

EXERCÍCIO FÍSICO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

MARIA URBANA PINTO BRANDÃO RONDON, MARIA JANIEIRE NAZARÉ NUNES ALVES,
ANA MARIA FONSECA WANDERLEY BRAGA, CARLOS EDUARDO NEGRÃO

Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício — Instituto do Coração — HC-FMUSP
Unidade de Hipertensão — Instituto do Coração — HC-FMUSP
Escola de Educação Física e Esporte — USP
Endereço para correspondência: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

Devido aos novos e relevantes benefícios para pacientes portadores de insuficiência cardíaca, o exercício físico tem sido recomendado como medida complementar para o tratamento dessa disfunção cardiovascular. Nesta revisão, serão apresentados, num primeiro momento, alguns importantes benefícios alcançados pelo exercício físico regular em pacientes com insuficiência cardíaca e os possíveis meca-

nismos para explicar esses benefícios. E, num segundo momento, será apresentada a prescrição de exercício para pacientes com insuficiência cardíaca, incluindo tipo, duração, frequência e intensidade de exercício, adequados para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Descritores: insuficiência cardíaca, treinamento físico.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2000;1:153-60)

RSCESP (72594)-958

INTRODUÇÃO

O exercício físico aeróbio tem sido indicado tanto na prevenção como na reabilitação cardíaca, por promover adaptações hemodinâmicas e neuro-humorais importantes para o funcionamento do sistema cardiovascular. Contudo, até aproximadamente duas décadas atrás, a prática da atividade física era considerada contra-indicação absoluta na presença de função sistólica ventricular esquerda deprimida. A partir do final da década de 80, no entanto, quando começaram a surgir os primeiros resultados demonstrando a importância do exercício físico regular para o paciente com insuficiência cardíaca e a garantia de que programas de reabilitação cardíaca eram seguros, o treinamento físico passou a ser recomendado, também, para pacientes portadores de disfunção ventricular esquerda. Isso pode ser evidenciado pelo recente Consenso para o Tratamento da Insuficiência Cardíaca Crônica, do American Journal of Cardiology⁽¹⁾, segundo o qual o tratamento dessa doença deve incluir a prática regular de exercícios físicos, para que se possa alcançar melhoria na qualidade de vida dos portado-

res dessa disfunção.

Neste capítulo, serão abordados os conhecimentos atuais sobre os benefícios que o exercício físico regular pode trazer para o paciente com insuficiência cardíaca, os possíveis mecanismos envolvidos nessas adaptações e a forma de prescrever o exercício físico para esses pacientes.

TREINAMENTO FÍSICO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca, caracterizada por alterações hemodinâmicas e neuro-humorais⁽²⁻⁴⁾, leva o portador dessa disfunção a uma condição de fadiga e dispnéia que limita, sobremaneira, seu desempenho. Além disso, o consumo de oxigênio de pico é cerca de 40% menor no paciente portador de insuficiência cardíaca quando comparado ao indivíduo saudável pareado pela idade^(5,6). O treinamento físico, por sua vez, pode modificar esse quadro, atenuando tanto a fadiga como a dispnéia⁽⁷⁾, e aumentando o consumo de oxigênio de pico nesses pacientes⁽⁸⁻¹⁴⁾.

Dados de nosso laboratório também compartilham

esse efeito do treinamento físico no paciente com insuficiência cardíaca (não publicados). Por exemplo, um período de quatro meses de treinamento físico aumentou expressivamente o consumo de oxigênio de pico e a potência de pico durante uma avaliação ergoespirométrica de intensidade progressiva, sintoma-limitada, em um portador de miocardiopatia dilatada idiopática (Fig. 1).

