

CAIO VITALE SPAGGIARI

**Atenuação metaborreflexa na terapia de
ressincronização cardíaca:
avaliação hemodinâmico-funcional e
ajuste de frequência cardíaca**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para o exame
de qualificação para obtenção de título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Martino Martinelli Filho

São Paulo

2021

CAIO VITALE SPAGGIARI

**Atenuação metaborreflexa na terapia de
ressincronização cardíaca:
avaliação hemodinâmico-funcional e
ajuste de frequência cardíaca**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para o exame de qualificação para
obtenção de título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Martino Martinelli
Filho

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Spaggiari, Caio Vitale

Atenuação metaborreflexa na terapia de
ressincronização cardíaca : avaliação hemodinâmico-
funcional e ajuste de frequência cardíaca / Caio
Vitale Spaggiari. -- São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Martino Martinelli Filho.

Descritores: 1.Sistema nervoso simpático
2.Atividade neuronal simpática muscular
3.Metaborreflexo 4.Insuficiência cardíaca 5.Terapia
de ressincronização cardíaca 6.Frequência cardíaca

USP/FM/DBD-174/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

*À minha mãe Ester (In memoriam) e meu pai Fernando;
Minha querida esposa Clarice e minha amada filha Carolina*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

*Ao Professor Doutor Martino Martinelli, pela ajuda,
compreensão e suporte durante toda esta jornada.*

AGRADECIMENTO

A todos que contribuíram para que este projeto se tornasse realidade, meu eterno obrigado.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Essa tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento dessa publicação:

Referências: adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Fredd, Maria F. Crestana, Marinalva de Sousa Aração, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3a Ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

Abreviação dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas	ix
Lista de símbolos	x
Lista de tabelas	xi
Lista de figuras	xii
Resumo	xiii
Abstract	xv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Atividade neuronal simpática muscular e controle neurovascular.....	3
1.2 Controle neurovascular e IC.....	5
1.3 Distúrbios ventilatórios nos pacientes com IC e sua associação com disfunção do CNV.....	7
1.4 Terapia de ressincronização cardíaca: resultados funcionais e hemodinâmicos.....	9
1.5 Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca na atividade neuronal simpática e no controle neurovascular	10
1.6 Resposta embotada da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca	12
2 OBJETIVOS DO ESTUDO	13
2.1 Primário	14
2.2 Secundário	14
3 DESFECHOS DO ESTUDO	15
3.1 Primário	16
3.2 Secundário	16
4 MÉTODOS	17
4.1 Avaliações e procedimentos.....	20
4.2 Medições	22
4.3 Análise das variações da atividade neuronal simpática muscular e do VO ₂ de pico (Δ ANSM e do Δ VO ₂).....	24
4.4 Análises estatísticas	25

5 RESULTADOS.....	26
5.1 Fase I do estudo	27
5.1.1 Pré-TRC: controle neurovascular, parâmetros clínicos e painel hemodinâmico	27
5.1.2 Efeito da terapia de ressincronização cardíaca nos parâmetros clínicos e na capacidade funcional....	28
5.1.3 Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca no momento basal, nos parâmetros neurovasculares e hemodinâmicos.....	30
5.1.4 Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca nos parâmetros neurovasculares e hemodinâmicos durante o exercício isométrico	31
5.1.5 Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca nos parâmetros neurovasculares e hemodinâmicos durante a oclusão circulatória	32
5.1.6 Modelo da atividade neuronal simpática muscular: correlações e medidas de fluxo sanguíneo muscular e resistência vascular periférica.....	34
5.2 Fase II do Estudo.....	35
5.2.1 Características basais da população do estudo...	35
5.2.2 Achados do grupo TRC e do grupo controle no momento basal do protocolo de exercício isométrico	37
5.2.3 Achados entre o grupo TRC e o grupo controle durante o exercício isométrico	38
5.2.4 Avaliação das variáveis hemodinâmicas durante o teste de caminhada de 6 minutos:	39
5.2.5 Correlação hemodinâmica e a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos	40
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÃO.....	46
8 ANEXOS.....	48
9 REFERÊNCIAS.....	51

LISTAS

SIGLAS E ABREVIATURAS

ANS	Atividade Neuronal Simpática
ANSM	Atividade Neuronal Simpática Muscular
BA	Basal
CF	Classe Funcional
CI	Cardioimpedância
CVM	Contrapressão Voluntária Máxima
CNV	Controle Neurovascular
DC	Débito Cardíaco
DP	Desvio Padrão
Dp	Duplo Produto
EP	Erro Padrão
EI	Exercício Isométrico
FC	Frequência Cardíaca
FCA	Frequência Cardíaca Ajustada
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FSM	Fluxo Sanguíneo Muscular
GC	Grupo Controle
GTRC	Grupo Terapia de Ressincronização Cardíaca
IAV	Intervalo Atrioventricular
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice de Massa Corpórea
MR	Metaborreflexo
OC	Oclusão Circulatória
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica

Pré-TRC	Antes de Terapia de Ressincronização Cardíaca
Pós-TRC	Após Terapia de Ressincronização Cardíaca
RVP	Resistência Vascular Periférica
TC6	Teste de Caminhada de 6 minutos
TEE	Teste Ergoespirométrico
TRC	Terapia de Ressincronização Cardíaca
VE/VCO ₂	Relação: frequência respiratória, volume de CO ₂
VO ₂	Volume Consumido de Oxigênio
VO ₂ máximo	Volume Máximo Consumido de Oxigênio
VO ₂ pico	Volume de Pico de Consumo de Oxigênio
1 OC	Primeiro Minuto de Oclusão
ΔEI	Delta de Exercício Isométrico
ΔOC	Delta de Oclusão

SÍMBOLOS

bpm	batimento por minuto
cm	centímetros
DP	desvio padrão
dyne	dina – (g.cm/s ²)
g	gramas
IQR	interquartil
Kg	quilograma
L	litros
mg	miligrama
min	minutos
ml	mililitros
mmHg	milímetros de mercúrio
ms	milissegundos
r ²	coeficiente de determinação
r	coeficiente de Pearson
r _s	coeficiente de Sperman
s	segundos
%	porcentagem

TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas basais da população do estudo	29
Tabela 2 -	Achados basais da avaliação neurovascular, hemodinâmica e funcional distribuídos entre os grupos	30
Tabela 3 -	Achados da ANSM e hemodinâmicos durante o exercício isométrico no Grupo TRC e no Grupo Controle	31
Tabela 4 -	Achados da ANSM e hemodinâmicos na oclusão circulatória no Grupo TRC e no Grupo Controle.....	32
Tabela 5 -	Características basais dos participantes	36
Tabela 6 -	Variáveis hemodinâmicas no momento basal do Grupo TRC e do Grupo Controle	37
Tabela 7 -	Variáveis hemodinâmicas durante o exercício isométrico no Grupo TRC, AFC e no Grupo Controle	38
Tabela 8 -	Variáveis hemodinâmicas durante o teste de caminhada de 6 minutos no Grupo TRC, AFC e no Grupo Controle	39

FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma do estudo	19
Figura 2 -	Protocolo de avaliação do controle neurovascular	21
Figura 3 -	Principais resultados do exercício isométrico e durante a ativação do metaborreflexo.....	33
Figura 4 -	Fluxo sanguíneo muscular e resistência vascular periférica durante o protocolo	34
Figura 5 -	Correlação entre a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e o duplo produto com ajuste da frequência cardíaca pela TRC	40

RESUMO

Spaggiari CV. *Atenuação metaborreflexa na terapia de ressincronização cardíaca: avaliação hemodinâmico-funcional e ajuste de frequência cardíaca [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: O Metaborreflexo (MR) pode ser definido como um conjunto de ações reflexas desencadeadas pelas alterações metabólicas musculares secundárias ao esforço físico. O MR envolve receptores musculares químicos e de dor com a finalidade de regular a perfusão periférica, por meio do aumento atividade neuronal simpática muscular (ANSM). Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), o MR está dessensibilizado e a sua função inadequada esta relacionada a modificações do fluxo sanguíneo muscular (FSM), aumento da frequência respiratória e redução do consumo máximo de oxigênio. Ademais, as evidências científicas a esse respeito na Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) são pobres. **Objetivos do estudo: Primário:** avaliar o controle neurovascular (CNV) e a ANSM, assim como sua correlação funcional em pacientes submetidos à TRC. **Secundário:** avaliar o comportamento funcional e hemodinâmico após ajuste de frequência cardíaca (FC). **Métodos:** Estudo clínico intervencional, controlado, não randomizado. O estudo incluiu 30 pacientes submetidos à TRC e 22 indivíduos no grupo controle (GC). O estudo constou de duas fases: **Fase I:** a) avaliação do CNV e ANSM, durante exercício isométrico de moderada intensidade (EI) e durante oclusão circulatória (OC), pré-TRC e três meses após; b) avaliação da capacidade funcional pelo teste ergoespirométrico, pré-TRC e três meses após; c) avaliação do Δ OC (taxa de variação da ANSM basal em relação à OC) e o Δ EI (taxa de variação da ANSM basal em relação ao EI). **Fase II:** a) avaliação do perfil hemodinâmico nos respondedores clínicos à TRC durante protocolo de EI; b) avaliação da capacidade funcional pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6). Associado ou não ao ajuste de FC. **Resultados: Fase I:** Pós TRC foi observado: **1** – redução da ANSM, durante a OC: $51,3 \pm 13,2$ impulsos/min vs. $39,5 \pm 13$ impulsos/min ($P=0,01$) e durante o EI: $59,1 \pm 10,0$ impulsos/min vs. $45,0 \pm 13,4$ impulsos/min ($P=0,001$); **2** – aumento do Δ OC: 0 (IQR interquartil -7 – 9 %) vs. 13 (IQR 5 – 30 %) ($P=0,03$); e do Δ EI: 19 (3 – 31 %) vs. 40 (21 – 64 %) ($P=0,04$); **3** – incremento da PAM durante a OC: 94 (IQR 91-104 mmHg) vs. 110 (IQR 100-117 mmHg) ($P=0,04$); **4** – melhora do $VO_{2\text{pico}}$: $15,0 \pm 5,3$ ml/kg/min vs. $19,2 \pm 6,0$ ml/kg/min ($P=0,001$), correlacionada à redução da ANSM basal ($r_s=-0,74$, $P=0,003$). **Fase II** – a comparação entre os achados de TRC e FC ajustada durante o EI demonstrou, respectivamente: **1** – aumento no débito cardíaco: $4,2 \pm 1,5$ L/min vs. $5,0 \pm 1,8$ L/min ($P=0,0004$); **2** – redução na resistência vascular

periférica: 1303 (IQR 1269 – 2110) dinas/cm⁵ vs. 1228 (IQR 915-1677) dinas/cm⁵ ($P=0,0001$); **3** – aumento de 38m (8,7%) na distância percorrida durante o TC6 436,3±58,5 m vs. 474,4±68,4 m ($P=0,0002$); **4** – aumento no duplo produto no TC6: 9155±2186 mmHg.bpm vs. 10015±2294 mmHg.bpm ($P=0,002$). Notou-se no grupo da FC ajustada uma correlação entre duplo produto e distância percorrida no TC6 ($r=0,71$; $P=0,003$). Neste estudo, se conclui que os efeitos da hemodinâmicos da TRC e sobre o CNV foram: **1** – reajuste do MR demonstrado pelo aumento do Δ OC; **2** – redução da ANSM basal, o que se correlacionou com a melhora na capacidade funcional, no teste ergoespirométrico; **3** – melhora do padrão hemodinâmico (baixo débito cardíaco e alta resistência vascular periférica) após o ajuste da FC pela TRC, com aumento da capacidade funcional medida pela distância percorrida no TC6; e **4** – correlação robusta e positiva entre o aumento da eficiência miocárdica (duplo produto) e a melhora da capacidade funcional durante o TC6.

