

Thaís Simões Nobre Pires Santos

**Efeito do treinamento físico associado à terapia de
ressincronização cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca**

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

Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Thaís Simões Nobre Pires

Efeito do treinamento físico associado à terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca / Thaís Simões Nobre Pires Santos. -- São Paulo, 2013.

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

Orientador: Carlos Eduardo Negrão.

Descritores: 1.Terapia de ressincronização cardíaca 2.Insuficiência cardíaca 3.Exercício físico 4.Sistema nervoso simpático 5.Vasodilatação

USP/FM/DBD-340/13

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese às pessoas mais especiais em minha vida:

Ao meu alicerce, meus pais *José Nobre* e *Vania*, pelo eterno amor, cuidado, dedicação, pelo apoio nos momentos difíceis e de inquietantes decisões; por estarem ao meu lado a cada passo, a cada pequena conquista e grandes realizações. Agradeço a Deus por tê-los comigo em mais esse momento, pois este não teria o mesmo valor se vocês não estivessem comigo.

Ao meu grande e amado companheiro *Sérgio*, pela paciência, dedicação e incentivo. Você que me ergueu quando mais precisei, me deu forças, coragem e me deu a base para que eu pudesse concluir essa tão sonhada etapa da vida.

E ao amor mais inexplicável que existe, meu filho *Marcelo*, minha vida. Obrigada por ser essa criança tão serena, linda e abençoada, por me fazer mais completa e feliz. Amo-te muito e procurarei dar o melhor de mim, assim como tive de seus avós, para que sejas feliz.

AGRADECIMENTOS

À **Deus** por estar sempre ao meu lado, me dando forças para seguir em frente, vencer obstáculos e aceitar as renúncias que precisei fazer durante esse período.

Aos pacientes, pessoas especiais que procurei respeitar, confortar, ajudar e oferecer uma melhor qualidade de vida. Agradeço a confiança e disponibilidade em participar de um protocolo que exigia perseverança e coragem!

Ao Prof. Dr. **Carlos Eduardo Negrão**, a quem nunca hesitei em agradecer as oportunidades que tive em seu laboratório. Agradeço a confiança, ensinamentos, experiências e a honra em ter me tornado uma orientanda do renomado e respeitado Prof. Negrão, carinhosamente chamado de Cadu!

Ao Prof. Dr. **Noedir Stolf** por ter me mostrado o melhor caminho a seguir, um grande incentivador nessa jornada.

Agradeço ao Dr. **Martino Martinelli** pela contribuição honrosa ao nosso trabalho e por contribuir com meu crescimento profissional.

Aos meus irmãos **Tatiana** e **Thales** a união, amor e paz de uma família nos torna forte. Agradeço pelo incentivo e palavras de apoio quando mais precisei. Impossível deixar de agradecer a minha linda e amada sobrinha **Maria Clara**, seu sorriso, descobertas e desenvolvimento me deixava mais alegre e disposta a enfrentar os desafios.

À **Shyrlene**, minha cunhada e comadre, a quem eu confiei batizar o meu filho **Marcelo**. Obrigada pelo apoio de sempre, por me aceitar na casa de vocês (**Thales e Shy**) em São Paulo nos meus últimos anos de doutorado. Palavras não existem para expressar meu agradecimento.

A minha segunda família, meus sogros **Sérgio e Clara** e minhas cunhadas **Lorena e Fernanda**, mesmo à distância sempre acompanharam meus passos, valorizando e reconhecendo cada etapa vivida.

Aos meus avós *Marlene e Filadelfo (in memorian)*, *Laete e Maria da Glória*, agradeço por todo o carinho, educação e amor que me deram. E não poderia esquecer de agradecer a vocês o presente mais precioso que poderiam me dar: MEUS TESOUROS, MEUS PAIS!

Aos meus familiares (tios e primos de sangue e coração) e amigos pela torcida e carinho de sempre.

À equipe da reabilitação cardiovascular do HCOR que me acolheu com carinho e foi onde iniciei minha atividade profissional em SP. Agradeço em especial a Prof^a *Eliane Cordeiro*, Dr. *Carlos Alberto Hossri* e aos amigos *Miguel Daoud* e Sr. *Fúlvio*.

Aos amigos de Sampa (InCor), haja coração para falar desse pessoal aqui...costumo dizer que formaram minha terceira família. Foram mais de 6 anos vividos intensamente com um grupo forte, de qualidade e acima de tudo AMIGO. Sempre me deixaram à vontade, me senti amada, abraçada e com certeza esse fato contribuiu para que eu conseguisse chegar até aqui.

Às minhas queridas amigas-irmãs, *Lígia Antunes-Correa e Raphaela Groehs*, serei sempre grata pela assistência e contribuição em minha vida acadêmica e pessoal. Juntas **do início ao fim**, com dedicação, carinho, responsabilidade e competência. Não mediram esforços para continuar meu trabalho quando precisei me ausentar (licença maternidade).

Ao meu querido amigo, *Igor Lucas Santos*, agradeço pela companhia, alegria, sinceridade e carinho que sempre teve comigo. Sentirei saudades das nossas longas horas de conversa.

À meiguice, delicadeza e carinho da minha amiga Paty (*Patrícia Trevizan*), com quem pude conviver na mesma casa por 1 ano em Sampa. No ano em que Sérgio precisou mudar de cidade (por motivo de trabalho), ela que me segurou nos momentos mais angustiantes que passei. Um beijo especial também para a querida D. *Vera*.

À *Adriana Sarmiento* pela amizade, determinação e ajuda na finalização de coleta de dados.

Aos amigos *Marcelo Rodrigues, Denise Lobo, Ruth Melo, Luciene Ferreira, Fernanda Zamo, Felipe Cepêda, Larissa F. dos Santos, Rafael Armani, Cristiane Nunes, Ana Sayegh, Patrícia Perlingeiro, Glauce Lamoglie, Camila Paixão e Daniela Agostinho* pelo companheirismo, auxílio e os momentos de alegria que pudemos dividir no famoso “aquário”.

Aos amigos *Edgar Toschi Dias, Daniel Martinez e Mateus Laterza* por serem tão prestativos e por dividir com excelente didática o conhecimento e experiência de laboratório e pesquisa.

Agradeço as professoras *Maria Urbana Rondon, Ivani Trombetta e Patrícia Brum* por me mostrarem o melhor caminho nas horas incertas e por serem exemplos de mulher e profissionais.

Agradeço a *Aline Bacurau* e demais colegas da EEFE USP pela amizade, ajuda e dedicação nos experimentos em que precisei do auxílio e experiência de vocês.

Agradeço aos médicos Dr^a. *Ana Braga Wanderley*, Dr^a. *Janieire Nunes Alves*, Dr^a. *Patrícia Oliveira*, Dra. *Luciana Janot* e Dr. *Guilherme Barreto* pelos serviços prestados aos pacientes do meu protocolo e acima de tudo pela amizade e paciência comigo.

À *Mônica Marques, Sandra Sino e Mari Santos*, pessoas especiais que muitas vezes perturbei para me auxiliar nas questões burocráticas. Agradeço pelo carinho, amizade e dedicação.

Aos funcionários do InCor em geral, pessoas que fiz questão de ter sempre um bom relacionamento e que estavam disponíveis para ajudar quando necessário.

Ao aprimorando *Leandro*, meu primeiro orientando, que me deu a oportunidade de sentir na pele o outro lado da moeda. Foi uma experiência bem diferente, onde pude aprender muito.

A todos os aprimorandos que passaram nesses anos, pela ajuda no treinamento dos pacientes e por tratá-los com carinho e atenção.

Aos médicos assistentes e estagiários do MP pela paciência e contribuição ao meu trabalho. As secretárias do ambulatório do MP (*Janete, Cris, Mônica, Jeane, Michelle e Camila*) que também me auxiliaram nesse período. Ao carinho, delicadeza e amizade da *Thacila*. Ao *Sérgio Siqueira* pelo apoio e dedicação, ele esteve sempre disposto a me ajudar. A Dr^a *Giselle* e a *Mariana Lensi* que com competência e disposição estiveram presentes nos momentos que mais precisei.

Agradeço ao CNPq e FAPESP pelo auxílio financeiro que possibilitou o desenvolvimento dessa pesquisa.

Ao Instituto do Coração (InCor) pela estrutura acadêmico-científica que proporcionou o meu crescimento profissional durante estes anos.

“A vida me ensinou a dizer adeus às pessoas que amo, sem tirá-las do meu coração.”

Charles Chaplin

"A ciência humana de maneira nenhuma nega a existência de Deus. Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável."

