

EXERCÍCIO INTENSO E SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA



ARTIGO ORIGINAL

HIGH-INTENSE EXERCISE AND TESTOSTERONE SUPPLEMENTATION IN INDIVIDUALS WITH HEART FAILURE

EJERCICIO INTENSO Y SUPLEMENTACIÓN DE TESTOSTERONA EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Lourenço Sampaio de Mara¹
(Médico)

Jamil Mattar Valente Filho¹
(Médico)

Eduardo Porto Ribeiro²
(Médico)

Anderson Zampier Ulbrich¹
(Educador Físico)

Alexandra Amin Lineburger¹
(Fisioterapeuta)

Vitor Angarten¹ (Fisioterapeuta)

Sabrina Weiss Sties¹
(Fisioterapeuta)

Juliano Anderson Pacheco²
(Fisioterapeuta)

Tales de Carvalho¹ (Médico)

1. Universidade do Estado de Santa Catarina. Florianópolis, SC, Brasil.

2. Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis, SC, Brasil.

Correspondência:

Universidade do Estado de Santa Catarina CEFID-UDESC, Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício. Rua Paschoal Simone 358, Coqueiros, Florianópolis, SC, Brasil. 88053.350.
lousmara@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome com alterações neuroendócrinas, limitações funcionais associadas à baixa qualidade de vida. Há pouco conhecimento dos efeitos do exercício físico de alta intensidade e terapia de suplementação de testosterona (TST) em portadores de IC e hipotestosteronemia. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do exercício de alta intensidade associado a TST na qualidade de vida e potência aeróbia destes pacientes. **Métodos:** Dezenove pacientes portadores de IC (idade média, 58 ± 10 anos; fração de ejeção, $34 \pm 8\%$) foram randomizados para o grupo exercício de alta intensidade (controle; $n=9$) e exercício de alta intensidade com suplementação hormonal (intervenção; $n=10$). Os Pacientes exercitaram-se (40 minutos, 90% do consumo máximo de oxigênio) três vezes semanalmente durante 12 semanas. O grupo intervenção recebeu testosterona na primeira e sexta semanas. Antes e após o período de estudo foram obtidas medidas da capacidade funcional e escores do *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*. **Resultados:** No intragrupo controle e intervenção, respectivamente, houve aumento do pico de consumo de oxigênio (12% vs. 15%; $p<0,05$ e $p<0,01$), do tempo de caminhada no teste de caminhada dos seis minutos (15% vs. 29%; $p<0,05$ e $p<0,01$), diminuição do escore global do MLWHFQ (54,1% vs. 54,4%; $p<0,01$ e $p<0,05$); do domínio físico (52% vs. 54%; $p<0,01$ e $p<0,05$); do domínio emocional (60%; intragrupo intervenção; $p<0,05$), do domínio das questões remanescentes (59%; intragrupo controle; $p<0,01$). Não houve diferenças entre grupos. Não houve correlação significativa entre as mudanças dos escores MLWHFQ e pico de consumo de oxigênio ($r=0,01$; $p=0,981$; intragrupo controle e $r=0,46$; $p=0,178$; intragrupo intervenção). **Conclusão:** Exercício de alta intensidade melhora a capacidade funcional e escores da QV após 12 semanas de tratamento.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, qualidade de vida, testosterona.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure is a syndrome related to neuroendocrine alterations and limitations on daily activities associated with poor quality of life. Little is known about the effects of high-intensity exercise and testosterone supplementation therapy (TST) on heart failure patients with hypotestosteronemia. **Objective:** To evaluate the effects of high-intensity exercise and testosterone supplementation on quality of life and aerobic power in these patients. **Methods:** Nineteen heart failure patients (age= 58 ± 10 years; ejection fraction= $34 \pm 8\%$) were randomized to either a high-intensity exercise group (control; $n=9$) or high-intensity exercise group with hormonal supplementation (intervention; $n=10$). Patients exercised (40 minutes, 90% peak oxygen consumption) for 12 weeks, three times weekly and intervention group received testosterone in the first and sixth weeks. Functional capacity measurements and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) scores were obtained before and after the study period. **Results:** Within control and intervention group respectively there was an increase in peak oxygen uptake (12% vs. 15%; $p<0.05$ and $p<0.01$), in six-minute walk test distance (15% vs. 29%; $p<0.05$ and $p<0.01$), decrease in global MLWHF score (54.1% vs. 54.4%; $p<0.01$ and $p<0.05$); in physical component (52% vs. 54%; $p<0.01$ and $p<0.05$); in emotional component (60%; within intervention group; $p<0.05$), and in remaining components (59%; within control group; $p<0.01$). No differences between groups were observed after treatment. There was no significant correlation between MLWHFQ score and peak uptake oxygen changes ($r=0.01$; $p=0.981$; within control group and $r=0.46$; $p=0.178$; within intervention group). **Conclusion:** High-intensity exercise improves functional capacity and quality of life scores after 12 weeks of treatment.

