

Tese de Doutorado

TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE É EFICAZ E SUPERIOR AO
TREINAMENTO CONTÍNUO MODERADO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO

Anderson Donelli da Silveira

CIP - Catalogação na Publicação

Donelli da Silveira, Anderson

TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE É EFICAZ E SUPERIOR AO TREINAMENTO CONTÍNUO MODERADO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO / Anderson Donelli da Silveira. -- 2017.

57 f.

Orientador: Ricardo Stein.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Cardiologia. 2. Insuficiência Cardíaca. 3. Treinamento de Exercício. I. Stein, Ricardo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE É EFICAZ E SUPERIOR
AO TREINAMENTO CONTÍNUO MODERADO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA E FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

Autor: Anderson Donelli da Silveira

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Stein

*Tese submetida como requisito para obtenção do grau de
Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul.*

Porto Alegre

2017

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Ricardo Stein, pelo privilégio da sua orientação, parceria e amizade desde o início da minha trajetória acadêmica, por ser muito mais do que um mestre, um amigo para todas as horas.

À Juliana Beust de Lima pela parceria na concepção e execução do trabalho, sempre muito eficiente e organizada. Ao colega e amigo Diogo Piardi pela execução dos ecocardiogramas e pela disponibilidade em sempre ajudar.

Aos amigos do grupo CardioEX: Rosane Nery, Maurice Zanini, Raquel Buhler pelo apoio e presteza no dia-a-dia. Aos bolsistas e voluntários Franciele Santos, Debora Santos, Thaline Horn, Matheus Duarte, Igor Garcia e Pietro Donelli pelo auxílio nos treinamentos e carinho com os pacientes.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela oportunidade, apoio logístico e material.

À minha família, meu pai Edson Braz da Silveira, minha mãe Norma Donelli, minha avó Maria Donelli e minha madrinha Naibi Donelli Costa. Vocês, mais do que ninguém, fazem parte dessa conquista, por terem me ensinado bons valores e que através do estudo e do conhecimento podemos construir o nosso futuro.

À minha esposa Bárbara Machado Martins, companheira de todas as horas e nessa longa jornada. Fostes sempre compreensiva nos momentos de maior dificuldade e nas noites sem dormir, tolerando muitas vezes minhas mudanças de humor e intempestividades, te amo.

Aos pacientes que participaram dessa pesquisa, vocês são a razão de todo o nosso esforço.

Ao Universo e ao Tempo por me permitirem estar aqui nesse momento.

“O ser humano vivencia a si mesmo, seus pensamentos, como algo separado do resto do universo, numa espécie de ilusão de ótica de sua consciência. E essa ilusão é uma espécie de prisão que nos restringe a nossos desejos pessoais, conceitos e ao afeto por pessoas mais próximas. Nossa principal tarefa é a de nos livrarmos dessa prisão, ampliando o nosso círculo de compaixão, para que ele abranja todos os seres vivos e toda a natureza em sua beleza. Ninguém conseguirá alcançar completamente esse objetivo, mas lutar por sua realização já é por si só parte de nossa libertação e o alicerce de nossa segurança interior.”

Albert Einstein

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS.....	2
RESUMO.....	3
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: DIAGNÓSTICO, MECANISMOS DA INTOLERÂNCIA AO ESFORÇO E TRATAMENTO	7
2.2 TREINAMENTO FÍSICO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA.....	12
2.3 TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE VS TREINAMENTO CONTÍNUO MODERADO.....	14
3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	18
4. ARTIGO.....	26
6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
APÊNDICES.....	55

LISTA DE SIGLAS

AHA - *American Heart Association*

ACC - *American College of Cardiology*

BNP – Peptídeo natriurético cerebral

BRA - Bloqueadores do receptor de angiotensina

DAC – Doença arterial coronariana

Dif a-v O₂ – Diferença arteriovenosa de oxigênio

E/e' - Razão entre a velocidade diastólica precoce do fluxo mitral e a velocidade diastólica precoce do anel mitral

ESC - Sociedade Europeia de Cardiologia

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

FA – Fibrilação atrial

FC – Frequência cardíaca

FE- Fração de ejeção

HAS- Hipertensão arterial sistêmica

IC – Insuficiência cardíaca

IECA - Inibidores da enzima conversora de angiotensina

ICFEP – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

ICFER – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IRC – Insuficiência renal crônica

MET – Equivalente metabólico

NT-próBNP - Fragmento N-Terminal do peptídeo natriurético tipo B

PA – Pressão arterial

TCM – Treinamento contínuo moderado

TCPE – Teste cardiopulmonar de exercício

TIAI – Treinamento intervalado de alta intensidade

VE – Ventrículo esquerdo

VE/VCO₂slope - inclinação da relação entre volume expirado e produção de CO₂

VO₂pico – Consumo de oxigênio de pico

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome cada vez mais prevalente. A intolerância ao exercício é uma das suas características e contribui para piora da qualidade de vida (QV) e morbimortalidade. O treinamento de intervalo de alta intensidade (TIAI) é uma opção de treinamento emergente, mas sua eficácia na ICFEP e comparação com treinamento contínuo moderado (TCM) ainda é desconhecida. **Objetivos e Métodos:** Realizamos um ensaio clínico randomizado (ECR) com o objetivo de comparar estas diferentes modalidades de treinamento, durante três meses com três sessões semanais. Dezenove pacientes foram randomizados para TIAI (n = 10) ou TCM (n = 9). **Resultados:** A média de idade foi de 60 ± 9 anos (63% mulheres). Ambos os grupos melhoraram o consumo de oxigênio (VO_{2pico}), mas os indivíduos submetidos ao TIAI evidenciaram um aumento de 22% em comparação aos 11% do grupo TCM (3,5 [3,1 - 4,0] vs 1,9 [1,2 - 2,5] mL.kg⁻¹. min⁻¹, P<0,001). A eficiência ventilatória e outras medidas do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), bem como os escores de QV, melhoraram em ambos os grupos de forma igual. A função diastólica também melhorou com o treinamento, refletida por uma redução significativa na relação E/e' (-2,6 [-4,3 a -1,0] vs -2,2 [-3,6 a -0,9], para HIIT e MCT, P <0,01). Não houve eventos adversos relacionados ao exercício. **Conclusões:** O TIAI é seguro e uma modalidade de exercício atraente para os pacientes com ICFEP. Após três meses, o VO_{2pico} aumentou significativamente mais com TIAI quando comparado ao TCM, demonstrando que esta estratégia de treinamento é mais efetiva no aumento da capacidade funcional dos pacientes com ICFEP. No entanto, ambas as opções foram igualmente eficazes na melhoria de outras medidas do TCPE, QV e função diastólica.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEP) é uma síndrome clínica complexa caracterizada por marcada limitação ao esforço, na qual o mecanismo fisiopatológico fundamental ainda não está completamente estabelecido (1). Estudos populacionais mostram que a sua prevalência dentre os casos de insuficiência cardíaca (IC) varia em torno de 40 a 55% (2–4), com essa proporção tendo aumentado nas últimas décadas (4). Entretanto, a despeito do aumento da sua incidência, não houve redução significativa da sua mortalidade nesse período (4).

A coexistência de comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares quase sempre está associada à ICFEP. Doenças como hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana (DAC), fibrilação atrial (FA), diabetes, dislipidemia e insuficiência renal crônica (IRC) frequentemente estão associadas ao seu diagnóstico (4,5). Idade avançada, sexo feminino, hipertensão e obesidade são mais prevalentes na ICFEP quando comparados com a IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) (4,5), ao passo que diabetes e DAC são mais presentes no último grupo (4–6). A contribuição da presença de outras doenças para a limitação funcional parecer ser maior na ICFEP segundo alguns estudos (5), porém não foi confirmada em outros (7,8), permanecendo a dúvida sobre o real impacto de outras condições na intolerância ao esforço característica da síndrome. A mortalidade da ICFEP mostrou-se semelhante à ICFER em um estudo observacional (9), mas uma metanálise recente e dados retrospectivos de ensaios clínicos randomizados (ECR) demonstraram uma taxa de eventos maior nos pacientes com fração de ejeção (FE) reduzida. (8,10). Todavia, a morte por causas não cardiovasculares é mais comum nos indivíduos com FE preservada (1,11).

O tradicional modelo fisiopatológico proposto para a ICFEP, com o remodelamento ventricular causado pela sobrecarga de pressão, levando à hipertrofia concêntrica e disfunção diastólica como mecanismo central, vem sendo revisitado (1). Novas evidências sugerem que a inflamação endotelial microvascular, causada por condições pró-inflamatórias coexistentes, também pode contribuir para o aumento de fibrose miocárdica, seja por inflamação do miocárdio, aumento do estresse oxidativo ou pela disfunção e rarefação microvascular do músculo cardíaco e esquelético (12,13). Tais alterações possivelmente levam a um remodelamento cardíaco global, com disfunção

diastólica e sistólica, reserva de fluxo coronariano diminuída e comprometimento do consumo, transporte e utilização de oxigênio na musculatura periférica (14).

A ICFEP caracteriza-se por uma intolerância marcada ao exercício, comparável àquela que apresentam os pacientes com ICFER, especialmente quando levadas em consideração as variáveis mensuradas no teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) (15). Guazzi e colaboradores (16) mostraram valores semelhantes no consumo de oxigênio de pico (VO_{2pico}), na inclinação da relação entre o volume expirado e a produção de dióxido de carbono (VE/VCO_{2slope}) e na presença de ventilação periódica em pacientes com IC e FE normal ou reduzida. Os mecanismos que limitam a tolerância ao exercício na ICFEP são diversos, e serão discutidos posteriormente.

A despeito da evolução no conhecimento da síndrome e sua fisiopatologia, nenhuma terapia consistentemente demonstrou benefício na melhora de desfechos primordiais em pacientes com ICFEP. Estudos com uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) falharam em demonstrar melhora na mortalidade e no número de hospitalizações (17). Por sua vez, dados sobre o uso de beta-bloqueadores ainda são conflitantes, sem estudos com delineamento adequado para melhor avaliação (18). Uma análise *post-hoc* regional do estudo TOPCAT, somente incluindo indivíduos nas Américas, mostrou efeito benéfico da espironolactona no desfecho composto primário por morte e hospitalização. No entanto, tais dados devem ser interpretados com cautela (19). Nesse contexto, a terapia farmacológica padrão disponível ainda consiste em diuréticos para evitar sobrecarga de volume e tratamento específicos das comorbidades.

Dentre outras potenciais terapias, objetivando-se o controle de sintomas e a melhora na capacidade funcional, o exercício vem demonstrando benefício consistente em ensaios clínicos randomizados (20,21). Metanálises publicadas apontam para um benefício do treinamento físico tanto na melhora do VO_{2pico} quanto na qualidade de vida em pacientes com ICFEP, embora tais achados sejam modestos e o incremento na capacidade funcional seja inferior a um equivalente metabólico (MET) (22,23). A maioria desses estudos consistiu em intervenções de treinamento aeróbico, sendo o treinamento contínuo moderado (TCM) a forma de intervenção mais comumente empregada (22).

Por sua vez, o treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) é uma modalidade de exercício onde intervalos de um a quatro minutos de maior intensidade são realizados em uma carga submáxima elevada, alternadamente com intervalos de baixa a moderada intensidade, buscando-se através dessas variações cíclicas efeitos superiores ao TCM. Seu benefício parece ser superior ao do TCM na melhora do VO_2 pico em pacientes com DAC e ICFER, como evidenciado por metanálises com 230 e 160 pacientes respectivamente (24,25). No que tange ao impacto do TIAI na ICFEP, há uma carência de ECRs avaliando o benefício dessa modalidade de treinamento na melhora da limitação ao exercício.

O TIAI apresenta uma potencial aplicabilidade na reabilitação de pacientes com diagnóstico de ICFEP. É possível que essa modalidade de treinamento possa aumentar a capacidade funcional destes indivíduos, sendo tão ou mais eficaz do que estratégias de treinamento convencionais (TCM, por exemplo). Neste cenário e objetivando aumentar o corpo de conhecimento em uma área ainda pouco explorada, desejamos avaliar o impacto dessa modalidade de treinamento em pacientes com ICFEP, comparando a mesma com o TCM, através de um ECR bem delineado com duração de 3 meses.