Os mecanismos responsáveis por esse aumento no consumo de oxigênio de pico, em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, não são totalmente conhecidos. Entretanto, sabe-se que alterações funcionais centrais e/ou hemodinâmicas, como a melhora da função cardíaca^(9,15) e a maior resposta no débito cardíaco^(7, 16, 17), não são os únicos determinantes da melhora da capacidade física desses pacientes, uma vez que a administração de drogas inotrópicas vasoativas que aumentam o débito cardíaco e/ou reduzem a pressão pulmonar capilar não resultam em aumento imediato da tolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca^(18,19). Por essa razão, outros mecanismos, tais como alterações vasculares, musculares esqueléticas e mesmo alterações reflexas, têm sido arrolados como possíveis candidatos para a melhora da capacidade física desses pacientes.

Um dos fatores mais marcantes da insuficiência cardíaca é a exacerbada atividade nervosa simpática⁽²⁰⁾ e a diminuída atividade vagal⁽²¹⁾. Apesar de não se saber ao certo as causas desse desbalanço autonômico, alguns autores⁽²²⁾ têm sugerido que a diminuída pressão pulsátil leva à desativação sinoaórtica, o que resulta em maior liberação do sistema nervoso simpático. Se, por um lado, na fase inicial da doença, essas

alterações autonômicas parecem ser importantes para manter o débito cardíaco e/ou a pressão de perfusão, na fase crônica da doença, a aumentada atividade nervosa simpática leva ao remodelamento tanto do sistema vascular periférico como das câmaras cardíacas, à progressiva atenuação do barorreflexo arterial e cardiopulmonar e à "downregulation" dos receptores cardíacos β_1 ^(22,23). Esses fatores, além de contribuírem para a piora da condição hemodinâmica do paciente, vão influenciar a resposta ao exercício físico, limitando a taquicardia e o débito cardíaco, e diminuindo o fluxo sanguíneo muscular. O treinamento físico, por sua vez, parece restaurar, pelo menos em parte, a função neuroendócrina dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca^(7, 11, 24, 25). Estudos recentes demonstram que os níveis de norepinefrina plasmática parecem diminuir após seis meses de treinamento físico, tanto em repouso como durante o exercício⁽¹¹⁾; o "spillover" de epinefrina em repouso diminui 16% após período de treinamento físico⁽⁷⁾; e o componente de alta frequência na análise da variabilidade da frequência cardíaca, a qual reflete a atividade parassimpática, aumenta significativamente após três meses de treinamento físico de baixa intensidade, em pacientes portadores de insuficiência cardíaca⁽²⁴⁾.

Resultados preliminares do nosso laboratório, empregando a técnica de medida direta da atividade nervosa simpática periférica por meio da colocação de um microeletrodo posicionado no nervo peroneiro, têm demonstrado que um período de quatro meses de treinamento físico dinâmico diminui expressivamente a atividade nervosa simpática periférica em paciente portador de miocardiopatia dilatada idiopática (Fig. 2).

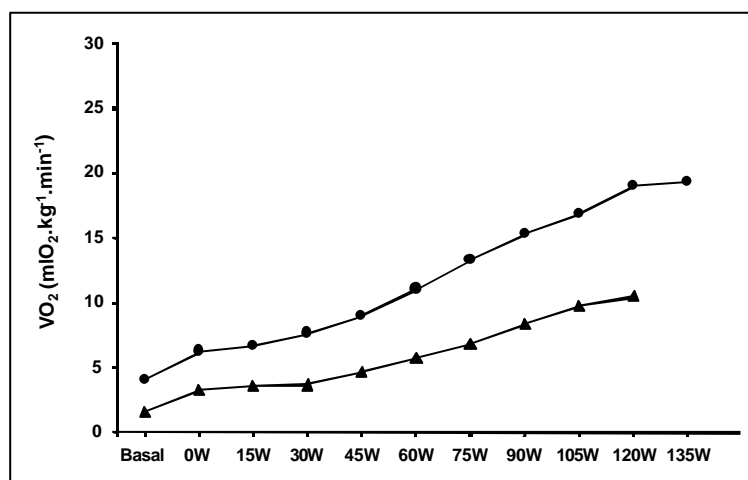


Figura 1. Consumo de oxigênio (VO₂) de um paciente durante avaliação ergoespirométrica máxima, antes (▲) e após (●) quatro meses de condicionamento físico.