Galileu Galilei

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *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. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Anexos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Efeito da Terapia de Ressincronização Cardíaca	3
1.2 Efeito do Treinamento Físico	4
2 OBJETIVOS.....	7
3 MÉTODOS.....	8
3.1 Amostra	8
3.1.1 Critérios de inclusão	10
3.1.2 Critérios de exclusão	10
3.2 Avaliação Clínica	11
3.3 Avaliação Eletrônica do Sistema de Terapia de Ressincronização Cardíaca	11
3.4 Avaliação Funcional.....	12

3.5 Avaliação da Função Cardíaca	13
3.6 Avaliação da Pressão Arterial e da Frequência Cardíaca	14
3.7 Avaliação da Atividade Nervosa Simpática	15
3.8 Avaliação do Fluxo Sanguíneo Muscular.....	16
3.9 Avaliação da Qualidade de Vida.	17
3.10 Protocolo de Treinamento Físico.....	18
3.11 Análise Estatística	18
4 RESULTADOS	19
4.1 Características Basais	19
4.2 Efeito do Treinamento Físico	27
4.2.1 Capacidade funcional	27
4.2.2 Controle neurovascular.....	28
5 DISCUSSÃO	39
5.1 Implicação clínica.....	43
5.2 Limitação do estudo	43
6 CONCLUSÕES.....	45
7 ANEXOS.....	46
8 REFERÊNCIAS	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma.	9
Figura 2. Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca a cada batimento pelo método não invasivo.....	14
Figura 3. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia	15
Figura 4. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular por pletismografia de oclusão venosa... 17	
Figura 5. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, n=12) e treinados (TRCt, n=10) e indivíduos controles saudáveis (n=7).....	21
Figura 6. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, n=12) e treinados (TRCt, n=10) e indivíduos controles saudáveis (n=7).	22
Figura 7. Fluxo sanguíneo muscular (FSM, Painel A) e condutância vascular do antebraço (CVA, Painel B) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, n=14) e treinados (TRCt, n=13) e indivíduos controles saudáveis (n=10).	23

Figura 8. Consumo de oxigênio pico (VO_2 pico) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, n=13) e treinados (TRCt, n=12) e indivíduos controles saudáveis (n=10).	24
Figura 9. Consumo de oxigênio pico (VO_2 pico) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentário (TRCs, n=13) e treinado (TRCt, n=12) nos períodos de 1 mês após o implante da terapia (1M) e 4 meses após o seguimento (5M).	27
Figura 10. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, n=12) e treinados (TRCt, n=10).	28
Figura 11. Atividade nervosa simpática muscular (disparos por minuto) em paciente submetido à terapia de ressincronização cardíaca sedentário (TRCs, painel A e B) e treinado (TRCt, painel C e D).	29
Figura 12. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, n=12) e treinados (TRCt, n=10) após o seguimento clínico ou treinamento físico e indivíduos controles saudáveis.	30
Figura 13. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por 100 batimentos) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, n=12) e treinados (TRCt, n=10) após o seguimento clínico ou treinamento físico e indivíduos controles saudáveis (n=7).	31

Figura 14. Fluxo sanguíneo muscular (FSM) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Sedentário (TRCs, n=14); Treinado (TRCt, n=13)	32
Figura 15. Condutância vascular no antebraço (CVA) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Sedentário (TRCs, n=14); Treinado (TRCt, n=13)	33
Figura 16. Fluxo sanguíneo muscular (FSM, Painel A) e condutância vascular do antebraço (CVA, Painel B) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, n=14) e treinados (TRCt, n=13) e indivíduos controles saudáveis (n=10).	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características físicas e clínicas em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, após 1 mês do implante, e em indivíduos saudáveis.	20
Tabela 2. Parâmetros hemodinâmicos, função cardíaca e qualidade de vida em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca e indivíduos saudáveis.	26
Tabela 3 Efeito do treinamento físico associado à terapia de ressincronização cardíaca nos parâmetros hemodinâmicos, na função cardíaca e qualidade de vida, em pacientes com insuficiência cardíaca.	35
Tabela 4. Parâmetros hemodinâmicos e de função cardíaca em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários e treinados e indivíduos controles saudáveis.....	38

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Etiologia, fração de ejeção, duração do intervalo QRS e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo dos pacientes com insuficiência cardíaca antes do implante da terapia de ressincronização cardíaca no grupo sedentário (TRCs).....	46
Anexo B. Etiologia, fração de ejeção, duração do intervalo QRS e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo dos pacientes com insuficiência cardíaca antes do implante da terapia de ressincronização cardíaca no grupo treinado (TRCt).	47
Anexo C. Dados da atividade nervosa simpaticamuscular e fluxo sanguíneo muscular em repouso no grupo controle saudável.	48
Anexo D. Dados da atividade nervosa simpática muscular e fluxo sanguíneo muscular em repouso, antes (1M) e após (5M) a intervenção e/ou seguimento clínico no grupo de terapia de ressincronização cardíaca sedentário (TRCs).....	49
Anexo E. Dados da atividade nervosa simpaticamuscular e fluxo sanguíneo muscular em repouso, antes (1M) e após (5M) a intervenção e/ou seguimento clínico no grupo de terapia de ressincronização cardíaca treinado (TRCt).....	50
Anexo F. Valores de consumo de oxigênio pico e fração de ejeção do grupo controle saudável	51
Anexo G. Valores de consumo de oxigênio pico, fração de ejeção e qualidade de vida antes (1M) e após (5M) a intervenção e/ou seguimento clínico no grupo de terapia de ressincronização cardíaca sedentário (TRCs).....	52

Anexo H. Valores de consumo de oxigênio pico, fração de ejeção e qualidade de vida antes (1M) e após (5M) a intervenção e/ou seguimento clínico no grupo de terapia de ressincronização cardíaca treinado (TRCt).....53

RESUMO

Santos TSNP. Efeito do treinamento físico associado à terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução. Sabe-se que a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) aumenta a capacidade ao esforço e reduz a ativação simpática em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Por outro lado, existem evidências de que o treinamento físico (TF) melhora o controle neurovascular, tolerância ao exercício e qualidade de vida dos pacientes com IC. Neste estudo, nós testamos a hipótese de que o TF associado à TRC diminuiria a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e a vasoconstrição periférica. Adicionalmente, esta associação de TRC e TF melhoraria a função cardíaca, consumo de oxigênio pico e qualidade de vida nesses pacientes. **Métodos.** Vinte e oito pacientes com IC submetidos há um mês de TRC e fração de ejeção <35% foram consecutivamente e aleatoriamente divididos em dois grupos: treinados (TRCt, n=14, 54±4 anos) e não-treinados (TRCs, n=14, 57±1 anos). Um grupo de indivíduos controles saudáveis também foi incluído no estudo (n=11, 43±4 anos). A ANSM foi avaliada diretamente pela técnica de microneurografia. O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. A capacidade física foi avaliada pelo teste cardiopulmonar, a função cardíaca pelo ecocardiograma e a qualidade de vida pelo questionário *Minnesota Living with Heart Failure*. O TF foi realizado em esteira ergométrica por 40 minutos, 3 vezes por semana, durante 4 meses. **Resultados.** No período pré-intervenção, a ANSM foi significativamente maior (p=0,01) nos pacientes com IC quando comparados com os indivíduos saudáveis. O fluxo sanguíneo muscular não foi diferente entre os grupos estudados (p=0,24). Após quatro meses de treinamento físico, a ANSM foi reduzida (65±7 vs 43±8 disparos/100batimentos, p<0,001), atingindo níveis semelhantes àqueles observados nos indivíduos saudáveis (43±8 vs 31±3 disparos/100batimentos, p=0,44). Além disso, o TF associado a TRC aumentou o FSM (1,63±0,14 vs 1,85±0,12 ml/min/100ml, p=0,02), a fração de ejeção (28±3 vs 33±4%, p=0,04) e a capacidade funcional (18,5±1,1 vs 21,5±1,7

ml/kg/min, $p=0,04$), o que não foi observado no grupo TRCs. Não houve alteração significativa na qualidade de vida dos pacientes (26 ± 4 vs 20 ± 4 , $p=0,11$). **Conclusão.** O treinamento físico associado à TRC melhora expressivamente o controle neurovascular, a função cardíaca e a capacidade física em pacientes com IC. Estes achados destacam a importância da inclusão do treinamento físico no tratamento de pacientes com IC submetidos à TRC.

Descritores: Terapia de ressincronização cardíaca; Insuficiência cardíaca; Exercício físico; Sistema nervoso simpático; Vasodilatação.

SUMMARY

Santos TSNP. Effect of physical training associated with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2013.