REVISÃO DA LITERATURA

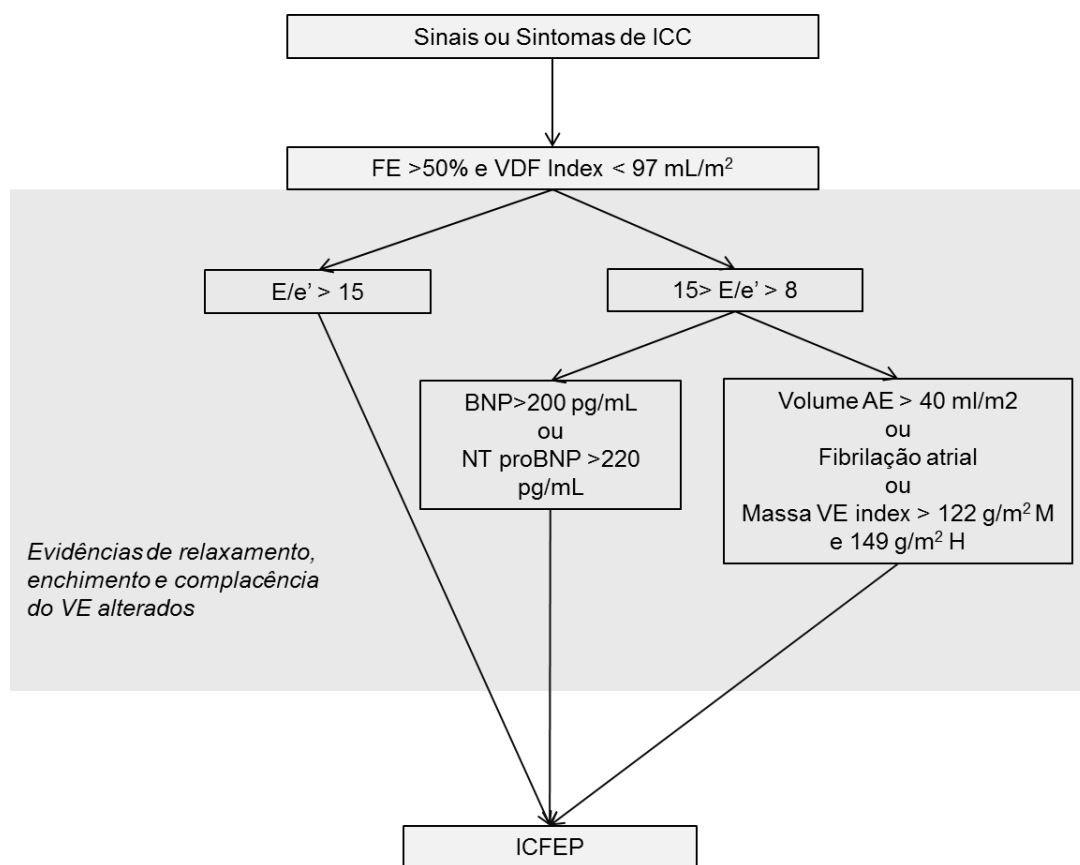
Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Diagnóstico

A FE a ser considerada como ponto de corte para ICFEP oscila entre >40% e >55% em diferentes estudos, conforme menciona a diretriz americana (26). Há dez anos, por meio de um consenso de especialistas, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) publicou um fluxograma para o diagnóstico de ICFEP (Figura 1) (27). Neste documento, os autores recomendam a utilização do cálculo da relação entre a velocidade diastólica precoce do fluxo mitral e a velocidade diastólica precoce do anel mitral (E/e'), avaliada por ecocardiografia com Doppler tissular. Essa relação reflete diretamente as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (VE) e correlaciona-se disfunção diastólica nos pacientes com ICFEP. Nos indivíduos com relação E/e' intermediária, outros parâmetros como fibrilação atrial (FA), aumento do volume atrial, índice de massa do ventrículo esquerdo ou nos níveis dos peptídeos natriuréticos do tipo B (BNP ou NT-próBNP) foram considerados diagnósticos.

Na atualidade (2017), as recomendações da *American Heart Association* (AHA) e do *American College of Cardiology* (ACC) consideram diagnóstico de ICFEP quando houver presença de sintomas de insuficiência cardíaca (IC) e a FE for maior que 50%. (28). Por sua vez, a ESC, em sua última diretriz (29), classificou os indivíduos com ICFEP quando FE >50%, sinais e sintomas de IC, com peptídeos natriuréticos elevados e evidência de disfunção diastólica ou alteração estrutural relevante, um pouco mais estrito que os critérios propostos pelos americanos (29). Por sinal, muito

cuidado deve ser prestado ao usar os peptídeos natriuréticos para o diagnóstico de ICFEP, pois esses podem estar normais em até 30% dos casos ambulatoriais, principalmente em indivíduos mais jovens e naqueles obesos (30). Da mesma forma, em pacientes com sintomas predominantemente aos esforços, a ausência de disfunção diastólica em repouso não deve excluir o diagnóstico de ICFEP (14). Nesse cenário, é de grande importância a realização de uma avaliação combinada durante o esforço, através do ecocardiograma associado à análise dos gases expirados (TCPE). Finalmente, a avaliação invasiva das pressões de enchimento pode servir como método propedêutico para o diagnóstico de ICFEP, mas tal procedimento deve ser utilizado como último recurso ou em cenários acadêmicos.



Adaptado de Paulus WJ et al. Eur Heart J. 2007;28(20):2539–50.

Figura 1. Algoritmo para diagnóstico da ICFEP

VDF index, volume diastólico final indexado; AE, átrio esquerdo; Massa VE index, massa do VE indexada; M, mulheres; H, homens.

Como previamente mencionado, a disfunção diastólica pode estar ausente em alguns casos de ICFEP. Por outro lado, nem sempre a sua presença reflete esse diagnóstico, pois a perda da complacência ventricular pode ser encontrada em outras condições patológicas e em indivíduos idosos. Contudo, por ser prevalente na enorme maioria dos casos de ICFEP, o déficit de relaxamento do VE é o mecanismo mais estudado sob o ponto de vista fisiopatológico nesta síndrome (14).

Mecanismos de Intolerância ao esforço

Na década de 90, Kitzman e colaboradores (31), em um estudo com cintilografia e cateterismo direito, avaliaram a fisiologia do VE durante esforço máximo em pacientes com ICFEP. Um VO_2 pico marcadamente reduzido foi encontrado, associado a uma inabilidade em aumentar o volume sistólico e o volume diastólico final, levando a um aumento da pressão no VE, refletido pela pressão de oclusão da artéria pulmonar elevada (31). Tais achados foram contrapostos pelos resultados encontrados em estudos subsequentes, nos quais ocorreu aumento do volume diastólico em pacientes com ICFEP mais grave, demonstrando que apesar da relação entre pressões de enchimento elevadas e volumes do VE estar aumentada, pode ocorrer uma dilatação compensatória da cavidade (32,33). Em 2011, Borlaug e Paulus descrevem que inúmeros estudos com avaliação hemodinâmica invasiva demonstraram aumento importante das pressões de enchimento do VE durante o exercício, sendo o enrijecimento do VE, com o aumento da sua elastância, um dos mecanismos básicos para explicar a intolerância ao exercício em pacientes com ICFEP (34). Apesar da fase de enchimento rápido da diástole ser a mais estudada e relacionada à disfunção diastólica na avaliação ecocardiográfica, todas as etapas dessa fase do ciclo cardíaco estão acometidas. A fase de relaxamento ativo do VE, através da recaptção ativa do cálcio pela ATPase de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático (Ser Ca^{++}), parece estar prejudicada nos pacientes com ICFEP (6). De tal forma, levando em conta uma diminuição do tempo de relaxamento isovolumétrico e alterações na função atrial (35), as quais também podem estar presentes, podemos dizer que a ICFEP prejudica as quatro principais fases da diástole cardíaca (35).

É sabido que outros mecanismos também podem contribuir para a gênese da intolerância aos esforços. Disfunção sistólica causada pela complacência diminuída do VE e o enrijecimento arterial, bem como prejuízo na sua contratilidade são alterações comumente encontradas, impactando negativamente e promovendo uma redução da reserva contrátil sistólica (36). Além disso, disfunção endotelial e vasodilatação inapropriada também não são alterações infrequentes (14,32). Um prejuízo no acoplamento ventrículo arterial pode causar diminuição do volume sistólico e contribuir para a intolerância ao esforço (6). Outras alterações como remodelamento do átrio esquerdo, aumento da pressão na artéria pulmonar e disfunção do ventrículo direito também podem ser encontradas. Da mesma forma, a disfunção autonômica, presença de FA e a incompetência cronotrópica também contribuem para a presença de sintomas aos esforços na ICFEP. FA pode ocorrer em até 2/3 dos indivíduos em algum momento, estando associada a um prognóstico desfavorável (37). A incompetência cronotrópica é comum e está associada a um pior desempenho ao exercício (32,36). Alterações no baroreflexo, na responsividade dos receptores beta-adrenérgicos e simpato-excitação exacerbada também podem ser detectadas (14). Por último, estudos mais recentes sugerem que a diferença artério-venosa de O_2 ($Dif\ a-v\ O_2$) é um importante preditor no que diz respeito à limitação ao exercício na ICFEP (38). Em particular, a limitação imposta pela extração diminuída de O_2 pode refletir fraqueza da musculatura esquelética e rarefação microvascular, como concluíram os autores (38). Em outro estudo, tanto reduções no volume sistólico ao esforço, quanto um aumento na $Dif\ a-v\ O_2$ contribuíram para uma redução do débito cardíaco de pacientes com ICFEP (39).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pode estar hiperativado em boa parte dos pacientes com ICFEP. No entanto, pela falta de correlação entre a severidade da hipertrofia e o prognóstico, bem como pelo fato de os bloqueadores desse eixo ter um papel pouco expressivo em evitar a progressão da doença, acredita-se que o SRAA não seja um fator preponderante na síndrome (6). Uma reserva coronariana de fluxo reduzida pode ser encontrada na ICFEP com alguma frequência, seja por coexistência de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva, por pressões elevadas de enchimento do VE comprometendo o fluxo diastólico coronariano, por disfunção endotelial ou por rarefação da microcirculação. Por isso, indivíduos com ICFEP podem apresentar angina de peito e isquemia miocárdica (40).

A inflamação sistêmica pode afetar o remodelamento miocárdico e a disfunção na ICFEP, através de uma cascata de sinalização, que começa com a disfunção endotelial coronariana microvascular (41). Posteriormente, envolve infiltração miocárdica por macrófagos ativados que induzem fibrose intersticial reativa e alterações parácrinas entre células endoteliais e cardiomiócitos circunjacentes (42). Há uma depleção de óxido nítrico e de guanosina monofosfato cíclico, o que torna os cardiomiócitos hipertróficos e rígidos. A alta redução da complacência dos miócitos é causada pela diminuição da distensibilidade da proteína do citoesqueleto chamada titina. Suas propriedades elásticas são dinamicamente moduladas por mudanças de isoformas, fosforilação e oxidação (13). Na ICFEP, a inflamação sistêmica crônica afeta não somente o miocárdio, mas também outros órgãos como pulmões, músculos esqueléticos e rins. No sistema renal, um prejuízo na excreção do sódio contribui para o aumento progressivo do volume observado durante a transição da ICFEP crônica para agudamente descompensada (13).

Resumindo, a fisiopatologia da limitação ao esforço na ICFEP é marcadamente multifatorial, com inúmeros estudos recentes modificando a forma pela qual concebemos a síndrome. Ela envolve alterações centrais e periféricas, não sendo apenas uma doença causada por disfunção diastólica, mas sim por múltiplos componentes que interagem limitando a resposta ao exercício. Desta forma, é fundamental ao médico que lida com estes pacientes entender este intrincado cenário.

Tratamento

O tratamento farmacológico padrão da ICFEP ainda consiste no uso de diuréticos para a sobrecarga de volume e no controle da hipertensão arterial e das comorbidades, como DAC, diabetes e dislipidemia (1). Medicamentos embasados nas melhores evidências e com indicação precisa na ICFEP, os IECAs, BRAs e os beta-bloqueadores não demonstraram reduzir desfechos primordiais, com dúvidas vigentes em relação a um possível benefício da espironolactona nesses pacientes (17–19). Novas medicações, como os inibidores da neprilisina-angiotensina e os ativadores da guanilatociclase solúvel já foram testadas em estudos fase 2 e podem ser opções futuras (43,44). Nitratos inorgânicos, por não possuírem o marcado efeito de redução na pré-carga e hipotensão dos seus correlatos orgânicos, podem promover algum efeito hemodinâmico benéfico e impactar positivamente na intolerância ao esforço (45). Até mesmo uma intervenção heterodoxa como a ingestão de suco de beterraba por uma semana, por possuir grande quantidade de nitritos,

pareceu melhorar a tolerância ao exercício nesses pacientes (46). Mais recentemente, a pericardiectomia, realizada de forma não invasiva, foi testada em modelo animal visando uma melhora das pressões diastólicas (47). Resultados positivos foram encontrados, tornando essa técnica uma intervenção terapêutica a ser considerada em futuros estudos com humanos.