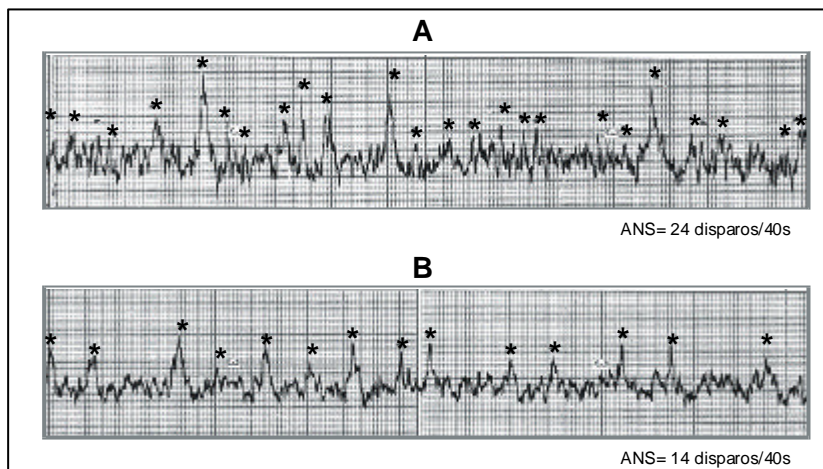


Figura 2. Atividade nervosa simpática periférica basal, medida diretamente no nervo peroneiro de paciente portador de miocardiopatia dilatada idiopática antes (A) e após (B) período de quatro meses de treinamento físico dinâmico. (ANS = atividade nervosa simpática)

A atrofia muscular é um fator comum em pacientes com insuficiência cardíaca, que, freqüentemente, leva ao desenvolvimento da caquexia⁽²⁶⁾. Prováveis causas para esse estado são a progressiva inatividade física⁽²⁾ e o aumento dos níveis plasmáticos de citocinas⁽²⁷⁾. A correlação positiva entre a massa muscular envolvida na atividade física e o desempenho do indivíduo tem colocado a atrofia muscular como fator que contribui para a intolerância ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca.

A vasodilatação diminuída é outro fator limitante para o paciente com insuficiência cardíaca realizar exercício físico^(28,29). Dentre os mecanismos envolvidos nessa disfunção, estão a disfunção endotelial^(30,31) e a exacerbada liberação neuro-hormonal, tais como endotelina, norepinefrina, renina, angiotensina II e vasopressina^(32,33).

Estudos histológicos da musculatura esquelética têm demonstrado reduzida porcentagem de fibras musculares tipo I (fibras de contração lenta, oxidativas) e densidade capilar⁽²⁾ em pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, alterações bioquímicas e diminuição da densidade e volume das mitocôndrias têm sido sugeridas como fatores relacionados ao menor consumo de oxigênio de pico nesses pacientes⁽³⁴⁾.

Na tentativa de melhorar esse quadro muscular periférico no paciente portador de insuficiência cardíaca, alguns autores têm estudado, nos últimos anos, as adaptações periféricas provocadas pelo treinamento físico nesses pacientes.

Hambrecht e colaboradores⁽¹¹⁾, realizando biópsia no quadríceps de 18 pacientes, verificaram aumento

da densidade total das mitocôndrias, aumento de 41% do volume enzimático de citocromo oxidase, e aumento do fluxo sanguíneo para a perna, após período de treinamento físico em pacientes com insuficiência cardíaca. Em estudo mais recente⁽³⁵⁾, esse mesmo grupo observou que o treinamento físico pode alterar a distribuição de fibras musculares, isto é, uma redistribuição das fibras do tipo I e do tipo II de 48% e 52%, respectivamente, no período pré-treinamento físico, para 52% e 48%, respectivamente, no período pós-treinamento físico.