Background. Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) is known to increase exercise capacity and decrease sympathetic activation in HF. On the other hand, there is evidence that exercise training improves neurovascular control, physical capacity and quality of life in HF patients. We tested the hypothesis that exercise training (ET) associated with CRT would reduce muscle sympathetic nerve activity (MSNA) and peripheral vasoconstriction in chronic heart failure patients. In addition, the association of CRT and ET would improve cardiac function, peak oxygen consumption and quality of life in these patients. **Methods.** Twenty-eight HF patients submitted a month of CRT, EF<35%, with CRT for 1 month were consecutively and randomly divided into two groups: Exercise-trained (CRTt, n=14, 54±4 years old) and untrained (CRTs, n=14, 57±1 years old). A control group was also involved in the study (n=11, 43±4 years). MSNA was directly evaluated by microneurography technique and forearm blood flow by venous occlusion plethysmography. Peak VO₂ was determined by cardiopulmonary exercise test, cardiac function by echocardiography and quality of life by *Minnesota Living with Heart Failure* questionnaire. ET consisted of three 40-minute exercise sessions per week on a treadmill for four months. **Results.** Baseline MSNA was significantly higher (p=0.01) in heart failure patients when compared with healthy controls. The forearm blood flow was not different between groups (p=0.24). After four months of ET, MSNA was significantly reduced (65±7 vs 43±8 bursts/100 heart beats, p<0.001) reaching levels similar to those observed in healthy subjects (43±8 vs. 31±3 bursts/100 heart beats, p=0.44). Furthermore, ET associated with CRT increased forearm blood flow (1.63±0.14 vs. 1.85±0.12 ml/min/100ml, p=0.02), EF (28±3 vs. 33±4%, p=0.04) and peak VO₂ (18.5±1.1 vs 21.5±1.7 ml/kg/min, p=0.04), which was not observed in the CRTs. There was not significant changes in the quality of life of patients (26±4 vs. 20±4, p=0.11). **Conclusions.** ET

associated with CRT improves neurovascular control, cardiac function and functional capacity in heart failure patients. These findings highlight the importance of including ET in the treatment of heart failure patients submitted to CRT.

Keywords: Cardiac resynchronization therapy; Heart failure; Exercise training; Sympathetic nervous system; Vasodilation.

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma síndrome que representa uma das maiores causas de hospitalização no mundo¹. Mais de 650.000 novos casos de insuficiência cardíaca são diagnosticados a cada ano nos EUA². Dados recentes apontam que cerca de 5,7 milhões de norte-americanos são acometidos por esta síndrome³ e esse número aumenta a cada ano.

Apesar dos avanços no tratamento da insuficiência cardíaca, essa síndrome continua sendo uma das maiores causas de morte constituindo-se, portanto, num grande desafio para a medicina. O envelhecimento da população tornou a insuficiência cardíaca crônica um problema de saúde cada vez mais relevante^{4, 5} e o seu custo econômico cada vez mais elevado⁶. No ano de 2003, as internações por insuficiência cardíaca no Brasil custaram aproximadamente 198 milhões de reais, representando 3,37% do total de gastos com internações^{7, 8}. No período 2000-2007, os gastos decorrentes de hospitalizações por insuficiência cardíaca no sistema único de saúde (SUS) tiveram aumento de 11,3% e os gastos unitários por internação um aumento de 64,7%⁵.

Apesar de importantes avanços terapêuticos medicamentosos com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), beta-bloqueadores e espironolactona, o prognóstico dos portadores desta síndrome é ruim, tendo como desfecho a refratariedade ao efeito das drogas e a piora da insuficiência cardíaca, deteriorando o bem estar e a tolerância aos esforços e aumentando as taxas de hospitalização^{9, 10}.

Existem diversas etiologias associadas à insuficiência cardíaca: isquêmica,

idiopática, valvar, hipertensiva e chagásica. Fatores de risco como o diabetes¹¹⁻¹³, a hipertensão¹⁴, a obesidade¹⁵, o fumo¹⁶ e a doença isquêmica do coração^{11, 17} aumentam consideravelmente a incidência de insuficiência cardíaca. Além disso, o envelhecimento é um forte preditor de desenvolvimento desta síndrome, uma vez que os indivíduos com idade mais avançada têm maior propensão a desenvolver hipertensão e doença isquêmica cardíaca¹⁸.

Um dos marcadores mais expressivos da insuficiência cardíaca é exacerbação neuro-humoral^{19, 20}. Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático^{21, 22}. Este estado de hiperativação, que inicialmente ajuda manter a pressão de perfusão e a estabilidade hemodinâmica, paradoxalmente contribui para a evolução da insuficiência cardíaca e o mau prognóstico dos pacientes acometidos por essa síndrome^{4, 23}.

Estudos observacionais mostram que a prevalência de retardo de condução intraventricular é frequente em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. A duração do QRS > 120 ms é encontrada em 25-30% dos pacientes e o bloqueio do ramo esquerdo em 15-27%²⁴. Sabe-se, também, que ambos, o atraso na condução átrio-ventricular e intraventricular agravam a disfunção do ventrículo esquerdo. O bloqueio do ramo esquerdo provoca dessincronia de movimento segmentar de parede do miocárdio e, com isso, alteração na distribuição de fluxo sanguíneo no miocárdio^{25, 26}, no metabolismo^{25, 27, 28} e nas funções moleculares relacionadas à modulação de cálcio e estresse de proteínas quinases²⁹. Por sua vez, o retardo de condução átrio ventricular altera a função mecânica das quatro câmaras cardíacas, o que diminui o débito cardíaco. Estas alterações parecem explicar parte

da gênese da disfunção ventricular e do remodelamento cardíaco na insuficiência cardíaca crônica.

O tempo de contração e relaxamento isovolumétrico prolongado, a redução substancial no tempo de enchimento ventricular e a ocorrência ou o aumento na regurgitação mitral são comportamentos que alteram o ciclo cardíaco. Eles provocam dessincronia mecânica³⁰ e, em consequência, alteração na função cardíaca. O resultado deste quadro é uma piora no prognóstico do paciente com insuficiência cardíaca³¹. Bader e colaboradores³¹ mostraram que a dessincronia ventricular tem associação com maior risco de morte em pacientes após infarto do miocárdio. Diante deste quadro, a correção da dessincronização cardíaca tem se tornado um grande desafio.

1.1 Efeito da Terapia de Ressincronização Cardíaca

Os conhecimentos preliminares da dessincronia cardíaca levaram alguns investigadores a sugerir a terapia de ressincronização cardíaca como forma de tratamento para pacientes com insuficiência cardíaca. Evidências acumuladas ao longo dos últimos anos mostram que, de fato, aqueles investigadores tinham razão. Os estudos COMPANION³² e CARE-HF³³ mostraram claros benefícios deste tratamento na insuficiência cardíaca. A terapia de ressincronização cardíaca reduz internações por insuficiência cardíaca crônica e o risco de morte, além de reduzir a mortalidade quando associada ao cardiodesfibrilador implantável³² e o risco de morte quando associado ao tratamento medicamentoso otimizado³³. A terapia de ressincronização cardíaca melhora a qualidade de vida e aumenta a tolerância ao esforço físico^{6, 34, 35}. Estes resultados podem estar associados à melhora na atividade nervosa

simpática. Além de melhorar o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca, a redução da atividade nervosa simpática aumenta a capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca. A atenuação da atividade nervosa simpática reduz o estado vasoconstritor e, com isto, aumenta o fluxo sanguíneo periférico, especialmente o muscular. O mecanismo para a desativação simpática ainda é desconhecido, mas pode estar relacionado à melhora do controle barorreflexo arterial³⁶. A redução da atividade nervosa simpática também minimiza o processo inflamatório; ambos contribuem para a melhora da miopatia esquelética e, possivelmente, para a diminuição do controle reflexo dos ergorreceptores³⁷. O lado pouco animador é que aproximadamente 30% dos pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca não respondem ao tratamento^{33, 38, 39}.

