

Influência da atividade física e exercício nas células progenitoras endoteliais em pacientes com insuficiência cardíaca: revisão integrativa da literatura

Influence of physical activity and exercise on endothelial progenitor cells in patients with heart failure: an integrative literature review

Influencia de la actividad física y el ejercicio sobre las células progenitoras endoteliales en pacientes con insuficiencia cardíaca: una revisión bibliográfica integradora

Recebido: 10/11/2021 | Revisado: 18/11/2021 | Aceito: 20/11/2021 | Publicado: 02/12/2021

Eduardo Franco Ribeiro Espir

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0830-4685>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: dudi_br@hotmail.com

Ana Clara Gil Pardini

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5074-8509>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: acgpardini@gmail.com

Davi Domingues Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3691-6515>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: davidaminguescosta@hotmail.com

Victória Oliveira Bonini

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1716-9665>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: victoria.bonini@hotmail.com

Mariana Peres Soriano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5415-7116>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: ma-soriano@hotmail.com

Luiz Fernando Ricardo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9931-2175>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: nando-ricardo@outlook.com

Rafael Yukio Maehata

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0782-7161>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: rafayukio@hotmail.com

Vinicius Varaldo Prette Queiroz de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-9770>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: viniciusprettesousa@hotmail.com

Kaue Luiz Mello Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0373-7983>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: kauteixeir@hotmail.com

Rui Gonzaga Cordeiro de Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6748-2476>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: ruigcm@hotmail.com

Michel Reis Abdalla

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6663-8395>
Centro Universitário INTA, Brasil
E-mail: drmichelabdalla@gmail.com

Eduardo Elias Vieira de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5026-335X>
Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Brasil
E-mail: eduardo.carvalho@uftm.edu.br

Douglas Reis Abdalla

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6971-1201>
Universidade de Uberaba, Brasil
Faculdade de Talentos Humanos, Brasil
E-mail: drabdalla@facthus.edu.br

Resumo

A Insuficiência Cardíaca é a deficiência do sistema cardiovascular de suprir as necessidades metabólicas dos tecidos corpóreos. Tal condição é agravada pela disfunção endotelial, em que há desequilíbrio na produção endotelial de mediadores que regulam a homeostase vascular. Desta forma o objetivo deste estudo foi revisar na literatura as evidências acerca da influência da atividade física na função endotelial e na indução de progenitores endoteliais em indivíduos com IC. Revisão Integrativa da literatura na base de dados PubMed das produções dos últimos 10 anos. Os descritores utilizados foram: “Insuficiência Cardíaca”, “Exercícios”, “Atividade Física” e “Células Progenitoras Endoteliais”, os quais foram conjugados para delimitação da busca. Foram selecionados 9 artigos ao final das etapas de busca. Sendo o ano de 2010 o mais prevalente com 33,3% das publicações, seguido pelo ano de 2013 com 22,2% das publicações. Em relação ao país de origem dos estudos, 66,6% foram conduzidos na Alemanha, Bélgica e Taiwan (22,2% em cada um dos países citados), seguidos pelos estudos realizados na Itália, Grécia e Reino Unido, cada país com 11,1%. Foram encontradas evidências que mostram a efetividade do exercício físico na reparação endotelial e na produção de mediadores vasculares, com ênfase nas células progenitoras endoteliais (CPE). Em pacientes com insuficiência cardíaca de graus variados, constata-se um aumento da neovascularização muscular e uma melhora da função cardíaca após a realização de atividades físicas, induzidas pelas CPE. Desta forma, em conjunto com as terapias medicamentosas, a adoção de mudanças no estilo de vida e a realização de exercícios físicos em indivíduos com insuficiência cardíaca e com disfunções endoteliais são recomendados. Evidências também mostram que há um aumento na mobilização de outros mediadores que contribuem para tais melhorias, como CD34+ e VEGF. Com relação à melhora da função endotelial e à indução de progenitores endoteliais, em média, os estudos analisados demonstraram resultados satisfatórios que esclarecem a importância do exercício físico na qualidade de vida e sobrevida dos portadores de IC.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Exercícios; Atividade física; Células progenitoras endoteliais.

Abstract

Heart Failure is the failure of the cardiovascular system to supply the metabolic needs of the body tissues. Such condition is aggravated by endothelial dysfunction, in which there is an imbalance in the endothelial production of mediators that regulate vascular homeostasis. Thus, the objective of this study was to review the literature about the influence of physical activity on endothelial function and in the induction of endothelial progenitors in individuals with HF. Integrative review of literature in the PubMed database of productions from the last 10 years. The descriptors used were: "Heart Failure", "Exercises", "Physical Activity", and "Endothelial Progenitor Cells", which were combined to delimit the search. Nine articles were selected at the end of the search steps. Being the year 2010 the most prevalent with 33.3% of publications, followed by the year 2013 with 22.2% of publications. Regarding the country of origin of the studies, 66.6% were conducted in Germany, Belgium, and Taiwan (22.2% in each of the cited countries), followed by studies conducted in Italy, Greece, and the United Kingdom, each country with 11.1%. Evidence was found showing the effectiveness of exercise on endothelial repair and vascular mediator production, with emphasis on endothelial progenitor cells (EPCs). In patients with heart failure of varying degrees, an increase in muscle neovascularization and an improvement in cardiac function are observed after physical activity, induced by EPCs. Thus, together with drug therapies, the adoption of lifestyle changes and physical exercise in individuals with heart failure and endothelial dysfunctions are recommended. Evidence also shows that there is an increase in the mobilization of other mediators that contribute to such improvements, such as CD34+ and VEGF. Regarding the improvement of endothelial function and the induction of endothelial progenitors, on average, the studies analyzed showed satisfactory results that clarify the importance of physical exercise in the quality of life and survival of HF patients.

Keywords: Heart failure; Exercise; Physical activity; Endothelial progenitor cells.