No último ano, um grupo de *experts* na área propôs um esquema de tratamento dirigido a aspectos fenotípicos específicos da síndrome, dividindo-os em condições predisponentes e apresentações clínicas (13). Dentre as condições estão a presença de sobrepeso /obesidade / diabetes /síndrome metabólica; hipertensão arterial; disfunção renal e DAC. Já os fenótipos de apresentação clínica são a congestão pulmonar por sobrecarga de volume, a incompetência cronotrópica, hipertensão pulmonar, fraqueza da musculatura esquelética e FA. Uma matriz entre as condições predisponentes e as apresentações clínicas pode ajudar no reconhecimento de intervenções benéficas, assumindo que a ICFEP é uma síndrome multifatorial com disfunções multiorgânicas. Nesse contexto, o exercício é proposto para a melhora da fraqueza muscular esquelética.

Anormalidades na composição das fibras musculares (redução de fibras do tipo I), redução da massa, da densidade capilar e do metabolismo oxidativo do músculo esquelético compõem as alterações musculares que contribuem para a fraqueza muscular esquelética (13). Tais fatores estão associados à redução da extração periférica de O_2 que é um dos mecanismos importantes na limitação ao esforço (14,38). O coração é em grande parte um órgão com capacidade relativamente limitada de remodelamento. Em contrapartida, o músculo esquelético possui capacidade para adaptações relativamente rápidas e de grande magnitude, aumentando a $Dif\ a-v\ O_2$ e reduzindo a intolerância ao esforço, sendo o exercício um estímulo para este processo. Além deste efeito específico na disfunção muscular periférica, sabemos que o treinamento possui efeito em múltiplos sistemas que estão envolvidos na ICFEP, tornando-o uma intervenção atraente para redução da morbidade destes pacientes.

Treinamento físico na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada.

O comprometimento da capacidade aeróbica é um fator preponderante na ICFEP, podendo ser mensurado objetivamente através do VO_{2pico} , o qual está associado à gravidade da doença e ao

declínio da qualidade de vida dos pacientes (48). O papel do TCPE na ICFEP ainda é pouco estudado na avaliação prognóstica, porém, evidências apontam para um perfil de gravidade semelhante à ICFER (16,49). A presença de ventilação periódica, o pulso de oxigênio reduzido e o VE/VCO_2slope aumentado são outras importantes variáveis alteradas no TCPE (50). Pela possibilidade de se medir de forma direta o VO_2 , além das variáveis prognósticas associadas a outros mecanismos de limitação da doença, o TCPE é de grande importância na avaliação de desfechos em estudos onde o exercício é a intervenção.

O treinamento físico é uma intervenção já consolidada no tratamento de cardiopatias, principalmente naquelas que cursam com limitação ao exercício. A prática do exercício em bases crônicas e regulares, em especial o aeróbico, tem promovido melhora no VO_2 , assim como na qualidade de vida em pacientes com ICFER. Em sua análise principal, o estudo HF-ACTION não evidenciou redução significativa na morbimortalidade, porém, este que foi o maior ensaio clínico de exercício na ICFER, foi alvo de duras críticas. Nele, mais da metade dos sujeitos randomizados para o grupo controle se exercitaram ao longo dos anos de estudo, algo como se em um ECR de uma medicação, mais da metade dos indivíduos randomizados para o placebo utilizassem o remédio além do placebo. De qualquer forma, mesmo com este potencial viés mencionado, após ajuste multivariado, ocorreu um pequeno benefício em desfechos combinados, além da melhora inequívoca da qualidade de vida dos pacientes (49). Já em cenários de menor magnitude, mas onde as intervenções foram mais bem controladas, o treinamento físico foi capaz de demonstrar resultados mais consistentes no que diz respeito a diferentes mecanismos que limitam o esforço. No entanto, até o presente momento, essa intervenção falha ou não possuiu poder para mostrar redução de desfechos primordiais como mortalidade ou hospitalizações por IC.

No âmbito da ICFEP, Kitzman e colaboradores compararam 16 semanas de treinamento aeróbico contínuo com cuidados usuais em 46 indivíduos idosos (51). Os autores encontraram um aumento significativo no VO_{2pico} e na qualidade de vida, contudo não observaram alterações no remodelamento do VE ou nos níveis do peptídeo natriurético do tipo B. Em outro ECR multicêntrico, o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbico contínuo, aliado ao treinamento de força, foi comparado aos cuidados usuais em 64 pacientes (20). Neste experimento, os autores identificaram

além da melhora na capacidade funcional, uma redução no volume atrial e na relação E/e' , demonstrando adaptações positivas na estrutura do coração e na função diastólica.

Em um subgrupo dos estudos de Kitzman e colaboradores, 22 pacientes com ICDEF foram comparados a um grupo controle após realizarem ecocardiograma de exercício com análise de gases expirados (52). Além da já esperada melhora no VO_2 pico, foi encontrado somente um pequeno aumento no débito cardíaco ao esforço, caracterizando a melhora da $Dif\ a-v\ O_2$ como sendo o mecanismo preponderante para o incremento na capacidade funcional. Tais achados apontam para um papel do treinamento em otimizar a extração periférica de oxigênio, seja pela melhora da circulação, função endotelial ou do metabolismo muscular. No seu mais recente estudo, o mesmo grupo de autores estudou os efeitos de dieta comparada ao exercício através de um delineamento fatorial 2 x 2 (21). Exercício e dieta mostraram um efeito comparável na capacidade funcional, tendo ação sinérgica na redução da intolerância ao exercício.

Apesar de evidências favoráveis ao treinamento físico, ainda são poucos os estudos randomizados avaliando o impacto na capacidade funcional de pacientes com ICDEF. Evidências mecanísticas da melhora funcional são escassas e conflitantes, com dados sugerindo melhora da função diastólica em repouso e do débito cardíaco ao exercício. Por outro lado, outros experimentos demonstraram que pode ocorrer um incremento na extração periférica de oxigênio. As duas metanálises publicadas totalizam 7 estudos diferentes, em sua maioria tendo como amostra pacientes mais idosos e quase todos empregando o treinamento aeróbico contínuo em bicicleta como intervenção (22,23). Uma melhora consistente, embora de pequena magnitude, foi encontrada no VO_2 pico, qualidade de vida e na redução dos sintomas. Em recentes revisões sistemáticas, o aumento médio no VO_2 pico foi de $2,2\ ml/kg^{-1}.min^{-1}$, valor inferior a um MET, enquanto a queda no $VE/VCO_2\ slope$ foi de apenas 0,85 (23,53). Ademais, todos os estudos compararam treinamento com grupo controle (sem qualquer intervenção), faltando um comparador ativo para a estratégia de treinamento adotada. Neste cenário de evidências, estudos contemplando outras intervenções de exercício como, por exemplo, diferentes modalidades de treinamento aeróbico, são bem-vindos e desejáveis.

Treinamento Intervalado de Alta Intensidade versus Treinamento Contínuo Moderado.

Na maioria das vezes, a intensidade do treinamento está diretamente associada à magnitude das adaptações cardiovasculares. Nesse particular, o treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) é uma opção empregada há muitos anos como modalidade de exercício em indivíduos “saudáveis” sedentários ou naqueles treinados. O TIAI alterna períodos mais intensos com momentos de recuperação passiva ou ativa (intensidade variável). Esta estratégia possibilita que uma alta intensidade de exercício seja mantida por mais tempo e, conseqüentemente, possa promover um estímulo de maior magnitude para que adaptações fisiológicas, centrais e periféricas, possam ocorrer. Há mais de duas décadas, Tabata e colaboradores verificaram que o uso de intervalos de alta intensidade (20 segundos), associados a 10 segundos de recuperação, possuía efeito comparável ao treinamento contínuo na melhora do VO_2 , sendo inclusive superior no que diz respeito à capacidade anaeróbica (54).

Acredita-se que a potencial superioridade do TIAI seja decorrente, pelo menos em parte, de um aumento na contribuição tanto do metabolismo aeróbico quanto do anaeróbico. Esta modalidade de treinamento parece ser capaz de elevar as demandas energéticas durante o exercício, melhorando a disponibilidade de ATP e aumentando o desempenho muscular (55). Entretanto, em última instância, a melhora proeminente encontrada se dá sobre a capacidade aeróbica, com um evidente aumento da expressão de fibras musculares do tipo I, assim como com um ampliação no leito capilar e um aumento na atividade oxidativa, como já evidenciado em indivíduos “saudáveis” sedentários (55). Outro aspecto importante relacionado ao TIAI se dá após o exercício, onde há um aumento do VO_2 no período de recuperação conhecido como *excess post-exercise oxygen consumption* (EPOC) (56). Esse consumo decorre de um maior déficit de O_2 no treinamento intervalado, causado pela variação de carga e realização do exercício em uma faixa onde o VO_2 não atinge seu estado-estável. O aumento do EPOC é mais marcado em indivíduos menos condicionados, principalmente no treino intervalado, motivo pelo qual o TIAI pode tornar-se útil para pessoas mais limitadas e doentes (57).

A prescrição do treinamento intervalado pode compreender inúmeras combinações. Acredita-se que a recuperação ativa nos intervalos de baixa intensidade favoreça a remoção do excesso de ácidos na musculatura decorrente da metabolismo anaeróbico, aumentando a tolerância a cargas mais pesadas (58). O posicionamento conjunto proposto pela *European Association for*

Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation e Canadian Association of Cardiac Rehabilitation, apresenta o protocolo mais estudado para utilização em pacientes com diferentes cardiopatias. Tal modelo se mostrou superior ao TCM em promover o incremento do VO_2 pico (60). Ele consiste em um período de aquecimento de 8 a 10 minutos, seguido por quatro intervalos de 4 minutos com FC entre 85% e 95% do máximo, intercalados com períodos de 3 minutos a 60-70% da FC (59).

Em um estudo seminal nessa área do conhecimento, Wisloff e colaboradores compararam os efeitos do TIAI com dois outros grupos, treinamento contínuo (TCM) e controle usual (sem exercício) em 27 pacientes com IC pós-infarto agudo do miocárdio estáveis clinicamente (60). O grupo que realizou treinamento intervalado seguiu o protocolo mencionado anteriormente três vezes por semana durante 12 semanas, sendo comparado com o grupo TCM (exercício aeróbico a 60-70% da FC máxima). O TIAI foi superior não somente no aumento do VO_2 pico, como também na melhora das dimensões do VE, redução do BNP e reversão da disfunção endotelial, quando comparado ao TCM. A magnitude da melhora do VO_2 pico ($6 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) foi superior àquela encontrada na maioria dos estudos, e esta pode ser atribuída, pelo menos em parte, a exclusividade de etiologia isquêmica como causa da IC na população estudada.

Outros estudos demonstraram maior benefício no aumento da capacidade funcional comparando TIAI e TCM, seja em pacientes com DAC ou ICFER. Em uma metanálise de 6 estudos (300 pacientes com DAC), essa diferença do VO_2 pico foi de $1,53 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (24). Em outra metanálise contemplando pacientes com ICFER, a superioridade no aumento do VO_2 pico foi semelhante, porém sem mudanças significativas na FE em repouso. Recentemente, um grande estudo multicêntrico europeu foi publicado. Neste ECR, os autores compararam TIAI *versus* TCM na reabilitação de pacientes com ICFER (61). Um total de 261 sujeitos, todos com FE <35%, foram randomizado para 12 semanas de TIAI, TCM ou controle, sendo avaliados após o término do treinamento e após um ano da inclusão. Ambas as estratégias de treinamento foram eficazes no aumento do VO_2 pico e na redução dos diâmetros ventriculares, não havendo superioridade de uma em relação à outra. É digno de nota, que 51% do grupo randomizado para TIAI não conseguiu atingir a intensidade prevista pela prescrição do exercício desejada pelos investigadores. Por outro lado, 80% dos pacientes arrolados para o grupo TCM exercitaram-se acima dessa intensidade. Por este

motivo, não podemos deixar de ressaltar que assim como no HF-ACTION (49), neste estudo também houve um importante viés de intervenção, o que tornou a comparação entre as duas estratégias de treinamento pouco adequada.