Sullivan e colaboradores⁽¹⁷⁾ verificaram aumento de fluxo para a perna e aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio após quatro a seis meses de treinamento físico na insuficiência cardíaca. Esse aumento de fluxo periférico após o treinamento físico pode ser atribuído à diminuição da resistência vascular periférica na musculatura ativa^(11,17), que seria modulada, principalmente, por maior vasodilatação periférica, dependente da melhora da função endotelial induzida pelo treinamento físico^(36,37).

A dispnéia precoce durante o exercício físico no paciente portador de insuficiência cardíaca é caracterizada pela elevada freqüência respiratória. Essa resposta pode ser evidenciada pelo equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) ou pelo equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2), que se encontram exageradamente aumentados na insuficiência cardíaca.

Recentemente, um novo modelo tem sido sugerido para explicar esse aumento exagerado na ventilação durante o exercício, no paciente com insuficiência

cardíaca. Coats e colaboradores⁽³⁹⁾ propuseram que as anormalidades da musculatura esquelética associadas à insuficiência cardíaca levam à ativação precoce de ergorreceptores. Essa aferência muscular aumentada desencadeia, reflexamente, exacerbados aumentos da atividade nervosa simpática e da resposta ventilatória, que parecem limitar a tolerância ao exercício nesses pacientes. Essa hipótese foi reforçada por um estudo recente⁽³⁹⁾, em que pacientes com insuficiência cardíaca demonstraram aumentada atividade ergorreflexa, relacionada à severidade da doença. O treinamento físico, por sua vez, parece corrigir parte dessa hipersensibilidade reflexa. Um período de seis semanas de treinamento físico atenua a sensibilidade ergorreflexa em pacientes portadores de insuficiência cardíaca⁽²¹⁾.

Por último, vale ressaltar que um dos principais objetivos de um programa de reabilitação cardiovascular é a melhora da qualidade de vida e das condições de saúde dos pacientes envolvidos nesses programas. Nesse sentido, um importante estudo⁽⁶⁾ demonstrou, recentemente, que o treinamento físico melhora a qualidade de vida e, principalmente, o prognóstico de vida de pacientes com insuficiência cardíaca. Esses autores verificaram que, após catorze meses de programa de treinamento físico, os pacientes com insuficiência cardíaca tiveram menor índice de internação hospitalar e menor mortalidade que os pacientes com insuficiência cardíaca que não se submeteram ao treinamento físico.

Em conjunto, esses recentes resultados evidenciam a importância do treinamento físico como conduta a ser adotada no tratamento do paciente com insuficiência cardíaca.

PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO PARA O PACIENTE PORTADOR DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Embora diferentes modelos de treinamento físico tenham sido utilizados para o paciente com insuficiência cardíaca, a melhor intensidade de exercício para esse paciente ainda precisa ser demonstrada. A seguir, será apresentado um modelo de programa de reabilitação cardíaca para o paciente portador de insuficiência cardíaca que tem sido utilizado na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, do Instituto do Coração do HC-FMUSP, cujos resultados preliminares são bastante promissores.

Em nossa Unidade, inicialmente, é realizada uma avaliação clínica, na qual o cardiologista verifica, por meio de exames físicos e laboratoriais, se o paciente

tem condições clínicas para participar do programa de exercícios. Em geral, têm indicação para a realização de exercícios físicos supervisionados aqueles pacientes em classes funcionais II e III da New York Heart Association (NYHA), com fração de ejeção do ventrículo esquerdo acima de 20%. Após a avaliação clínica, o paciente realiza uma avaliação funcional cardiorrespiratória (teste ergoespirométrico) para avaliar não só sua capacidade funcional, mas, principalmente, para determinar os limiares ventilatórios durante o exercício, ou seja, o limiar anaeróbio (ou limiar ventilatório 1) e o ponto de descompensação respiratória (ou limiar ventilatório 2). Posteriormente, esses limiares serão utilizados para a determinação precisa da intensidade de exercício que o paciente deverá executar.