Resumen

La insuficiencia cardíaca es la deficiencia del sistema cardiovascular para abastecer las necesidades metabólicas de los tejidos del cuerpo. Esta condición se agrava por la disfunción endotelial, en la que hay un desequilibrio en la producción endotelial de mediadores que regulan la homeostasis vascular. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue revisar la evidencia de la literatura sobre la influencia de la actividad física en la función endotelial y en la inducción de progenitores endoteliales en individuos con IC. Revisión integradora de la literatura en la base de datos PubMed de producciones en los últimos 10 años. Los descriptores utilizados fueron: "Heart Failure", "Exercises", "Physical Activity" y "Endothelial Progenitor Cells", que se conjugaron para delimitar la búsqueda. Al final de las etapas de búsqueda se seleccionaron nueve artículos. Siendo el año 2010 el más prevalente con el 33,3% de las publicaciones, seguido del 2013 con el 22,2% de las publicaciones. En cuanto al país de origen de los estudios, el 66,6% se realizaron en Alemania, Bélgica y Taiwán (22,2% en cada uno de los países citados), seguidos de los estudios realizados en Italia, Grecia y el Reino Unido, cada país con un 11,1%. Se han encontrado pruebas que demuestran la eficacia del ejercicio físico en la reparación endotelial y la producción de mediadores vasculares, con énfasis en las células progenitoras endoteliales (EPC). En pacientes con insuficiencia cardíaca de diverso grado, se observa un aumento de la neovascularización muscular y una mejora de la función cardíaca tras la actividad física, inducida por las EPC. Así, junto con los tratamientos farmacológicos, se recomienda la adopción de cambios en el estilo de vida y ejercicios físicos en individuos con insuficiencia cardíaca y disfunciones endoteliales. Las pruebas también

demuestran que hay un aumento en la movilización de otros mediadores que contribuyen a dichas mejoras, como el CD34+ y el VEGF. En cuanto a la mejora de la función endotelial y la inducción de progenitores endoteliales, en promedio, los estudios analizados mostraron resultados satisfactorios que aclaran la importancia del ejercicio físico en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con IC.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca; Ejercicio; Actividad física; Células progenitoras endoteliales.

1. Introdução

Segundo Kumar e colaboradores (2016), a insuficiência cardíaca (IC) é a deficiência do sistema cardiovascular de suprir as necessidades metabólicas dos tecidos corpóreos, em que o coração não consegue bombear sangue suficiente para alcançar todos os tecidos, ou há a capacidade de bombeamento suficiente, porém, apenas na presença de uma pressão de enchimento elevada. No mundo cerca de 23 milhões de pessoas são portadoras de IC e 2 milhões de novos casos são diagnosticadas por ano (Poffu et al., 2017). A principal etiologia da IC é a hipertensão arterial sistêmica (Kumar et al., 2016). Segundo dados do DATASUS, no Brasil, o número de internações por IC nos últimos 5 anos (2016 - 2021) é de 1.004.165, com ocorrência de 113.365 óbitos no mesmo período. A IC é a principal causa de hospitalização por doença cardiovascular em pacientes acima dos 60 anos no país (Poffu et al., 2017).

A IC pode ser classificada como direita e esquerda. De modo geral, as manifestações clínicas da IC baseiam-se em dispneia aos grandes esforços, ortopneia, fadiga, astenia, cianose de extremidades, icterícia, exoftalmia, turgor jugular, desvio do ictus cordis e pulso alternante, além de taquicardia, presença de B3 e B4 (Prates et al., 2010; Porto, 2019). Segundo Barretto e Ramires (1998), o tratamento clínico farmacológico para IC é baseado em 3 pontos: digitais, diuréticos e inibidores da enzima conversora. Entretanto, segundo Serra (2001), a atividade física tem um papel de destaque seja na avaliação funcional prognóstica, como também na sua ativa participação no tratamento.

A fadiga e a má tolerância aos exercícios físicos fizeram com que, por muitos anos, a atividade física regular não participasse das recomendações de tratamento em pacientes portadores de IC (Porto, 2019). De acordo com Junior e colaboradores (2011) essa perspectiva tem mudado ao longo dos anos, pois o exercício físico promove mudanças significativas como (1) aumento da tolerância aos esforços; (2) melhora na capacidade pulmonar; (3) melhora na hemodinâmica; (4) melhora na ativação simpática; (5) promoção do remodelamento cardíaco; (6) desenvolvimento da musculatura esquelética; (7) aumento das células endoteliais; (8) redução do processo inflamatório; (9) redução do estresse oxidativo e, por fim, (10) evolução do paciente em relação classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) e consequente melhora na qualidade de vida (Nocchi et al., 2010).

Apesar das melhoras observadas, é necessário que haja uma estabilidade clínica do doente portador de IC para a realização de exercícios físicos, especialmente aqueles que pertencem às classes funcionais III e IV, que devem ter cautela devido ao risco de piora do quadro clínico (Serra, 2001).

Uma das principais causas de agravamento de IC é a disfunção endotelial, a qual consiste em um desequilíbrio na produção endotelial de mediadores que regulam a homeostase vascular. Essa patologia também é associada a uma alteração das funções de relaxamento do endotélio, gerada por uma diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), além de outras substâncias vasoativas (Carvalho et al., 2006). De acordo com Ol'binskaia e colaboradores a disfunção endotelial vascular desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão da insuficiência cardíaca (IC), entretanto, ainda não é claro como esta interferência ocorre (Alem, 2019). Sabe-se que a coexistência das duas mazelas estabelece um aumento significativo na morbidade e mortalidade de doentes, até mesmo depois de transplantes cardíacos (Alem, 2019).

Em adultos com IC, a severidade da disfunção endotelial está relacionada à (1) disfunção diastólica, (2) aumento do risco cardiovascular, (3) incapacidade de praticar exercícios, (4) gravidade dos sintomas cardiovasculares, (5) eventos cardiovasculares, (6) transplante cardíaco e (7) óbito (Tavares et al., 2017).

Por meio de inúmeras pesquisas foi encontrada melhora das disfunções endoteliais por influência das células

progenitoras endoteliais (CPE), as quais contribuem para reparação de vasos sanguíneos, reendotelização e neovascularização das lesões isquêmicas (Pessôa, 2011; Silva et al., 2012; Cavalcante et al., 2019). A partir do Método de Cultura Celular simplificado pela empresa “Stem Cells Technologies Inc” que detém a patente para o ensaio Endo Cult Liquid Medium Kit TM, obtiveram diferenciação fenotípica das CPE, por meio de marcadores na membrana das células. É amplamente aceito que, “CPE precoces” podem ser definidas como células CD133+ / CD34+ / KDR+ / CD45+, enquanto as “CPE verdadeiras” são positivas para CD34 (fator estaminal) e VEGFR2(receptor do fator de crescimento endotelial vascular 2), negativas para CD133 e CD45 e expressam nas suas membranas moléculas típicas das CE (células endotélias) maduras, tais como VE-caderina e VCAM-1. Considera-se que a perda do marcador de membrana CD133 distingue as CPE de CE. A expressão de marcadores endoteliais (incluindo CD31, KDR e FvW), juntamente com evidências de morfologia endotelial são, atualmente, os critérios mínimos para a sua validação (Gomes, 2017).