Keywords: heart failure, quality of life, testosterone.

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome con alteraciones neuroendocrinas, limitaciones funcionales asociadas a la baja calidad de vida. Hay poco conocimiento de los efectos del ejercicio físico de alta intensidad y terapia de suplementación de testosterona (TST) en portadores de IC e hipotestosteronemia.

Objetivo: Avaliar los efectos del ejercicio de alta intensidad asociado a TST en la calidad de vida y potencia aeróbica de estos pacientes. Métodos: Diecinueve pacientes portadores de IC (promedio de edad= 58 ± 10 años; fracción de eyección= 34 ± 8%) fueron randomizados para el grupo ejercicio de alta intensidad (control; n=9) y ejercicio de alta intensidad con suplementación hormonal (intervención; n=10). Los pacientes se ejercitaron (40 minutos, 90% del consumo máximo de oxígeno) tres veces semanalmente por 12 semanas, el grupo intervención recibió testosterona en la primera y sexta semanas. Antes y después del período de estudio fueron obtenidas medidas de la capacidad funcional y scores del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Resultados: Intragrupo control e intervención respectivamente hubo aumento del pico de consumo de oxígeno (12% vs. 15%; $p < 0,05$ e $p < 0,01$), del tiempo de caminata en el test de caminata de seis minutos (15% vs. 29%; $p < 0,05$ y $p < 0,01$), disminución de la puntuación global del MLWHFQ (54,1% vs. 54,4%; $p < 0,01$ y $p < 0,05$); del dominio físico (52% vs. 54%; $p < 0,01$ y $p < 0,05$); del dominio emocional (60%; intragrupo intervención; $p < 0,05$), del dominio de las cuestiones remanecientes (59%; intragrupo control; $p < 0,01$). No hubo diferencias entre grupos. No hubo correlación significativa entre los cambios de los scores MLWHFQ y pico de consumo de oxígeno ($r = 0,01$; $p = 0,981$; intragrupo control y $r = 0,46$; $p = 0,178$; intragrupo intervención). Conclusiones: El ejercicio de alta intensidad mejora la capacidad funcional y scores de la CV después de 12 semanas de tratamiento.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, calidad de vida, testosterona.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1517-86922014200201600>

Artigo recebido em 11/02/2013, aprovado em 19/12/2013.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) impõe uma condição clínica que se reflete em importantes limitações das atividades diárias aos pacientes, associada à baixa qualidade e mudanças no estilo de vida¹.

Pacientes com IC apresentam anormalidades periféricas, principalmente da musculatura esquelética. No musculoesquelético há ergorreceptores que são pequenas fibras de nervos aferentes sensitivas a mudanças no metabolismo²⁻⁴. A superprodução e acúmulo de metabólitos nos musculoesqueléticos, durante a atividade física, promovem a ativação do ergorreflexo, que leva a estímulos que aumentam de forma exagerada a ação dos sistemas ventilatório, hemodinâmico e sistema nervoso simpático⁴, colaborando para aparecimento da dispneia e intolerância aos esforços. O tratamento exige otimização da terapia farmacológica e não farmacológica, o que inclui programa estruturado de exercício físico⁵ que, dentre outros benefícios, proporciona melhora da hiperatividade do ergorreflexo⁶, potência funcional e qualidade de vida⁷, sendo relatado que o exercício de alta intensidade promove benefícios superiores ao exercício moderado contínuo^{8,9}.

Há evidências¹⁰ que a hipotestosteronemia possa ser um fenômeno generalizado no curso da doença e fator contribuinte para piora da qualidade de vida (QV), capacidade funcional e prognóstico do paciente. Um estudo mostrou que a testosterona, de maneira semelhante aos efeitos do exercício físico, promove melhora da estrutura músculo esquelética, aumento do número e tamanho das fibras musculares oxidativas tipo I⁶, da vasodilatação periférica e aumento do débito cardíaco¹¹, com consequente redução do ergorreflexo e melhora da capacidade funcional e QV de pacientes portadores de IC. Contudo, há uma carência de estudos que avaliem o efeito sinérgico da suplementação de testosterona e exercício físico no contexto da reabilitação cardíaca em portadores de IC¹².