Descritores: Sistema nervoso simpático; Atividade neuronal simpática muscular; Metaborreflexo; Insuficiência cardíaca; Terapia de ressincronização cardíaca; Frequência cardíaca.

ABSTRACT

Spaggiari CV. *Attenuation of metaboreflex in cardiac resynchronization therapy: a hemodynamic and functional evaluation and the role of heart rate enhancement* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: Metaboreflex (MR) can be defined as a set of reflex actions triggered by secondary muscle metabolic alterations to the physical effort. It involves chemical and muscle pain receptors in order to regulate peripheral perfusion by increasing muscle sympathetic nerve activity (MSNA). It was shown that in patients with heart failure it is desensitized. Changes in muscle blood flow, increased respiratory rate and decreased oxygen consumption have been linked to its malfunction. Furthermore, the scientific evidence in this regard in Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) is insufficient. **Objectives: Primary:** evaluate neurovascular control (CNV) and MSNA, and their functional correlation in patients undergoing CRT. **Secondary:** access the functional capacity and hemodynamic behavior after heart rate (HR) adjustment. **Methods:** An interventional, controlled, non-randomized clinical study that included 30 patients (CRT patients) and 22 healthy individuals – control group (CG). The study consisted of two phases. The phase I accessed the CNV and MSNA during moderate isometric exercise (IE) and forearm circulatory arrest - MR activation, and the functional capacity by the cardiopulmonary exercise test. These exams were performed pre-CRT and three months later. The Δ MR (rate of change from baseline MSNA to MR activation) and Δ IE (rate of change from baseline MSNA to IE) were also assessed. The phase II evaluated the hemodynamic profile in patients who were clinical responders to CRT during the IE protocol; the functional capacity assessment was performed by the 6-minute walk test (6MWT). At this part of the study, the HR was adjusted by CRT during the evaluations. **Results: Phase I** – The comparison between findings of pre and post-CRT showed: a decrease in MSNA during MR and IE, respectively: 51.3 ± 13.2 bursts/min vs. 39.5 ± 13 bursts/min, $P=0.01$; and 56.6 ± 11.5 bursts/min vs. 43.6 ± 12.7 bursts/min, $P=0.001$; with an improvement in Δ MR, and Δ IE, respectively: 0.0 (IQR interquartile range -7 – 9.6%) % vs. 13.0 (IQR 5.1 – 30.0) %, $P=0.03$; and 19 (IQR 3 – 31) % vs. 40 (IQR 21 – 64) %, $P=0.04$. An augmentation of mean blood pressure during IE was also detected. Additionally, CRT improved VO_{2peak} : 15.0 ± 5.3 ml/kg/min vs. 19.2 ± 6.0 ml/kg/min, $P=0.001$, which was related to the decrease in baseline MSNA (pre to post-CRT): $r_s = -0.74$, $P=0.003$. **Phase II** – The comparison between the findings between CRT and CRT with HR adjusted, during IE showed, respectively: an improvement in cardiac output: 4.2 ± 1.5 L/min vs. 5.0 ± 1.8 L/min, $P=0.0004$, and a reduction in peripheral vascular resistance: 1303 (IQR 1269 - 2110) dynes/cm⁵ vs. 1228 (IQR 915-1677) dynes/cm⁵, $P=0.0001$. The increase in HR was associated with an improvement of 38 m (8.7%) in the walking

distance, during the 6MWT: CRT – 436.3±58.5 m vs. CRT with HR adjusted – 474.4±68.4 m, $P=0.0002$; and responsible for an increase in the rate-pressure product: CRT – 9155±2186 mmHg.bpm vs. CRT with HR adjusted – 10015±2294 mmHg.bpm, $P=0.002$. Moreover, in the CRT HR adjusted moment, a correlation between rate-pressure product and the distance covered in the 6MWT was also observed ($r=0.71$; $P=0.003$). **Conclusion:** In this study, we concluded the CRT impact over neurovascular control and hemodynamics were: **1** – readjustment of MR expressed by an increase in Δ MR; **2** – reduction of baseline MSNA, which correlated with the improvement in functional capacity in the cardiopulmonary exercise test; **3** – improvement of the hemodynamic pattern of low cardiac output and high peripheral vascular resistance after HR readjustment by CRT, and increase in functional capacity measured by the distance covered on the 6MWT; and **5** – a positive strong correlation between increased rate-pressure product and improvements in functional capacity on the 6MWT.

Descriptors: Sympathetic nervous system; Muscle sympathetic nerve activity; Metaboreflex; Heart failure; Cardiac resynchronization therapy; Heart rate.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Na literatura, há consenso de que a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) melhora as condições clínicas e a capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Dentre os inúmeros fatores envolvidos no comportamento desses pacientes pós-TRC, nosso grupo recentemente demonstrou que ocorre redução da atividade neuronal simpática muscular (ANSM) durante o exercício isométrico. Um aspecto de relevância nesse cenário é o papel do metaborreflexo (MR), um conjunto de ações reflexas desencadeadas pelas alterações metabólicas musculares secundárias ao exercício físico.

O MR envolve receptores musculares químicos e de dor (nociceptivos) com a finalidade de regular a perfusão periférica e o fluxo sanguíneo muscular (FSM), pelo o aumento da ANSM. Dentre os mecanismos fisiológicos da atuação do MR, está a ação direta sobre o débito cardíaco (DC), mais pronunciado em níveis moderados de intensidade e que, quando suprimido, acarreta limitação funcional precoce e intolerância ao exercício físico.

Além disso, o estudo da ANSM e de MR não se limita à avaliação de sensibilidade destes reflexos. Seus impactos sobre o controle neurovascular (CNV), em modelos de ajuste hemodinâmico, tal como no incremento da frequência cardíaca (FC) em pacientes portadores de TRC podem contribuir para melhora funcional cardiovascular.

Sendo assim, serão descritas as interações fisiopatológicas entre comportamento clínico-funcional, ANSM e Controle Neurovascular (CNV) pré

e pós Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC); apresentando, também, um modelo de ajuste hemodinâmico, baseado no espectro normal de ativação da ANSM e do MR.

1.1 Atividade neuronal simpática muscular e controle neurovascular

Em 1937, Alam e Smirk ¹, por meio da oclusão circulatória (OC) dos músculos das pernas e do antebraço, usando um *cuff* insuflado, durante um protocolo de exercício isométrico (EI) e com a colocação de um peso sobre um dos pés e a elevação dos joelhos, demonstraram elevação dos níveis da pressão arterial (PA) até que a oclusão do membro inferior fosse revertida. Os autores documentaram que o aumento da PA correlacionava-se com o nível do esforço realizado.

Um ano após, os mesmos autores descreveram resultados semelhantes quanto ao comportamento da Frequência Cardíaca (FC) ². Durante protocolo de EI, após exercício dos músculos da panturrilha e após a Oclusão Circulatória (OC), notaram aumento na FC que só retornava aos níveis basais com a recuperação circulatória. Já se sabia que o acúmulo de metabólitos musculares poderia ser a causa deste aumento. Do mesmo modo, foi especulado que o aumento da PA, da FC e do Débito Cardíaco (DC), durante a atividade física isométrica, sofreria influência do chamado “comando central” ³ - dependente da resposta cardiovascular relacionada ao esforço muscular intencional.

Posteriormente, Mense e Stanhke ⁴, estudando as fibras dos grupos III e IV expuseram que as fibras do grupo III emitiam dois tipos de respostas reflexas. A primeira mais rápida era desencadeada pelo estiramento das fibras musculares e gerada pela ativação mecanossensitiva; e o segundo tipo, também de ativação mecânica, aparecia somente após a OC. Já os receptores do grupo IV – amielínicos e de ativação não mecânica, não eram ativados sem que o músculo estivesse em isquemia. Seus disparos de latência prolongada aumentavam progressivamente durante a OC e só retornariam ao normal com a circulação restabelecida.

Adicionalmente, Leonard et al. ⁵ demonstraram que a ANSM desencadeada pelo recrutamento e contração dos grupos musculares, tinha um papel central na manutenção da resposta cardiovascular frente ao EI, porém não durante a OC. Tornou-se, então, consensual que a resposta proprioceptiva desencadeada pelos receptores mecânicos musculares e mediada por fibras neuronais de velocidade rápida, era complementar à atividade reflexa desencadeada por alterações metabólicas musculares; e ambas eram responsáveis pela manutenção da resposta cardiovascular frente ao Exercício Isométrico (EI).

Do mesmo modo, demonstrou-se que, em níveis intensos de atividade (70% da contrapressão voluntária máxima – CVM durante EI), a ativação da ANSM e, especialmente, do MR influenciavam o aumento DC ^{6,7}. Assim, Mortensen et al. ⁸ descreveram que a atividade física dinâmica quando atingida aproximadamente 80% da carga máxima tolerada, a diminuição do Fluxo Sanguíneo Muscular (FSM) era explicada por uma

limitação no incremento do DC, e que sua redução promoveria vasoconstrição periférica, pela necessidade de sustentação do FSM.

Esses achados sugerem que a ativação da ANSM e Metaborreflexo (MR), em níveis de atividade física intensa teriam um papel na estabilização do fluxo sanguíneo muscular, pelo aumento na resistência vascular periférica (RVP) ⁸.

De fato, a ativação do MR acarreta aumento na PA, que em níveis de exercícios físicos baixos a moderados sofre contraoposição do reflexo carotídeo (barorreceptor), de natureza simpaticolítica e vasodilatadora e que tangencia a elevação do DC ⁹. Já em níveis intensos de exercícios físicos, com a estabilização do FSM, a característica vasoconstritora do MR predominaria em relação à vasodilatação, impedindo a queda no FSM ^{6, 10}.

1.2 Controle neurovascular e IC

Os primeiros trabalhos de avaliação do FSM nos pacientes com IC demonstraram redução dos valores, acompanhada do aumento da Resistência Vascular Periférica (RVP) ¹¹.

Isto posto, a alteração na condutância vascular relacionar-se-ia à diminuição no DC, gerando modificações no metabolismo muscular e alterações no controle da PA, não totalmente esclarecida na época. Em 1991, Sterns et al. ¹², ao avaliarem a ANSM pela microneurografia do nervo peroneal, demonstraram que os pacientes com IC apresentavam disparos neuronais aumentados quando avaliados por protocolo de EI e Contrapressão

Voluntária Máxima (CMV) de 30%. Mas, a resposta da ANSM, quando em EI e OC e em comparação com os níveis de atividade basais (Δ ANSM), era menor que a apresentada pelos indivíduos saudáveis.