Além disso, as CPE têm suma importância no controle de doenças cardiovasculares (Pessôa, 2011). Segundo Silva e colaboradores (2012), a capacidade das células progenitoras em se proliferarem e se diferenciarem as tornam objeto fundamental na pesquisa de reparação de danos vasculares. As CPE, na circulação periférica, secretam fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento de endotélio vascular e o fator estimulante de colônia de granulócitos capazes de estimular concomitantemente os processos de neovascularização e angiogênese. A atividade física é uma relevante forma de aumentar essas células na circulação (Silva et al., 2012).

Em resumo, o exercício físico influencia o recrutamento de CPE aumentando a força de cisalhamento, os níveis de óxido nítrico e fatores angiogênicos. A isquemia também é um importante fator estimulante na mobilização de CPE, por meio da liberação de fatores angiogênicos. Deste modo, o aumento observado no nível de CPE em pacientes com doenças do sistema cardiovascular pode ser explicado por isquemia transitória induzida por exercício (Cavalcante et al., 2019; Abdalla et al., 2020).

Dessa forma, o objetivo deste artigo é revisar na literatura as evidências acerca da influência da atividade física na função endotelial e na indução de progenitores endoteliais em indivíduos com IC.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que possibilita a análise e síntese de evidências e conhecimentos sobre o fenômeno estudado, mediante a compreensão do seu estado vigente, bem como a proposição de intervenções efetivas em assistência em saúde. Desta forma, foram realizadas seis etapas metodológicas da revisão. A primeira etapa consistiu na elaboração da hipótese a partir de uma questão norteadora da pesquisa, ou seja, identificação do problema, mecanismo de busca a ser adotado e os descritores ou palavras-chave. Na segunda etapa foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão dos artigos a serem selecionados para composição da amostra. A terceira etapa foi contemplada por uma leitura exploratória dos resumos, fazendo uma pré-seleção dos estudos. Na quarta etapa foi realizada uma leitura analítica dos estudos, a fim de reunir, analisar e categorizar as informações pertinentes à associação a ser investigada. Na quinta etapa houve a interpretação dos resultados. E na sexta e última etapa promoveu-se a síntese e exposição dos resultados identificados, bem como recomendações para novos estudos.

Uma vez definido o tema, foi elaborada a seguinte pergunta norteadora: qual a influência do exercício físico na mobilização de células endoteliais progenitoras e sua contribuição para uma melhora do quadro clínico de pessoas com IC? A pesquisa de produção científica foi realizada em 2021, mediante a um levantamento bibliográfico na base de dados da plataforma PubMed, com a finalidade de mapear artigos relevantes à temática.

Para tal, utilizaram-se das palavras-chaves insuficiência cardíaca, exercícios, atividade física, células progenitoras endoteliais isoladas e em associação, a fim de se encontrar temáticas equivalentes publicadas até os dias de hoje.

Ao todo, com a associação das palavras-chaves, foram encontrados 9 artigos. Esses foram filtrados no que tange à língua inglesa, publicações de 2010 a 2020, textos online na íntegra, sendo eles relatos de casos, série de casos, artigos originais, estudos retrospectivos, prospectivos e observacionais, com temáticas concernentes à indução de progenitores endoteliais por parte dos exercícios físicos em portadores de IC. Também foram excluídos artigos de revisão bibliográfica publicações anteriores a outubro de 2010, outros idiomas que não fossem inglês, e artigos não completos na íntegra ou com temáticas que não se assemelhavam com a proposta no trabalho.

3. Resultados e Discussão

No espaço de tempo delimitado para a realização deste estudo (2010-2020) foram encontradas e analisadas 9 publicações, sumarizadas na tabela 1. Em 2011, 2015, 2016 e 2020 foram publicados 1 artigos (11,1%) em cada ano respectivamente. No ano de 2013 consta 2 publicações (22,2%). Já no ano de 2010 foram publicados 3 (33,3%) artigos.

De acordo com a metodologia dos trabalhos selecionados, os tipos de estudos eram observacionais e randomizados, examinando os níveis de células endoteliais progenitoras circulantes, pré e pós atividades físicas, em indivíduos saudáveis e com insuficiência cardíaca.

As publicações resultaram de diferentes revistas sendo: World Journal of Cardiology; European Journal of Physiology; European Journal of Preventive Cardiology; European Journal of Applied Physiology; International Journal of Cardiology; Informa Healthcare; Basic Research in Cardiology; Circulation: Heart Failure. Analisando os locais de estudo, 2 artigos foram realizados na Alemanha (22,2%), 2 foram desenvolvidos na Bélgica (22,2%) e 2 em Taiwan (22,2%); e em cada um desses países, sendo Itália, Grécia e Reino Unido, foi publicado 1 artigo (11,1%).

No estudo de Kourek et al. (2020), buscaram avaliar quantificar e comparar a mobilização aguda das CPE após exercício máximo em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC). Para isso, selecionaram 49 pacientes consecutivos com ICC estável e um fração de ejeção reduzida ou média (EF) que foram submetidos a uma única sessão de teste de exercício cardiopulmonar máximo (CPET). Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com a gravidade da síndrome. Índices CPET [pico de absorção de oxigênio (VO₂), pico previsto de VO₂ e ventilação (VE)/dióxido de carbono saída (VCO₂)] foram utilizados para dividir estes doentes em dois grupos para cada parâmetro. Foram definidos valores de corte (medianas) para cada um destes parâmetros; um valor de 18,0 mL/kg/min foi definido para o pico de VO₂ um valor de 65,5% para o pico previsto de VO₂ e um valor de 32,5 para VE/VCO₂. Os pacientes foram também divididos em dois grupos de acordo com a fração de ejeção (FE). O primeiro grupo consistia em pacientes com insuficiência cardíaca com FE reduzida (< 40%), enquanto que o segundo grupo incluía pacientes com insuficiência cardíaca com um FE de valor mediano (40%-49%). A avaliação permitiu demonstrar que um exercício de CPET máximo limitado aos sintomas apresentados pelos pacientes, estimulam a mobilização de células endoteliais progenitoras e células endoteliais circulantes, tabela 1, em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Entretanto, o estudo não conseguiu demonstrar associações claras da mobilização dessas células com a severidade da ICC nos pacientes.