A utilização da ergometria convencional (teste de esforço máximo), apesar de bastante utilizada, pode apresentar limitações importantes quando se busca maior precisão na prescrição de exercícios. Por exemplo, estudo realizado em nosso laboratório⁽⁴⁰⁾, em indivíduos saudáveis, em que se comparou a prescrição de exercício a partir do percentual de frequência cardíaca máxima atingida ou do percentual de consumo de oxigênio estimado, calculado a partir de teste ergométrico convencional (prescrição indireta), com a frequência cardíaca e o consumo de oxigênio medidos no momento em que ocorriam o limiar anaeróbio e o ponto de descompensação respiratória, avaliados num teste ergoespirométrico (prescrição direta), demonstrou que a faixa ideal de intensidade de exercício físico era superestimada quando se utilizava a prescrição baseada no teste ergométrico convencional. Além disso, essa distorção era maior em indivíduos com menor capacidade funcional. Esse fato tem implicações clínicas. Normandin e colaboradores⁽⁴¹⁾ demonstraram que a superestimativa provocada pela prescrição de exercícios baseada no teste de esforço convencional, isto é, com a intensidade de exercício muito além do limiar anaeróbio, pode provocar piora na função ventricular esquerda durante o exercício, em pacientes com disfunção ventricular esquerda.

Portanto, a prescrição inadequada, além de não provocar os benefícios esperados, pode aumentar os riscos de um programa de reabilitação cardiovascular para pacientes portadores de insuficiência cardíaca.

A prescrição de exercícios para pacientes com insuficiência cardíaca deve levar em consideração o tipo de exercício que deve ser realizado, a duração da sessão do exercício, a frequência com que o paciente deve praticar o exercício e a intensidade do exercício.

Tipo de exercício

São indicados exercícios aeróbios, com movimentos cíclicos, e que envolvam grandes grupos musculares. Por exemplo, pode-se citar a caminhada, o ciclismo e a corrida lenta. Mais recentemente, alguns grupos^(42, 43) têm sugerido também os exercícios do tipo resistido localizado, para pacientes com insuficiência cardíaca, desde que eles se encontrem em um quadro estável da doença. Esse tipo de exercício, associado ao exercício aeróbio cíclico, prolongado, pode ampliar os benefícios para o paciente com insuficiência cardíaca, uma vez que melhora o tônus muscular, geralmente comprometido nesses pacientes.

Duração

A duração da sessão de exercícios deve ser gradualmente aumentada, mas sempre levando-se em consideração as condições clínicas do paciente. Assim, a fase de exercício aeróbio deve ter duração inicial de cerca de 15 minutos e ser progressivamente aumentada até se atingir 30 a 40 minutos. Quanto ao treinamento com exercícios resistidos localizados, têm sido sugeridas três a quatro séries de 15 repetições ou 60 segundos^(42, 43).

Frequência

As sessões de exercício devem ser realizadas três vezes por semana, de preferência em dias intercalados, para permitir a adequada recuperação do paciente.

Intensidade

Embora alguns autores utilizem-se de intensidades de exercício que variam entre 50% e 80% do consumo de oxigênio de pico^(8, 10, 11, 13, 24) ou entre 70% e 80% da frequência cardíaca de pico^(12, 15), a intensidade de treinamento físico baseada no limiar anaeróbio e no ponto de descompensação respiratória é um indicador mais preciso e adequado para a prescrição de intensidade de exercício para o portador de insuficiência cardíaca. Na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, temos utilizado uma prescrição de intensidade que se inicia no limiar anaeróbio e progride, gradualmente, até uma intensidade 10% abaixo do ponto de descompensação respiratória.