1.2 Efeito do Treinamento Físico

O efeito do treinamento físico em pacientes com insuficiência cardíaca está consagrado na literatura científica e, hoje, é considerado um tratamento não farmacológico importante para esses pacientes. O treinamento físico supervisionado em pacientes com insuficiência cardíaca melhora o controle autonômico^{40, 41}, a capacidade oxidativa dos músculos esqueléticos⁴² e reduz a expressão de marcadores inflamatórios⁴³. Em nosso laboratório, foi demonstrado que há redução expressiva nos níveis de atividade nervosa simpática muscular, em pacientes portadores de insuficiência cardíaca que realizaram quatro meses de treinamento físico aeróbio combinado com treinamento de resistência muscular localizada⁴¹. Essa redução na hiperativação simpática na insuficiência cardíaca tem relevância clínica, uma vez que a atividade nervosa simpática muscular é um preditor

independente de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca⁴⁴. O treinamento físico também melhora o fluxo sanguíneo muscular, o que tem sido atribuído à diminuição da atividade nervosa simpática^{41, 45} e à melhora da função endotelial^{41, 46}. Além desses aspectos, o treinamento físico melhora a capacidade funcional, em consequência de um maior fluxo muscular. Hambrecht e colaboradores⁴⁶ demonstraram uma associação entre a melhora da disfunção endotelial na vasculatura do músculo esquelético de membros inferiores e o aumento da capacidade ao exercício após um período de treinamento físico.

Um outro dado de muita relevância clínica é o fato do treinamento físico reduzir a hospitalização e mortalidade de pacientes submetidos ao treinamento físico⁴⁷. O resultado de tudo isto é uma melhora na qualidade de vida do paciente com insuficiência cardíaca⁴⁸.

O efeito do treinamento físico em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca ainda é pouco conhecido. Um dos primeiros estudos⁴⁹ sobre treinamento físico aeróbio moderado em pacientes com terapia de ressincronização cardíaca mostrou que essa conduta não farmacológica por um período de 8 semanas melhora a capacidade funcional, a vasodilatação endotélio-dependente e a qualidade de vida em pacientes submetidos ao implante de cardiodesfibrilador com ou sem terapia de ressincronização cardíaca. Entretanto, a melhora na qualidade de vida foi mais expressiva nos pacientes com cardiodesfibrilador e terapia de ressincronização cardíaca; não foi verificada diferença na resposta vasomotora entre os dois grupos estudados. Isto é, o treinamento físico melhorou de forma semelhante à resposta vasodilatadora nos pacientes com ou sem terapia de ressincronização cardíaca. É importante ressaltar que os pacientes não relataram episódios de choques no seguimento de 24 meses, diferente do grupo não

treinado. Em um estudo mais recente⁵⁰, o treinamento físico aeróbio por 3 meses após o implante de terapia de ressincronização cardíaca teve um efeito aditivo na capacidade funcional, medidas hemodinâmicas e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca. Esses benefícios são relevantes na medida que reduzem a taxa de hospitalização e, portanto, os custos do tratamento da insuficiência cardíaca⁴⁹.

Os benefícios do treinamento físico em pacientes com insuficiência cardíaca são expressivos e bem documentados. Entretanto, os efeitos do treinamento físico em pacientes com insuficiência cardíaca submetidos à terapia de ressincronização cardíaca ainda são limitados, sobretudo, no controle no controle neurovascular, função cardíaca e qualidade de vida. Neste estudo, nós descrevemos os efeitos do treinamento físico na atividade nervosa simpática, fluxo sanguíneo muscular, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca submetidos à terapia de ressincronização cardíaca.

2 OBJETIVOS

Testar a hipótese de que o treinamento físico associado à terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca:

1. Diminui a atividade nervosa simpática muscular e aumenta o fluxo sanguíneo muscular;
2. Melhora a função cardíaca e
3. Melhora a capacidade funcional e a qualidade de vida.

3 MÉTODOS

3.1 Amostra

Sessenta e seis pacientes foram selecionados para participar do estudo. Destes, 43 aceitaram participar do estudo. Os pacientes foram consecutivamente e aleatoriamente divididos em dois grupos: 1) pacientes submetidos ao implante de terapia de ressincronização cardíaca (TRC) associado ao treinamento físico (TRCt, n=23) e 2) pacientes submetidos ao implante de TRC sem treinamento físico (TRCs, n=20). No grupo TRCt quatorze pacientes concluíram o protocolo. Nove pacientes não concluíram o estudo pelas seguintes causas: insuficiência cardíaca descompensada (n=1), má aderência ao treinamento físico (n=1), arritmia (n=1), ajuste de dosagem na medicação (n=1), não compareceu às avaliações (n=2), abordagens cirúrgicas (n=1), problemas ortopédicos (n=1) e fibrilação atrial (n=1). No grupo TRCs quatorze pacientes concluíram o protocolo. Seis não concluíram o estudo por: óbito (n=1), transplante cardíaco (n=1), não compareceu às avaliações (n=1), acidente vascular cerebral (n=2) e desligamento do eletrodo do ventrículo esquerdo por estimulação diafragmática (n=1). Em paralelo, foram também incluídos no estudo 11 indivíduos saudáveis (Figura 1).

Os pacientes tiveram seus geradores de marcapasso programados com intervalo átrio ventricular (IAV) dinâmico ligado, ajustado com auxílio da ecocardiografia,

preferencialmente pelo método de Ritter^{51, 52}, no intervalo de até uma semana após o implante. O intervalo interventricular (IVV) foi programado para zero ou o menor possível.

A diferença entre o IAV sentido e estimulado foi de 20 a 30ms a mais para o IAV estimulado.

A primeira série de avaliações foi realizada 1 mês após o implante do dispositivo. Após quatro meses de seguimento clínico ou treinamento físico, que corresponde ao 5º mês pós implante, os pacientes foram submetidos à segunda série de avaliações.

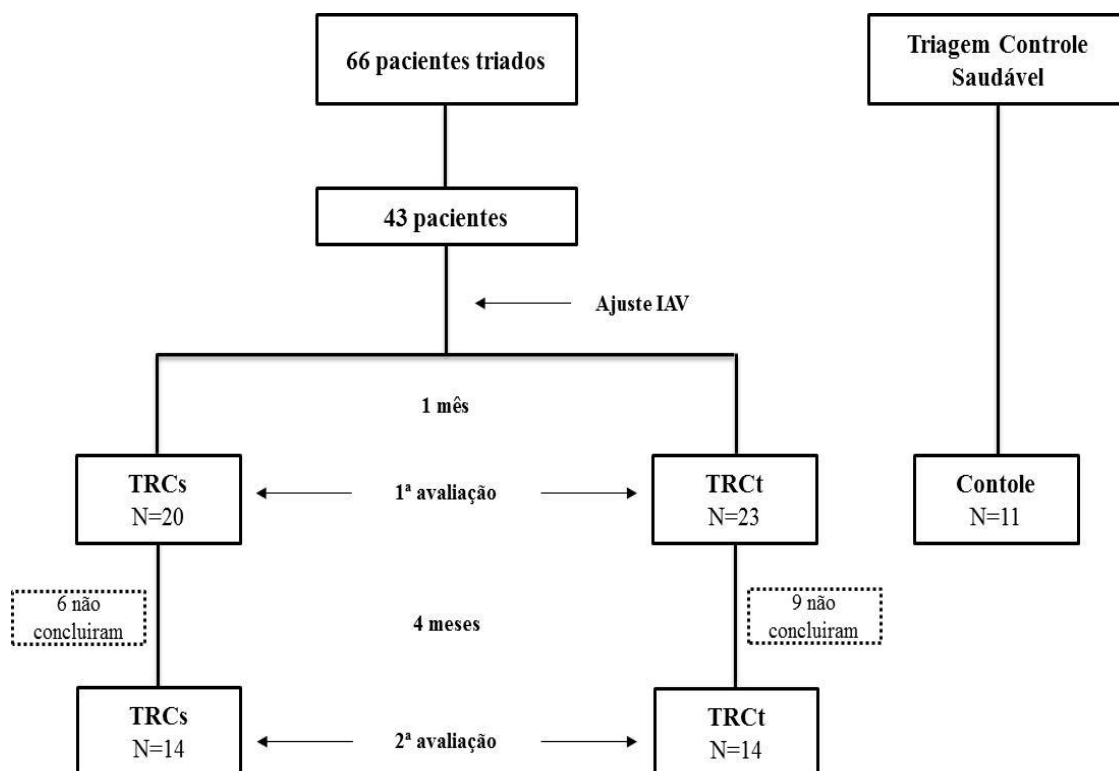


Figura 1. Fluxograma. TRCs= terapia de ressincronização cardíaca sedentário; TRCt=terapia de ressincronização cardíaca treinado; IAV= intervalo átrio-ventricular.

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, faixa etária entre 18 a 70 anos, IMC < 30 kg/m², fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 35%, etiologia idiopática, isquêmica, hipertensiva e chagásica, com complexo QRS > 150ms ou 120-150ms + dessincronismo (método de imagem), tratamento medicamentoso otimizado para insuficiência cardíaca (IC), indicação de TRC pelas Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis – SBC- AMB- SOBRAC- dez 2007.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com doença pulmonar, neurológica, músculo-esquelética que não permitissem participação em programa de exercício, pacientes com implante de marcapasso prévio, gravidez, Classe Funcional IV segundo *New York Heart Association* (NYHA) e fibrilação atrial.

Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 0019/08.

Todos os voluntários, após esclarecimentos sobre o protocolo experimental, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2 Avaliação Clínica

Para avaliação clínica dos pacientes submetidos à TRC utilizamos o registro em formulário de sintomas de baixo fluxo cerebral (tontura, desmaio), exame físico e determinação da Classe Funcional (NYHA).

3.3 Avaliação Eletrônica do Sistema de Terapia de Ressincronização Cardíaca

Durante avaliação ambulatorial foi posicionado o cabeçote do programador sobre a loja do gerador para realização de testes e recuperação de informações do sistema de marcapasso que é realizado por meio de telemetria. Cada fabricante possui seu próprio programador que normalmente indica a captação apropriada do sinal do marcapasso quando emite um sinal luminoso. Após visualizar as informações do sistema, conferimos a programação previamente estabelecida no momento do ajuste do IAV (realizado após 1 semana do implante), além de observar se o dispositivo está funcionando adequadamente. Com a avaliação eletrônica por telemetria foi possível detectar a ocorrência de arritmias, ajustar os intervalos de estimulação, a energia necessária à correta estimulação cardíaca, além de alterar o modo de estimulação de acordo com situações clínicas específicas (em sistemas de TRC o modo de estimulação preferencial é DDD ou DDDR) e eventuais correções das funções do sistema para seu correto funcionamento.

3.4 Avaliação Funcional

O teste ergoespirométrico foi utilizado para determinar o consumo de oxigênio pico durante o exercício. Durante o teste foi observado o comportamento da pressão arterial e eletrocardiograma. Inicialmente registramos o eletrocardiograma de repouso a partir das doze derivações-padrão (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6) (Micromed – Cardio PC 13). A pressão arterial de repouso foi medida pelo método auscultatório, com o indivíduo na posição sentada. Em seguida, os indivíduos realizaram um teste cardiopulmonar em esforço (SensorMedics – Vmax Analyzer Assembly, Encore 29S), em esteira ergométrica (Ergoline – Via Sprint 150 P), seguindo protocolo de Balke modificado com aumento constante de velocidade de 2,0 a 3,4 mph com inclinação de 2% a cada minuto até exaustão. Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiógrafo (Micromed – Cardio PC 13), com as doze derivações simultâneas. A frequência cardíaca foi registrada em repouso com o indivíduo posicionado na esteira rolante, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1^o, 2^o, 4^o e 6^o minuto do período de recuperação. A pressão arterial foi medida sempre pelo mesmo avaliador, em repouso, nos 30 segundos finais a cada dois estágios do exercício e no 1^o, 2^o, 4^o e 6^o minuto do período de recuperação. Qualquer alteração eletrocardiográfica observada que comprometesse o protocolo experimental excluiu o indivíduo do estudo. A capacidade funcional máxima foi determinada pelo consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico), avaliado na intensidade máxima de exercício. O limiar anaeróbio foi determinado no minuto em que o indivíduo apresentava o menor valor de equivalente ventilatório de O_2 (VE/VO_2) e pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($PetO_2$), antes que estes

parâmetros iniciassem um aumento progressivo, e incremento não linear do valor de razão de troca respiratória (RER)⁵³. O ponto de compensação respiratória foi determinado no minuto em que o indivíduo apresentava o menor valor de equivalente ventilatório de CO₂ (VE/VCO₂), antes que este parâmetro iniciasse um aumento progressivo, e o valor máximo de pressão parcial de CO₂ no final da expiração (PetCO₂), antes do início de uma queda progressiva nesta resposta⁵⁴.

3.5 Avaliação da Função Cardíaca

A função ventricular foi avaliada por ecodopplecardiografia (IE33 da Philips Medical System, equipados com transdutores transtorácicos de banda larga com 2-5 MHz). Foram avaliados os seguintes parâmetros: diâmetros e volumes sistólico e diastólico final, espessamento sistólico final do septo e da parede posterior, além da motilidade regional de parede avaliada pelo ecocardiograma no estado basal. O diâmetro sistólico final e o diâmetro diastólico final foram medidos a partir do traçado do modo M obtido a partir da observação do eixo longo paraesternal. O espessamento sistólico final foi calculado pelo seguinte cálculo: (diâmetro sistólico final no estado basal) – (diâmetro sistólico final no pico do estresse). Os volumes do ventrículo esquerdo e fração de ejeção foram analisados por meio do exame bidimensional - cortes duas e quatro câmaras pelo método de Simpson modificado.

3.6 Avaliação da Pressão Arterial e da Frequência Cardíaca

A pressão arterial e a frequência cardíaca foram aferidas continuamente, a cada batimento cardíaco, por técnica não-invasiva. Foi colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão esquerda e outro no braço esquerdo, ambos conectados a um monitor (Finometer), para aferir a pressão arterial sistólica e diastólica a cada batimento cardíaco (Figura 2). Esse sinal foi gravado durante todo o protocolo experimental e, em seguida, analisado pelo programa EXCEL⁵⁵.



Figura 2. Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca a cada batimento pelo método não invasivo

3.7 Avaliação da Atividade Nervosa Simpática

A atividade nervosa simpática muscular (ANSM), expressa em número de disparos/minuto, foi avaliada através da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular, no nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça fibular, na perna⁵⁶ (Figura 3).

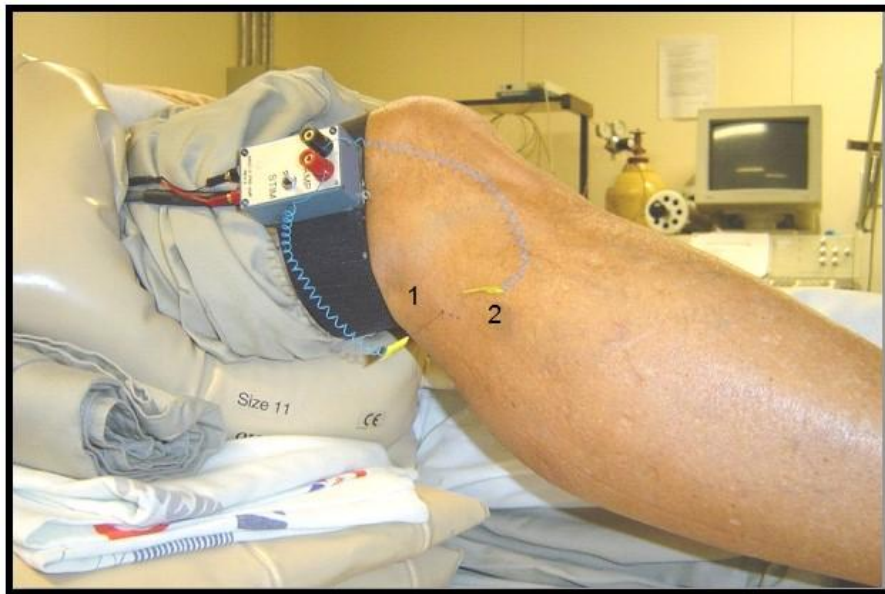


Figura 3. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia (1- eletrodo inserido no nervo fibular; 2- eletrodo terra, inserido na pele).

Os registros foram obtidos através da implantação de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo referência aproximadamente entre um e um centímetro e meio de distância do primeiro. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo alimentado através de um filtro passa-banda e, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural. A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada através de um registro contínuo da atividade simpática neuromuscular durante todo o protocolo. O sinal do nervo foi analisado pela contagem do número de disparos ocorridos por minuto por um mesmo observador^{57, 58}.

3.8 Avaliação do Fluxo Sanguíneo Muscular

O fluxo sanguíneo muscular (FSM), expresso em ml de sangue/min/100ml de tecido, foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (Figura 4). O braço foi elevado acima do nível do coração para garantir uma adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão e a um pletismógrafo (Hokanson AI6), foi colocado ao redor do antebraço, a 5 cm de distância da articulação úmero-radial. Um manguito do punho foi inflado a um nível supra-sistólico, 1 minuto antes do início das medidas. Em intervalos de 10 segundos, o manguito do braço foi inflado acima da pressão venosa por período aproximado de, também, 10 segundos. O aumento em tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, sua vasodilatação. A condutância vascular no antebraço (CVA) foi

calculada pela divisão do fluxo sanguíneo no antebraço (ml/min/100ml) pela pressão arterial média (mmHg) e multiplicada por 100, sendo expressa em unidades arbitrárias^{57, 58}.