Temos por hipótese que o exercício físico de alta intensidade e suplementação hormonal têm efeito sinérgico em melhorar a capacidade funcional e QV em pacientes com IC e baixos níveis de testosterona participantes de programa de reabilitação cardiovascular, sendo o objetivo do estudo avaliar os efeitos do exercício de alta intensidade associado a testosterona (TST) neste contexto.

MÉTODOS

Do total de 360 pacientes elegíveis para recrutamento procedentes dos serviços de cardiologia do setor público e privado do município

de Florianópolis, SC, Brasil, 337 foram excluídos por não preencherem critérios de inclusão e/ou não concordarem em participar; 23 foram recrutados pelo Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício (CE-FID), Universidade do Estado de Santa Catarina, Brasil. Os pacientes participaram do estudo após avaliação criteriosa e especializada de Clínica Médica Geral, Cardiológica e Urológica. Os critérios de inclusão são apresentados na tabela 1 e as características clínicas basais são apresentadas na tabela 2. Os mesmos consentiram com o estudo após esclarecimento e familiarização dos métodos e equipamentos aos quais seriam submetidos, O estudo recebeu aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, sob número 189/2010, (tabela 1 e tabela 2).

Doze pacientes masculinos (média 58,0 ± 10 anos) foram randomizados para o grupo exercício de alta intensidade com suplementação hormonal (EAIS ou intervenção). Onze pacientes (média 58 ± 6 anos) para o grupo exercício de alta intensidade (EAI ou controle). Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos nos dois grupos. A randomização cega ocorreu por uma terceira parte, baseada em um sorteio, efetuando distribuição igualitária entre os grupos.

Os pacientes ingressaram no estudo em momentos distintos ao longo de 15 meses, dos 18 meses da pesquisa, e ao longo de 12 semanas foram submetidos a programas supervisionados de exercício. Durante o seguimento do estudo dois pacientes do grupo intervenção e dois do grupo controle não completaram o número de sessões mínimas de exercícios (>80%), e foram, portanto, excluídos da pesquisa.

Exercício físico supervisionado: Atividade na esteira ergométrica foi o componente de exercício aeróbio principal no regime de treinamento. A intensidade do esforço foi controlada pela frequência cardíaca correspondente ao ponto de compensação respiratória, determinado pelo teste cardiopulmonar que correspondeu a 90% do pico de consumo de oxigênio ($VO_{2máx}$). Os pacientes foram estimulados a se manter, dentro da zona alvo de frequência cardíaca o máximo possível ao longo de 40 minutos. Quando a intensidade alvo não era mais sustentada, os pacientes foram orientados a diminuir a intensidade de esforço abaixo do limiar anaeróbio (<75% $VO_{2máx}$) por três minutos e em seguida estimulados a se manter próximo da frequência cardíaca preconizada. Os pacientes realizaram exercícios de aquecimento e desaquecimento seguido de alongamento, após a sessão de treinamento. Ao longo do período da sessão de exercício os pacientes foram monitorados quanto à pressão arterial antes e após o início e frequência cardíaca a cada cinco minutos. Os pacientes se exercitaram no Núcleo de Cardiologia

Tabela 1. Características clínicas basais, comorbidades e medicações.

	EAIS (Grupo intervenção/n=10) Média (Desvio padrão)	EAI (Grupo controle/n=9) Média (Desvio padrão)
Idade (anos)	58 (10,41)	57,88 (6,71)
Altura (cm)	168,6 (8,6)	172 (6,9)
Peso (kg)	88,3 (18,4)	86,1 (20,1)
Fração de ejeção, (%)	32,9 (6,6)	36 (9,1)
Classe funcional II/III	9/1	8/1
Causa da IC, DAC/CDI	5/5	4/5
VO _{2 máx} (ml/kg/min)	19,56 (4,3)	18,95 (3,3)
Testosterona total (ng/dl)	269,7 (85,8)	290,78 (93,6)
Testosterona livre – (pg/mol)	6,09 (1,8)	6,9 (1,8)
Comorbidades	n (%)	n (%)
DAC	5 (50)	4 (44)
HAS	9 (90)	6 (67)
Tabagismo	1 (10)	2 (22)
Obesidade	5 (50)	3 (33)
Dislipidemia	6 (60)	5 (56)
IM	1 (10)	2 (22)
DM II	3 (30)	1 (11)
Medicações	n (%)	n(%)
IECA	10 (100)	8 (89)
BRA	1 (10)	1 (11)
Beta bloqueador	9 (90)	8 (89)
Bloqueador canais de Ca+	2 (20)	2 (22)
Diurético de alça	7 (70)	8 (89)
Digital	3 (30)	3 (33)
Inibidor de aldosterona	4 (40)	6 (67)
Estatina	6 (60)	7 (78)
Anti-agregante plaquetário	6 (60)	5 (56)
Nitrato	2 (20)	1 (11)

DAC: doença arterial coronariana; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IM: infarto do miocárdio; DM II: diabetes *mellitus* tipo 2; IECA: Inibidor da enzima de conversão de angiotensina; BRA: Bloqueador receptor de angiotensina; DAC: doença arterial coronariana; CDI: cardiomiopatia dilatada idiopática.