Assim, sugere-se que o aumento global da ANSM e a baixa variação adrenérgica reflexa explicariam as alterações pertinentes ao padrão hemodinâmico disfuncional com predomínio de baixo FSM e alta RVP. Progressivas mudanças na musculatura periférica seriam responsáveis pelo padrão hemodinâmico disfuncional, acarretando baixa aptidão física nestes pacientes. As principais alterações musculares seriam: 1- alteração da perfusão e do metabolismo muscular; 2- diminuição da força e aumento da fadigabilidade e 3- alteração da histologia e diminuição da massa muscular ¹³.

Portanto, a hipótese muscular da IC, onde as alterações perfusionais e estruturais musculares influenciariam diretamente o aumento da ANSM, postula que o tônus simpático aumentado correlaciona-se diretamente com a limitação física ¹⁴ e que o aumento da ANSM está atrelado à falência de mecanismos reguladores de FSM, durante o exercício físico ¹⁵.

Finalmente, como descrito por Sterns et al. ¹², a resposta da ANSM, especialmente durante a OC, encontra-se reduzida na IC, o que em conjunto com a atenuação barorreflexa acarreta o desajuste na regulação hemodinâmica e limitação precoce ao exercício físico ^{15, 16}.

1.3 Distúrbios ventilatórios nos pacientes com IC e sua associação com disfunção do CNV

Neste ponto, é perceptível que, nos pacientes com IC, o limiar aeróbico (VO_2 pico) está diminuído; fato que se associa a um rápido aumento no lactato sérico e rápida transição para a anaerobiose muscular ¹⁷. A limitação aos esforços, diferentemente, das limitações nas doenças pulmonares, onde a hipóxia é comum, está estritamente atrelada a colapso miocárdico. É sabido que cardiopatas apresentam anormalidades como aumento da frequência respiratória e da ventilação minuto, na obtenção de um volume corrente adequado no exame ergoespirométrico ¹⁷.

Neste sentido, a relação frequência respiratória, volume de CO_2 (VE/VCO_2) pode ser usada, como um índice do *drive* respiratório, sendo a concentração do gás carbônico sanguíneo (CO_2) o primeiro estímulo para aumento da frequência respiratória ^{17, 18}. Neste sentido, a transição precoce à anaerobiose muscular, com concomitante acidose láctica e liberação de CO_2 pulmonar seria, em teoria, responsável pelo aumento da frequência respiratória destes pacientes. No entanto, o estudo que buscou corrigir a acidose sanguínea, durante atividade física máxima em indivíduos saudáveis, demonstrou que não ocorreu alteração das curvas de VE/VCO_2 ¹⁹.

Procurando, elucidar o mecanismo fisiopatológico da dispneia na IC, Sullivan et al. ¹⁷ atribuíram o desvio das curvas de VE/VCO_2 ao aumento do espaço morto pulmonar. Neste sentido, foi demonstrada a dissociação entre dispneia e a pressão capilar pulmonar, ou aumento do lactato sérico; sendo

excluídos fatores metabólicos, ou alterações nos reflexos pulmonares, como desencadeantes da limitação funcional.

Adicionalmente, foi demonstrado por meio de técnicas de espectroscopia que, durante o exercício físico, os pacientes com IC apresentavam uma desoxigenação dos músculos do tórax. Conclui-se, portanto, que com o aumento do espaço morto pulmonar, a diminuição da perfusão dos músculos torácicos seria fator preponderante na limitação funcional na IC ²⁰.

Finalmente, em 1999, Smith et al. ²¹ estudaram a relação da ANSM com as alterações na frequência respiratória. Por meio de protocolo de atividade física máxima, verificou-se aumento da frequência respiratória após a oclusão venosa dos membros inferiores. Dados da literatura, com níveis de compressão venosa supra sistólicos, já demonstravam esse efeito ²².

Deste modo, compreendeu-se que a diminuição da depuração de metabólitos musculares ativaria a ANSM pela ação de MR e que sua hiperreatividade seria um fator para limitação funcional precoce nestes pacientes ^{16, 23}.

1.4 Terapia de ressincronização cardíaca: resultados funcionais e hemodinâmicos

Partindo-se do pressuposto que a correção da dissincronia cardíaca poderia atenuar a gravidade da IC com fração de ejeção reduzida no ventrículo esquerdo, a TRC foi introduzida como alternativa terapêutica nessa população ²⁴. De fato, demonstrou-se redução da dP/dT máxima ventricular – taxa máxima de alteração na pressão do ventrículo esquerdo, aumento na pressão de pulso aórtica ²⁵ e melhora da função cardíaca à cintilografia cardíaca, em pacientes com cardiomiopatia dilatada e bloqueio de ramo esquerdo submetidos à TRC ²⁶.

O estudo *Cardiac resynchronization in chronic heart failure* ²⁷, em 2002, demonstrou o impacto da TRC sobre variáveis clínicas e funcionais cardíacas, com aumento significativo do VO₂, ao teste ergoespirométrico, e aumento na distância percorrida, no teste de caminhada de 6 minutos. Ademais, em 2013, Larsen et al. ²⁸ demonstraram incremento significativo da densidade capilar muscular obtida pela biópsia muscular e melhora na inclinação da curva de VE/VCO₂, no teste ergoespirométrico. Também, foi demonstrada a redução do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo ²⁸.

Posto isto, é importante observar que o aumento da densidade capilar Pós-TRC emerge, como um fator fundamental na adaptação a um perfil de incremento hemodinâmico ²⁹; e sua diminuição tem um papel crítico na limitação funcional ao exercício físico na IC ³⁰. Por outro lado, a melhora da

inclinação da curva VE/VCO₂ expressa uma melhora no *mismatch* da ventilação/perfusão pulmonar ³¹, podendo significar, do mesmo modo, a melhora no cenário de ativação da ANSM, sobretudo, em relação à intensificação do MR ³².

1.5 Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca na atividade neuronal simpática e no controle neurovascular

Alguns estudos demonstraram que a atividade neuronal simpática (ANS) é reduzida pós-TRC ³³. Em parte, essa melhora já era esperada, pois os trabalhos de fisiologia cardíaca apontavam que as alterações hemodinâmicas centrais na IC não eram suficientes para esclarecer a progressão dos sintomas na doença ³⁴. Assim, a hipótese muscular da IC seria um modelo adequado para elucidar esta progressão, e as alterações perfusionais e estruturais musculares influenciariam diretamente a elevação da ANSM e a consequente evolução à inabilidade física ¹⁶.

Ademais, de modo geral, os estudos de TRC que mediram ANS diretamente falharam em obter uma correlação entre diminuição de epinefrina sérica e melhora na capacidade funcional ³⁵. Por outro lado, a diminuição da ANSM em um programa de treinamento físico em pacientes com IC, mostrou que o ajuste da ANSM e do MR eram acompanhados do aumento da tolerância ao exercício físico ³⁶.

Neste sentido, Jaussaud et al. ³⁷ por meio do Teste Ergoespirométrico (TEE), em pacientes submetidos à TRC com e sem OC, determinou que a

resposta ventilatória, medida pela curva de VE/CO₂, melhorava significativamente após a TRC. Isto quando comparada ao protocolo sem OC, a resposta ventilatória pós-TRC foi normalizada. Os autores concluíram que a TRC melhoraria o padrão respiratório nos pacientes com IC por meio do ajuste do MR. Sendo assim, estes autores foram pioneiros em demonstrar a relação entre TRC e a melhora no MR. Todavia, seus resultados foram obtidos de modo indireto e suas conclusões fundamentadas pelo muscular da IC ^{17, 36}.

Logo, vêm-se atribuindo parte do benefício da TRC ao reequilíbrio da ANSM. Mas, pouco se sabe sobre o comportamento do CNV neste contexto. Assim sendo, os trabalhos que estudaram a relação entre ANSM, MR e treinamento físico, demonstraram reajuste da ANSM e melhora do VO₂ após o treinamento ³⁸. Demonstraram também uma sensibilização do MR ¹⁶.

Recentemente, Kuniyoshi et al. ³⁹ demonstraram que, nos pacientes submetidos à TRC, a ANSM, analisada pelo nervo perônio encontrava-se abrandada, aproximando-se dos controles saudáveis. Evidenciou-se também uma melhora no volume de consumo de oxigênio no pico do exercício pós-TRC (VO₂ pico) e uma correlação inversa entre capacidade funcional e o grau da ANSM, medida no repouso.

1.6 Resposta embotada da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca

Incremento inadequado da FC ocorre em até 50% nos pacientes com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ⁴⁰. Apesar da efetividade da TRC em pacientes com IC e bloqueio do ramo esquerdo, o acionamento dos sensores de FC traz benefício adicional na capacidade funcional destes pacientes ^{41,42}; para que estes benefícios sejam alcançados, estratégias adequadas de programação são necessárias ⁴².

Por outro lado, de acordo com nossos estudos, a ANSM encontra-se ainda elevada, em comparação com a de indivíduos saudáveis ³⁹, na pós-TRC. Assim, a despeito da diminuição da ANSM, a ação plena dos reflexos musculares pode não ser apropriada no contexto da hiperatividade adrenérgica. Por esse motivo, um modelo de otimização hemodinâmica baseado na plena atuação dos reflexos musculares, especialmente, do MR, seria apropriado para um acréscimo na capacidade funcional nos respondedores clínicos à TRC.

Sumariamente, as evidências acima demonstram que adaptações neuromusculares e modificações no perfil hemodinâmico são fatores de ampla relevância no comportamento clínico dos pacientes após TRC. Nesse contexto, sugere-se que a avaliação do CNV e da ANSM seja essencial; que, por isso, devam ser avaliados e seus achados correlacionados com o comportamento hemodinâmico funcional dessa população. Estes foram os propósitos do presente estudo.

2 OBJETIVOS DO ESTUDO

2 OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1 Primário

Avaliar o controle neurovascular (CNV) e a ASNM e sua correlação funcional em pacientes submetidos à TRC.

2.2 Secundário

Avaliar o comportamento funcional e hemodinâmico, após ajuste de FC.

3 DESFECHOS DO ESTUDO

3 DESFECHOS DO ESTUDO

3.1 Primário

CNV e perfil hemodinâmico durante o EI e no primeiro minuto de OC.

3.2 Secundário

Capacidade funcional.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

Estudo clínico intervencional, controlado, não randomizado. O estudo incluiu 39 pacientes no grupo TRC (GTRC) e 22 indivíduos saudáveis do Grupo Controle (GC) e foi composto por duas fases distintas: **Fase I** – avaliação do CNV e ANSM, durante o EI e durante a OC. E avaliação da capacidade funcional pelo teste ergoespirométrico. **Fase II** – avaliação do perfil hemodinâmico nos portadores respondedores clínicos à TRC durante protocolo de EI, sendo também realizada a avaliação da capacidade funcional pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6).

O estudo foi realizado pela Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca, pela Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP e aprovado pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de inclusão dos pacientes foram: **Fase I do estudo:** idade > 18 anos, qualquer cardiopatia e indicação classe I para TRC ^{43, 44, 45}. **Fase II do estudo:** idade > 18 anos, qualquer cardiopatia e resposta clínica à TRC e Classe Funcional (CF II ou III) com, pelo menos, 6 meses de implante. Os critérios de exclusão foram: angina pectoris ou infarto agudo do miocárdio, angioplastia coronariana ou revascularização miocárdica prévia, estas com menos de 3 meses; acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório recente, menor que 3 meses; arritmias atriais crônicas, Diabetes mellitus não

controlada; neuropatias; gravidez; incapacidade física para realização de testes funcionais; ter diagnóstico prévio de doença sinusal ou sensor responsivo de frequência cardíaca ativado e possuir doenças limitantes com a expectativa de vida inferior a 1 ano.