No estudo de Tsai et al. (2016), os autores buscaram investigar como o treinamento de exercícios com intervalos de alta intensidade (HIT) e contínuos de intensidade moderada (MCT) afetam os níveis circulantes de Mon-CPE (células progenitoras endoteliais derivadas de monócitos) e a funcionalidade da CPE em condições de hipóxia. Para isso sessenta homens sedentários saudáveis foram randomizados para se envolver em HIT (intervalos de 3 min a 40 e 80% VO₂ máxima por cinco repetições, n = 20) ou MCT (sustentado 60% V O 2max, n = 20) por 30 min / dia, 5 dias / semana por 6 semanas, ou para um grupo controle (CTL) que não recebeu intervenção de exercício (n = 20). Características da Mon-CPE e funcionalidade CPE sob exercício hipóxico (HE, 100 W sob 12% O₂) foram

determinadas antes e após HIT, MCT e CTL. Os resultados demonstraram que, após a intervenção, o grupo HIT exibiu melhorias maiores no VO₂ pico, pico de débito cardíaco estimado (Q_C) e pico estimado de perfusões do lobo cerebral frontal (Q_{FC}) e vasto lateral (Q_{VL}) do que o MCT grupo. Além disso, o HIT (a) aumentou a contagem de células circulantes CD14⁺⁺ / CD16⁻ / CD34⁺ / KDR⁺ (Mon-1 CPE) e CD14⁺⁺ / CD16⁺ / CD34⁺ / KDR⁺ (Mon-2 CPE), (b), promoveu a migração e formação de tubo de CPEs, (c) diminuiu a liberação de endotélio (CD34⁻ / KDR⁺ / fosfatidilserina⁺) células e (d) nitrito plasmático elevado mais nitrato, fator-1 derivado de células do estroma, metaloproteinase-9 da matriz e concentrações de fator de crescimento endotelial vascular-A em repouso ou após HE, em comparação com aqueles de MCT. Além disso, as contagens de CPE Mon-1 e -2 foram diretamente relacionadas ao VO₂pico e ao pico estimado de Q_C, Q_{FC} e Q_{VL}. Portanto, conclui-se que o HIT é superior ao para melhorar a adaptação hemodinâmica e a produção de Mon-CPE, além de provocar o aumento efetivamente a funcionalidade da CPE e suprimir a lesão endotelial em hipóxia.

No pesquisa conduzida por de Sandri et al. (2015), em que avaliaram o efeito do envelhecimento sobre a função e regeneração endotelial em pacientes com ICC e controles, além de analisar se as intervenções de treinamento têm efeitos diferentes em faixas etárias distintas de pacientes com ICC. Para isso foi elaborado o delineamento em que durante 20095 e 2008 pacientes com ICC e pessoas saudáveis (RC) de duas faixas etárias (até 55 anos e a partir de 65 anos) foram recrutados e, após os critérios de inclusão e exclusão, colocados aleatoriamente em dois grupos, um para quatro semanas de treinamento de exercícios aeróbicos supervisionados e outro para cuidados habituais. Testes de exercício cardiopulmonar, ecocardiografia e amostras de sangue venoso foram obtidos na linha de base e após a intervenção de treinamento, que consistiu em quatro sessões de exercício físico supervisionado por dia da semana, cada uma com 15 a 20 minutos, com exceção dos 5 minutos de aquecimento e arrefecimento, usando uma bicicleta ergométrica. As cargas foram ajustadas para que 70% do consumo máximo de oxigênio limitado aos sintomas fosse alcançado; além disso, foi esperado que os pacientes com ICC e os RC participassem de uma sessão do grupo de treinamento de 60 minutos por semana, que incluem caminhadas, calistenias e jogos de bola. Os pacientes designados para o grupo controle receberam cuidados clínicos por parte de seus médicos. Tanto RC como pacientes ICC continuam com suas medicações individuais, que incluíam (para todos os pacientes com ICC) IECA e Beta-bloqueadores; a espirolactona foi acrescentada nos pacientes com NYHA III ou FE < 30%. A dilatação mediada pelo fluxo foi medida utilizando um angiômetro de ecografia de alta resolução; o número de células progenitoras foi analisado em sangue venoso por citometria de fluxo usando KDR anti-humano e CD34-antihumano. Os níveis plasmáticos do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator derivado do estroma 1 (SDF-1), molécula de aderência intercelular solúvel (SICAM-1), molécula de adesão celular vascular solúvel (SVCAM-1) e dimetilarginina assimétrica (ADMA) foram medidos por ELISA de alta sensibilidade. O exercício físico resultou num significativo aumento da dilatação mediada pelo fluxo entre os pacientes com ICC de 55 e 65 anos em comparação com os grupos respectivos de controle. Os RC mais idosos do grupo de treinamento demonstraram significativo aumento da dilatação mediada pelo fluxo em comparação com o respectivo grupo controle. Em comparação com os RC de 55 e 65 anos, os pacientes com ICC têm valores de VEGF e SDF-1 circulantes mais baixos; não houve diferença entre os pacientes com ICC de 55 e 65 anos em relação a estes parâmetros. Os RC mais idosos apresentarem níveis significativamente mais baixos de VEGF e SDF-1 circulantes em comparação com os RC de 55 anos. Em pacientes com ICC de ambas as idades, o exercício físico resultou num aumento significativo dos valores de VEGF e SDF-1 em circulação em comparação com seus controles não treinados. Além disso, o exercício físico resultou em um número significativamente mais elevado de CD34/KDR⁺ circulante por mL de sangue; não houve diferença detectável entre os pacientes com ICC de ambas as idades no que diz respeito à resposta aos treinos. Entre os RC, o exercício físico não alterou significativamente a quantidade de VEGF e SDF-1 e o número de CD34/KDR⁺ foi ligeiramente aumentado naqueles

com 65 anos que participaram do grupo de exercício. Assim concluímos que quatro semanas de exercício físico são eficazes para melhorar a função endotelial e os seus mecanismos de reparação em pacientes portadores de ICC. Os RC mais idosos exibem redução na função e nos mecanismos de reparação endotelial que podem, em parte, serem corrigidos pela prática de exercícios aeróbicos.