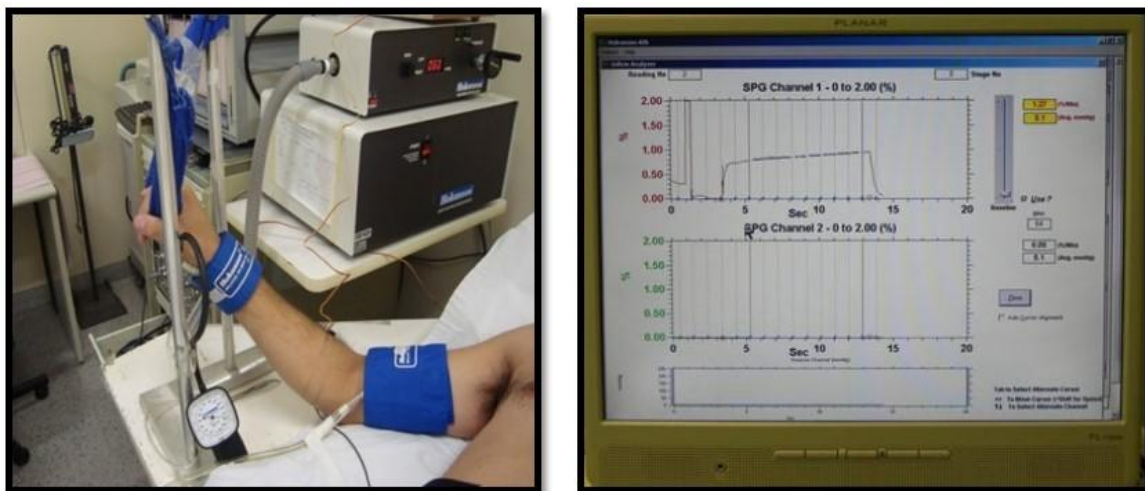


Figura 4. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular por pletismografia de oclusão venosa

3.9 Avaliação da Qualidade de Vida.

Para avaliação da qualidade de vida utilizamos o questionário *Minnesota Living with Heart Failure*⁵⁹, método especificamente aplicável a pacientes com IC. O questionário é constituído por 21 perguntas sobre possíveis influências nas manifestações de IC sobre a qualidade de vida nos últimos 30 dias. De acordo com o julgamento do próprio paciente, obteve-se um escore que avalia o grau de interferência da IC sobre o seu cotidiano. Utilizaram-se notas que variavam de 0 (zero) a 5; sendo que 0 corresponde a nenhuma interferência e a 5, ao comprometimento máximo. É importante lembrar que, quanto maior a pontuação pior é a qualidade de vida do paciente.

3.10 Protocolo de Treinamento Físico

O treinamento físico foi realizado três vezes por semana, com duração de 60 minutos cada sessão que consistiu de 5 minutos de aquecimento com exercícios de alongamento muscular e flexibilidade, 40 minutos de exercício aeróbio em esteira rolante, em uma intensidade entre o limiar anaeróbio e 10% abaixo do ponto de compensação respiratória, 10 minutos exercício de resistência muscular localizada e 5 minutos de relaxamento.

3.11 Análise Estatística

Os dados são apresentados na forma de média \pm erro padrão da média. Foi utilizada a ANOVA de um fator para comparação entre os grupos (TRCs, TRCt e controle saudável) no período basal (1M) e após o período de intervenção (5M). Em caso de significância, foi utilizado o teste *post hoc* de Scheffé. A diferença dentro do grupo provocada pela intervenção foi testada pelo teste-*t de Student* para dados pareados. Para avaliar as diferenças nas proporções de gênero, classe funcional, etiologia, alterações eletrocardiográficas e medicamentos, entre os grupos TRCs e TRCt, foi utilizado o teste Qui-quadrado (X^2). Um valor de $P < 0,05$ foi adotado para significância estatística.

4 RESULTADOS

4.1 Características Basais

Na Tabela 1 estão apresentadas as características físicas e clínicas basais dos três grupos estudados. Os pacientes com TRC eram semelhantes em todas as variáveis. A comparação com o grupo controle saudável mostrou que os pacientes TRCs tinham idade superior ao grupo controle e que os dois grupos de pacientes tinham menor estatura que o grupo controle.

Tabela 1 - Características físicas e clínicas em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, após 1 mês do implante, e em indivíduos saudáveis

Variáveis	TRCs 1M (n=14)	TRCt 1M (n=14)	Controle (n=11)
Idade (anos)	57±1,3*	54±3,9	44±3,9
Peso (kg)	69±3,2	67±4,2	72±2,2
Estatura (m)	1,6±0,0*	1,6±0,0*	1,7±0,0
IMC (kg/m²)	27±1,3	25±0,9	24±0,7
Etiologia			
Isquêmica	1	2	
Hipertensiva	2	1	
Idiopática	8	6	
Chagásica	3	5	
Medicamento			
IECA/BRA	13	14	
β-Bloqueador	14	14	
Espironolactona	14	13	
Diurético	8	12	
Classe Funcional			
I	4	4	
II	9	10	
III	1	0	
IV	0	0	

TRCs= terapia de ressincronização cardíaca sedentário; TRCt= terapia de ressincronização cardíaca treinado; 1M= 1 mês após o implante de TRC; IMC= índice de massa corporal. IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA= bloqueador dos receptores de angiotensina. *p<0,05 vs. controle.

Em relação à ANSM, tanto em disparos por minuto (Figura 5) quanto corrigida pela frequência cardíaca (Figura 6), não houve diferença significativa entre os grupos de pacientes submetidos à terapia de ressincronização. Entretanto, os pacientes apresentavam ANSM significativamente maior que os indivíduos saudáveis (grupo controle).

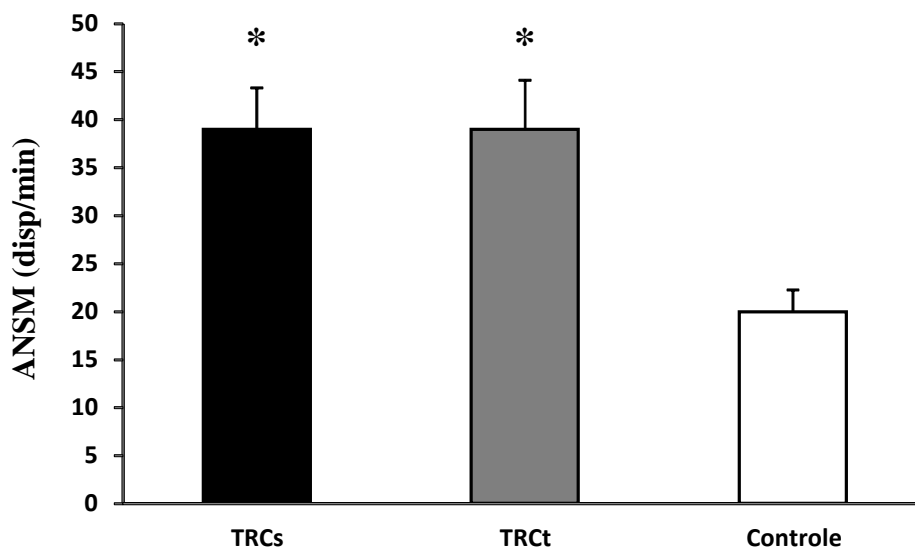


Figura 5. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, n=12) e treinados (TRCt, n=10) e indivíduos controles saudáveis (n=7). *vs. controle, p=0,01.

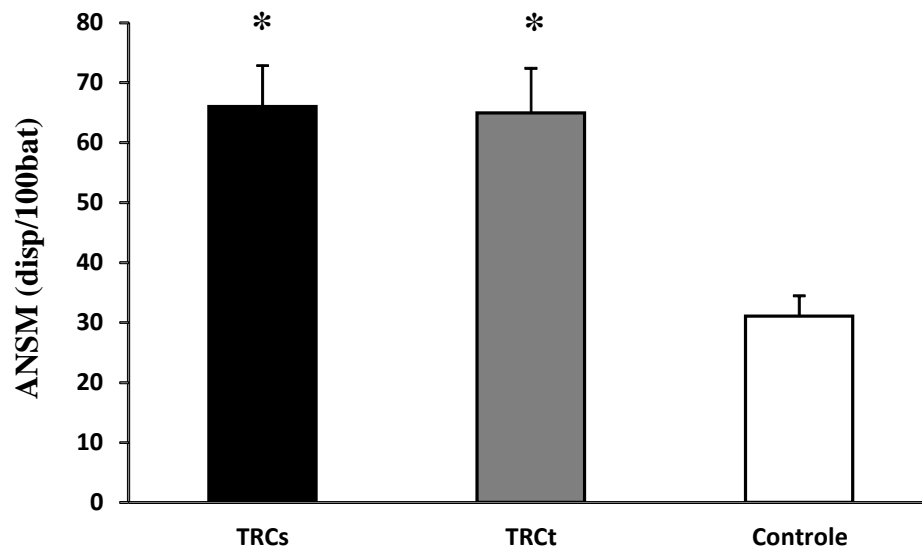


Figura 6. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos corrigidos pela frequência cardíaca) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, n=12) e treinados (TRCt, n=10) e indivíduos controles saudáveis (n=7). *vs. controle, $p < 0,05$.

