; Cody, D.V.; Linton, I.; Davie, A. The effect of resistance training on left ventricular function and structure of patients with chronic Heart Failure. *International Journal of Cardiology.* Vol. 10. Num. 5. p. 159-163. 2005.

31-Machado, W.; Vieira, M. C.; Marino, P. Tópicos sobre exercício físico e Insuficiência Cardíaca: Miopatia e Caquexia na origem da intolerância ao esforço. *Rev DERC.* Vol. 23. Num. 1. p. 12-15. 2017.

32-Malhotra, R.; Bakken, K.; D'Elia, E.; Lewis, G. D. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol HF.* Vol. 4. p. 607-616. 2016.

33-Mancini, D. M.; Eisen, H.; Kussmaul, W.; Mull, R.; Edmunds, I. H.; Wilson, J. R. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with Heart Failure. *Circulation.* Vol. 83, p. 778-786. 1991.

34-Mandic, S. Myers, J.; Selig, S. E.; Levinger, I. Resistance versus aerobic exercise training in chronic Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* Vol. 9. p. 57-64. 2012.

35-Marino, P. Quando o teste cardiopulmonar de exercício faz a diferença? *Rev DERC.* Vol. 22. Num. 2. p. 46-49. 2016.

36-Meneghelo, R. S.; Araújo, C. G. S.; Stein, R.; Mastrocolla, L.E.; Albuquerque, P. F.; Serra, S. M. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq. Bras. Cardiol.* Vol. 95. Num. 5. Supl. 1. p. 1-26. 2010.

37-Ministério da Saúde. Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/ SUS). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>. Acessado em: 22/02/ 2017.

38-Moe, G. W.; Ezekowitz, J. A.; O'Meara, E.; Howlett, J. G.; Fremes, S. E.; Al-Hesayen, A.;

Heckman, G. A.; Ducharme, A.; Estrella-Holder, E.; Grzeslo, A.; Harkness, K.; Lepage, S.; McDonald, M.; McKelvie, R. S.; Nigam, A.; Radja, M.; Rao, V.; Swiggum, E.; Virani, S.; Le, V. V.; Zieroth, S. The 2013 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on Rehabilitation and Exercise and Surgical Coronary Revascularization. *Canadian Journal of Cardiology*. Vol. 30. p. 249-263. 2014.

39-Myers, J.; Arena, R.; Dewey, F.; Bensimhon, D.; Abella, J.; Hsu, L.; Chase, P.; Guazzi, M.; Peberdy, M. A. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with Heart Failure. *Am Heart J*. Vol. 156. p. 1177-1183. 2008.

40-Nascimento, P. Vieira, M. C.; Sperandei, S.; Serra, S. M. Atividade física supervisionada melhora a modulação autonômica de participantes de reabilitação cardíaca. *Rev Port Cardiol*. Vol. 35. Num. 1. p. 19-24. 2016.

41-Negrão, C. E.; Barretto, A. C. P. Cardiologia do Exercício: do atleta ao cardiopata. São Paulo. Manole. 2010. p. 568.

42-Okoshi, M. P.; Romeiro, F. G.; Paiva, S. A. R.; Okoshi, K. Caquexia associada à Insuficiência Cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol*. Vol. 100. Num. 5, p. 476-482. 2013.

43-Pandey, A.; Parashar, A.; Kumbhani, D. J.; Agarwal, S.; Garg, J.; Kitzman, D.; Levine, B. D.; Drazner, M.; Berry, J. D. Exercise Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Circ Heart Fail*. Vol. 8. p. 33-40. 2015.

44-Pereira, E. M. C. Insuficiência Cardíaca. Rio de Janeiro. Med Line. 2012. p. 38.

45-Phillips, S. A.; Vuckovic, K.; Cahalin, L. P.; Baynard, T. Defining the system: contributors to exercise limitations in Heart Failure. *Heart Failure Clin*. Vol. 11. p. 1-16. 2015.

46- Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. Pathophysiology of human heart failure: importance of skeletal muscle myopathy and reflexes. *Exp Physiol*, Vol. 99. Num. 4. p. 609-615. 2014.