No estudo de Van Craenenbroeck et al. (2011), buscaram avaliar a evolução dos números de camadas de células endoteliais (CPC) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) após exercício agudo, por meio da enumeração dos CD34+/KDR+ CPC e células progenitoras (CPE) CD34+ circulantes por amostragem estendida durante 48 horas. Além disso, também tem como objetivo avaliar o efeito da idade na liberação de CPE induzida por exercício. Diante disso, foi elaborado um delineamento em que foram analisados 7 indivíduos com ICC, 4 jovens saudáveis (controle) e 4 idosos saudáveis (controle). Foram coletadas amostras de sangue venoso antes e 10, 30, 60min, 2, 4, 8, 12, 24 e 48h após o teste de exercícios escalonados para determinar os números de CD34+/KDR+ CPC e CD34+ CPE circulantes por citometria de fluxo, e níveis séricos de fator derivado de células estromais (SDF)-1alfa por ELISA. Em ambos os grupos com indivíduos saudáveis, foi observado um aumento nos valores de CD34+/KDR+ CPC cerca de 10 min após o teste de exercícios escalonados (GXT) e permaneceu elevado por até 2 horas. Já nos pacientes com ICC, o aumento inicial foi pequeno e normalizado em 30 min. Com relação aos níveis de CD34+ CPE permaneceram elevados até uma hora após o GXT, com um segundo pico observado cerca de 12 horas pós exercício em pacientes com ICC e indivíduos saudáveis mais velhos, já em indivíduos saudáveis mais jovens esse pico foi observado cerca de 8 horas o exercício. Nas concentrações de SDF-1alfa, nos três grupos, não foram observadas alterações imediatas após o GXT, entretanto, houve uma mudança considerável com o tempo ($p = 0,0008$), mas um efeito da idade ou ICC não pôde ser demonstrado. As mudanças nos níveis de SDF-1alfa não estavam correlacionadas com as mudanças nas CPE. Assim, podemos concluir que a resposta imediata do CPE circulante a um exercício máximo é atenuada em pacientes com ICC. Por fim, observa-se uma menor variabilidade no nível de CPE circulante ao longo do tempo nos indivíduos com ICC em relação aos indivíduos saudáveis.

Table 1 - Sumarização dos artigos selecionados para a revisão integrativa.

REFERÊNCIA	VOLUNTÁRIOS	INTERVENÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO
Kourek et al (2020)	Pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável e fração de ejeção reduzida ou média.	Pacientes foram submetidos a única sessão de teste de exercício cardiopulmonar máximo (CPET)	↑CD34+, ↑CD133+, ↑VEGFR2, ↑EPCs, ↑CD45-, ↑VO2, ↑VCO2	A avaliação permitiu demonstrar que um exercício de CPET máximo limitado aos sintomas apresentados pelos pacientes, estimulam a mobilização de células endoteliais progenitoras e células endoteliais circulantes em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Entretanto, o estudo não conseguiu demonstrar associações claras da mobilização dessas células com a severidade da ICC.
Tsai et al (2016)	Disfunção endotelial devido ao estresse oxidativo	HIT e MCT	↑ dos níveis de Mon-EPC ↑ da funcionalidade EPC	O HIT (exercício físico com intervalos de alta intensidade) é superior ao MCT (exercício físico contínuos de intensidade moderada) para melhorar a adaptação hemodinâmica e a produção de Mon-CEP. Além disso, o HIT aumenta efetivamente a funcionalidade da CEP e suprime a lesão endotelial em hipóxia.
Sandri et al (2015)	Pacientes idosos com insuficiência cardíaca crônica (ICC)	Quatro semanas de treinamento de exercícios aeróbicos supervisionados	↑ FMS, ADMA, SICAM-1 e SVCAM-1; ↓ VEGF, SDF-1; ↑ Número e Função de EPC circulantes	Quatro semanas de exercício físico são eficazes para melhorar a função endotelial e os seus mecanismos de reparação em pacientes portadores de ICC. Os RC mais idosos exibem redução na função e nos mecanismos de reparação endotelial que podem, em parte, serem corrigidos pela prática de exercícios aeróbicos.
Van Craenenbroeck et al. (2011)	Indivíduos com insuficiência cardíaca crônica (ICC), jovens saudáveis e idosos saudáveis	Teste de exercícios escalonados (GXT)	↑ CD34+/KDR+ CPC, ↑ CD34+ CP, ↑ SDF-1alfa	A resposta imediata do CPC circulante a um exercício máximo é atenuada em pacientes com ICC. Observa-se uma menor variabilidade no nível de CPC circulante ao longo do tempo nos indivíduos com ICC em relação aos indivíduos saudáveis.
Jong-Shyan Wang (2013)	Pacientes do sexo masculino, sedentários, não fumantes, que não fazem uso de medicamentos e sem riscos cardiopulmonares	5 semanas de estudo com exercícios físicos em condições especiais de oxigenação para cada grupo estudado	↑ CPCs, ↑ VE, ↑ VO2, ↑ CD34+, ↑ KDR+, ↑ CD34+, ↑ KDR+, ↑ CD117+, ↑ nitrito, ↑ MMP-9, ↑ SDF-1 e ↑ VEGF-A	Em 5 semanas de exercícios hipóxicos há uma melhora das respostas hemodinâmicas cardíacas e musculares, devido ao aumento da produção de CPCs e VEGF, uma vez que melhora a mobilização de células progenitoras derivadas da medula óssea e acelera a diferenciação da CPC. Enquanto os exercícios normóxicos melhora a resposta hemodinâmica muscular e a preservação da integridade endotelial vascular.
Eleuter et al (2013)	ICC devido a cardiomiopatia dilatada isquêmica ou idiopática	Programa de treinar exercícios aeróbicos	↑ EPCs; ↑ AP-2	A função endotelial é prejudicada em pacientes com ICC, e tem sido associada a um aumento do risco de mortalidade. O exercício físico regular pode melhorar tanto a disfunção endotelial quanto a capacidade de exercício em pacientes com insuficiência cardíaca.
Van Craenenbroeck et al. (2010)	Pacientes com ICC	Pacientes com ICC submetidos à exercício agudo entre 2007 e 2009	↑ células CD34+/KDR+ em pacientes portadores de ICC Não houve aumento da mobilização das CEPs em pacientes com ICC ↑ aumento da capacidade migratória das CAC	Exercício em ICC reverte a disfunção do CAC e aumenta os níveis de células CD34+/KDR+, o que coincide com uma influência benéfica sobre a função periférica endotelial. As mudanças funcionais induzidas pelo exercício agudo características do CAC diminuem com o treinamento de exercícios, sugerindo que os exercícios repetitivos conduzem progressivamente a reparo endotelial e restauração funcional.
Erbs et al. (2010)	Pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC)	12 semanas de exercício físico ou submetidos a estilo de vida sedentário	↑ Vo2max, ↑ fração de ejeção do VE, ↑ CD34+/KDR+ CPCs, ↑ capacidade funcional das CPCs e ↑ dilatação mediada pelo fluxo	A atividade física em pacientes com ICC avançada contribui para uma melhoria na capacidade regenerativa induzida pelas CPCs; aumento na dilatação mediada pelo fluxo (o que sugere uma melhora na função endotelial); neovascularização do músculo esquelético e melhora na função do VE.
Gatta et al (2010)	CHF due to coronary artery disease	Aerobic exercise training program	↑ EPCs; ↑ MMP2/TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ↓ MMP-1 and TIMP-1	Considering that both EPCs and MMPs might play a role in vascular remodeling, the increased number of EPCs and MMP activities observed in this study, suggest that the selected short-term exercise training could be a potential therapeutic strategy to rescue cardiac function in CHF patients.