Tabela 2. Critérios de inclusão.

Homens com idade igual ou superior a 40 anos.
Portadores de IC (II e III – NYHA) estáveis por mais de 1 mês.
Níveis de testosterona < 400ng/dl.
Função sistólica ventricular esquerda comprometida com FE < 45 % (ecocardiograma).
Ausência de limitação ortopédica.
Ausência de disfunção urológica baixa.
Sedentários.

e Medicina do Exercício na Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil, três vezes por semana ao longo de 12 semanas.

Terapia de suplementação de testosterona: Pacientes receberam terapia de suplementação de testosterona (Undecanoato de testosterona - Nebido® 1000 mg). Foram aplicados de forma intramuscular profunda em seringas idênticas, na primeira semana e na sexta semana do início do programa de exercício físico.

Medidas dos desfechos: As medidas dos desfechos foram realizadas no início do programa e após 12 semanas de intervenção. Parâmetros da função e capacidade cardiorrespiratória foram avaliados pelo teste cardiopulmonar realizada em esteira rolante (Centurion 200 fabricada pela Micromed® Brasília, DF, Brasil), juntamente com eletrocardiograma de três derivações (Elite fabricado pela Micromed® Brasília, DF - Brasil). A análise da troca de gases ocorreu por meio de sistema de espirometria, respiração a respiração, computadorizado, de circuito aberto (Metalyzer 3B, fabricado por Córtes Biophysik, Leipzig - Alemanha) acoplado ao *software* Ergo PC Elite (Micromed®, Brasília, DF, Brasil). Aplicou-se protocolo de rampa individualizado que permitiu realização do teste entre 8 a 12 minutos com monitoração da pressão arterial manualmente a cada dois minutos durante o esforço e recuperação. Os exames foram interrompidos devido à fadiga ou dispneia e não houve limitações por angina. As variáveis da troca gasosa analisadas incluíram o consumo de oxigênio (VO₂) e razão de troca respiratória (RER), sendo a capacidade funcional categorizada segundo Weber *et al*¹³.

O teste de caminhada de seis minutos (T6') foi aplicado antes e após o período de estudo em pista aberta de atletismo emborrachada, com distância demarcada a cada 30 metros. Os pacientes foram orientados a usar roupas confortáveis, tênis adequado para caminhada e não ingerir alimentos pelo menos nas duas horas prévias ao teste. Antes do início os pacientes foram instruídos como executar o teste, devendo caminhar a maior distância possível no intervalo de seis minutos.

Amostras de sangue foram coletadas para análise do perfil hormonal antes da realização do teste cardiopulmonar no período da manhã entre oito e nove horas. A análise da testosterona total foi realizada por imunoensaio competitivo que utiliza quimiluminescência direta (ADVIA Centaur, Siemens, Tarrytown, NY, USA). A globulina ligada ao hormônio sexual (SHBG) foi determinada por quimioluminescência (Immulite 2000™ system, Siemens, Los Angeles, USA) através de ensaio imunométrico em fase sólida. A testosterona livre e biodisponível foram calculadas indiretamente pela fórmula de Vermeulen¹⁴.

O instrumento *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLWHFQ) foi utilizado e aplicado no início do programa e ao final de 12 semanas de treinamento para avaliação da qualidade de vida dos pacientes. De forma individualizada, os pacientes foram submetidos à

questionamento com entrevistador familiarizado com o instrumento. O MLWHFQ foi validado no Brasil¹⁵, com adaptações, levando em consideração características culturais e linguísticas.

O questionário é composto por 21 questões que consideram as limitações impostas pela IC e seu impacto nas esferas física, psicológica e socioeconômicas na vida dos pacientes. O entrevistado responde cada questão com um valor que varia numa escala de 0 a 5, em que "0" representa nenhuma limitação e "5" limitação máxima. A avaliação do domínio físico se dá pelo somatório dos valores obtidos em questões específicas (questões: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, e 13), de forma semelhante o domínio emocional (questões: 17, 18, 19, 20 e 21) e questões remanescentes, as quais refletem aspectos socioeconômicos (1, 8, 9, 10, 11, 14, 15 e 16) completam o escore total que varia de 0 a 105. Valores menores de escores representam melhor qualidade de vida.