Até o momento, em pacientes com ICFEP, há uma lacuna na literatura quanto aos efeitos do TIAI. Somente um estudo piloto foi publicado, contemplando 9 pacientes que realizaram TIAI e 6 TCM, em um intervalo curto de 4 semanas (62). Os autores evidenciaram incremento no VO_2 pico no grupo TIAI, sem aumento no grupo TCM (19,2 para 21,0 *versus* 16,9 para 16,8 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$, respectivamente). No entanto, a ausência de melhora no grupo exposto ao TCM, o tempo curto de treinamento e o perfil de pouca gravidade da amostra do estudo podem ter comprometido a validade externa dos resultados.

Referências

1. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2016;375:1868–77.
2. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1948–55.
3. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebelt H, Kluttig A, et al. Prevalence of Symptomatic Heart Failure with Reduced and with Normal Ejection Fraction in an Elderly General Population-The CARLA Study. *PLoS One*. 2013;8(3):1–9.
4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Riegel DM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251–9.
5. Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Düngen HD, et al. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(9):755–64.
6. Gladden J, Linke W, Redfield M. Heart failure with preserved ejection fraction. *Pflugers Arch*. 2014;466(6):1037–53.
7. Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Meverden RA, Roger VL, Bursi F, et al. Systolic and Diastolic Heart Failure. *Jama*. 2006;296(18):2209–16.
8. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC, McMurray JJ V. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2349–56.
9. Bhatia R, Tu J, Lee D, Austin P, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med*. 2006;355:260–9.
10. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1750–7.
11. Chan MMY, Lam CSP. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die?

- Eur J Heart Fail. 2013;15(6):604–13.
12. Depth I, Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–71.
 13. Sanjiv J. Shah, MD Dalane W. Kitzman, MD Barry A. Borlaug, MD Loek van Heerebeek, MD P, Michael R. Zile, MD David A. Kass, MD Walter J. Paulus, MD P. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2016;134:73–90.
 14. Borlaug BA. Mechanisms of Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ J*. 2014;78:20–32.
 15. Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, et al. of Isolated Diastolic Heart Failure in Comparison to Systolic Heart Failure. *JAMA*. 2002;288(17):2144–50.
 16. Guazzi M, Labate V, Cahalin LP, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing reflects similar pathophysiology and disease severity in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(7):847–54.
 17. Shah R V., Desai AS, Givertz MM. The Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Mortality and Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail*. 2010;16(3):260–7.
 18. Liu F, Chen Y, Feng X, Teng Z, Yuan Y, Bin J. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e90555.
 19. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34–42.
 20. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen H-D, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure)

- pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1780–91.
21. Kitzman D, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus W, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction A Randomized, Controlled Trial. *Jama*. 2015;315(1):36–46.
 22. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Circ Hear Fail*. 2015;8(1):33–40.
 23. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(1):78–85.
 24. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval Training Versus Continuous Exercise in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Hear Lung Circ*. 2015;24(2):149–57.
 25. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1466–9.
 26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 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*. 2013;128(16).
 27. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539–50.

28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, et al. 2017 ACC / AHA / HFSA Focused Update of the 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society. *Circulation*. 2017;1–75.
29. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 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. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891–975.
30. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, Akhter N, Fonarow GC, Gheorghide M, et al. Prevalence, Clinical Phenotype, and Outcomes Associated with Normal B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2012;110(6):870–6.
31. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: Failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(5):1065–72.
32. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138–47.
33. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):265–74.
34. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670–9.
35. Santos ABS, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B, et al. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*.

- 2014;16(10):1096–103.
36. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):845–54.
 37. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: A community-based study. *Circulation*. 2013;128(10):1085–93.
 38. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: The role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Hear Fail*. 2015;8(2):286–94.
 39. Abudiab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):776–85.
 40. Hoenig MR, Bianchi C, Rosenzweig A SF. The cardiac microvasculature in hypertension, cardiac hypertrophy and diastolic heart failure. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008;6:292–300.
 41. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–71.
 42. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Hear Fail*. 2011;4(1):44–52.
 43. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: A phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013;128(5):502–11.
 44. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin

- receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387–95.
45. Borlaug BA, Koepp KE, Melenovsky V. Sodium Nitrite Improves Exercise Hemodynamics and Ventricular Performance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(15):1672–82.
 46. Eggebeen J, Kim-Shapiro DB, Haykowsky M, Morgan TM, Basu S, Brubaker P, et al. One Week of Daily Dosing With Beetroot Juice Improves Submaximal Endurance and Blood Pressure in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Hear Fail*. 2016;4(6):428–37.
 47. Borlaug BA, Carter RE, Melenovsky V, De Simone C V., Gaba P, Killu A, et al. Percutaneous Pericardial Resection. A Novel Potential Treatment for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Hear Fail*. 2017;10(4):e003612.
 48. Haykowsky M, Brubaker P, Kitzman D. Role of physical training in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9(2):101–6.
 49. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1883–90.
 50. Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure preserved ejection fraction: Time to expand the paradigm in the prognostic algorithm. *Am Heart J*. 2016;174:164–6.
 51. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with Heart failure and preserved ejection fraction: A randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Hear Fail*. 2010;3(6):659–67.
 52. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of Endurance Training on the Determinants of Peak Exercise Oxygen Consumption in Elderly Patients with Stable Compensated Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;10(602):120–8.
 53. Gudrun Dieberg, Hashbullah Ismail, Francesco Giallauria and XNAS. Clinical outcomes and

- cardiovascular responses to exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Physiol*. 2015;119:726–33.
54. Tabata I, Nishimura K, Kouzaki M, Hirai Y, Ogita F, Miyachi M, et al. Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO₂max. *Med Sci Sport Exerc*. 1996;28(10):1327–30.
 55. Laursen PB, Jenkins DG. The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. *Sport Med*. 2002;32(1):53–73.
 56. Larsen I, Welde B, Martins C, Tjønnå AE. High- and moderate-intensity aerobic exercise and excess post-exercise oxygen consumption in men with metabolic syndrome. *Scand J Med Sci Sport*. 2014;24(3):1–6.
 57. Matsuo T, Ohkawara K, Seino S, Shimojo N, Yamada S, Ohshima H, et al. Cardiorespiratory fitness level correlates inversely with excess post-exercise oxygen consumption after aerobic-type interval training. *BMC Res Notes*. 2012;5(1):646.
 58. Billat LV. Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Part I: aerobic interval training. *Sport Med*. 2001;31:13–31.
 59. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2013;20(3):327–50.
 60. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, 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.
 61. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads VM, Støylen A, Dalen H, Delagardelle C, et al. High Intensity Interval Training in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2017 Jan 19;135(9):839–49.

62. Angadi SS, Mookadam F, Lee CD, Tucker WJ, Haykowsky MJ, Gaesser GA, et al. High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *J Appl Physiol.* 2015;119(6):753–8.

Original research to be submitted to *Circulation: Heart Failure*.

Title

High Intensity Interval Training is Effective and Superior to Moderate Continuous Training in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: a Randomized Clinical Trial.

Short Title

Interval Training in HF with Preserved Ejection Fraction.

Author names and affiliations

Anderson Donelli da Silveira, MD^{1,2,3}, Juliana Beust de Lima, MSc^{2,3}, Diogo da Silva Piardi, MD³, Thaline de Lima Horn, SPT², Débora dos Santos Macedo, SPT², Franciele Santos², PT, Maurice Zanini², ScD, Rosane Nery, ScD^{2,3} and Ricardo Stein, ScD^{2,3}

1 Division of Cardiology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2^o andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil

2 Exercise Cardiology Research Group (CardioEX), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Division of Rehabilitation, Porto Alegre, RS, Brazil

3 Postgraduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2600, 2^o andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding author

Anderson Donelli da Silveira

E-mail: adsilveira@hcpa.edu.br

Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2o andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil

Abstract

Background: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is an increasingly prevalent syndrome. Exercise intolerance is one of its hallmarks and contributes to worse quality-of-life (QoL) and morbimortality. High intensity interval training (HIIT) is an emerging training option, but its efficacy on HFpEF in comparison to moderate continuous training (MCT) is still unknown.

Methods and results: Single-blinded randomized clinical trial (RCT) with exercise training 3 days a week for 3 months. Nineteen HFpEF patients were randomly assigned to HIIT (n=10) or MCT (n=9). Mean age was 60±9 years (63% women). Both groups improved peak oxygen consumption (peakVO₂), but HIIT patients evidenced a significant 22% increase in comparison to an 11% augmentation in the MCT individuals (3.5 [3.1 - 4.0] vs 1.9 [1.2 - 2.5] mL.kg⁻¹.min⁻¹, P<0.001). Ventilatory efficiency and other cardiopulmonary exercise testing (CPET) measures, as well as QoL scores, increased in both groups equally. Diastolic function also improved with training, reflected by a significant reduction in E/e' ratio (-2.6 [-4.3 to -1.0] vs -2.2 [-3.6 to -0.9], for HIIT and MCT, P<0.01). There were no exercise-related adverse events.

Conclusions: HIIT is feasible and an attractive exercise modality for HFpEF patients. After 3 months, peakVO₂ increased significantly more with HIIT when compared to MCT, presuming that this training strategy is more effective in increasing the functional capacity of patients with HFpEF. However, both options were equally effective in improving other CPET measures, QoL scores and diastolic function.

Clinical Trial Registration URL: <https://clinicaltrials.gov/>, identifier NCT02916225.

Word count: 243

Keywords: Exercise training, Heart failure, Peak Oxygen Uptake.

Introduction

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a complex clinical syndrome with increasing prevalence (1). Epidemiological data shows that this entity accounts for 40 to 55% of all heart failure (HF) cases, being higher among women, obese and the elderly (1–3). Prognosis is almost comparable to heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in accordance to observational data (4) and a slightly better in retrospective analysis of randomized clinical trials (RCT)(5,6). Despite the increasing incidence, mortality remained unaffected, without any proven therapy to reduce major outcomes (1,7,8). As its pathophysiology is becoming better understood, traditional HFpEF model centered on pressure overload, ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction is being improved. New evidence suggests that microvascular endothelial inflammation caused by coexisting pro-inflammatory conditions may also contribute to myocardial damage, increased oxidative stress and rarefaction of the cardiac and skeletal muscle (9,10,11).

HFpEF patients are characterized by marked exercise intolerance and reduced quality-of-life (QoL), comparable to ones with HFrEF when taking into account variables measured by cardiopulmonary exercise testing (CPET) (12,13). Impaired chronotropic response, diminished vasodilation reserve, loss of recruitable contractility, pulmonary hypertension and right ventricle dysfunction are contributing factors to effort limitation(14–16). Skeletal muscle weakness also plays a major role, with consistent reductions on arteriovenous oxygen difference during exercise (17,18). To date, standard pharmacological therapy has failed to show a consolidated benefit in HFpEF treatment (7,8,19). Among other potential therapies, aiming to control symptoms and improve functional capacity, aerobic exercise has demonstrated a consistent benefit in RCTs(20–23). Published meta-analyses point towards a significant benefit of exercise training in improving peak oxygen uptake (peak VO_2) and QoL, although rates are modest.(24,25). Even if it was not consistent through major RCTs, improvement in diastolic function, reflected by a reduction in left ventricle (LV) filling pressures was achieved with training, being one of the mechanisms involved in exercise capacity enhancement(23,26,27). Most of these studies consisted of aerobic training interventions, with moderate continuous training (MCT) as the standard exercise modality(24).

High intensity interval training (HIIT) is a modality where intervals of one to four minutes of greater intensity, at a high submaximal load, are performed alternately with low to moderate intensity

intervals. This strategy seeks through cyclical variations attain superior effects compared to MCT. One significant advantage of HIIT is an improvement of both oxidative (aerobic) and glycolytic (anaerobic) systems, leading to a more efficient energy consumption during different intensities of exercise (28). Furthermore, data from RCTs and meta-analysis shows consistent benefits of HIIT on peak VO_2 improvement and possibly a superior effect in CAD and HFREF subjects (29–32). In a cornerstone trial including patients with prior myocardial infarction and LV systolic dysfunction, Wisloff et al. showed markedly superior effects on peak VO_2 and LV remodeling with HIIT when compared to MCT(30).

Regarding the impact of HIIT on HFpEF, there is a lack of randomized studies evaluating the benefit of this training modality on exercise limitation. Therefore, the purpose of this trial is to test the hypothesis that HIIT is effective and possibly superior to MCT on improving functional capacity in HFpEF patients.

Methods

Study Design

Single-blinded, parallel, randomized clinical trial conducted between July 2014 and January 2017 in a tertiary university hospital in southern Brazil. The study was approved by local ethics committee under 14-0362 registry number and all participants signed the informed consent prior to participation. Patients were randomly assigned to HIIT or MCT training three times a week for 3 months. At baseline and after 12 week follow-up, patients underwent physical examination, Doppler echocardiography, cardiopulmonary exercise testing (CPET), respiratory muscle strength testing under manovacuometry, blood sampling and QoL questionnaire. Primary outcome was peak VO_2 measured by CPET, and secondary endpoints were QoL scores, echocardiographic data and pulmonary tests results. Baseline and outcome measurements, as well as all training sessions, were performed at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Patient's flow diagram describing inclusion, allocation, and follow-up is in accordance to CONSORT (Consolidated Standards for Reporting of Trials) (33) and is provided in Figure 1.