Fonte: Autores (2021).

No estudo de Van Craenenbroeck et al. (2011), buscaram avaliar a evolução dos números de camadas de células endoteliais (CPC) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) após exercício agudo, por meio da enumeração dos CD34+/KDR+ CPC e células progenitoras (CPE) CD34+ circulantes por amostragem estendida durante 48 horas. Além disso, também tem como objetivo avaliar o efeito da idade na liberação de CPE induzida por exercício. Diante disso, foi elaborado um delineamento em que foram analisados 7 indivíduos com ICC, 4 jovens saudáveis (controle) e 4 idosos saudáveis (controle). Foram coletadas amostras de sangue venoso antes e 10, 30, 60min, 2, 4, 8, 12, 24 e 48h após o teste de exercícios escalonados para determinar os números de CD34+/KDR+ CPC e CD34+ CPE circulantes por citometria de fluxo, e níveis séricos de fator derivado de células estromais (SDF)-1alfa por ELISA. Em ambos os grupos com indivíduos saudáveis, foi observado um aumento nos valores de CD34+/KDR+ CPC cerca de 10 min após o teste de exercícios escalonados (GXT) e permaneceu elevado por até 2 horas. Já nos pacientes com ICC, o aumento inicial foi pequeno e normalizado em 30 min. Com relação aos níveis de CD34+ CPE permaneceram elevados até uma hora após o GXT, com um segundo pico observado cerca de 12 horas pós exercício em pacientes com ICC e indivíduos saudáveis mais velhos, já em indivíduos saudáveis mais jovens esse pico foi observado cerca de 8 horas o exercício. Nas concentrações de SDF-1alfa, nos três grupos, não foram observadas alterações imediatas após o GXT, entretanto, houve uma mudança considerável com o tempo ($p = 0,0008$), mas um efeito da idade ou ICC não pôde ser demonstrado. As mudanças nos níveis de SDF-1alfa não estavam correlacionadas com as mudanças nas CPE. Assim, podemos concluir que a resposta imediata do CPE circulante a um exercício máximo é atenuada em pacientes com ICC. Por fim, observa-se uma menor variabilidade no nível de CPE circulante ao longo do tempo nos indivíduos com ICC em relação aos indivíduos saudáveis.

No estudo de Jong-Shyan Wang et al. (2013), buscaram determinar a melhora da hemodinâmica cardíaca e muscular através de exercícios hipóxicos associados a células progenitoras circulantes moduladas em homens sedentários, uma vez que a intervenção hipóxica pode induzir adaptações dos sistemas hematopoiético e hemodinâmico, melhorando a capacidade aeróbica e a resistência ao stress hipóxico ou isquêmico agudo em pessoas com ou sem doenças cardiovasculares. As células progenitoras circulantes (CPEs) contribuem para a manutenção da função endotelial e perfusão de órgãos por mecanismos que vão desde a reparação endotelial à neovascularização. Para isso foi elaborado o delineamento em que foram recrutados 40 homens sedentários saudáveis não fumantes, não utilizadores de medicamentos e sem riscos cardiopulmonar, nos quais foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo foi submetido a exercícios físicos hipóxico enquanto o segundo grupo foi submetido a exercícios físicos normóxicos. Todos os participantes respiraram 15% O₂ durante 30 minutos antes dos regimes de exercícios. Posteriormente foram submetidos a testes ergométricos de bicicleta a 60% do máximo de consumo de O₂, sendo que os pacientes em regime de exercícios hipóxicos foram submetidos a uma % menor que 15% de O₂ e os normóxicos a 21% por um período de 30 minutos por dia, 5 dias na semana durante 5 semanas numa câmara de hipóxia normobárica com ar condicionado. Passado as cinco semanas de intervenções, os dois grupos exibiram um aumento do VE, VO₂, ou taxa de trabalho no limiar de ventilação ou desempenho máximo do exercício. Além disso, o grupo em exercício hipóxico teve uma maior melhoria na capacidade aeróbica do que o grupo normóxico, além de aumentar a contagem de células CD34+, KDR+, CD34+, KDR+, CD117+ e CD34+, KDR+, CD31+ em repouso, e as concentrações de nitrito/nitrato no plasma, MMP-9, SDF-1 e VEGF-A, enquanto nos grupos em exercícios normóxicos houve apenas o aumento dos níveis de nitrito/nitrato. Assim concluímos que o regime de exercícios hipóxicos melhora as respostas hemodinâmicas cardíacas e musculares, sendo associado ao aumento da produção de CPEs e fatores angiogênico. A regulação dos fatores angiogênicos por exercícios hipóxicos pode melhorar a mobilização de células progenitoras derivadas da medula óssea para a circulação periférica e acelerar a diferenciação das CPE para células endoteliais vasculares funcionais, melhorando mais as funções hemodinâmicas no trabalho dos músculos cardíacos e esqueléticos. O regime de exercício normóxico pode melhorar a resposta hemodinâmica muscular ao exercício, e melhorar a preservação da integridade endotelial vascular através da supressão do derrame endotelial

em vasculatura. Os efeitos das atividades hipóxicas são relevantes para elucidar as alterações adaptativas hemodinâmicas que ocorrem em resposta ao treino específico em altitude, e podem também ter implicações importantes para o programa de reabilitação em doentes com doenças cardiovasculares.