Análise estatística

A fim de adequar o uso de testes paramétricos, primeiramente verificou-se a normalidade por meio do teste de Kolmogorov-Smirnof. Os resultados não rejeitaram a hipótese de normalidade dos dados. Utilizou-se do teste *t* para avaliar as diferenças entre os valores médios pré e pós intragrupos. As comparações entre grupos utilizaram-se do teste *t* para amostras independentes. A verificação da existência de relacionamentos lineares entre os dados, utilizou-se da correlação de Pearson. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. As análises estatísticas foram desenvolvidas com a utilização do programa *Statistica* versão 7.0 (Statsoft, 2004).

RESULTADOS

Ambos os grupos atingiram razão de troca respiratória (RER) próximo 1,15 em média sugerindo que o máximo esforço foi atingido (tabela 3). Nenhum paciente apresentou limitação por angina ou evidência isquêmica ao eletrocardiograma durante teste cardiopulmonar nos dois momentos. No pico do esforço não foram observadas diferenças significativas entre grupos na frequência cardíaca, VO_2 e variação do tempo de esforço. Concomitante aumento foi observado no VO_2 intragrupo inter-

Tabela 3. Respostas do teste de esforço cardiopulmonar e teste seis minutos.

	Grupo intervenção		Grupo controle		Valor p ^a
	Pré	Pós	Pré	Pós	
Esforço máximo (EM)					
Consumo de oxigênio (VO_2); ml/kg/min	19,5 (4,2)	22,5 (4,3) ^c	18,9 (3,3)	21,2 (5,5) ^b	0,56
Razão de troca respiratória (RER)	1,13 (0,11)	1,10 (0,06)	1,14 (0,11)	1,12 (0,15)	0,69
Frequência cardíaca (FC); bpm	139,5(7,1)	129,3(28,2)	130,4(24,9)	140,9(10,1)	0,24
Ponto de compensação respiratória (PCR)					
Consumo de oxigênio (VO_2); ml/kg/min	17,8(4,2)	20,6(4,1) ^c	17,9(2,9)	19,28(5,0)	0,537
Razão de troca respiratória (RER)	0,98(0,05)	0,98(0,05)	1,03(0,08)	1,01(0,09)	0,373
Teste caminhada dos seis minutos (T6')					
T6'; (metros)	450,2(66,5)	582,7(62,2) ^c	461,8(45,1)	531,9(96) ^b	0,184

^a valor de p entre grupos pós intervenção; ^b p < 0,05 intra grupo; ^c p < 0,01 intra grupo.

venção e controle ($p=0,0053$ e $p=0,0361$; respectivamente). No teste de caminhada de seis minutos não houve diferença estatística significativa entre grupos, contudo verificou-se diferença significativa intragrupo intervenção e controle ($p=0,0001$ e $p=0,0137$ respectivamente). A tabela 4 apresenta a distribuição dos pacientes segundo as categorias de Weber¹³ da capacidade funcional antes e após intervenção. No grupo intervenção, dois sujeitos estavam inicialmente na categoria C (VO_{2PICO} entre 10 e 16 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$), sendo que ao final do estudo um migrou para categoria A ($VO_{2PICO} > 20 ml.kg^{-1}.min^{-1}$) e outro permaneceu na mesma categoria. Dos três pacientes que se encontravam inicialmente na categoria B (VO_{2PICO} entre 16 e 20 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$), dois migraram para categoria A e um permaneceu na mesma categoria. Cinco pacientes foram classificados inicialmente na categoria A e permaneceram nesta categoria. No grupo controle, dos três pacientes classificados inicialmente na categoria C um migrou para categoria B e dois permaneceram na mesma categoria. Três casos estavam na categoria B, sendo que um migrou para categoria A e dois permaneceram na B. Dos três pacientes inicialmente classificados na categoria A, todos permaneceram na mesma classificação, (tabelas 3 e 4).

As características do perfil hormonal são apresentadas na tabela 5. Os níveis séricos basal de testosterona total e livre não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, porém houve aumento significativo destes hormônios a favor do grupo intervenção após o tratamento. Não houve diferença significativa nos níveis de testosterona total e livre intragrupo controle, por outro lado identificou-se aumento destes hormônios intragrupo intervenção ($p=0,0049$ e $p=0,0033$). (tabela 5)

Os valores dos escores de QV são apresentados na tabela 6. Houve diferença intragrupo controle no domínio de escore global ($p=0,0044$); no domínio físico ($p=0,0366$) e no domínio de questões remanescentes ($p=0,0042$). Houve diferença intragrupo intervenção no domínio do escore global ($p=0,0190$); no domínio físico ($p=0,004$) e no domínio emocional ($p=0,0361$). Não houve diferença entre os grupos nos domínios estudados. Houve no grupo controle e intervenção correlação positiva e não significativa entre as variações dos escores de QV e consumo de oxigênio ($r=0,01$; $p=0,981$ e $r= 0,46$; $p=0,178$; respectivamente).