Patients

Subjects were recruited from a review of hospital and outpatient clinic records of more than 400 potential patients. First, a telephone interview to check availability and interest to participate was conducted. Later, personal evaluation and echocardiogram were performed to verify fulfillment of inclusion and absence of exclusion criteria. All patients with signs and symptoms of heart failure, functional class of the New York Heart Association (NYHA) II or III, left ventricular ejection fraction >50%, evidence of diastolic dysfunction with E/e' above 15 were considered eligible. For those with E/e' between 8 and 15, type B natriuretic peptide (BNP or NT-proBNP) elevation or other diastolic criteria as proposed previously by Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology were considered (34). All subjects should have been clinical stable for at least 3 months, under optimal pharmacological therapy and capable of walking without limitations.

Exclusion criteria were the presence of unstable ventricular arrhythmias, unstable or severe angina, moderate to severe valvular heart disease, anemia, cognitive limitations to understand study's protocol, pacemaker, autonomic neuropathy, moderate to severe pulmonary disease, acute or recent cardiovascular event (less than 3 months), congenital heart disease, symptomatic peripheral arterial disease or osteoarticular diseases limiting exercise.

Exercise Training

The exercise training was performed on a treadmill (Inbramed KT 10200, Inbramed, Porto Alegre, Brazil, speed 0-16 km/h [0-10 mph], grade 0%-26%), supervised by a physical education professional, three times a week for 12 consecutive weeks. Borg rating of perceived exertion (RPE) (35) was assessed periodically and heart rate (HR) was continuously monitored by a portable monitor (Polar Fitness FS1, Kempele, Finland). Both were registered in a formulary for each training session, every 5 minutes for MCT and every interval for HIIT group. Intensity was regulated during sessions to maintain the HR under prescribed percentage, with an exception for patients with atrial fibrillation, in whom RPE was used for this purpose. Treadmill speeds and incline were adjusted every two week or prior if RPE and HR were consistently below prescribed threshold. TIAI sessions consisted in a warm-up of 10 minutes at moderate intensity, four intervals of 4 minutes at high intensity, alternated with 3 intervals, and a 3 minute cool down phase at moderate intensity, totalizing 38 minutes. Moderate intensity was considered 50-60% of peak VO_2 and 60-70% of peak HR, corresponding to 11-13 on

Borg RPE scale. High intensity intervals were performed at 80-90% of peak VO_2 and 85-95% of peak HR, aiming a RPE of 15-17. MCT group trained 47 minutes at moderate intensity to equate the total relative work of both protocols.

Cardiopulmonary Exercise Testing

CPET was performed on a treadmill (General Electric T-2100, GE Healthcare, USA) with breath-by-breath gas analysis (Metalyzer 3B, Cortex, Leipzig, Germany). HR was monitored with a 12-lead electrocardiograph (Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan). Before each evaluation a 2-point gas and volume calibration was conducted. CPET was always performed by the same cardiologist (ADS), who has qualification for this exam given by the Department of Ergometry, Exercise, and Cardiopulmonary Rehabilitation of the Brazilian Society of Cardiology (DERC-SBC). To assess reliability, another blinded investigator confirmed all main CPET measurements (RS). Symptom-limited maximal exercise testing with an individualized ramp protocol was used, as recommended by AHA/ACC, to yield fatigue-limited exercise duration of 8 to 12 minutes(36,37). Peak VO_2 was determined by the higher measure of 20 second averaging of breath-by-breath values. Other prognostic variables as first and second ventilatory thresholds (anaerobic threshold and respiratory compensation point), minute ventilation–carbon dioxide output relationship (VE/VCO_2 slope), oxygen uptake efficiency slope (OUES) and resting PetCO_2 were also measured. Maximal effort was considered when respiratory exchange ratio (RER) was equal or above 1.10.

Transthoracic echocardiogram

All echocardiographic examinations were performed using the same equipment (Envisor C HD or HD 11, Philips, USA) with a standard multifrequency sectorial transducer by a trained cardiologist blinded to interventions and treatment allocation. Images were acquired following a standardized protocol, following recommendations present in current guidelines. Cine loops and static images of 3 consecutive beats were recorded of standard 2D, M-mode, Doppler and tissue Doppler echocardiographic views. LV ejection fraction (EF) was calculated using Teichholz formula from the parasternal long-axis view. For patients with regional wall motion abnormalities, Simpson's rule was performed to calculate EF. LA volume was measured at ventricular systole, just before mitral valve opening, and calculated from apical 4- and 2-chamber views using biplane method of disks. LV diastolic function was evaluated with transmitral pulsed Doppler (peak E velocity, peak A velocity, E/A

ratio and deceleration time) and mitral annulus tissue Doppler velocity (early diastolic velocity – e', late diastolic velocity – a').

N-Terminal Fragment of Natriuretic Peptide Type B (NT-proBNP) and Brain Natriuretic Peptide (BNP)

To avoid mismeasurement, blood samples were not collected at same day of the CPET. Analyses were performed by the method of electrochemiluminescence and analyzed by Roche Kit version proBNP II (04842464190 code) in an equipment Cobas 8000 modular analyzer series (Roche Diagnostics, USA).

Quality of life and respiratory muscle strength testing

The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF), a condition-specific measure, was administered to assess the impact of the interventions on QOL and was evaluated through physical and mental scores also (38). Measurement of respiratory muscle strength was based on the American Thoracic Society protocol (39), and the circuit was composed of a MVD-300 pressure transducer (Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brazil) connected to a two-valve system (DHD Inspiratory Muscle Trainer, Chicago, IL, USA) with mouthpiece. Maximal inspiratory and expiratory pressures were determined as described elsewhere (40).

Randomization and Sample Size Calculation

The randomization code was developed with a computer random-number generator to select random permuted blocks. Codes generated were enclosed in sequentially numbered, opaque sealed envelopes. The investigator in charge of randomization was not involved in any stage of data collection. All outcome evaluators were blinded to group allocation. This study was powered primarily to demonstrate a significant improvement of peak VO_2 in the HIIT group with type I and II error levels equal to 0.05 and 0.20, respectively. Based on Wisloff et al. study (30) means and SD for TCM and HIIT groups, for a $2.0 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ difference in peak VO_2 , the sample size calculated was 18 patients (9 for each group).

Statistical Analysis

Continuous variables with normal distribution are presented as mean \pm standard deviation or mean \pm standard error of mean (SEM) as mentioned in figure and tables legends. Those without normal distribution were presented as median and interquartile range (IQR). As the NT-proBNP values were exponentially distributed, log-transformation was performed for the analysis of within-group changes and the between-group effect of intervention. Chi square and Fisher's exact test were utilized to compare categorical variables at baseline, as well as independent sample's t-test or Mann-Whitney for continuous variables. Generalized estimating equations (GEE) (41) were used to compare main outcomes measurements, using an exchangeable working correlation matrix and robust covariance matrix estimation. Group and time were considered for main and interaction effects. Adjustment for multiple comparisons with post-hoc Bonferroni's test was also performed. To assess determinants of peak VO_2 improvement, Pearson correlation and multivariate linear regression were used. Collected data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 20.0). In all analyzes a P value <0.05 was considered significant.

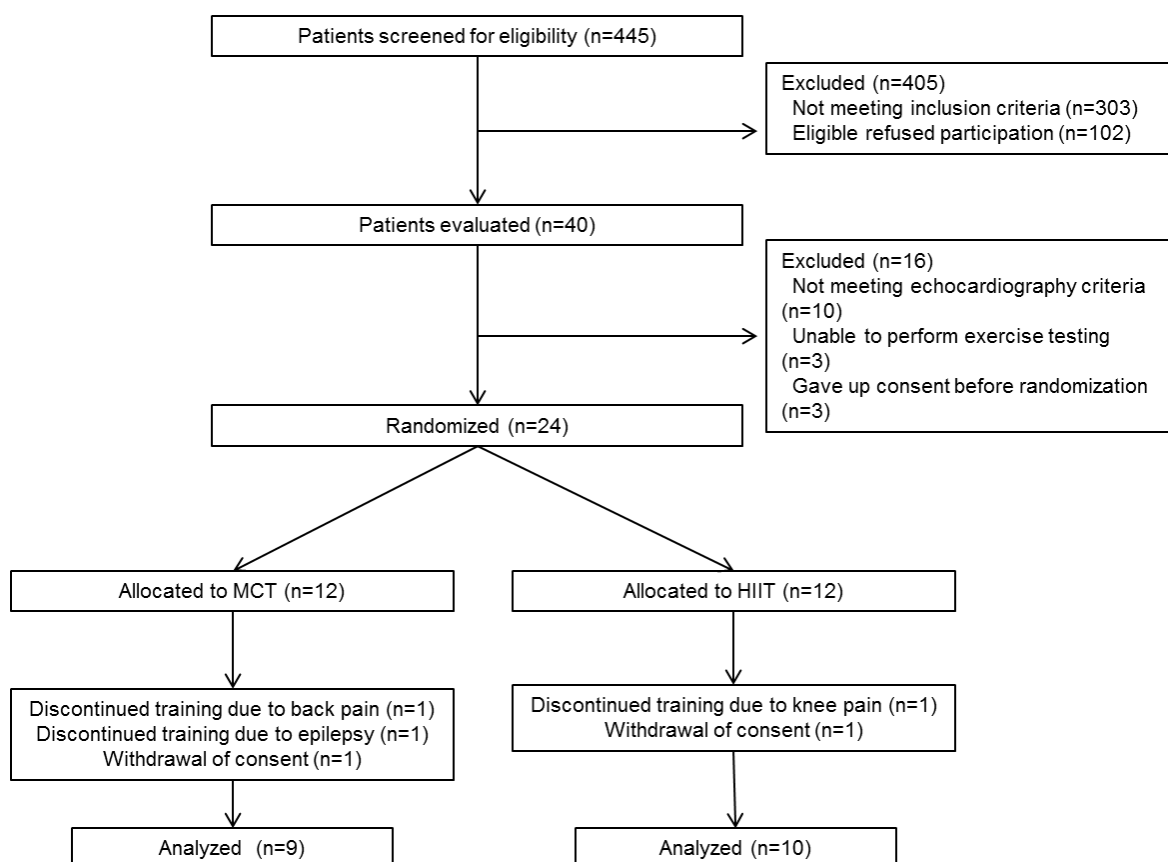


Figure 1. Flow diagram of the study.

Results

From 440 possible patients screened through medical records reviews, 140 were interviewed by telephone and 40 consented to undergo personal evaluation and echocardiogram. Twenty-four patients were enrolled, equally allocated to MCT or HIIT groups, and 19 patients were fully analyzed. Mean age was 60 ± 9 years in both groups, being 63% women and 74% obese (BMI >30). Five losses occurred before follow-up, three patients due to non-cardiovascular problems and two withdrew consent alleging personal motivation (Figure 1). Groups were well matched, without significant differences at baseline (Table 1). Medication use was similar, without any significant change during the trial. At follow-up, body mass index (BMI) showed a significant but small reduction in both groups when analyzed together, but not individually (33.9 ± 1.3 to 33.5 ± 1.3 , mean \pm SEM, $P=0.036$).

Table 1. Subjects characteristics and medication use at baseline

	MCT (N=9)	HIIT (N=10)
Female	5 (56)	7 (70)
Age (years)	60 ± 9	60 ± 10
Weight (kg)	87 ± 19	86 ± 17
Height (cm)	165 ± 8	162 ± 7
Body mass index (kg/m ²)	34 ± 6	33 ± 5
NYHA functional class		
II	8 (89)	8 (80)
III	1 (11)	2 (20)
Comorbidities		
Hypertension	9 (100)	10 (100)
Diabetes	5 (55)	6 (60)
Dyslipidemia	6 (66)	5 (50)
CKD	1 (10)	2 (20)
Atrial fibrillation	1 (11)	1 (10)
CAD	3 (33)	2 (20)

PCI	1 (11)	2 (20)
CABG	2 (22)	0 (0)
History of Smoking	3 (33)	6 (60)
Medications		
ACEI / ARA	9 (100)	10 (100)
Beta blockers	7 (78)	10 (100)
Diuretics	8 (89)	10 (100)
Thiazide	6 (67)	5 (50)
Loop	3 (33)	7 (70)
Aldosterone blockers	3 (33)	3 (30)
Ca ⁺⁺ Channel Blockers	7 (78)	6 (60)
Statins	7 (78)	8 (80)
Antiplatelets	6 (67)	7 (70)

Data are expressed by mean \pm SD or number (%) of patients

NYHA, New York Heart Association; CKD, Chronic Kidney Disease;

CAD, Coronary Artery Disease; PCI, Percutaneous Coronary

Intervention; CABG, Coronary Artery Bypass Graft Surgery; ACEI, ACE

inhibitors; ARA, Aldosterone Receptor Antagonists.