No estudo de Eleuter et al. (2013), os autores buscaram avaliar os efeitos potenciais de um programa curto de treinamento com exercícios, em marcadores-chave da inflamação sistêmica e disfunção endotelial, comparando-os com os marcadores de angiogênese em uma pequena seleção de pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC), porém estáveis clinicamente. Além disso, o presente estudo ainda fez uma análise do comportamento das células progenitoras endoteliais (CPEs), como um marcador de dano/disfunção endotelial e dos níveis do fator-1a derivado de células estromais (SDF-1a), como uma substância potencialmente capaz de modificar a mobilização de células progenitoras. Para isso 14 pacientes com ICC secundária a doença da artéria coronária (DAC) foram selecionados do departamento de internação de cardiologia e incluídos no estudo para averiguar se eles tinham fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 40%. No início e no final do programa, os pacientes foram submetidos a um teste de caminhada de 6 minutos (TC6). Amostras de sangue foram retiradas de uma veia antecubital após um jejum noturno na admissão e na alta (pelo menos 24 horas após a última sessão de exercícios), para a realização de um hemograma completo, análise de células progenitoras circulantes e coleta de soro para determinação de MMPs, inibidor de tecido de MMPs (TIMP-1) e citocinas inflamatórias. No final do estudo, contagem de CPEs e níveis séricos de AP-2 aumentou significativamente no grupo CHF-TR. Esses dados preliminares sugerem um efeito significativo até mesmo de um programa curto de treinamento físico sobre ativação angiogênica e disfunção endotelial.

No estudo de Van Craenenbroeck et al. (2010), buscaram avaliar os efeitos do exercício agudo sobre as células angiogênicas circulantes, sua capacidade migratória, números de circulação CD34+ e CD34+/KDR+, células progenitoras (CPE) antes e depois de um programa de treinamento de exercícios em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Para isso foi selecionado trinta e oito pacientes com insuficiência cardíaca sedentária (fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40% devido à cardiomiopatia isquêmica ou dilatada), e pacientes que foram acompanhados na Clínica de Insuficiência Cardíaca ou encaminhados para o Centro de Reabilitação Cardíaca do Hospital Universitário Antwerp. Estes foram inscritos no estudo entre setembro de 2007 e janeiro 2009. Os pacientes permaneceram estáveis com relação aos sintomas e à terapia por pelo menos 3 meses e estavam em tratamento médico padrão. Os critérios de exclusão eram doença inflamatória crônica ou doença maligna, substituição da eritropoietina, hemoglobina < 10 g/dl, doença pulmonar obstrutiva crônica grave (FEV1 < 50%), insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 40 ml/min). O grupo controle foi constituído por dez sujeitos saudáveis de acordo com a idade (nenhuma doença subjacente, exame clínico normal, ECG, teste de exercício e avaliação ecocardiográfica)

Após o exercício agudo, a capacidade migratória das células angiogênicas circulantes (CAC) aumentou em 77% nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC). Além disso, as células CD34+/KDR+ aumentaram significativamente, mas quando comparada com o grupo controle esse aumento não é relevante. Os níveis da célula SDF-1alfa, uma quimiocina que mobiliza células endoteliais progenitora (CPE), são menores em pacientes com ICC em comparação ao grupo controle antes da realização do exercício físico. Após a atividade, esses níveis não foram alterados no grupo exposto ao treinamento, enquanto o grupo controle mostrou uma clara tendência para o aumento.

No estudo de Erbs et al. (2010) buscaram esclarecer se o treinamento físico regular melhora a capacidade de exercício em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e se isso é resultado de (1) aumento da capacidade regenerativa endógena, (2) restauração da função vasomotora periférica e (3) melhoria no desempenho do ventrículo esquerdo (VE). Para isso foi elaborado um delineamento em que 37 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) foram aleatoriamente designados para 12 semanas de exercício físico ou para um estilo de vida sedentário, utilizados como controle do estudo. Foram determinados, no início do estudo e após 12 semanas, o consumo máximo de oxigênio (Vo2max) e a fração de ejeção do VE;

foi quantificado, por citometria de fluxo, o número de CD34+/KDR+ CPCs e, por ensaio de migração, a capacidade funcional das CPEs. Além disso, a dilatação mediada pelo fluxo foi avaliada por ultrassom, enquanto, a densidade capilar foi analisada em amostra de tecido muscular esquelético. Em todas as características analisadas foram observadas melhoras nos dados coletados. Na ICC avançada, observou-se, em indivíduos que realizaram atividades físicas, uma melhora no Vo₂max em +2,7±2,2 versus -0,8±3,1 mL/min/kg nos grupos controle (P=0,009); na fração de ejeção do VE em +9,4±6,1 versus -0,8±5,2% no controle (P<0,001); na dilatação mediada pelo fluxo em +7,43±2,28 versus +0,09±2,18% no controle (P<0,001); no número de CPE em +83±60 versus -6±109 células/mL no controle (P=0,014); na capacidade migratória das CPEs em +224±263 versus -12±159 CPE/1000 no controle (P=0,03) e na densidade capilar do músculo esquelético aumentou em +0,22±0,10 versus -0,02±0,16 capilares por fibra nos casos de controle (P<0,001). Logo, conclui-se que a atividade física em pacientes com ICC avançada contribui para uma melhoria na capacidade regenerativa induzida pelas CPEs; aumento na dilatação mediada pelo fluxo (o que sugere uma melhora na função endotelial); neovascularização do músculo esquelético e melhora na função do VE.

No estudo de Gatta et al. (2010), buscaram determinar os efeitos de um programa de treinamento de exercício a curto prazo (3 semanas) sob o número de células progenitoras endoteliais CD34 / KDR circulantes (CPE) e níveis séricos de metaloproteinases de matriz (MMPs) em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica (ICC), bem como na capacidade do soro para promover unidades formadoras de colônias de células endoteliais (CFU – ECs) in vitro. Para isso, foram colhidas amostras de sangue periférico e soro de quatorze pacientes com ICC, antes e depois de um programa de treinamento de exercícios aeróbicos (calistenia + bicicleta ergométrica com carga de trabalho estacionária incremental) com internação. Na admissão e na alta foram analisados o número de CPEs circulantes e os níveis séricos de MMPS, TIMP-1 e TNF-alfa. Para avaliar a eficácia do treinamento, foi feito um teste de caminhada de 6 minutos (TC6). Após o treinamento, a distância percorrida no TC6 e o número de células CD34 / KDR circulantes aumentaram (de 154 ± 27 para 233 ± 48 metros; P<0,0001 e de 5 ± 3 a 9 ± 6 células/ml; P<0,05, respectivamente). Por outro lado, as concentrações séricas de MMP-1 e TIMP-1 diminuíram significativamente (de 11,4 ± 2,4 para 6,3 ± 1,1 ng/ml, e de 320,4 ± 41,2 para 167,2 ± 12,6 ng / ml, respectivamente, ambos P<0,01), enquanto MMP2 / TIMP-1 e MMP-9 / TIMP-1 as proporções aumentaram. Além disso, o artigo ainda encontrou um aumento da proliferação de CFU-CE em culturas realizadas com soro obtido após o treinamento. Desta forma, considerando que tanto CPEs quanto MMPs podem desempenhar um papel na remodelação vascular, os resultados encontrados no teste sugerem que o treinamento físico de curto prazo selecionado pode ser uma estratégia terapêutica potencial para resgatar a função cardíaca em pacientes com ICC.