Tabela 4. Distribuição segundo categorias de Weber da capacidade funcional.

Categoria	Grupo intervenção		Grupo controle	
	Pré	Pós	Pré	Pós
A (> 20 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$)	5(50%)	8(80%)	3(33%)	4(44%)
B (>16 a <= 20 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$)	3(30%)	1(1%)	3(33%)	3(33)
C (> 10 a <=16 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$)	2(20%)	1(10%)	3(33%)	2(22%)
D (<=10 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$)	-	-	-	-

Número absoluto de pacientes (% dentro do grupo).

Tabela 5. Perfil hormonal.

	Grupo intervenção		Grupo controle		Valor p ^a
	Pré	Pós	Pré	Pós	
Testosterona total (ng/dl)	269,70(85,79)	482,0(150,91) ^{a,c}	290,0(93,57)	312,56(129,86) ^a	0,018
Testosterona livre (pg/mol)	6,09(1,83)	11,53(3,66) ^{a,c}	6,93(1,82)	7,77(3,01) ^a	0,026
SHBG	25,41(8,04)	26,58(9,84)	22,69(7,14)	21,10(7,51)	0,194

^a valor de p entre grupos pós intervenção; ^b p<0,05 intra grupo; ^c p<0,01 intra grupo.

Tabela 6. Escores do MLWHFQ durante o seguimento.

	Grupo intervenção		Grupo controle		Valor p ^a
	Pré	Pós	Pré	Pós	
Componente global	37,10(16,83)	17,80(17,07) ^b	28,33(13,20)	13,0(14,61) ^c	0,227
Componente físico	13,10(7,36)	6,0(5,73) ^c	9,11(6,17)	4,33(3,97) ^b	0,476
Componente emocional	11,70(6,67)	4,60(5,70) ^b	6,00(6,48)	2,89(6,57)	0,551
Questões remanescentes	12,30(7,06)	7,90(6,81)	13,22(6,59)	5,44(5,59) ^c	0,405

^avalor de p entre grupos pós intervenção; ^bp<0,05 intra grupo; ^cp<0,01 intra grupo.

DISCUSSÃO

O estudo se propôs a avaliar os efeitos da testosterona associado ao exercício de alta intensidade em pacientes com IC e baixos níveis de testosterona inseridos em programa de reabilitação, tema que representa uma lacuna na literatura¹². Este evidenciou efeito benéfico do exercício de alta intensidade na capacidade funcional e QV independente da suplementação de testosterona.

Os pacientes recrutados neste estudo apresentavam em média níveis de testosterona total e livre de 279,85 ng/dl e 6,51 ng/dl respectivamente. Estes valores são similares aos relatados por Vermeulen¹⁶ (319 ng/dl e 6,5 ng/dl) em menos de 1% entre homens saudáveis, não obesos de 20 a 40 anos e cerca de 30% de homens com mais de 75 anos, sendo estes limiares amplamente reconhecidos como referência para deficiência androgênica¹⁶. Baseado neste ponto de corte, 68,4% dos homens do nosso estudo apresentavam perfil laboratorial, baseado nos níveis de testosterona sérica, compatível com deficiência androgênica. A taxa de recrutamento foi muito baixa (5,8)%, porém similar a estudos prévios^{17,18}, sendo que os pacientes excluídos possuíam características basais semelhantes, NYHA, MLWHFQ, VO₂, idade e não completaram as sessões de exercícios por dificuldades de locomoção ao centro de treinamento.