Exercise Capacity

Peak VO_2 increased significantly in both groups over time, being significantly higher in HIIT when compared to MCT (22.7% vs 11.3%, respectively, $P < 0.001$). Total difference between groups was 1.64 (0.8 - 2.5) $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (Figure 2). Considering an increase greater than 10% of baseline levels clinically meaningful, all patients from HIIT and 66% from MCT achieved this improvement ($P = 0.047$). Absolute peak VO_2 and peak oxygen pulse, an estimate of stroke volume, also showed a between-group difference favoring HIIT. Peak respiratory exchange ratio (RER) was not different between groups, showing comparable effort. Defining values greater than 1.10 as an objective index of maximality, only 2 patients at baseline (one for each group) did not fulfilled this criterion. Ventilatory efficiency has increased after exercise training, as seen by a significant decrease in VE/VCO_2 slope and improvement in OUES and maximal ventilation (VE) with both training modalities. Other CPET results are displayed in Table 2. First ventilatory threshold (anaerobic threshold) increased similarly in both groups, whereas second ventilatory threshold (respiratory compensation point) had a greater improvement with HIIT, depicting an extension of isocapnic buffering period (Figure 3).

Table 2. Cardiopulmonary exercise testing data at baseline and post training compared by group.

	MCT			HIIT		
	Baseline	Follow-up	Δ	Baseline	12 wk	Δ
Peak Exercise						
VO ₂ (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	17.6 ± 3.5	19.5 ± 3.7	1.9 (1.2 to 2.5)*	16.1 ± 3.3	19.6 ± 3.5	3.5 (3.1 to 4.0)*†
VO ₂ (l.min ⁻¹)	1.69 ± 0.6	1.83 ± 0.5	0.14 (0.1 to 0.2)*	1.37 ± 0.3	1.66 ± 0.4	0.29 (0.2 to 0.3)*†
O ₂ Pulse (ml/beat)	12.4 ± 3.1	13.2 ± 3.0	0.8 (-0.1 to 1.6)	11.6 ± 3.5	13.6 ± 3.8	2.0 (1.2 to 2.8) ‡
HR (bpm)	136 ± 24	140 ± 28	5 (-4 to 12)	122 ± 20	127 ± 23	5 (-3 to 12)
BP (mmHg)	169 ± 34	172 ± 28	4 (-2 to 10)	173 ± 30	170 ± 41	3 (-21 to 16)
VE (l.min ⁻¹)	66.3 ± 22	69.6 ± 18	3.3 (-3 to 9)§	60.1 ± 21	65.1 ± 23	5 (0.2 to 10)§
RER	1.17 ± 0.12	1.15 ± 0.07	-0.2 (-0.1 to 0.1)	1.15 ± 0.08	1.12 ± 0.07	-0.3 (-0.1 to 0.3)
Rest						
PetCO ₂ (mmHg)	34.6 ± 2.8	34.4 ± 3.6	-0.2 (-1.5 to 1.8)	31.3 ± 4.8	32.6 ± 4.1	1.3 (-0.4 to 2.9)
Recovery						
HRR _{1min} (bpm)	20 ± 9	18 ± 7	-2 (-5 to 4)	16 ± 9	15 ± 11	-1 (-7 to 3)
T ½ (sec)	123 ± 17	111 ± 27	-12 (-5 to 30)	119 ± 28	112 ± 28	-7 (-6 to 18)
Slopes						
VE/VCO ₂ Slope	36.8 ± 5.4	34.6 ± 5.1	-2.2 (-3.8 to 0.6)*	39.4 ± 6.1	35.7 ± 4.7	-3.7 (-6 to -1.4)*
OUES	1.52 ± 0.8	1.82 ± 0.7	0.3 (0.1 to 0.4)*	1.34 ± 0.4	1.48 ± 0.3	0.14 (-1 to 0.3)*

Δ, difference from follow-up and baseline ; VO₂, oxygen consumption; O₂ Pulse, oxygen pulse; HR, heart rate; BP, blood pressure; VE, expiratory volume; RER, respiratory exchange rate; PetCO₂, expiratory end-tidal pressure of CO₂; HRR, heart rate recovery; T1/2, time to VO₂ 50% reduction; VE/VCO₂ slope, carbon dioxide equivalent slope; OUES, oxygen uptake efficiency slope.

Data are Mean ± SD or mean (95% confidence interval)

* P < 0.001 for time comparisons, § P < 0.05 for time comparisons, † P < 0.001 for group - time interaction
‡ P < 0.05 for group - time interaction.

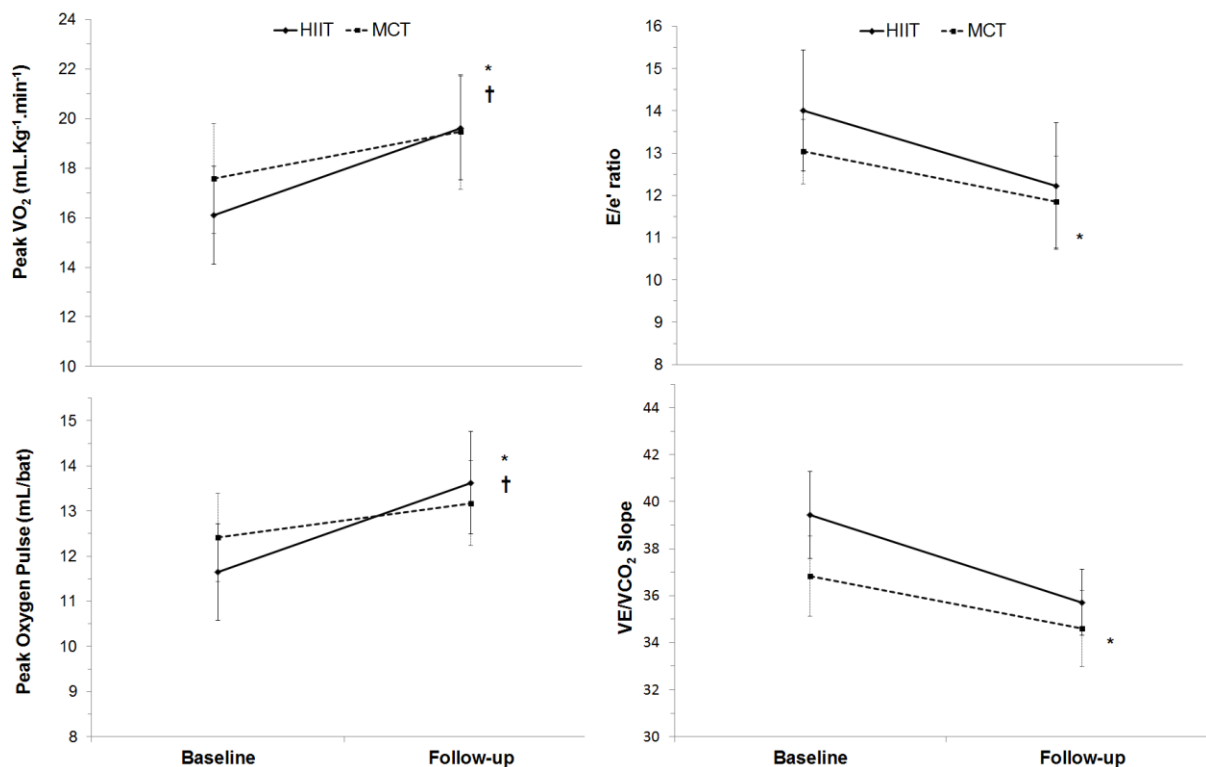


Figure 2. Main and secondary outcomes at baseline and follow-up.

Data are expressed as mean ± SEM. * P < 0.001 for time comparisons; † P < 0.001 for group - time interaction
‡ P < 0.05 for group - time interaction.

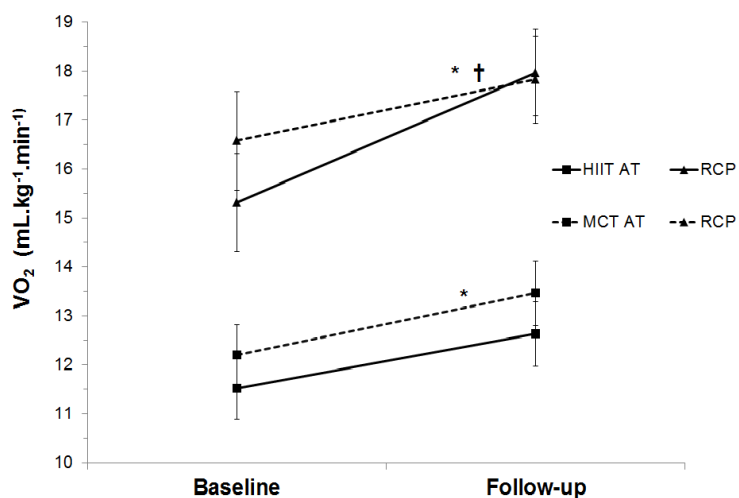


Figure 3. VO₂ at ventilatory thresholds and isocapnic buffering period.

Data are expressed as mean \pm SEM. AT, anaerobic threshold; RCP, respiratory compensation point.

* $P < 0.001$ for time comparison, † $P < 0.001$ for group-time interaction.

Exercise Training

There were no serious adverse events related to training. One diabetic patient in control group presented hypoglycemia before one exercise session, which was promptly resolved with oral ingestion of glucose. All patients performed at least 85% of total training sessions. From the total of 36 possible sessions, average attendance was 34.9 ± 1 (97%) and 34.1 ± 1 (95%) sessions for HIIT and MCT, respectively. Average prescribed treadmill velocities increased significantly in both groups during the 3 months (4.5 ± 1 to 5.2 ± 1 km/h for HIIT intervals and 3.5 ± 0.4 to 4.2 ± 0.5 km/h for MCT, $P < 0.01$ for both within-group comparisons). Incline was also adjusted in both groups, being significantly higher only in HIIT group (4.4 to 5.3%, $P < 0.01$), without difference in MCT (1.8 to 2.0%, $P = \text{NS}$).

To ascertain execution under prescribed training intensities, HR was continuously measured and Borg's RPE were periodically assessed for each training session. Relative training intensity were analyzed using peak HR percentage, and data are displayed in a similar fashion as Ellingsen et al. did in a recently published RCT (42) (Figure 4). Average HR during sessions remained unchanged for both groups in the 12 weeks of exercise training, being higher, as expected, in HIIT group (21 bpm difference, $P < 0.001$) (panel A). Relative training intensity was under the prescribed thresholds for both groups during all training program, as seen in panel B, and was 21% higher in HIIT group ($88 \pm 4\%$ vs $67 \pm 4\%$, $P < 0.001$). Regarding estimated training intensity distribution, 87% of HIIT sessions and 83% of MCT sessions were performed under prescribed area (panel C). Only 2% of total exercise training sessions in MCT and 8% in HIIT were below prescribed target, whereas 15% and 5% were above threshold for MCT and HIIT, respectively.