47-Ponikowski, P.; Voors, A. A.; Anker, S. D.; Bueno, H.; Cleland, J. G. F.; Coats, A. J. S.;

Falk, V.; González-Juanatey, J. R.; Harjola, V.; Jankowska, E. A.; Jessup, M.; Linde, C.; Nihoyannopoulos, P.; Parissis, J. T.; Pieske, B.; Riley, J. P.; Rosano, G. M. C.; Ruilope, L. M.; Ruschitzka, F.; Rutten, F. H.; van der Meer, P. Authors/Task Force Members. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. Vol.18. Num. 8. p. 891-975. 2016.

48-Poole, D.C.; Hirai, D. M.; Copp, S. W.; Musch, T. L. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Vol. 302. p. 1050-1063. 2012.

49-Pu, C. T.; Johnson, M. T.; Forman, D. E.; Hausdorff, J. M.; Roubenoff, R.; Foldvari, M.; Fielding, R. A.; Singh, M. A. F. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic Heart Failure. *J App Physiol*. Vol. 90. p. 2341-2350. 2001.

50-Savarese, G.; Lund, L. H. Global public health burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. Vol. 3. Num. 1. p. 7-11. 2017.

51-Selig, S.; Carey, M. F.; Menzies, D. G.; Patterson, J.; Geerling, R. H.; Williams, A. D.; Bamroongsuk, V.; Toia, D.; Krum, H.; Hare, D. L. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic Heart Failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. *Journal of Cardiac Failure*. Vol. 10. Num. 1. p. 21-30. 2004.

52-Selig, S. E.; Levinger, I.; Williams, A. D.; Smart, N.; Holland, D. J.; Maiorana, A.; Green, D. J.; Hare, D. L. Position statement: exercise & sport science Australia position statement on exercise training and chronic Heart Failure. *Journal of Science and Medicine in Sport*. Vol. 12. p. 288-294. 2010.

53-Steinborn, W.; Anker, S. D. Cardiac cachexia: pathophysiology and clinical Implications. *Basic Appl Myol*. Vol. 13. Num. 4. p. 191-201. 2003.

54-Stewart, S.; MacIntyre, K.; Hole, D. J.; Capewell, S.; McMurray, J. J. V. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* Vol. 3. p. 315-322. 2001.

55-Tucker, W. J.; Angadi, S. S.; Haykowsky, M. J.; Nelson, M. D.; Sarma, S.; Tomczak, C. R. Pathophysiology of exercise intolerance and its treatment with exercise-based cardiac rehabilitation in Heart Failure with preserved ejection fraction. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention.* Vol. 40. n. 1. p. 9-16. 2020.

56-Upadhyaya, B.; Haykowsky, M. J.; Eggebeen, J.; Kitzman, D. W. Exercise intolerance in Heart Failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. *J Geriatr Cardiol.* Vol. 12. p. 294-304. 2015.

57-Valentova, M.; Anker, S. D.; von Haehling, S. Cardiac cachexia revisited: a role of wasting in Heart Failure. *Heart Failure Clin.* Vol. 16. p. 61-69. 2020.

58-Von HAEHLING, S. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure: a brief overview of the current literature. *ESC Heart Fail.* Vol. 5. Num. 6. p. 1074-1082. 2018.

59-Yancy, C.W.; Jessup, M.; Bozkurt, B.; Butler, J.; Casey, D. E.; Drazner, M. H.; Fonarow, G. C.; Geraci, S. A.; Horwich, T.; Januzzi, J. I.; Johnson, M. R.; Kasper, E. K.; Levy, W. C.; Masoudi, F. A.; McBride, P. E.; McMurray, J. J. V.; Mitchell, J. E.; Peterson, P. N.; Riegel, B.; Sam, F.; Stevenson, L. W.; Tang, W.; Tsai, E. J.; Wilkoff, B. L. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* Vol. 128. p. e240-e327. 2013.

60-Ziaeeian, B.; Fonarow, G. C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology.* Vol. 13. p. 368-378. 2016.

Autor para correspondência  
Wallace Machado Magalhães de Souza.  
Grupo de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória.  
Departamento de Fisioterapia, 2º andar,  
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.  
CEP: 21941-590.  
Telefone e fax: (021) 3938-6225.

Recebido para publicação em 11/05/2020  
Aceito em 12/12/2021