No presente estudo, os grupos avaliados não apresentaram diferenças basais entre eles e os resultados demonstraram que após 12 semanas, o exercício alta intensidade de forma isolada ou associada à suplementação de testosterona promoveu respectivamente 54,1% e 54,0% de melhora no escore global do MLWHFQ intragrupos respectivamente. Em estudo controlado randomizado Belardinelli *et al.*¹⁹ verificou após 8 semanas de intervenção, melhora de cerca de 25% no escore global do MLWHFQ em portadores de IC, contudo os pacientes foram submetidos a regime de treinamento com exercício físico de moderada intensidade a 60% do pico do VO₂. Estudos prévios^{20,21} têm demonstrado que exercício aeróbico melhora os escores do MLWHFQ em pacientes com IC, porém mudanças superiores têm sido relatadas em decorrência do exercício de alta intensidade intervalado^{18,22}, o que pode explicar os achados superiores em nosso estudo. Ademais, os últimos estudos citados não avaliaram o efeito sinérgico da suplementação de testosterona associada ao exercício. O recente estudo randomizado placebo controlado de Stout *et al.*¹⁸ avaliou os efeitos na qualidade de vida da suplementação de testosterona no contexto da reabili-

tação cardíaca em portadores de IC e baixos níveis de testosterona, e verificaram melhora, porém não significativa, intra e entre grupo do escore global do MLWHFQ, achado não concordante com nosso estudo. A controvérsia pode ser explicada pela diferença do regime de exercício adotado, corroborando o efeito superior do exercício de alta intensidade neste desfecho.

Belardinelli *et al.*¹⁹ utilizando o MLWHFQ, e Gianuzzi *et al.*²³, o instrumento *Likert* modificado, demonstraram uma melhora da QV em portadores de IC associada à capacidade de exercitar-se. Em nosso estudo verificamos aumento significativo intra grupo controle e intervenção respectivamente de 12% e 15% no VO_{2 máx}; 15% e 29% no teste de caminhada dos seis minutos, e melhora da distribuição dos pacientes nas classes da capacidade funcional, segundo Weber¹³ (tabela 4). Não houve diferença entre os grupos, denotando que a melhora da tolerância ao esforço e capacidade funcional ocorreu independente da TST. Em discordância com achados de Belardinelli *et al.* e Gianuzzi *et al.*, não verificamos correlação significativa da variação do escore global da QV e variação de consumo máximo de oxigênio independente da TST (r=0,01; p=0,981 e r= 0,46; p=0,178, controle e intervenção respectivamente). Por outro lado, estudos demonstraram melhora da QV, sem necessariamente haver aumento na tolerância ao exercício^{24,25}, ou mesmo uma fraca associação entre estas duas variáveis^{26,27}. Estes achados concordantes com nosso estudo, sugerem que outros fatores, não fisiológicos, estão envolvidos na melhora da QV destes pacientes.

Uma meta análise avaliou os efeitos do exercício isolado na QV em pacientes com IC⁷, sendo incluídos nove estudos que utilizaram MLWHFQ totalizando 463 pacientes. O treinamento com exercício resultou uma melhora significativa no escore do questionário, de 9.7 pontos (28%), considerada uma diferença clínica significativa⁵. Interessantemente, apenas um estudo avaliado demonstrou uma correlação positiva entre a mudança na QV e capacidade de exercitar-se. Os achados corroboram que o condicionamento físico não é o único determinante na melhora da QV e percepção de saúde destes pacientes.

Adicionalmente, verificamos uma melhora na evolução dos escores da QV intragrupos em cada componente do questionário, denominados: domínios físico, emocional e questões remanescentes. O grupo intervenção apresentou melhora significativa nos domínios físico e emocional ao passo que o grupo controle evidenciou melhora significativa no domínio físico e de questões remanescentes. A melhora não significativa encontrada no domínio de questões remanescentes e emocional nos respectivos grupos pode ser decorrente de um baixo poder estatístico em evidenciar tal diferença. Além disso, as mudanças nos escores em cada domínio podem ocorrer em momentos diferentes de forma precoce ou tardiamente²⁸, sendo, portanto, o tempo de estudo e o número de pacientes estudados possíveis fatores limitantes. Nosso estudo não evidenciou diferenças significativas nos diferentes domínios entre os grupos, sugerindo que a melhora ocorre independentemente da TST.

Há uma lacuna de estudos avaliando os efeitos da TST e exercício na QV de portadores de IC. O recente estudo de Stout *et al.*¹⁸ relatou melhoras nos escores de QV em diferentes domínios em pacientes portadores de IC inseridos em programa de exercício e que receberam suplementação de testosterona, contudo utilizou-se o instrumento *Medical Outcome Study Short Form* (SF-36), o qual avalia de forma genérica em doenças crônicas a QV relacionada a saúde²⁹, ao passo que não foi estudado os efeitos da TST nos diferentes domínios utilizando-se o MLWHFQ.

Em suma, o estudo evidenciou que o exercício de alta intensidade prescinde a TST, sendo uma abordagem terapêutica promissora ao grupo de pacientes estudados, contudo estudos adicionais prospectivos, bem delineados, de mais longo prazo e maior poder estatístico devem ser estimulados a fim de reforçar as evidências obtidas neste estudo com ênfase quanto aspectos não fisiológicos envolvidos na melhora do perfil da QV.