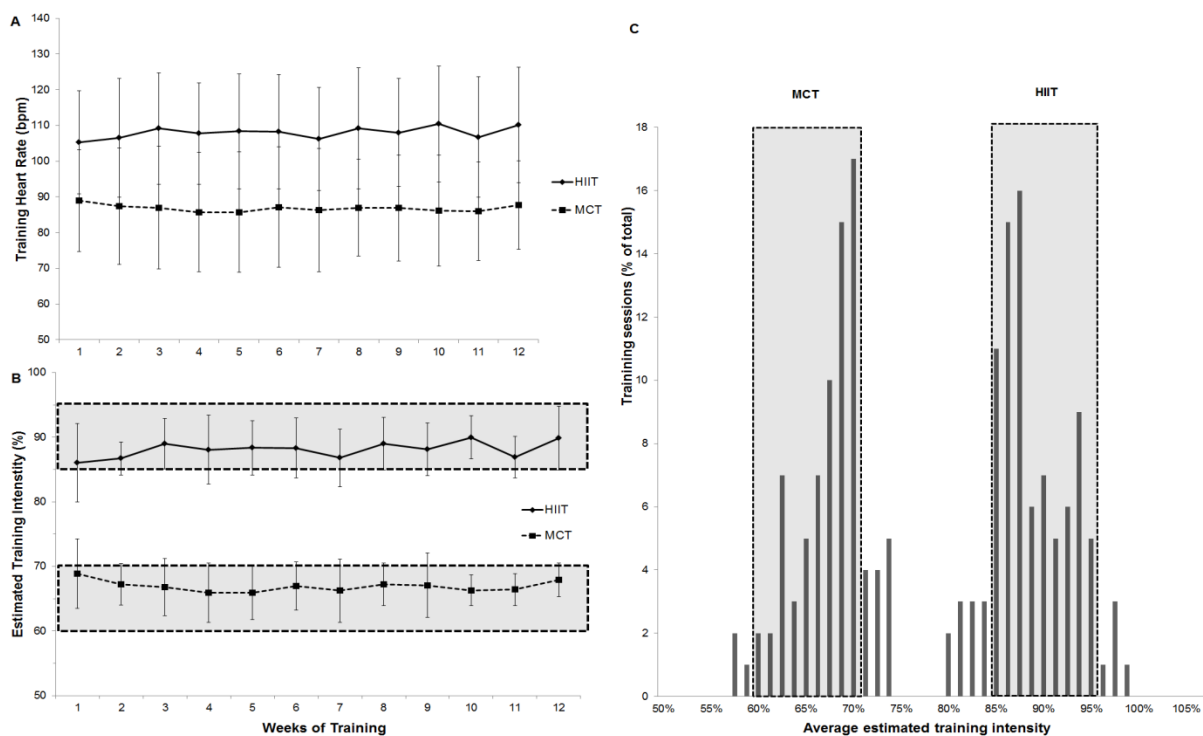


Figure 4. Training intensity during the 12 weeks intervention.

Panel A: Heart rate during training. Average heart rate during the 12 weeks intervention, estimated as weekly mean (SD) during continuous training (MCT) and during the last 2 minutes of intervals (HIIT).

Panel B: Training Intensity. Average relative training intensity (percentage of maximal heart rate).

Panel C: Training intensity on target. Distribution of average training intensity during the 12-week intervention; MCT (left histogram), HIIT (right histogram).

Secondary Outcomes

Echocardiographic resting diameters, EF, indexed volumes and LV mass were not significantly different pre and post-exercise training and between groups (Table 3). LV diastolic filling pressures decreased significantly at follow-up in both groups, evidenced by a reduction in E/e' ratio (13.3 ± 3 to 11.1 ± 2 and 14.2 ± 4 to 11.6 ± 3 , for MCT and HIIT, respectively, $P < 0.001$) (Figure 2). NT-proBNP baseline values were above 125 pg/mL in 17 patients (89%) and were exponentially distributed. Log transformed values decreased over time in both groups (5.1 ± 1.1 to 4.8 ± 1.1 for MCT and 5.7 ± 1.7 to 5.5 ± 1.7 for HIIT, $P = 0.046$). QoI improved after training in both groups, without difference regarding training modality, as seen by MLHF emotional, physical and total scores (Table

4). Maximal inspiratory and expiratory pressures were similar between groups and haven't change after exercise training.

Table 3. Echocardiography data at baseline and post training compared by group.

	MCT		HIIT	
	Baseline	Follow up	Baseline	Follow up
LAD (mm)	46 ± 5	46 ± 5	46 ± 5	46 ± 2
LAVI _(ml/m²)	42 ± 8	42 ± 9	47 ± 10	46 ± 12
LVESD (mm)	33 ± 5	34 ± 5	32 ± 2	32 ± 1
LVESVI _(ml/m²)	22 ± 6	24 ± 8	22 ± 4	24 ± 3
LVEDD (mm)	52 ± 5	53 ± 5	50 ± 2	50 ± 2
LVEDVI _(ml/m²)	64 ± 12	64 ± 13	62 ± 5	62 ± 8
LVSVI _(ml)	42 ± 9	42 ± 14	41 ± 7	41 ± 8
LVMI _(g/m²)	105 ± 18	106 ± 16	118 ± 24	112 ± 26
IVST (mm)	11 ± 2	11 ± 2	12 ± 1	11 ± 1
PWT (mm)	11 ± 2	10 ± 2	11 ± 2	11 ± 1
EF (%)	65 ± 5	65 ± 5	65 ± 5	66 ± 4
E/e'	13.3 ± 3	11.1 ± 2 *	14.2 ± 4	11.6 ± 3 *

LAD, left atrium diameter; LAVI, left atrium volume index; LVESD, left ventricle end systolic diameter; LVESVI, left ventricle end systolic volume index; LVEDD, left ventricle end diastolic diameter; LVEDVI, left ventricle end diastolic volume index; LVSV, left ventricle stroke volume; IVST, interventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; EF, ejection fraction; E/e', early diastolic peak velocity and diastolic peak velocities of the mitral annulus ratio.

* P = <0.001 for time comparison.

Table 4. Quality of life scores.

	MCT		HIIT	
	Baseline	Follow up	Baseline	Follow up
MLHF				
Emotional	9 ± 7	5 ± 5*	6 ± 5	3 ± 4*
Physical	18 ± 9	10 ± 8*	14 ± 9	8 ± 7*
Total	38 ± 16	24 ± 13*	32 ± 15	18 ± 12*

MLHF - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

*P<0.001 for time comparisons

Multivariate analysis and determinants of peak oxygen consumption improvement

A multivariate model was created to adjusted main outcomes effects for age, BMI and gender. All primary and secondary outcomes differences remained statistically significant after adjustment (Table 5). The increase in absolute peak VO_2 was inversely correlated with the reduction in E/e' ratio ($r=-0,475$, $P=0.04$). Multiple linear regression has defined training group and E/e' reduction as major determinants of exercise capacity improvement.

The equation: " Δ peak VO_2 (ml/min) = 99.7 + 138 x (0 for MCT and 1 for HIIT) - 20.7 x Δ E/e' + error" had a moderate-to-strong correlation coefficient ($R=0.761$, $P=0.002$) and explained almost 60% of total improvement in VO_2 ($R^2 = 0,579$).

Table 5. Main exercise testing outcomes and secondary outcomes differences after multivariate analysis.

	MCT	HIIT
	Δ	Δ
Peak Exercise		
VO_2 (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	1.9 (1.1 to 2.6)*	3.5 (3.0 to 4.0)*†
VO_2 (l.min ⁻¹)	0.16 (0.1 to 0.2)*	0.31 (0.2 to 0.4)*†
O_2 Pulse (ml/beat)	0.9 (0.1 to 1.8)*	2.3 (1.2 to 3.4)*†
Secondary Outcomes		
MLHF	-13 (- 23 to -4) *	-14 (-19 to 19) *
E/E'	- 2.2 (-3.6 to -0.9) *	-2.7 (-4.3 to -1.0) *

Model adjusted for age, body mass index, sex

Δ , difference from follow-up and baseline; VO_2 , oxygen consumption; O_2 Pulse, oxygen pulse; MLHF, Minnesota living with heart failure score; E/e', early diastolic peak velocity and diastolic peak velocities of the mitral annulus ratio.

* $P < 0.01$ for time comparisons, † $P < 0.001$ for time and group interaction

Values are mean (95% CI).

Discussion

This is the first RCT to evaluate HIIT using peak VO_2 as primary outcome in HFpEF patients. When compared to standard and previously studied exercise modality (MCT) (20,22,23,44,45), HIIT was a feasible, safe and effective intervention, improving functional capacity, ventilatory efficiency, diastolic function and QoL. Both interventions had increased main outcome (peak VO_2), however, a superior effect for HIIT group was found. Furthermore, all patients assigned to HIIT increased at least 10% of baseline peak VO_2 , and average effect was approximately 1 MET ($3.5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Interestingly, diastolic filling pressures had decreased with both training strategies and were inversely correlated with functional capacity improvement. These results points out to our primary hypothesis that HIIT could be a worthwhile intervention for patients having this limiting syndrome with increasing prevalence worldwide.

The absence of major benefits in primary outcomes using pharmacological therapy makes exercise a likely intervention for HFpEF patients (7,8,19). A large multicenter trial with HFrEF patients was published, showing modest improvement in functional capacity and clinical outcomes only after a *post-hoc* secondary analysis (46). In this study, exercise training was as safe as usual care, without any increase in adverse events. Nevertheless, compared to HFrEF available information, limited RCT data are provided showing exercise training benefits in HFpEF, remaining controversies regarding magnitude of effect, determinants of functional capacity improvement and LV diastolic function (22–24). It's well accepted that aerobic training can improve functional capacity in most of cardiovascular diseases, albeit the best modality (interval or continuous) and intensity (moderate or high) still remains controversial. As all main studies used a non-exercise control group, a comparison of different strategies was not carried out.

Populations of main exercise training trials on HFpEF are heterogeneous and varies widely about inclusion criteria, as diastolic dysfunction or relevant structural abnormalities weren't a pre-requirement in several studies (20,22,45). By using a more strict and updated criteria (34), we can account to a better external validity, avoiding the inclusion of patients with mild HFpEF or other confusing diagnosis. In a prior multicenter RCT population, only 55% of all included patients have fulfilled this criteria, which was published later than the trial itself (23). Compared to other studies of exercise training in HFpEF, patients were five years younger in average, with similar female distribution, disease's severity and comorbidities prevalence. Atrial fibrillation was an exclusion criteria

for some studies (23,45) and for other trials, as well as in ours, with low prevalence in the total sample (20,22).

Some studies in HFpEF presented baseline peak VO_2 slightly reduced when compared to ours (22,44,45). However, by using cycle ergometer for peak exercise measurements, we could expect a 10 to 15% underestimation when comparing to treadmill testing, leading to similar peak VO_2 values for our patients when taking it into account. As treadmill walking was the standard ergometer for testing and training in our trial, and in the vast majority of other studies a cycle ergometer were used for this purpose, these differences must be considered when comparing results. Besides that, as most of HFpEF patients have skeletal muscle weakness, and muscle fatigue is more common using cycling ergometer, using of treadmill walking could lead to less exercise limitation, allowing patients to reach greater intensities during training and CPET. Peak VO_2 improvement in MCT group was very similar to those studies comparing this training modality to non-exercise control (24). For HIIT group, the increasing in maximal capacity was two times higher than MCT (22.7% vs 11.3%). The only comparison we can make is with a pilot study comparing those training strategies, in which endothelial function was primary outcome. Peak VO_2 augmentation was $1.8 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, a little bit more than a half of the $3.5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ increase found in our trial (47). Unexpectedly, MCT haven't improved exercise capacity in this pilot study, maybe due to a short training period (4 weeks).

Recently, an European multicenter trial was published, without any significant advantage for HIIT over MCT in HFREF patients (42) One potential bias of this RCT is the fact that more than a half HIIT sessions were below prescribed intensity, whereas 80% of MCT sessions was above established limits. With HR continuous monitoring and Borg RPE, we managed to control HR actively during the whole training period, to ascertain that exercise was in prescribed intensity and to maximize the validity of our comparisons. Possibly by setting the lower threshold for submaximal intervals in 85% of peak HR, instead of 90% as most of other trials, we could have make prescribed intensity easier to attain.

Ventilatory efficiency, measured by VE/VCO_2 slope during incremental exercise testing, has been classically described as a prognostic variable in HFREF and also HFpEF (48). It is associated with pulmonary pressure measures in HF, reflecting some of the lung circulation overload that is common in this context (13). Only three previous studies examined the impact of exercise

training in this variable, one without any improvement (45) and two with significant reductions (44,49). Surprisingly, in these last two studies, VE/VCO_2 slope values were lower than expected, showing just a very mild ventilatory inefficiency (50). Our average values of 36.8 and 39.4 for MCT and HIIT groups, respectively, are more consonant with observational studies that linked this variable to prognosis in HFpEF (13,48,51). Additionally, these markedly increased levels might reflect disease severity in our population, and have improved significantly with exercise training despite of modality (-2.2 and -3.7 for MCT and HIIT, $P < 0.001$ for time comparison). To date, this is the first study to examine and demonstrate an improvement in oxygen uptake efficiency slope (OUES) in patients with HFpEF, a consolidated marker of cardiorespiratory capacity and with recognized prognostic value in HFrEF (52).

Changes in diastolic filling pressures are controversial among exercise studies with HFpEF patients (22–24). Our trial shows similar results to those which improved diastolic parameters assessed by echocardiography, but without any significant structural change (23,27). There was also a significant correlation with peak VO_2 improvement and E/e' reduction, similar to Edelman et al. findings in a previous multicenter study comparing aerobic exercise to usual care as a control group (23). Hence, improvements in diastolic function may be one of the mechanisms involved in the exercise capacity increase attained with exercise training.