Ademais, o GC foi pareado por idade, sexo e Índice e massa corpórea (IMC), com o Grupo Terapia de Ressincronização Cardíaca (GTRC) e os protocolos seguiram o fluxograma indicado (Figura 1).

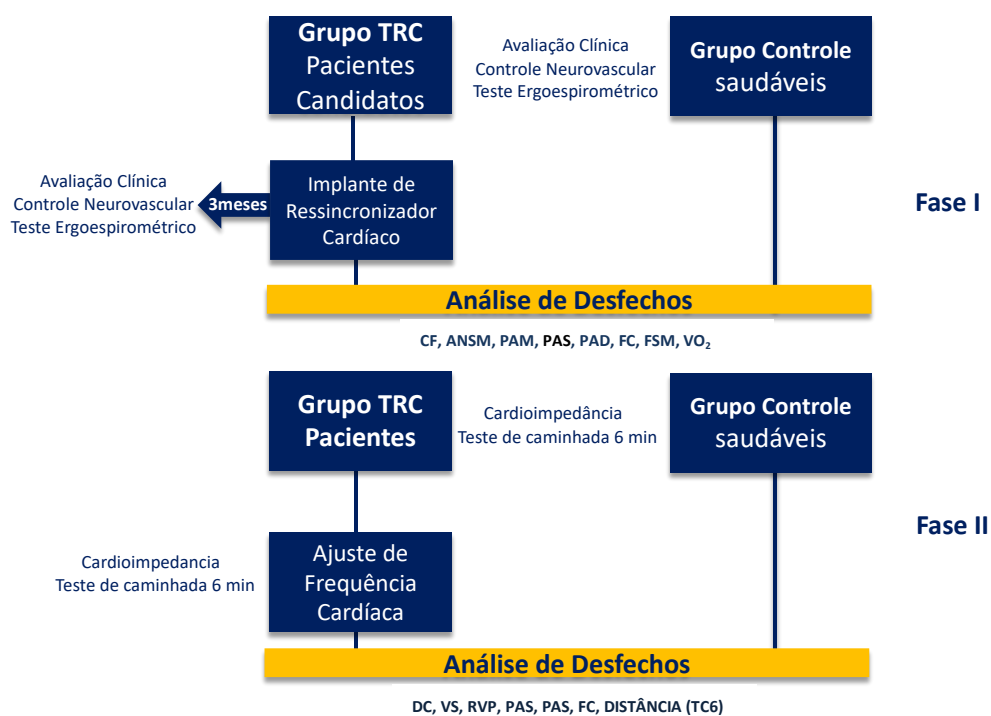


Figura 1 - Fluxograma do Estudo

4.1 Avaliações e procedimentos

Fase I do estudo: Os critérios de indicação da TRC foram inicialmente avaliados. O eletrocardiograma de 12 derivações foi obtido para determinação da presença dos bloqueios intraventriculares e das medidas dos intervalos QRS. Além disso, foram avaliados, pré e pós-TRC, o grau de acometimento clínico e ecocardiográfico da IC, sendo obtidos: a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), volume sistólico e diastólico final do ventrículo esquerdo, e a classe funcional da IC (CF); e os intervalos atrioventriculares foram também ajustados, após o implante da TRC ⁴⁶.

Ademais, foram realizados os seguintes exames:

Teste Ergoespirométrico: Tem-se como objetivo a mensuração do consumo de oxigênio, durante o pico do exercício aeróbico (VO_2 pico), e o eletrocardiograma e a Pressão Arterial (PA) também foram monitorados durante todo o teste.

Controle Neurovascular: A avaliação do CNV foi realizada com registro simultâneo da ANSM, pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD), FC, FSM, RVP; sendo também avaliado o duplo produto (Dp). As medidas foram efetuadas durante o protocolo de EI que compreendeu: 2 minutos de repouso (momento basal), 3 minutos de EI de moderada intensidade, 2 minutos de OC do músculo exercitado e recuperação (Figura 2).

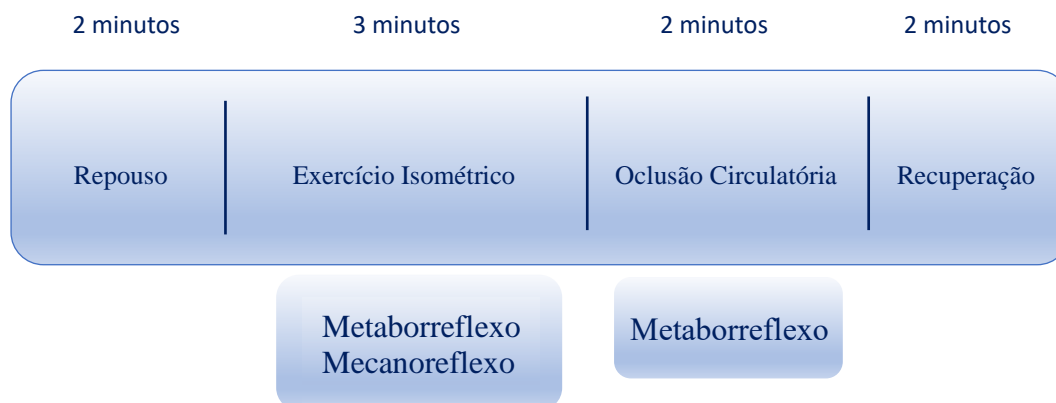


Figura 2 - Protocolo de avaliação do controle neurovascular

Além disso, o cálculo da intensidade do EI baseou-se na média de três manobras consecutivas de contrapressão manual máxima do membro superior dominante, utilizando-se um dinamômetro de contra preensão manual. Trinta por cento da contra preensão voluntária máxima obtida foi usada como a intensidade do EI, objetivando-se a avaliação dos mecanorreceptores e metaborreceptores musculares (Figura 2). Ademais, a avaliação do MR foi realizada ao final do protocolo de EI, usando-se um manguito insuflado com pressões supra sistólicas. A OC durou cerca de 2 minutos e visou a isolar a ativação dos receptores químicos musculares.

Fase II do estudo: Os seguintes exames foram realizados:

Cardioimpedância: Tem como objetivo a análise não invasiva do Débito Cardíaco (DC) durante o protocolo de EI. O protocolo proposto foi semelhante ao apresentado na Figura 2 (fase I do estudo), porém a Oclusão Circulatória

(OC) foi suprimida nesta fase. Ademais, durante o EI ocorreu o ajuste da frequência cardíaca pela TRC (AFC) em 10%, em relação ao exame inicial (Figura 1). Isto pois, de acordo com a fase I de nosso estudo, o comportamento da FC por ativação do metaborreflexo estaria prejudicado, e o aumento da FC permitiria a elevação do FSM durante o exercício. Além disso, a FC, VS, DC e RVP também foram avaliados durante este exame.

Teste de caminhada de 6 minutos: Foi realizado para a avaliação funcional. Juntamente com a distância percorrida a FC, Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e o Duplo produto (Dp) formam analisados. Durante o Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6) ocorreu o AFC pela TRC em 10%, em relação ao TC6 inicial.

4.2 Medições

Na fase I do estudo, o teste ergoespirométrico foi realizado para determinar o VO_2 pico, em exercício progressivo e baseou-se na realização do eletrocardiograma, utilizando-se 12 derivações. O teste ergométrico foi realizado em cicloergômetro, mediante protocolo com aumento de carga progressiva (5 ou 10 watts a cada 3 minutos), até a fadiga. As concentrações de oxigênio e de dióxido de carbono foram obtidas a cada ciclo respiratório durante todo o exame.

A ANSM foi medida diretamente a partir do nervo peroneal, utilizando a técnica de microneurografia ⁴⁷. As gravações nervosas simpáticas pós-ganglionares foram feitas usando um microeletrodo de tungstênio (diâmetro

da ponta 5-15 mm). Os sinais foram amplificados por um fator de 50.000-100.000 e passa-banda filtrada (700–2,000 Hz). A atividade do nervo foi analisada pela contagem dos impulsos/minuto e foi feita de modo cego pelo mesmo investigador do protocolo (CV Spaggiari) e por um membro da Unidade de Reabilitação Cardíaca.

Além disso, o FSM do antebraço foi monitorado por pletismografia de oclusão venosa, e o membro superior foi elevado acima do nível do coração. Um conduto elástico repleto de mercúrio foi ligado a um transdutor e o sistema foi conectado ao aparelho de pletismografia (Hokanson, DC, EUA). Esfigmomanômetros, no pulso e antebraço, a cada 15 segundos foram inflados acima da pressão venosa. O FSM no antebraço ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}/100 \text{ ml}$ de tecido) foi analisado a cada minuto de exercício com base nas quatro leituras obtidas. A RVP do antebraço foi calculada dividindo a pressão arterial média pelo FSM.

Na fase II do estudo, foi usado um aparelho de Cardioimpedância (CI) periférica (Nicas®, Israel) para acessar o perfil hemodinâmico dos pacientes. A impedância cardíaca coleta alterações na resistividade (ΔR) imposta pelo organismo à corrente elétrica que muda com o tempo, de acordo com as modificações no fluxo sanguíneo. Nesse sentido, cada aumento no volume sistólico (VS) está associado a um aumento proporcional na condutância mensurável (ΔR^{-1}). O VS é então calculado, de acordo com a fórmula de Tsoglin-Frinerman ($VS = \Delta R/R$), corrigida por sexo, idade, peso e composição corporal.

Ademais, o TC6 minutos foi executado de acordo com as orientações da *American Thoracic Society – ATS* ⁴⁸. Os pacientes foram incentivados a caminhar a maior distância possível, durante 6 minutos, e orientados a interromper a caminhada caso fosse necessário. Em razão da complexidade da doença, o avaliador acompanhou alguns pacientes quando julgou necessário. Além disso, previamente, ao exame os pacientes foram submetidos a uma fase prática de treinamento, sendo estimulados a caminhar na área demarcada do teste, adquirindo as habilidades necessárias para realização do exame.

As demais medições obtidas foram: PA – medida de forma não invasiva com o uso de um manguito de pressão arterial automático, sendo insuflado a cada 20 a 30s durante o protocolo de EI. Durante o TC6, um aparelho portátil automático de aferição braquial foi usado. A FC foi avaliada continuamente, durante os protocolos de EI, por meio da derivação II do eletrocardiograma. Ademais, o Dp foi calculado pela fórmula: PAS*FC.

4.3 Análise das variações da atividade neuronal simpática muscular e do VO₂ de pico (Δ ANSM e do Δ VO₂)

A avaliação do Δ ANSM e do Δ VO₂ foram feitas utilizando-se as seguintes fórmulas: **1** – Δ ANSM basal pré/pós-TRC = $(\text{pré-TRC} - \text{pós-TRC}) * 100 / \text{pós-TRC}$; **2** – Δ EI e Δ OC = $(\text{EI ou OC} - \text{ANSM basal}) * 100 / \text{ANSM basal}$; **3** – Δ OC pré/pós-TRC = Δ OC pós-TRC - Δ OC pré-TRC; e **4** – Δ VO₂ pico pré/pós-TRC = $(\text{pós-TRC} - \text{pré-TRC}) * 100 / \text{pré-TRC}$. Com relação à ANSM

e as medidas hemodinâmicas durante o EI, foi considerada para análise o maior nível de atividade obtido dentre os 3 minutos de exercício ¹⁴.