O FSM e a CVA estão apresentados nas Figura 7A e 7B respectivamente. Ambos não apresentaram diferença significativa entre os grupos, FSM ($p=0,24$) e CVA ($p=0,44$).

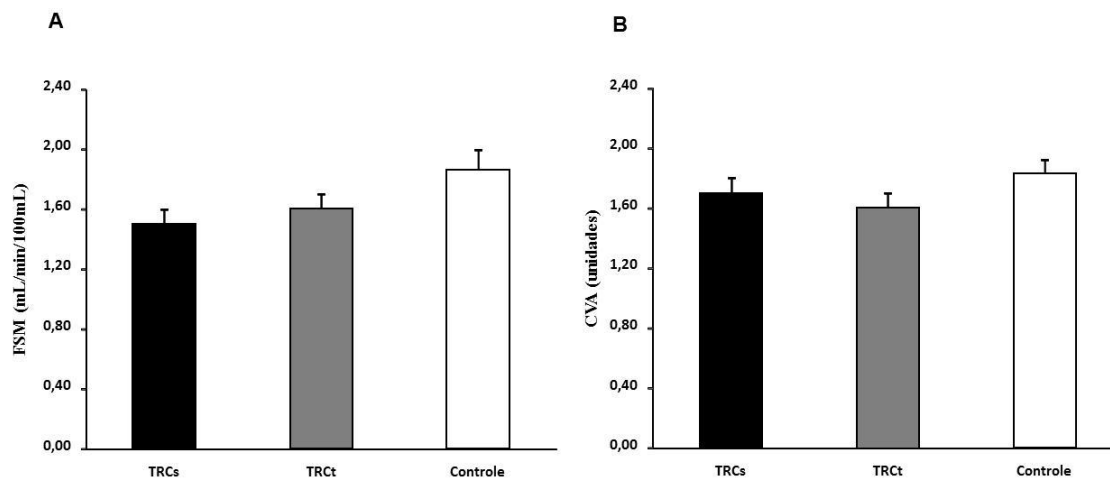


Figura 7. Fluxo sanguíneo muscular (FSM, Painel A) e condutância vascular do antebraço (CVA, Painel B) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, $n=14$) e treinados (TRCt, $n=13$) e indivíduos controles saudáveis ($n=10$).

A capacidade funcional, expressa pelo consumo de oxigênio pico (VO_2 pico) foi significativamente menor nos grupos TRCs e TRCt que no grupo controle saudável (Figura 8). E não se verificou diferença significativa entre os pacientes dos grupos TRCs e TRCt.

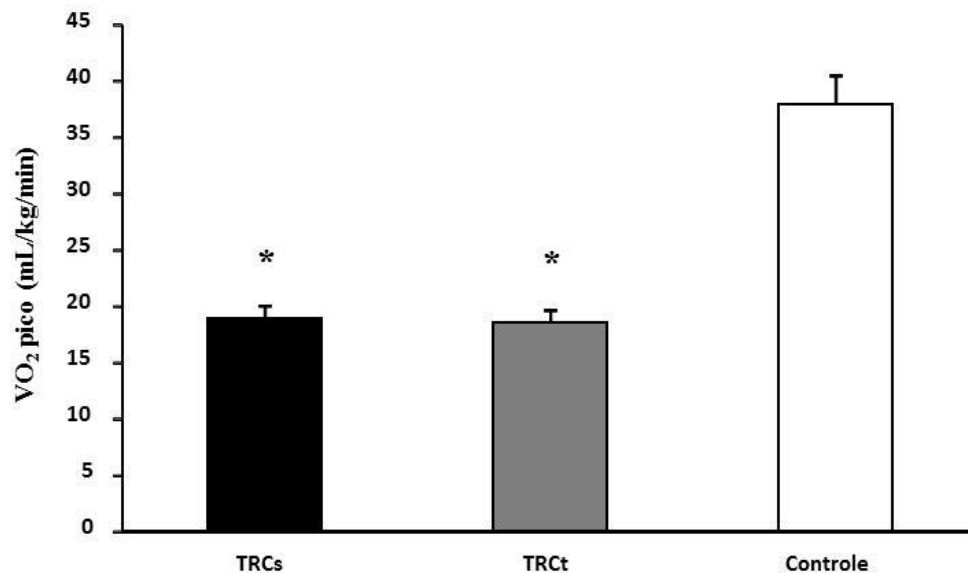


Figura 8. Consumo de oxigênio pico (VO_2 pico) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, n=13) e treinados (TRCt, n=12) e indivíduos controles saudáveis (n=10). *vs. controle, $p < 0,001$.

Na Tabela 2 estão apresentados os dados referentes à pressão arterial, frequência cardíaca (FC), função e dimensões do ventrículo esquerdo e a qualidade de vida. Pode-se observar que não há diferença entre os grupos de pacientes com TRC. Não se verificou diferença significativa na pressão arterial sistólica entre os grupos estudados. Entretanto, a pressão arterial diastólica e média foram significativamente menores nos pacientes com TRCt quando comparados ao grupo controle. Não se verificou diferença significativa na FC entre os grupos. Como já esperado, a fração de ejeção foi menor e as cavidades ventriculares foram maiores nos pacientes quando comparados ao grupo controle saudável. A qualidade de vida foi semelhante entre os grupos TRC.

Tabela 2 - Parâmetros hemodinâmicos, função cardíaca e qualidade de vida em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca e indivíduos saudáveis

Variáveis	TRCs 1M (n=14)	TRCt 1M (n=14)	Controle (n=11)
PAS (mmHg)	132±3,5	133±3,5	134±4,8
PAD (mmHg)	69±1,9	68±3,2*	79±3,2
PAM (mmHg)	90±2,2	89±4,1*	102±3,9
FC (bpm)	65±1,8	67±2,0	64±2,4
FEVE (%)	28±1,3*	28±2,9*	67±1,5
DSVE (mm)	58±1,7*	59±3,8*	29±1,3
DDVE (mm)	68±1,6*	67±3,2*	47±1,7
QV	35±5,5	26±3,8	

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DSVE = diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; QV = qualidade de vida. 1M = 1ª avaliação, 1 mês após o implante da TRC. *vs. controle, p<0,05.

4.2 Efeito do Treinamento Físico

4.2.1 Capacidade funcional

Após o período de 4 meses de seguimento clínico ou treinamento físico, observou-se que apenas o grupo submetido ao treinamento físico (TRCt) apresentou aumento significativo no VO_2 pico ($p=0,04$) (Figura 9).

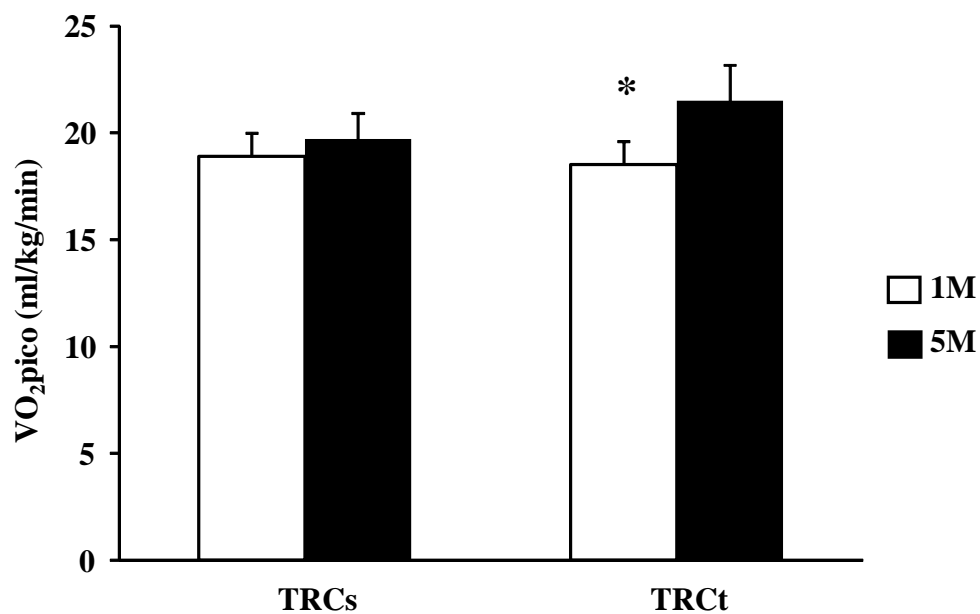


Figura 9. Consumo de oxigênio pico (VO_2 pico) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentário (TRCs, $n=13$) e treinado (TRCt, $n=12$) nos períodos de um (1M) e cinco meses (5M) após o implante da terapia (1M). *vs. TRCt 5M.