O baixo poder estatístico foi a maior limitação do estudo em decorrência do pequeno tamanho da amostra estudada.

CONCLUSÕES

Nosso estudo evidenciou que pacientes portadores de IC e baixos níveis de testosterona submetidos a programa de exercício de alta intensidade por 12 semanas evoluem com melhora da capacidade funcional e da QV, independente da TST, o que não corroborou a hipótese do estudo.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Morgan K, McGee H, Shelley E. Quality of life assessment in heart failure interventions: a 10-year (1996-2005) review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14(5):589-607.
2. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(14):1451-9.
3. Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, Capucci A, Coats AJ, Piepoli MF. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation.* 2001;104(19):2324-30.
4. Scott AC, Wensel R, Davos CH, Kemp M, Kaczmarek A, Hooper J, et al. Chemical mediators of the muscle ergoreflex in chronic heart failure: a putative role for prostaglandins in reflex ventilatory control. *Circulation.* 2002;106(2):214-20.
5. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation.* 2003;107(8):1210-25.
6. Czesla M, Mehlhorn G, Fritzsche D, Asmussen G. Cardiomyoplasty - improvement of muscle fibre type transformation by an anabolic steroid (metenolone). *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29(11):2989-96.
7. van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2006 8(8):841-50.
8. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation.* 2007;115(24):3086-94.
9. Kloczek M, Kubinyi A, Baciór B, Kawecka-Jaszcz K. Effect of physical training on quality of life and oxygen consumption in patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2005;103(3):323-9.
10. Kontoleon PE, Anastasiou-Nana MI, Papapetrou PD, Alexopoulos G, Ktenas V, Rapti AC, et al. Hormonal profile in patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2003;87(2-3):179-83.
11. Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24(10):909-15.
12. Carvalho Tales de; Mara Lourenço Sampaio de; Ulbrich A. Reposição hormonal e exercício físico no tratamento da insuficiência cardíaca: revisão sistemática. *Rev Bras Med Esporte* 2011;17(6):431-4
13. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982;65(6):1213-23.
14. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3666-72.
15. Carvalho VO, Guimaraes 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):39-44.
16. Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male—a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2380-90.
17. Forster SE, Jones L, Saxton JM, Flower DJ, Foulds G, Powers HJ, et al. Recruiting older people to a randomized controlled dietary intervention trial—how hard can it be? *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:17.
18. Stout MT, G A. Doll, H. Zwierska, I. Woodrooffe, N. Channer, K. S. Saxton, J. M., Testosterone therapy during exercise rehabilitation in male patients with chronic heart failure who have low testosterone status: A double-blind randomized controlled feasibility study. *American Heart Journal* 2012;164(6):894-901.
19. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 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(9):1173-82.
20. Smart N, Haluska B, Jeffriess L, Marwick TH. Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J.* 2007;153(4):530-6.
21. Jankowska EA, Węgrzynowska K, Superlak M, Nowakowska K, Lazorczyk M, Biel B, et al. The 12-week progressive quadriceps resistance training improves muscle strength, exercise capacity and quality of life in patients with stable chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2008;130(1):36-43.
22. Nilsson BB, Westheim A, Risberg MA. Effects of group-based high-intensity aerobic interval training in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;102(10):1361-5.
23. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Tavazzi L. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation.* 2003;108(5):554-9.
24. Oka RK, De Marco T, Haskell WL, Botvinick E, Dae MW, Bolen K, et al. Impact of a home-based walking and resistance training program on quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2000;85(3):365-9.
25. Wielenga RP, Erdman RA, Huisveld IA, Bol E, Dunselman PH, Baselier MR, et al. Effect of exercise training on quality of life in patients with chronic heart failure. *J Psychosom Res.* 1998;45(5):459-64.
26. Koukouvou G, Kouidi E, Iacovides A, Konstantinidou E, Kaprinis G, Deligiannis A. Quality of life, psychological and physiological changes following exercise training in patients with chronic heart failure. *J Rehabil Med.* 2004;36(1):36-41.
27. Quittan M, Sturm B, Wiesinger GF, Pacher R, Fialka-Moser V. Quality of life in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial of changes induced by a regular exercise program. *Scand J Rehabil Med.* 1999;31(4):223-8.
28. Cruz F, Issa VS, Ayub-Ferreira SM, Chizzola PR, Souza GE, Moreira LF, et al. Effect of a sequential education and monitoring programme on quality-of-life components in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(9):1009-15.
29. Ware JE, Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.