4.4 Análises estatísticas

Em relação aos cálculos estatísticos, foram consideradas diferenças significantes às que apresentarem nível descritivo de probabilidade estatístico $<0,05$ ($P<0,05$). As variáveis foram analisadas quanto à sua distribuição normal (teste de Kolmogorov-Smirnov). As variáveis mensuradas em três momentos foram avaliadas pela análise de variância para medidas repetidas e as análises múltiplas pelo teste ANOVA unidirecional, seguido do teste de Turkey quando apropriado. Foi utilizado, também, o teste T de Student e o teste de Mann-Whitney para as avaliações entre os dois grupos distintos.

Do mesmo modo, foram avaliadas as correlações entre as variáveis pelo Teste de Spearman e de Pearson ^{49, 50, 51}. As demais, variáveis qualitativas foram analisadas pelo Teste do Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher, e a variabilidade da amostra foi descrita pelo desvio-padrão (variáveis paramétricas), ou por interquartis (variáveis não paramétricas) ⁵². Ademais, de acordo com o cálculo amostral, seria necessária a inclusão de 13 pacientes na fase I do estudo, para se detectar um aumento de 18% na ANSM durante a OC, em relação à ANSM basal (ΔOC) ³⁹.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Fase I do Estudo

Nesta fase do estudo, foram incluídos 19 pacientes, seis foram excluídos (Anexo 1). Deste modo, foram analisados 13 indivíduos no GTRC e 12 no GC. Todos os pacientes estavam em ritmo sinusal durante o período de inclusão e avaliações. O GTRC incluiu oito homens e cinco mulheres. A etiologia foi cardiomiopatia dilatada idiopática em 11 pacientes e miocardiopatia isquêmica em dois. O GC foi equiparado em idade e IMC ao GTRC e incluiu cinco homens e sete mulheres, conforme os dados da Tabela 1.

5.1.1 Pré-TRC: controle neurovascular, parâmetros clínicos e painel hemodinâmico

Pré-TRC um paciente apresentava-se em CF II, 11 pacientes encontravam-se em CF III e um em CF IV (Tabela 1). A média da largura do QRS foi 185ms, e todos os pacientes apresentavam bloqueio de ramo esquerdo no eletrocardiograma.

Além disso, pré-TRC, os pacientes apresentaram capacidade funcional reduzida (VO_2 pico) em comparação ao GC (Tabela 2). A ANSM foi maior em comparação com o GC em repouso, durante o EI e durante a OC (nos dados das Tabelas 2, 3 e 4).

5.1.2 Efeitos da TRC nos parâmetros clínicos e na capacidade funcional

Três meses pós-TRC, a CF mudou para a classe I em quatro pacientes e para a classe II em nove, $P < 0,05$ (Tabela 1). Além disso, pós-TRC, demonstrou-se um aumento na FEVE ($P = 0,01$) e uma redução no volume sistólico final do ventrículo esquerdo (Tabela 1). Do mesmo modo, houve aumento do VO_2 pico pós-TRC (Tabela 2). Não houve alterações significativas no uso de medicações pré e pós-TRC (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas basais na população do estudo

	Pré-TRC (n=13)	Pós-TRC (n=13)	GC (n=12)
Idade (anos)	49,4±2,6	-	43,4±3,5
IMC (kg/m ²)	26,7±4,1	-	25,3±2,85
Sexo (n, %)			
Masculino	8 (61)	-	5 (41)
Feminino	5 (39)	-	7 (59)
FEVE (%)	23,1±6,2	29,2±9,0*	-
VSF (ml)	274,9±48,8	196,7±104,0*	-
VDF (ml)	359,8±55,9	284,3±122,7	-
Classe Funcional (n, %)			
CF - I	-	4 (31 [†])	-
CF - II	1 (8)	9 (69 [†])	-
CF - III	11 (84)	-	-
CF - IV	1 (8)	-	-
Cardiomiopatia , (n, %)			
Idiopática	11 (85)	11 (85)	-
Isquêmica	2 (15)	2 (15)	-
Medicação , (n, %)			
β-Bloqueador	12 (90)	13 (100)	-
IECA ou BRA	13 (100)	13 (100)	-
Espironolactona	12 (90)	12 (90)	-

(*) Pré-TRC vs. Pós-TRC (†) GC vs. Pré-TRC: $P < 0.05$ (Valores em média±DP)

GC: grupo controle, TRC: terapia de ressincronização cardíaca, IMC: índice de massa corpórea, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, VSF: volume sistólico final, VDF: volume diastólico final, IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BRA: bloqueador do receptor da angiotensina. β-bloqueador, IECA ou BRA e Espironolactona: Porcentagem de pacientes usando doses alvo preconizadas.

5.1.3 Efeitos da TRC no momento basal, nos parâmetros neurovasculares e hemodinâmicos

A TRC diminuiu significativamente a ANSM no GTRC, embora tenha permanecido elevada em comparação com o GC (Tabela 2). Houve também aumento na PAS pós-TRC (Tabela 2), associada ao incremento no Dp: pré-TRC 6845 ± 1515 mmHg.bpm vs. pós-TRC 7371 ± 1522 mmHg.bpm, $P=0,006$.

Tabela 2 - Achados basais da avaliação neurovascular, hemodinâmica e funcional distribuídos entre os grupos

Basal (Repouso)

	Pré-TRC (n = 13)	Pós-TRC (n = 13)	GC (n=12)
ANSM (pulsos/min)	50,4±9,2	34,0±14,4*	22,9±3,0††
FC (bpm)	70,8±2,29*	66,0±8,1	66,5±9,7
PAS (mmHg)	95,2±9,8	113,3±15,9*	115,5±9,9†
PAD (mmHg)	78,9±13,0	82,1±11,8	85,1±7,3
PAM (mmHg)	88,1±14,5	91,6±13,1	95,33±8,2
FSM (ml.min ⁻¹ 100ml ⁻¹)	1,2 (IQR 1,2-1,9)	1,8 (IQR 1,5-2,3)	2,5 (IQR 2,0-2,8†)
RVP	55,6±19,5	51,7±22,7	38,9±12,4
VO ₂ (mL/kg/min)	15,0±5,3	19,2±6,0*	23,3±3,2†

Pós-TRC vs. Pré-TRC (*) / GC vs. Pré-TRC (†) / CG vs. Pós-TRC (‡): $P < 0,05$

(Valores em média±DP)

GC: grupo controle, TRC: terapia de ressincronização cardíaca, ANSM: atividade neuronal simpática muscular, FC: frequência cardíaca, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PAM: pressão arterial média, FSM: fluxo sanguíneo muscular, RVP: resistência vascular periférica, VO₂ pico: volume de oxigênio consumido no pico do esforço.

5.1.4 Efeitos da TRC nos parâmetros neurovasculares e hemodinâmicos durante o exercício isométrico

Notou-se a diminuição na ANSM no período pós-TRC; no entanto, a ANSM permaneceu maior em comparação com o GC (Tabela 3). Observou-se incremento no ΔEI no GTRC, e esta resposta foi similar à do GC (Tabela 3). Foi também observado aumento na PAM em comparação com o momento basal, pós-TRC e no GC (Figura 3A). Ademais, nenhuma diferença foi observada na FC, ou em seu incremento, entre os grupos (Tabela 3 e Figura 3B).

Tabela 3 - Achados da ANSM e hemodinâmicos durante o exercício isométrico no grupo TRC e no grupo controle

Exercício Isométrico

	Pré-TRC (n = 13)	Pós-TRC (n = 13)	GC (n = 12)
ANSM (pulsos/min)	59,1±10,0	45,0±13,4*	32,5±5,8†‡
ΔANSM (%)	19 (IQR 3-31)	40 (IQR 21-64*)	31 (IQR 25-59†)
FC (bpm)	78,5±9,0	74,8±11,1	76,5±11,9
PAS (mmHg)	117,5±15,9	130,1±21,8	129,9±15,9
PAD (mmHg)	78,9±13,0	82,1±11,8	85,1±7,3
PAM (mmHg)	97,1±13,1	106,9±18,6	113,8±12,8†
FSM (ml.min ⁻¹ 100ml ⁻¹)	2,0 (IQR 1,6-2,7)	2,3 (IQR 1,6-2,9)	3,9 (IQR 2,9-6,4†‡)
RVP	51,0±21,1	42,8±13,3	27,1±10,7†

Pós-TRC vs. Pré-TRC (*) / GC vs. Pré-TRC (†) / CG vs. Pós-TRC (‡): $P < 0.05$

(Valores em média±DP)

GC: grupo controle, TRC: terapia de ressincronização cardíaca, ANSM: atividade neuronal simpática muscular, FC: frequência cardíaca, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PAM: pressão arterial média, FSM: fluxo sanguíneo muscular, RVP: resistência vascular periférica.

5.1.5 Efeitos da TRC nos parâmetros neurovasculares e hemodinâmicos durante a oclusão circulatória

Notou-se uma diminuição da ANSM pós-TRC; no entanto, a ANSM permaneceu maior em comparação com o GC (Tabela 4). Foi observado também aumento no Δ OC, e o GTRC, pós-TRC apresentou uma resposta similar à encontrada no GC (Tabela 4). Além disso, notou-se aumento na Pressão Arterial Média (PAM), em relação ao repouso, pós-TRC e no GC, sendo que estas foram maiores que pré-TRC (Figura 3A e Tabela 4). Do mesmo modo, notou-se, um aumento na FC, em relação ao momento basal, no GC (Figura 3B).

Tabela 4 - Achados da ANSM e hemodinâmicos na oclusão circulatória no grupo TRC e no grupo controle

Oclusão Circulatória

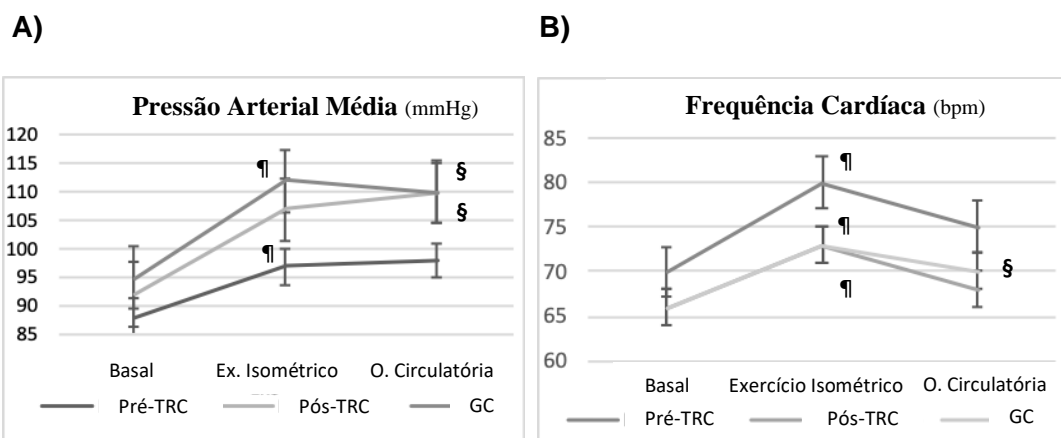
	Pré-TRC (n = 13)	Pós-TRC (n = 13)	GC (n = 12)
ANSM (pulsos/min)	51,4±13,2	39,5±13,0*	29,6±5,7†‡
ΔANSM (%)	0 (IQR -7 – 9)	13 (IQR 5-30*)	23 (IQR14-39†)
FC (bpm)	75,0±9,6	70,3±8,7	70,0±12,2
PAS (mmHg)	114 (IQR107-132)	134 (IQR120-143)	134 (IQR124-145†)
PAD (mmHg)	86,4±23,4	99,5±16,6	95,4±12,0
PAM (mmHg)	94 (IQR 81-104)	110 (IQR 100-117*)	110 (IQR 102-119†)
FSM (ml.min ⁻¹ 100ml ⁻¹)	1,8 (IQR 1,5-2,7)	2,3 (IQR 1,7-2,8)	3,4 (IQR 2,1-3,9†)
RVP	60 (IQR 40-76)	52 (IQR 38-65)	30 (IQR 27-59†)

Pós-TRC vs. Pré-TRC (*) / GC vs. Pré-TRC (†) / CG vs. Pós-TRC (‡): $P < 0,05$

(Valores em média±DP)

GC: grupo controle, TRC: terapia de ressincronização cardíaca, ANSM: atividade neuronal simpática muscular, FC: frequência cardíaca, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica,

PAM: pressão arterial média, FSM: fluxo sanguíneo muscular, RVP: resistência vascular periférica.