Quanto à intensidade de exercícios resistidos, em

geral, tem sido sugerida uma faixa entre 60% e 80% da força máxima atingida^(42, 43). Entretanto, em nossa opinião, essas intensidades ainda precisam ser mais bem estabelecidas.

Quanto aos critérios para a progressão de sobrecarga do treinamento físico, deve-se considerar, além das respostas de frequência cardíaca e pressão arterial, a escala de percepção do esforço (cansaço subjetivo do paciente) entre 12 e 14, numa escala que varia de 6 a 20⁽⁴⁴⁾.

SUGESTÃO DE PROGRAMAÇÃO DE UMA SESSÃO DE EXERCÍCIOS PARA O PACIENTE PORTADOR DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Aquecimento

Exercícios de alongamento muscular com duração de 5 a 10 minutos. Essa fase tem por objetivo preparar o paciente para a atividade aeróbia que vem a seguir.

Fase aeróbia

Para a maioria dos pacientes, é possível iniciar esta fase com um período de 20 a 25 minutos de caminhada ou de exercício em cicloergômetro, com intensidade correspondente ao limiar anaeróbio. Essa intensidade pode ser controlada pela resposta de frequência cardíaca obtida no limiar anaeróbio durante o teste ergoespiométrico, que antecede o programa de reabilitação cardiovascular. Essa fase deve ser encerrada com 2 a 5 minutos de recuperação. Em fases mais avançadas do treinamento físico (em torno de 8 semanas), a duração do exercício aeróbio pode atingir 35 a 40 minutos, com intensidade que não ultrapasse o nível de 10% abaixo do ponto de descompensação respiratória.

Exercícios localizados

Após a fase de exercício aeróbio, deve-se realizar uma sessão de 10 a 15 minutos de exercícios de resistência muscular localizada, envolvendo os membros superiores e inferiores e o tronco.

Relaxamento

Ao final da sessão, deve-se realizar um período de 5 minutos de relaxamento ou mesmo alongamentos musculares.

PHYSICAL EXERCISE AND HEART FAILURE

MARIA URBANA PINTO BRANDÃO RONDON, MARIA JANIEIRE NAZARÉ NUNES ALVES, ANA MARIA FONSECA WANDERLEY BRAGA, CARLOS EDUARDO NEGRÃO

Because of its new and relevant benefits to heart failure patients, physical exercise has been recommended as a complementary measure to the treatment of this cardiovascular dysfunction. In the first part of this review, we will present some important benefits achieved by physical activity in heart failure patients, and possible mechanisms underlying these benefits as well. In the second part of this chapter, we will present exercise prescription to heart failure patients, including mode, duration, frequency and intensity, adequate to improve life quality in these patients.

Key words: heart failure, exercise training.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2000;1:153-60)

RSCESP (72594)-958

REFERÊNCIAS

1. Consenso para o Tratamento da Insuficiência Cardíaca Crônica. Am J Cardiol 1999;83(2A):6-49.
2. Afzal A, Brawner CA, Keteyian SJ. Exercise training in heart failure. Prog Cardiovasc Dis 1998;41:175-90.
3. Coats AJS. Optimizing exercise training for subgroups of patients with chronic heart failure. Eur Heart J 1998;19(suppl O):O29-O34.
4. Negrão CE, Barretto ACP. Efeito do treinamento físico na insuficiência cardíaca: implicações autonômicas, hemodinâmicas e metabólicas. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1998;2:273-84.
5. Cohen-Solal A, Chabernaude JM, Gourgon R. Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with chronic heart failure and in normal subjects. J Am Coll Cardiol 1990;16:80-5.
6. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. Circulation 1989;79:324-9.
7. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. Circulation 1992;85:2119-31.
8. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. Circulation 1999;99:1173-82.
9. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, et al. Effect of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunction myocardial in patients with ischemic cardiomyopathy. Circulation 1998;97:553-61.
10. Dubach P, Myers J, Dziekan G, et al. Effect of high intensity exercise training on central hemodynamic responses to exercise in men with reduced left ventricular function. J Am Coll Cardiol 1997;29:1591-8.
11. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. J Am Coll Cardiol 1995;25:1239-49.
12. Jetté M, Heller R, Landry F, et al. Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function. Circulation 1991;84:1561-7.
13. Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, et al. Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996;124:1051-7.
14. Killavuori K, Sovijarvi A, Naveri H, et al. Effect of physical training on exercise capacity and gas exchange in patients with chronic heart failure. Chest 1996;110:985-91.
15. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, et al. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in post infarction patients with left

- ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation* 1997;96:1790-7.
16. Dubach P, Myers J, Dziekan G, et al. Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction: application of magnetic resonance imaging. *Circulation* 1997;95:2060-7.
 17. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction: hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988;78:506-15.
 18. Maskin CS, Forman R, Sonnenblick EH, et al. Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite haemodynamic improvement in severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1983;51:177-82.
 19. Wilson JR, Martin JL, Ferraro N. Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure: role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. *Am J Cardiol* 1984;53:1308-15.
 20. Middlekauff HR. Mechanisms and implications of autonomic nervous system dysfunction in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:265-75.
 21. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, et al. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of training physical. *Circulation* 1996;93:940-52.
 22. Harris P. Congestive heart failure: central role of the arterial blood pressure. *Br Heart J* 1987;58:190-203.
 23. Hirsch AT, Dzau VS, Creager MA. Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance. *Circulation* 1987;75(suppl 4):36-48.
 24. Killavuori K, Toivonen L, Naveri H, et al. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995;16:490-6.
 25. Toepfer M, Meyer K, Maier P, et al. Influence of exercise training and restriction of activity on autonomic balance in patients with severe congestive heart failure. *Clin Sci* 1996;91(suppl): 116.
 26. Harrington D, Coats AJS. Skeletal muscle abnormalities and evidence for their role in symptom generation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:1865-72.
 27. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-44.
 28. Sullivan MJ, Knight D, Higginbotham MB, et al. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989;80:769-81.
 29. Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, et al. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 1984;69:1079-87.
 30. Drexler H, Hayoz D, Munzel T, et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:1596-601.
 31. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, et al. Endothelial-dependent vasodilatation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991;84:1589-96.
 32. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, et al. The neurohormonal axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984;101:370-7.
 33. Luscher TF, Noll G. Endothelium-dependent vasomotion in aging, hypertension, and heart failure. *Circulation* 1993;87(suppl 7):97-103.
 34. Drexler H, Riede U, Munzel T, et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1751-59.
 35. Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, et al. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1067-73.
 36. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996;93:210-4.
 37. Katz SD, Yuen J, Bijou R. Training improves endothelium-dependent vasodilation in resistance vessels of patients with heart failure. *J Appl Physiol* 1997;82:1488-92.
 38. Coats AJS, Clark AL, Piepoli M, et al. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994;72(suppl):S36-S39.
 39. Piepoli M, Ponikowski P, Clark AL, et al. A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;137:1050-6.
 40. Rondon MUPB, Forjaz CLM, Nunes N, et al. Comparação entre a prescrição de intensidade de treinamento físico baseada na avaliação ergométrica convencional e na ergoespirométrica. *Arq Bras Cardiol* 1998;70:159-66.

41. Normandin EA, Camaione DN, Clark III BA, et al. A comparison of conventional vs anaerobic threshold exercise prescription methods in subjects with left ventricular dysfunction. *J Cardiopulm Rehabil* 1993;13:110-6.
42. Delagardelle C, Feiereisen P, Krecké R, et al. Objective effects of a 6 months endurance and strength training program in outpatients with congestive heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:1102-7.
43. Meyer K, Hajric R, Westbrook S, et al. Hemodynamic responses during leg press exercise in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1537-43.
44. Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-87.