4. Considerações Finais

Com relação à melhora da função endotelial e à indução de progenitores endoteliais, em média, os estudos analisados demonstraram resultados satisfatórios que esclarecem a importância do exercício físico na qualidade de vida e sobrevida dos portadores de IC.

Quanto à sua aplicabilidade na prática médica, tais evidências podem trazer uma maior segurança ao médico ao recomendar uma prática rotineira de exercícios como forma de tratamento não farmacológico para diminuir a velocidade de progressão da insuficiência cardíaca, melhorando assim a qualidade de vida de grande parte dos seus pacientes.

Em perspectivas futuras, é necessário que mais estudos sejam realizados, buscando mensurar o risco aproximado de o paciente sedentário progredir negativamente em relação à doença, se comparado ao paciente que pratica as atividades físicas recomendadas pela equipe de saúde. Além disto, fazem-se necessárias pesquisas que determinem quais os melhores exercícios para pacientes portadores de tal condição, levando em consideração todos os seus fatores limitantes (dispneia, arritmias, edema e outros).

Referências

- Abdalla, G. K., Spirandelli, L. C. D., Soares, M. B., Alves, O. C., et al (2020). Influence of Exercise or Physical Activity in the Angiogenesis Process: Integrative Review. *Online Journal of Cardiovascular Research*. 3 (5): 1-9.
- Alem, M. M. (2019). Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(13): 3198.
- Barretto, A. C. P., & Ramires, J. A. F. (1998). Insuficiência Cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.
- Carvalho, M. H. C., Colaço, A. L., & Fortes, Z. B. (2006). Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabolica*. 50(2): 304-312.
- Cavalcante, S. L., Lopes, S., Bohn, L., Cavero-Redondo, I., Alvarez-Bueno, C., Viamonte, S., et al (2019). Effects of exercise on endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 38(11): 817-827.
- Da Silva, J. F. R., Rocha, N. G., & Da Nóbrega, A. C. L. (2012). Mobilização de células progenitoras endoteliais com exercício em sadios: uma revisão sistemática. *Arq. Bras. Cardiol*. 98(2):182-191.
- Eleuteri, E., Mezzani, A., Di Stefano, A., Vallese, D., Gnemmi, I., Donne, L. D, et al (2013). Aerobic training and angiogenesis activation in patients with stable chronic heart failure: a preliminary report. *Biomarkers*. 18(5): 418-424.
- Erbs S, Höllriegel R, Linke A, Beck, E. B., Adams V., Gielen S, et al (2010). Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. *Circ Heart Fail*. 486-494.
- Gatta L, Armani A, Iellamo F, Consoli C, Molinari F, Caminiti G, et al (2012). Effects of a short-term exercise training on serum factors involved in ventricular remodelling in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 22:155(3):409-13.
- Gomes, A. R. V. S (2017). Células endoteliais progenitoras. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa.
- Junior, A. A., & Martinez, D. G. (2011). Efeitos do exercício físico na qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*. p. 50-60.
- Kourek, C., Karatzanos, E., Psarra, K., Georgiopoulos, G., Delis, D., Linardatou, V., et al (2020). Endothelial progenitor cells mobilization after maximal exercise according to heart failure severity. *World J Cardiol*. 12(11): 526-539.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2016). *Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. (9a ed.), Elsevier.
- Ministério Da Saúde (2021). DATASUS. <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>.
- Nocchi, E. (2010). Insuficiência Cardíaca e o treinamento físico. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte.
- Ol'binskaia, L. I., Sizova, Zh. M., & Kolbaia, N. G. (2007). Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure, and possibilities of its correction with isosorbide-5-mononitrates. *Klin Med (Mosk)*. 85(1): 27-31.
- Pessoa, B. S. (2011). Células Endoteliais Progenitoras: uma terapia possível? *Rev. Bras. Cardiol*. 24(2):122-124.
- Poffo, M. R., Assis, A. V., Fracasso, M., Filho, O. M. L., Alves, S. M. M., Bald, A. P., et al (2017). Perfil dos Pacientes Internados por Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 30(3):189-198
- Porto, C. C., & Porto, A. L. (2019). *Semiologia Médica*. (8a ed.), Guanabara Koogan.
- Prates, B. S. S., Hübner, C. S., & Gomes, O. M. (2009). Insuficiência Cardíaca Congestiva: Um Enfoque Semiológico. *Revista Científica de Saúde do Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)*.
- Sadri, M., Viehmann, M., Adams, V., Rabald, K., Mangner, N., Holtriegel, R., et al (2015). Chronic heart failure and aging – effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study. *European Journal of Preventive Cardiology*.
- Serra, S (2001). Papel da atividade física na avaliação e tratamento da insuficiência cardíaca crônica. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*.
- Tavares, A. C., Bocchi, E. A., & Guimarães, G. V. (2017). Função Endotelial e Insuficiência Cardíaca. Começo ou Fim de Uma Disfunção Prestes a Surgir. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 30(4): 354-358.
- Tsai, H. H., Lin, C. P., Lin, Y. H., Hsu, C. C., & Wang, J. S. (2016). High-intensity Interval training enhances mobilization/functionality of endothelial progenitor cells and depressed shedding of vascular endothelial cells undergoing hypoxia. *Eur J Appl Physiol*. 116(11-12):2375-2388.
- Van Craenenbroeck, E. M., Hoymans, V. Y., Beckers, P. J., Possemiers, N. M., Wuyts, K., Paelinck, B. P., et al (2010). Exercise training improves function of circulating angiogenic cells in patients with chronic heart failure. *Basic Res Cardiol*. 105(5):665-76.
- Van Craenenbroeck, E. M., Bruyndonckx, L., Van Berckelaer, C., Hoymans, V. Y., Vrints, C. J., & Conraads, V. M. (2011). The effect of acute exercise on endothelial progenitor cells is attenuated in chronic heart failure. *Eur J Appl Physiol*. 111:2375-2379.
- Wang, J. S., Lee, M. Y., Lien, H. Y., & Weng, T. P. (2014). Hypoxic exercise training improves cardiac/muscular hemodynamics and is associated with modulated circulating progenitor cells in sedentary men. *Int J Cardiol*. 170(3):315-23.