Repouso vs. EI (¶) / Repouso vs. OC (§): $P < 0,05$

(Valores em médias±EP)

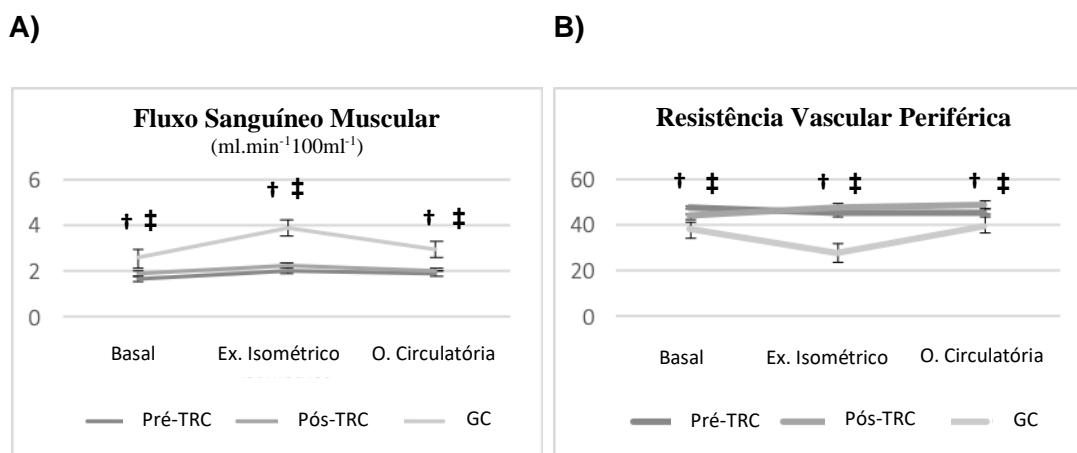
GC: grupo controle, TRC: terapia de ressincronização cardíaca, EI: exercício isométrico, OC: oclusão circulatória.

Figura 3A) Diferenças na pressão arterial média **Figura 3B)** Diferenças na frequência cardíaca.

Figura 3 - Principais resultados do exercício isométrico e durante a ativação do metaborreflexo

5.1.6 Modelo da ANSM: correlações e medidas de fluxo sanguíneo muscular e resistência vascular periférica

A diminuição do Δ ANSM basal pré/pós-TRC correlacionou-se com a melhora no Δ VO₂ pico pré/pós-TRC, respectivamente: 79,4±95,8 % vs. 32,0±29,6 %, $r_s = -0,74$, $P = 0,003$. Do mesmo modo, o aumento no Δ OC pré/pós-TRC também se correlacionou com o Δ VO₂ pico pré/pós-TRC, respectivamente: 13,0 (IQR 2,2 - 22,5) % vs. 18,7 (IQR 10,5 - 45,9) %, $r_s = 0,64$, $P = 0,02$. Além disso, o GC apresentou maiores valores de FSM, bem como menores valores de RVP, em relação ao GTRC (Figuras 4A e 4B e Tabelas 3 e 4).



GC vs. Pré-TRC (†) / GC vs. Pós-TRC (‡): $P < 0,05$

(Valores em médias±EP)

GC: grupo controle, TRC: terapia de ressincronização cardíaca

Figura 4A) Diferenças no fluxo sanguíneo muscular entre os grupos **Figura 4B)** Diferenças na resistência vascular periférica.

Figura 4 - Fluxo sanguíneo muscular e resistência vascular periférica durante o protocolo

5.2 Fase II do Estudo

5.2.1 Características basais da população do estudo

Dos 20 respondedores clínicos à TRC, três deles foram excluídos, um não foi capaz de realizar o *hand grip*, um por problemas na aquisição dos parâmetros hemodinâmicos e um que faleceu entre a aplicação do Termo de Consentimento e a avaliação inicial (Anexo 2). Deste modo, 17 pacientes e 10 indivíduos saudáveis foram analisados. A idade média do GTRC foi $54,4 \pm 9,1$ anos e do GC foi de $52,4 \pm 12,6$ anos. Dez participantes do GTRC (59%) eram do sexo masculino e cinco (50%) no GC. Oito pacientes encontravam-se em classe funcional II da NYHA (47%) e nove em I (53%). A FEVE média foi $35,7 \pm 9,6\%$ (Tabela 5).

Tabela 5 - Características basais dos participantes

	TRC (n=17)	GC (n=10)
Idade (anos)	54,4±9,1	52,4±12,6
IMC (kg/m ²)	25,3±3,0	25,7±2,9
Sexo (n, %)		
Masculino	10 (59)	6 (60)
Feminino	7 (41)	4 (40)
FEVE (%)	35,7±9,6	-
Classe Funcional (n, %)		
CF-I	8 (47)	
CF-II	9 (53)	-
Etiologia (n, %)		
Idiopática	17 (100)	-
Medicação (%)		
β-Bloqueador	17 (100)	-
IECA ou BRA	16 (94)	-
Espironolactona	12 (71)	-

(Valores em médias±DP)

GC: grupo controle, TRC: terapia de ressincronização cardíaca, IMC: índice de massa corpórea, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BRA: bloqueador do receptor da angiotensina. β-bloqueador, IECA ou BRA e Espironolactona: Porcentagem de pacientes usando doses alvo preconizadas.

5.2.2 Achados do grupo TRC e do grupo controle no momento basal do protocolo de exercício isométrico

Não houve diferença estatística nos parâmetros medidos pela bioimpedância cardíaca entre o GTRC e o GC (Tabela 6); no entanto, o grupo GC apresentou PAS mais elevada (Tabela 6).

Tabela 6 - Variáveis hemodinâmicas no momento basal do grupo TRC e do grupo controle

Basal

	TRC (n =17)	GC (n = 10)
FC (bpm)	67,0±6,7	65,1±7,7
VS (ml)	62,3±21,7	78,2±15,2
PAS (mmHg)	107,1±14,2	121,0±8,3*
PAD (mmHg)	69,4±9,7	78,0±4,9
DC (L/min)	4,0±1,3	5,1±1,3
RVP (dyne-s/cm ⁵)	1432 (IQR 1305-2298)	1446 (IQR 1250-1748)

GP vs. GC (*): $P < 0,05$

(Valores em médias±DP)

GC: grupo controle, TRC: terapia de ressincronização cardíaca, FC: frequência cardíaca, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, DC: débito cardíaco, RVP: resistência vascular periférica.

5.2.3 Achados entre o grupo TRC e o grupo controle durante o exercício isométrico

A comparação entre o GTRC durante TRC e AFC mostrou, respectivamente: elevação da FC determinada pela TRC: $75,2 \pm 10,6$ bpm vs. $86,0 \pm 12,9$ bpm, $P < 0,0001$, aumento do DC $4,2 \pm 1,5$ L/min vs. $5,0 \pm 1,8$ L/min, $P = 0,0004$ e redução na RVP 1303 (IQR 1269–2110) dines/cm⁵ vs. 1228 (IQR 915–1677) dines/cm⁵, $P = 0,0001$ (Tabela 7). Juntamente com o aumento da FC também foi observado o aumento do Dp. Além disso, o GC exibiu maiores valores de VS e PAS (Tabela 7).

Tabela 7 - Variáveis hemodinâmicas durante o exercício isométrico, no grupo TRC, AFC e no grupo controle

Exercício Isométrico

	TRC (n = 17)	AFC (n = 17)	GC (n = 10)
FC (bpm)	$75,2 \pm 10,6$	$86,0 \pm 12,9^*$	$79,9 \pm 10,1^\dagger$
VS (ml)	$61,0 \pm 20,4$	$59,9 \pm 18,0$	$82,2 \pm 13,3^{\dagger\ddagger}$
PAS (mmHg)	107 ± 13	104 ± 15	$121 \pm 5,0^{\dagger\ddagger}$
PAD (mmHg)	69 ± 10	68 ± 12	$78 \pm 4,0^\ddagger$
Dp (mmHg.bpm)	8114 ± 1410	$9021 \pm 1668^*$	$9659 \pm 1358^\dagger$
DC (L/min)	$4,2 \pm 1,5$	$5,0 \pm 1,8^*$	$6,4 \pm 1,0^\dagger$
RVP (dyne-s/cm ⁵)	1303 (IQR 1269-2110)	1228 (IQR 915-1677 [*])	1161 (IQR 1008-1372 [†])

TRC vs. AFC (*) / GC vs. TRC (†) / GC vs. AFC (‡): $P < 0,05$

(Valores em médias \pm DP)

GC: grupo controle, TRC: terapia de ressincronização cardíaca, FC: frequência cardíaca, AFC: ajuste de frequência cardíaca, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, Dp: duplo produto, DC: débito cardíaco, RVP: resistência vascular periférica.

5.2.4 Avaliação das variáveis hemodinâmicas durante o teste de caminhada de 6 minutos

Durante o TC6, a FC foi TRC – 72,8±9,9cbpm vs. AFC – 81,6±10,6 bpm, $P<0,0001$. Ademais, o ajuste na FC foi acompanhado do aumento de 38 m (8,7%) na distância percorrida: TRC 436,3±58,5 m vs. AFC 474,4±68,4 m, $P=0,0002$ (Tabela 8). Notou-se também um aumento no Dp durante AFC (Tabela 8).