Improvements in QoL scores were described in most of the trials involving exercise training. In our experiment physical, emotional and total MLHF scores presented a significant decrease, in a greater extent than most of already published trials. NT-proBNP values were exponentially distributed, showing reduction in the log transformed values after training in both groups. Inspiratory muscle weakness was not common in our HFpEF patients and remained unaffected throughout training. Even if it was not uncommon among patients with preserved EF, it lacks of association with functional capacity (53).

Peak oxygen pulse, a surrogate for stroke volume, had greater increase in HIIT group. Taking the diastolic function enhancement into account, which was related to peak VO_2 , as well as peak oxygen pulse increasing, we can suggest central aspects of exercise training improvement in HFpEF. Besides, HIIT is known to improve both aerobic and anaerobic contributions to exercise, ultimately causing an augmented aerobic capacity and tolerance to greater efforts (28). Isocapnic

buffering period, the phase between anaerobic threshold and respiratory compensation point showed significant increase only with HIIT, being consonant with this previous theoretical assumptions and studies with healthy subjects (54). Furthermore, a better exercise capacity in this intensity can be due to increasing in skeletal muscle buffering, a peripheral effect of exercise training.

Among possible limitations of our trial, we could highlight the small sample size, which was influenced by the strict inclusion criteria. However, as well as in similar exercise RCTs which did not include so many subjects, we managed to show significant improvements in different outcomes after 12 weeks. This relative younger sample, when compared to other HFpEF trials, could have influenced present results, in spite of this, disease's severity and symptom burden was similar to previous studies. Although we performed blinded analyses of the outcomes measures, the nature of intervention did not allowed complete blinding. Mechanisms of exercise improvement are debated throughout this manuscript, but the trial was designed to evaluate functional capacity improvement and not physiological aspects of exercise training.

The main hypothesis that HIIT could be feasible and effective in HFpEF patients was confirmed. Also, after 3 months, peakVO₂ increased significantly more in the HIIT group than in those allocated to the MCT group. Accordingly to these findings, we do believe that this training modality should be considered for HFpEF patients, if not as the standard regimen, as an adjunct to traditional MCT. Future perspectives for exercise training, with studies using these two modalities together may be desirable, since both appear to be of independent value. By training constancy and intensity variations, combined regimens could be the best aerobic training provided to patients with limiting cardiovascular diseases, including HFpEF. Finally, multicenter RCTs are welcome in order to confirm our findings.

Sources of Funding

This work was supported by the National Council of Research (CNPq) and Funding of Incentive to Research (FIPE), Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil. The sponsors had no participation in the design and conduct of the study, preparation and approval of the manuscript. This study was part of the first author's doctoral thesis.

Disclosure

All authors reported they had no conflicts of interest and financial disclosures regarding the content of this manuscript.

References

1. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL RM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251–9.
2. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2016;375:1868–77.
3. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebel H, Kluttig A, et al. Prevalence of Symptomatic Heart Failure with Reduced and with Normal Ejection Fraction in an Elderly General Population-The CARLA Study. *PLoS One.* 2013;8(3):1–9.
4. Bhatia R, Tu J, Lee D, Austin P, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med.* 2006;355:260–9.
5. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC, McMurray JJ V. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(23):2349–56.
6. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1750–7.
7. Shah R V., Desai AS, Givertz MM. The Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Mortality and Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail.* 2010;16(3):260–7.
8. Liu F, Chen Y, Feng X, Teng Z, Yuan Y, Bin J. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(3):e90555.
9. Depth I, Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263–71.
10. Sanjiv J. Shah, MD Dalane W. Kitzman, MD Barry A. Borlaug, MD Loek van Heerebeek, MD P, Michael R. Zile, MD David A. Kass, MD Walter J. Paulus, MD P. Phenotype-Specific

- Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2016;134:73–90.
11. Borlaug BA. Mechanisms of Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ J*. 2014;78:20–32.
 12. Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, et al. of Isolated Diastolic Heart Failure in Comparison to Systolic Heart Failure. *JAMA*. 2002;288(17):2144–50.
 13. Guazzi M, Labate V, Cahalin LP, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing reflects similar pathophysiology and disease severity in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(7):847–54.
 14. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):845–54.
 15. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138–47.
 16. Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, Mysiak A, Karolko B, Marwick TH. Contributions of nondiastolic factors to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):659–70.
 17. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: The role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Hear Fail*. 2015;8(2):286–94.
 18. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):265–74.
 19. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure

- with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34–42.
20. Kitzman D, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus W, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction A Randomized, Controlled Trial. *Jama*. 2015;315(1):36–46.
 21. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of Endurance Training on the Determinants of Peak Exercise Oxygen Consumption in Elderly Patients with Stable Compensated Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;10(602):120–8.
 22. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with Heart failure and preserved ejection fraction: A randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Hear Fail*. 2010;3(6):659–67.
 23. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen H-D, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1780–91.
 24. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Circ Hear Fail*. 2015;8(1):33–40.
 25. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(1):78–85.
 26. Gudrun Dieberg, Hashbullah Ismail, Francesco Giallauria and XNAS. Clinical outcomes and cardiovascular responses to exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Physiol*. 2015;119:726–33.
 27. Alves AJ, Ribeiro F, Goldhammer E, Rivlin Y, Rosenschein U, Viana JL, et al. Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(5):776–85.

28. Laursen PB, Jenkins DG. The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. *Sport Med.* 2002;32(1):53–73.
29. Rognmo O, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slordahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(3):216–22.
30. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, 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.
31. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval Training Versus Continuous Exercise in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Hear Lung Circ.* 2015;24(2):149–57.
32. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2013;111(10):1466–9.
33. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Barbour V, Berlin JA, Boutron I, et al. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c332.
34. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2539–50.
35. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. Champaign: Human Kinetics. 1998.
36. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician ' s Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:191–225.

37. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2016;133(24):e694–711.
38. Rector TS, Kubo SH CJ. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Fail*. 1987;Oct/Nov:198–209.
39. Gibson GJ, Whitelaw W, Siafakas N, Supinski GS, Fitting JW, Bellemare F, et al. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518–624.
40. Nava S, Ambrosino N, Crotti P, Fracchia C, Rampulla C. Recruitment of some respiratory muscles during three maximal inspiratory manoeuvres. *Thorax*. 1993 Jul;48(7):702–7.
41. Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika Trust*. 1986;73(1):13–22.
42. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads VM, Støylen A, Dalen H, Delagardelle C, et al. High Intensity Interval Training in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2017 Jan 19;135(9):839–49.
43. Dall'Ago P, Chiappa GRS, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: A randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):757–63.
44. Smart NA, Haluska B, Jeffriess L, Leung D. Exercise Training in Heart Failure With Preserved Systolic Function: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Cardiac Function and Functional Capacity. *Congest Hear Fail*. 2012;18(6):295–301.
45. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Timothy M, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of Endurance Exercise Training on Endothelial function and Arterial Stiffness in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Randomized, Controlled, Single-blind Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):584–92.
46. Connor CMO, Whellan DJ, Lee KL, Steven J, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and Safety of

- Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *Jama*. 2010;301(14):1439–50.
47. Angadi SS, Mookadam F, Lee CD, Tucker WJ, Haykowsky MJ, Gaesser GA, et al. High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *J Appl Physiol*. 2015;119(6):753–8.
 48. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1883–90.
 49. Palau P, Dominguez E, Nunez E, Schmid J-P, Vergara P, Ramon JM, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(12):1465–73.
 50. Stein R, da Silveira AD. No signs of ventilatory inefficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction and very low oxygen consumption: how is this possible? *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):1004.
 51. Yan J, Gong SJ, Li L, Yu HY, Dai HW, Chen J, et al. Combination of B-type natriuretic peptide and minute ventilation/carbon dioxide production slope improves risk stratification in patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;162(3):193–8.
 52. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen uptake efficiency slope: A new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1567–72.
 53. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Ramón JM, López L, Melero J, et al. Inspiratory Muscle Function and Exercise Capacity in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2017;epub.
 54. Tabata I, Nishimura K, Kouzaki M, Hirai Y, Ogita F, Miyachi M, et al. Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO₂max. *Med Sci Sport Exerc*. 1996;28(10):1327–30.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo é o primeiro ECR a avaliar o TIAI, sua eficácia, segurança em comparação ao MCT em pacientes com ICFEP usando o VO_2 pico como desfecho primordial. Após as 12 semanas de treinamento, a despeito das perdas de seguimentos por motivos não cardiológicos, a adesão dos pacientes foi ótima, estando acima da média de estudos que avaliaram exercício em geral. Ambos os grupos apresentaram melhora do VO_2 pico, porém no grupo TIAI essa melhora foi de maior magnitude que a do MCT (22 x 11%). O VO_2 pico absoluto e o pulso de oxigênio de pico também tiveram um aumento significativamente maior no grupo TIAI, indo ao encontro da hipótese que essa modalidade possa ser mais efetiva para aumento da capacidade funcional.

Outras medidas do TCPE como a ventilação máxima, o VE/VCO_2 slope e o OUES tiveram uma melhora com o exercício, independentemente da modalidade, reforçando o seu papel na melhora de marcadores prognósticos. Escores de qualidade de vida e níveis de peptídeos natriuréticos diminuíram após o treinamento físico, demonstrando efeito benéfico em aspectos emocionais, físicos e laboratoriais. Consonantemente com alguns estudos que avaliaram exercício na ICFEP, na nossa amostra houve queda da relação E/e' após o seguimento de 3 meses. Tal achado reflete uma queda nas pressões de enchimento do VE após adaptações causadas pela intervenção realizada, denotando uma melhora do padrão diastólico nessa amostra de indivíduos com ICFEP. Além disso, essa melhora do padrão diastólico correlacionou-se com o aumento do VO_2 pico.

Na presente pesquisa conseguimos confirmar nossa hipótese operacional, demonstrando além da eficácia, aplicabilidade e segurança, um melhor efeito do TIAI quando comparado ao treinamento convencionalmente utilizado em pacientes cardiopatas. Pelo tempo mais reduzido, resultados mais proeminentes e também por aumentar a tolerância aos esforços de maior intensidade, o TIAI é uma ferramenta de extrema validade no treinamento físico e na reabilitação cardíaca. Acreditamos que por mecanismos diferentes, ambos os treinamentos contínuo e o intervalado possam ter seu efeito benéfico, devendo ser avaliados no futuro através de protocolos combinados contemplando as duas intervenções.

APÊNDICES

Ficha de Prescrição de Treinamento por Zonas

Nome: _____

VO ₂ pico:		FCpico.:		
Zona alvo da FC	Moderada intensidade	60%	Alta intensidade	85%
		70%		95%

	Moderada intensidade	Alta intensidade
Velocidade		
Inclinação		
METS		

Controle da Frequência Cardíaca e Borg - Grupo Treinamento Contínuo

Nome: _____

Zona Alvo FC Moderado: ____ - ____

Data: _____ Nº sessão: ____ Moderado: Velocidade ____ Inclinação ____

Intervalo	1	2	3	4	5	6
Tempo	5	15	25	35	42	47
Borg						
FC						

Data: _____ Nº sessão: ____ Moderado: Velocidade ____ Inclinação ____

Intervalo	1	2	3	4	5	6
Tempo	5	15	25	35	42	47
Borg						
FC						

Data: _____ Nº sessão: ____ Moderado: Velocidade ____ Inclinação ____

Intervalo	1	2	3	4	5	6
Tempo	5	15	25	35	42	47
Borg						
FC						

Controle da Frequência Cardíaca e Borg - Grupo Treinamento Intervalado

Nome: _____

Zona alvo FC Moderado: ____ - ____ Zona Alvo FC Intenso: ____ - ____

Data: _____ Nº sessão: ____ Moderado: ____ / ____ Intenso : ____ / ____

Intervalo	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tempo	10	14	17	21	24	28	31	35	38
Borg									
FC									
	5	12	15:30	19	22:30	26	29:30	33	36:30

Data: _____ Nº sessão: ____ Moderado: ____ / ____ Intenso : ____ / ____

Intervalo	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tempo	10	14	17	21	24	28	31	35	38
Borg									
FC									
	5	12	15:30	19	22:30	26	29:30	33	36:30

Data: _____ Nº sessão: ____ Moderado: ____ / ____ Intenso : ____ / ____

Intervalo	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tempo	10	14	17	21	24	28	31	35	38
Borg									
FC									
	5	12	15:30	19	22:30	26	29:30	33	36:30