Tabela 8 - Variáveis Hemodinâmicas durante o teste de caminhada de 6 minutos no grupo TRC, AFC e no grupo controle

Teste de Caminhada de 6 minutos

	TRC (n = 17)	AFC (n = 17)	CG (n = 10)
Distância (m)	436,3±58,5	474,4±68,4*	571,3±53,0†‡
FC (bpm)	72,8±9,9	81,6±10,6*	89,0±15,8†
PAS (mmHg)	125,0±16,7	122,6±18,0	153,6±17,2†‡
PAD (mmHg)	70 (IQR 68-82)	74 (IQR 70-78)	84 (IQR 78-88)
Dp (mmHg.bpm)	9155±2186	10015±2294*	13810±992†‡

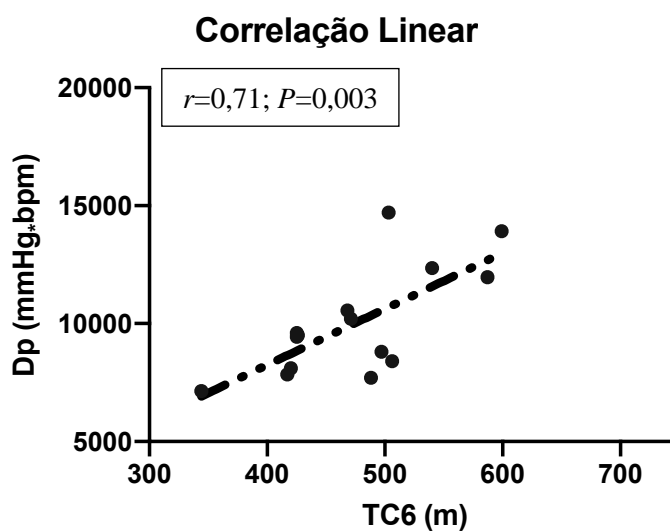
TRC vs. AFC (*) / GC vs. TRC (†) / GC vs. AFC (‡): $P < 0,05$

(Valores em médias±DP)

GC: grupo controle, TRC: terapia de ressincronização cardíaca, FC: frequência cardíaca, AFC: ajuste de frequência cardíaca, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, Dp: duplo produto.

5.2.5 Correlação hemodinâmica e da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos

No momento AFC, notou-se a correlação positiva entre Dp e distância percorrida no TC6 ($r=0,71$; $P=0,003$) (Figura 5).



TRC: terapia de ressincronização cardíaca, AFC: ajuste de frequência cardíaca, Dp: duplo produto, TC6: teste de caminhada de 6 minutos.

Figura 5 – Correlação entre a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e o duplo produto com ajuste da frequência cardíaca pela TRC

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A primeira fase de nosso estudo demonstrou que o implante da TRC, em um grupo de pacientes com IC, resultou em queda significativa da ANSM durante todo o protocolo de EI, seguida de aumento no ΔOC e no ΔEI . Além disso, também se notou aumento na PAM, sugerindo que houve recuperação da efetividade dos reflexos adrenérgicos periféricos pós-TRC^{53, 54}.

Nesse sentido, conforme Antunes et al.¹⁵, o treinamento físico é capaz de diminuir o componente mecanorreflexo da hiperatividade da ANSM e de sensibilizar o MR em pacientes com IC. Além disso, de acordo com a hipótese muscular da IC, alterações nos reflexos musculares, especialmente, do MR podem contribuir para o comprometimento do status clínico-funcional nestes pacientes^{36, 47}. Deste modo, a sensibilização “de novo” do MR pós-TRC, com a queda na ANSM basal contribuem para a melhora na capacidade funcional³⁶.

Assim sendo, o aumento do ΔOC , expresso pela ativação do MR está diretamente ligado à redução da ANSM basal, e esta correlacionou-se com a melhora no VO_2 pico, durante o teste ergoespirométrico. Além disso, evidenciou-se pós-TRC um aumento na reserva contrátil miocárdica, revelada pelo incremento do Dp basal, pela melhora na FEVE e pela redução dos volumes ventriculares. Muito embora, esta recuperação tenha sido notada no momento basal.

Por outro lado, observou-se a manutenção do padrão hemodinâmico de elevada RVP e baixo FSM, pós-TRC, comumente encontrada em pacientes com IC e FEVE reduzida ^{11, 14}. Neste sentido, a diminuição da ANSM e a recuperação do MR não se mostraram eficazes no retorno a um padrão hemodinâmico plenamente funcional. Pois, o MR faz parte uma rede intrincada de ativação adrenérgica que se encontra hiper-reativa ^{12, 15} na IC e que é parcialmente reajustada pós-TRC e após o tratamento medicamentoso ^{33, 39}.

Ademais, a sensibilização do MR seria capaz de diminuir a dispneia no exercício e contribuir para uma melhora na capacidade funcional ^{16, 23} a despeito da manifesta melhora hemodinâmica.

Assim, sendo mantido o baixo FSM no pós-TRC, na primeira parte do estudo, somado ao padrão hemodinâmico de não incremento da FC durante a OC; optou-se pelo ajuste da FC nos pacientes clinicamente responsivos à TRC. Assim, pela percepção de uma dissociação entre resposta da FC e da ANSM, durante OC, optou-se pela correção da resposta da frequência, ao modelo dos controles saudáveis.

Logo, na segunda fase do presente estudo observou-se que, ao proporcionar um aumento de 10% na FC pela TRC obteve-se melhora hemodinâmica e na capacidade funcional. Isto posto, notou-se que o aumento da FC proporcionou uma melhora de 38 m (8,7%) na distância percorrida durante o TC6, o que é considerado clinicamente relevante ⁵⁶, notando-se uma reversão no padrão hemodinâmico de alta RVP e baixo DC.

Desta forma, no presente estudo, o aumento do Dp correlacionou-se com um aumento na distância percorrida no TC6. Nesse sentido, o comportamento do Dp representa a capacidade do coração em melhorar a resposta hemodinâmica em face a uma carga de trabalho crescente ⁵⁷. Portanto, sugere-se que o reajuste hemodinâmico, pelo aumento da FC, impactou positivamente a capacidade funcional.

Assim, além da FC embotada ser um motivo consagrado de não resposta à TRC ⁵⁸, parece ser também um limitador do desempenho ao exercício físico em seus respondedores. Deste modo, os sensores dos marca-passos responsivos à FC poderiam ser usados, como instrumentos de ajuste hemodinâmico durante o exercício físico ^{41, 42}.

Entretanto, os algoritmos baseados em idade, comumente programados nos sensores responsivos dos marca-passos, não demonstraram benefício na melhora da capacidade funcional dos pacientes com IC ⁵⁵. Isto por terem sido desenvolvidos para pacientes com FEVE preservada, estratégias de programação para pacientes com IC são necessárias, para que a melhora na capacidade funcional seja alcançada ⁴².

Deste modo, um modelo de estimulação baseado na ANSM, especificamente no desempenho do MR, é de simples implementação. Isto porque, a ação pronunciada deste reflexo em níveis moderados de intensidade ajusta-se perfeitamente aos sensores responsivos da FC dos marca-passos, cuja programação permite que valores moderados de intensidade de exercício sejam programados; sendo, portanto, um modelo exequível de programação responsiva.

Ademais, estas evidências científicas não garantem que esses resultados possam ser generalizados aos demais pacientes cardiopatas, com dispositivos eletrônicos implantáveis. No entanto, em nossa opinião, sendo os sensores de estimulação responsiva ajustados corretamente e mantido um modo de estimulação fisiológico, demais pacientes poderiam beneficiar-se destes ajustes ^{42, 59}.

Finalmente o “efeito aprendido” durante o TC6, é uma limitação de nosso estudo ⁶⁰. No entanto, foram tomadas medidas para minimizar este efeito ⁶¹, e a correlação entre melhora da reserva miocárdica e a tolerância ao exercício sugere que este impacto tenha sido pouco expressivo.

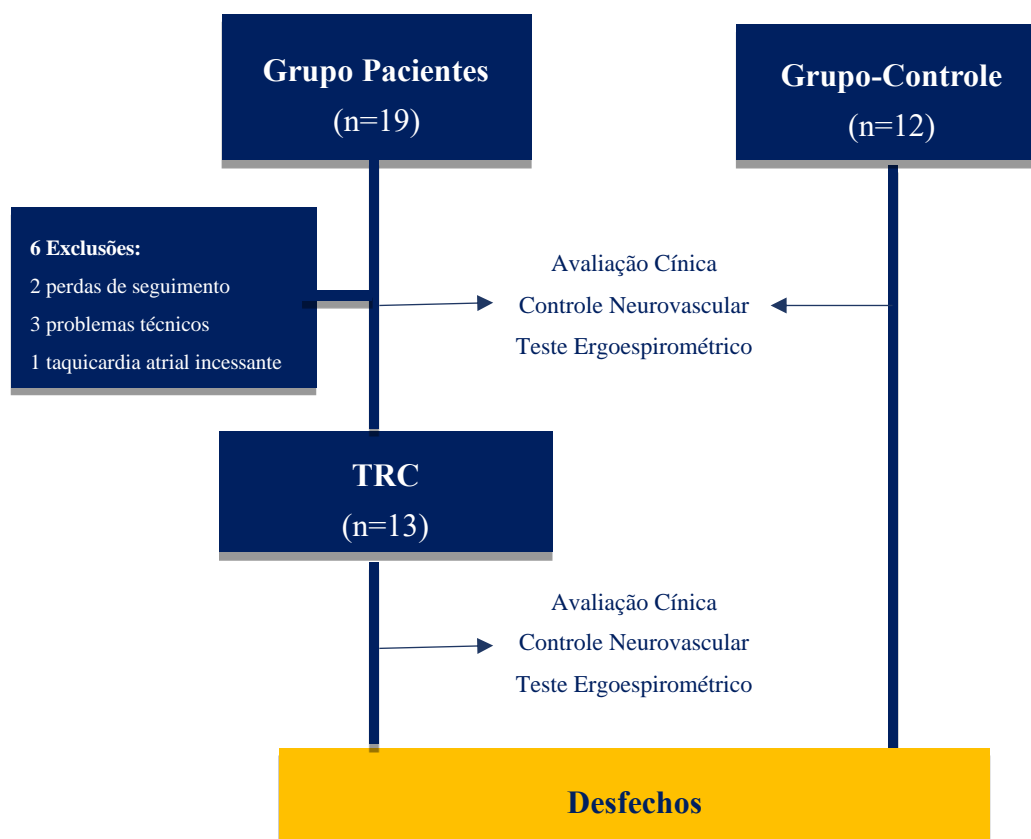
7 CONCLUSÃO

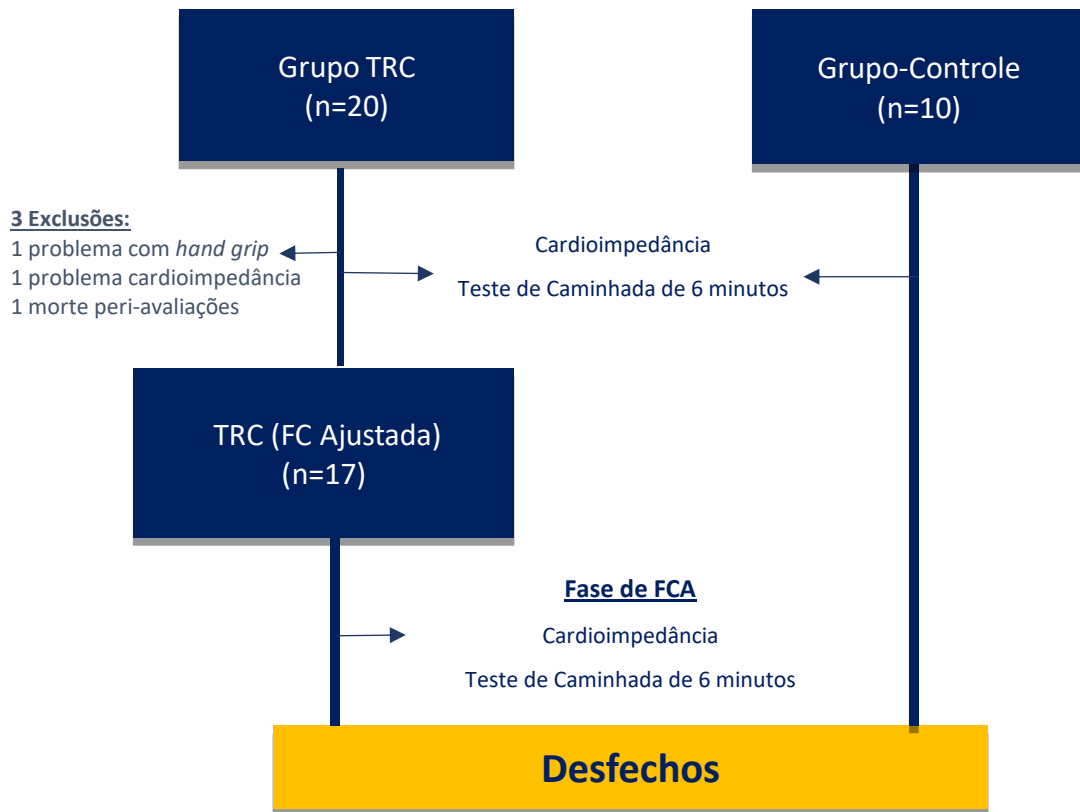


7 CONCLUSÃO

Este estudo de avaliação dos efeitos da TRC demonstrou: **1** – reajuste do MR expresso pelo aumento do ΔOC ; **2** – redução da ANSM basal, associada à melhora na capacidade funcional no teste ergoespirométrico; **3** – melhora do padrão hemodinâmico (baixo débito cardíaco e alta resistência vascular periférica) e aumento da capacidade funcional no TC6, após o ajuste da FC pela TRC e **4** – correlação entre a eficiência miocárdica e a melhora da capacidade funcional no TC6.

8 ANEXOS

Anexo 1: Exclusões Protocolo Parte I do Estudo

Anexo 2: Exclusões Protocolo Parte II do Estudo

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Alam M, Smirk FH. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *J Physiol.* 1937;89(4):372-83.
2. Alam M, Smirk FH. Observations in man on a pulse-accelerating reflex from the voluntary muscles of the legs. *J Physiol.* 1938;92(2):167-77.
3. Mitchell JH, Reeves DR, Rogers HB, Secher NH. Epidural anesthesia and cardiovascular responses to static exercise in man. *J Physiol.* 1989;417:13-24.
4. Mense S, Stahnke M. Responses in muscle afferent fibers of slow conduction velocity to contractions and ischemia in the cat. *J Physiol.* 1983;342:383-97.
5. Leonard B, Mitchell JH, Mizuno M, Rube N, Saltin B, Secher NH. Partial neuromuscular blockade and cardiovascular responses to static exercise in man. *J Physiol.* 1985;359:356-79.
6. Crisafulli A, Salis E, Pittau G, Lorrai L, Tocco F, Melis F, et al. Modulation of cardiac contractility by muscle metaboreflex following efforts of different intensities in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(6):H3035-42.
7. Crisafulli A, Scott AC, Wensel R, Davos CH, Francis DP, Pagliaro P, et al. Muscle metaboreflex-induced increases in stroke volume. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(2):221-8; discussion 9.
8. Mortensen SP, Dawson EA, Yoshiga CC, Dalsgaard MK, Damsgaard R, Secher NH, et al. Limitations to systemic and locomotor limb muscle oxygen delivery and uptake during maximal exercise in humans. *J Physiol.* 2005;566(Pt 1):273-85.

9. Keller DM, Wasmund WL, Wray DW, Ogoh S, Fadel PJ, Smith ML, et al. Carotid baroreflex control of leg vascular conductance at rest and during exercise. *J Appl Physiol*. 2003;94(2):542-8.
10. Katayama K, Kaur J, Young BE, Barbosa TC, Ogoh S, Fadel PJ. High-intensity muscle metaboreflex activation attenuates cardiopulmonary baroreflex-mediated inhibition of muscle sympathetic nerve activity. *J Appl Physiol*. 2018;125(3):812-9.
11. Zelis R, Mason DT, Braunwald E. A comparison of the effects of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *J Clin Invest*. 1968;47(4):960-70.
12. Sterns DA, Ettinger SM, Gray KS, Whisler SK, Mosher TJ, Smith MB, et al. Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure. *Circulation*. 1991;84(5):2034-9.
13. Negrão CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008;13(1):51-60.
14. Piepoli MF, Dimopoulos K, Concu A, Crisafulli A. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: role of muscle reflexes. *Int J Cardiol*. 2008;130(1):3-10.
15. Crisafulli A, Salis E, Tocco F, Melis F, Milia R, Pittau G, et al. Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(6):H2988-96.
16. Antunes-Correa LM, Nobre TS, Groehs RV, Alves, MJ, Fernandes T, Couto GK, et al. Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(11):H1655-H1666.

17. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation*. 1988;77(3):552-9.
18. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* (1985). 1986;60(6):2020-7.
19. Meyer T, Faude O, Scharhag J, Urhausen A, Kindermann W. Is lactic acidosis a cause of exercise induced hyperventilation at the respiratory compensation point? *Br J Sports Med*. 2004;38(5):622-5.
20. Mancini DM, Ferraro N, Nazzaro D, Chance B, Wilson JR. Respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure demonstrated with near-infrared spectroscopy. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(2):492-8.
21. Smith SA, Gallagher KM, Norton KH, Querry RG, Welch-O'Connor RM, Raven PB. Ventilatory responses to dynamic exercise elicited by intramuscular sensors. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(2):277-86.
22. Asmussen E, Nielsen M. Experiments on nervous factors controlling respiration and circulation during exercise employing blocking of the blood flow. *Acta Physiol Scand*. 1964;60:103-11.
23. Williamson JW, Raven PB, Whipp BJ. Unaltered oxygen uptake kinetics at exercise onset with lower-body positive pressure in humans. *Exp Physiol*. 1996;81(4):695-705.
24. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival

in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95(12):2660-7.

25. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):2026-33.

26. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, Merrick SH, DeMarco T, Chatterjee K, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: Effect of biventricular pacing to correct interventricular desynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1221-7.

27. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53.

28. Larsen AI, Lindal S, Myreng K, Ogne C, Kvaløy JT, Munk PS, et al. Cardiac resynchronization therapy improves minute ventilation/carbon dioxide production slope and skeletal muscle capillary density without reversal of skeletal muscle pathology or inflammation. *Europace*. 2013;15(6):857-64.

29. Ingjer F. Effects of endurance training on muscle fibre ATPase activity, capillary supply and mitochondrial content in man. *J Physiol*. 1979;294:419-32.

30. Duscha BD, Kraus WE, Keteyian SJ, Sullivan MJ, Green HJ, Schachat FH, et al. Capillary density of skeletal muscle: a contributing mechanism for exercise intolerance in class II-III chronic heart failure independent of other peripheral alterations. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1956-63.

31. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control

despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation*. 1988;77(3):552-9.

32. Francis GS, Goldsmith SR, Cohn JN. Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1982;104(4 Pt 1):725-31.

33. Middlekauff HR. How does cardiac resynchronization therapy improve exercise capacity in chronic heart failure? *J Card Fail*. 2005;11(7):534-41.

34. Sullivan MJ, Hawthorne MH. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 1995;38(1):1-22.

35. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289(20): 2685-94.

36. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation*. 1996;93(5):940-52

37. Jaussaud J, Aimable L, Bordachar P, dos Santos P, Barandon L, Ritter P, et al. Cardiac resynchronization therapy reduces metaboreflex contribution to the ventilatory response in heart failure population. *Cardiol Res Pract*. 2012; 2012: 914071.

38. Nobre TS, Antunes-Correa LM, Groehs RV, Alves MJN, Sarmiento AO, Bacurau AV, et al. Exercise training improves neurovascular control and calcium cycling gene expression in patients with heart failure with cardiac resynchronization therapy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(5):H1180-H1188.

-
39. Kuniyoshi RR, Martinelli M, Negrão CE, Siqueira SF, Rondon MU, Trombetta IC, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on muscle sympathetic nerve activity. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(1):11-8.
40. Jorde UP, Vittorio TJ, Kasper ME, Arezzi E, Colombo PC, Goldsmith RL, et al. Chronotropic incompetence, beta-blockers, and functional capacity in advanced congestive heart failure: Time to pace? *Eur J Heart Fail.* 2008;10(1):96-101.
41. Palmisano P, Aspromonte V, Ammendola E, Dell'Era G, Ziacchi M, et al. Effect of fixed-rate vs. rate-RESPONSive pacing on exercise capacity in patients with permanent, refractory atrial fibrillation and left ventricular dysfunction treated with atrioventricular junction ablation and biventricular pacing (RESPONSIBLE): a prospective, multicentre, randomized, single-blind study. *Europace.* 2016;19(3):414-420.
42. Gierula J, Lowry JE, Paton MF, Cole C A, Byrom R, Koshy AA, et al. Personalized rate-response programming improves exercise tolerance after six months in people with cardiac implantable electronic devices and heart failure: A Phase II Study. *Circulation.* 2020;141(21):1693-703.
43. Martinelli FM, Zimmerman LI. Diretrizes brasileiras de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI). *Arq Bras Cardiol.* 2007;89:e210-e237.
44. Task Force Members, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;34(29):2281-329.
45. Ponikowski, P, 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 of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.

46. Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. *Europace.* 1999;1(2):126-30.

47. Valbo, AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev.* 1979;59:919-57.

48. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care.* 2003;48(8):783-5.

49. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth Analg.* 2018;126:1763-8.

50. Mukaka MM. A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012;24(3):69-71.

51. Hopkins W, Marshall S, Batterham A, Hanin J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(1):3-13.

52. Altman DG, Bland JM. Standard deviations and standard errors. *BMJ.* 2005;331(7521):903.

53. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1974-82.

54. Boushel R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta Physiol (Oxf).* 2010;199:367-83.

-
55. Jamil HA, Gierula J, Paton MF, Byrom R, Lowry JE, Cubbon RM, et al. Chronotropic incompetence does not limit exercise capacity in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1885-96.
56. Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2013;24(3):21-9.
57. Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, McMurray JJ, Jhund PS, Packer M, et al. Prognostic implications of congestion on physical examination among contemporary patients with heart failure and reduced ejection fraction: PARADIGM-HF. *Circulation*. 2019;140(17):1369-79.
58. Maass AH, Buck S, Nieuwland W, Bruegemann J, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Importance of heart rate during exercise for response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(7):773-80.
59. Nägele H, Rödiger W, Castel MA. Rate-responsive pacing in patients with heart failure: long-term results of a randomized study. *Europace*. 2008;10(10):1182-8.
60. Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: how important is the learning effect? *Am Heart J*. 2003;146(1):129-33.
61. Sadaria KS, Bohannon RW. The 6-minute walk test: a brief review of literature. *Clinical Exercise Physiology* 2001;3(3):127-32.