4.2.2 Controle neurovascular

A TRC causou redução na ANSM, mas esta alteração não atingiu níveis de significância. O treinamento físico reduziu significativamente a ANSM ($p < 0,01$) (Figura 10). Na Figura 11 pode-se observar exemplos dos registros de ANSM em repouso, antes (1M) e após (5M) as intervenções.

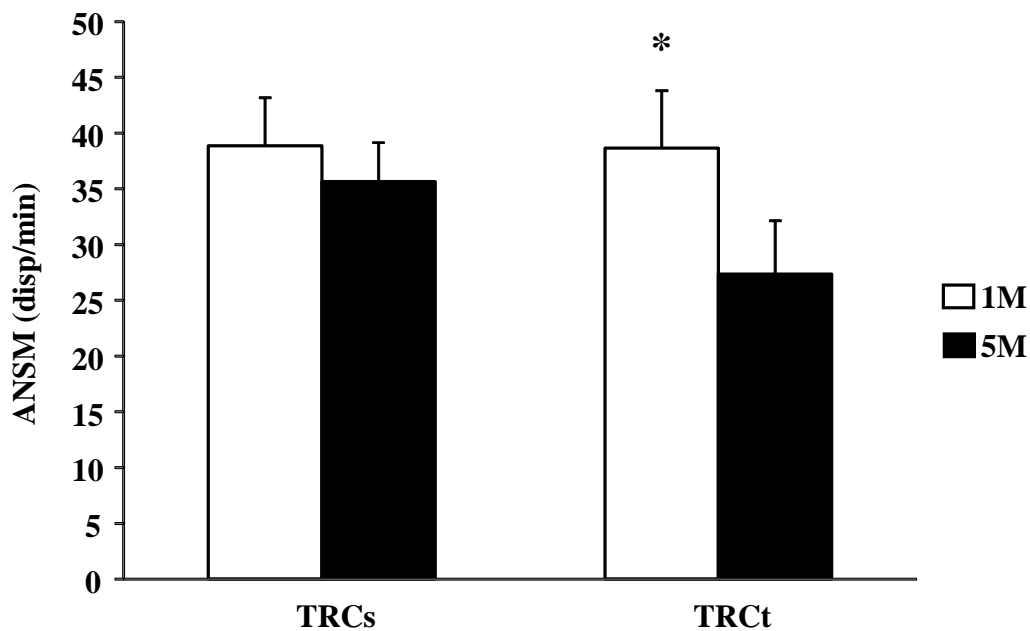


Figura 10. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, n=12) e treinados (TRCt, n=10). 1M = um mês após o implante de TRC; 5M = 5 meses após o implante. *vs. TRCt 5M.

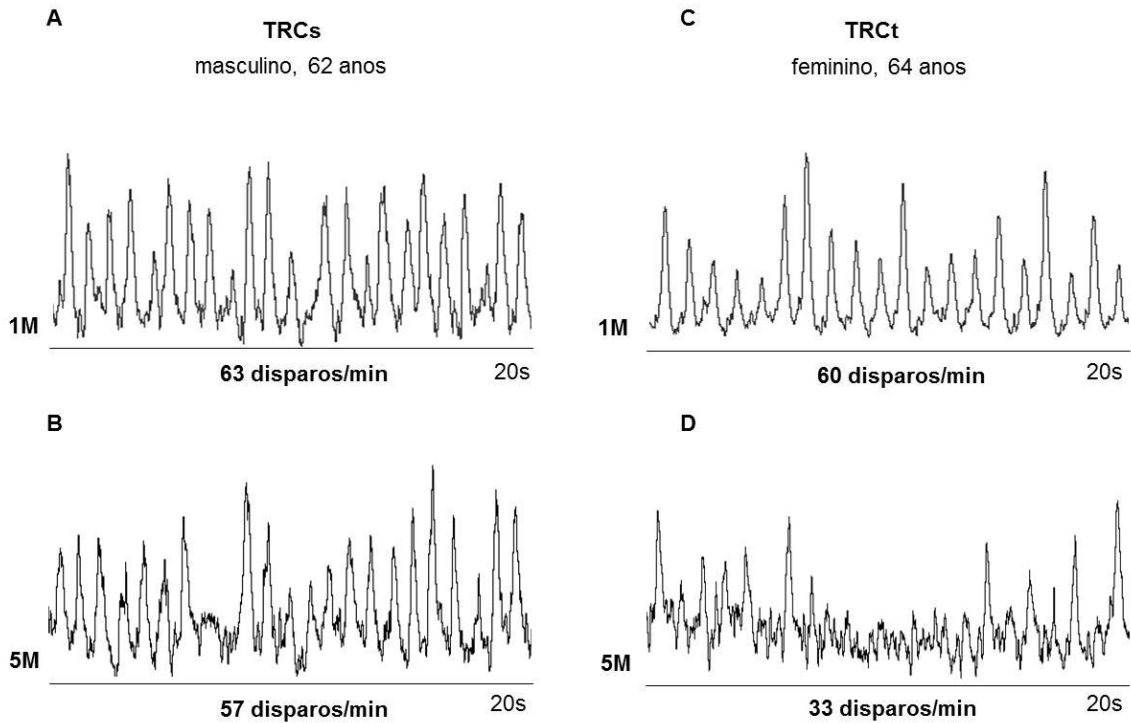


Figura 11. Atividade nervosa simpática muscular (disparos por minuto) em paciente submetido à terapia de ressincronização cardíaca sedentário (TRCs, painel A e B) e treinado (TRCt, painel C e D). 1M e 5M= um e cinco meses após o implante.

Análises adicionais (Figura 12) mostraram que o efeito do treinamento físico na ANSM foi tão expressivo que a diferença que existia entre os pacientes do grupo TRCt e controles saudáveis não foi mais observada ($p=0,45$). Ao contrário, a ANSM no grupo TRCs permaneceu maior quando comparada com a do grupo de indivíduos controles ($p=0,03$).

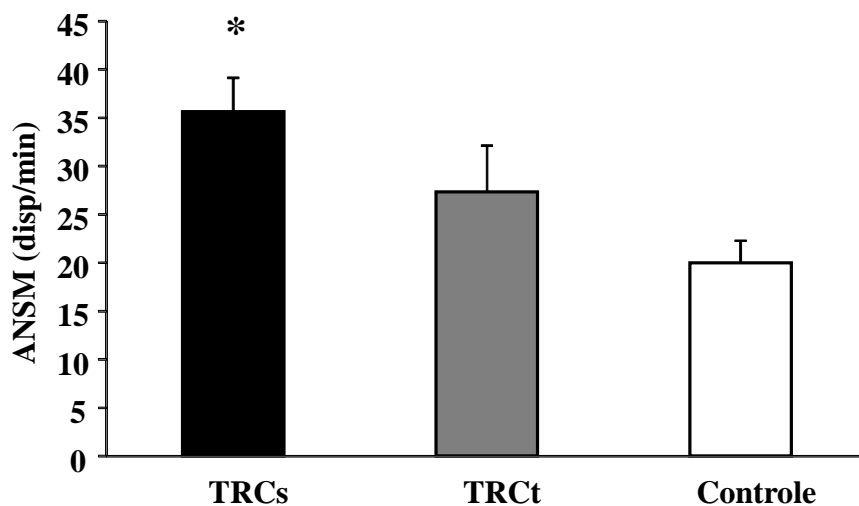


Figura 12. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por minuto) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, $n=12$) e treinados (TRCt, $n=10$) após o seguimento clínico ou treinamento físico e indivíduos controles saudáveis. *vs. controle, $p=0,03$.

Resultados semelhantes foram observados na ANSM corrigida pela frequência cardíaca (Figura 13). O treinamento físico reduziu a ANSM para níveis próximos daqueles verificados em indivíduos controles saudáveis ($p=0,44$). A ANSM continuou significativamente elevada nos pacientes TRCs quando comparada àquela dos indivíduos saudáveis ($p=0,01$).

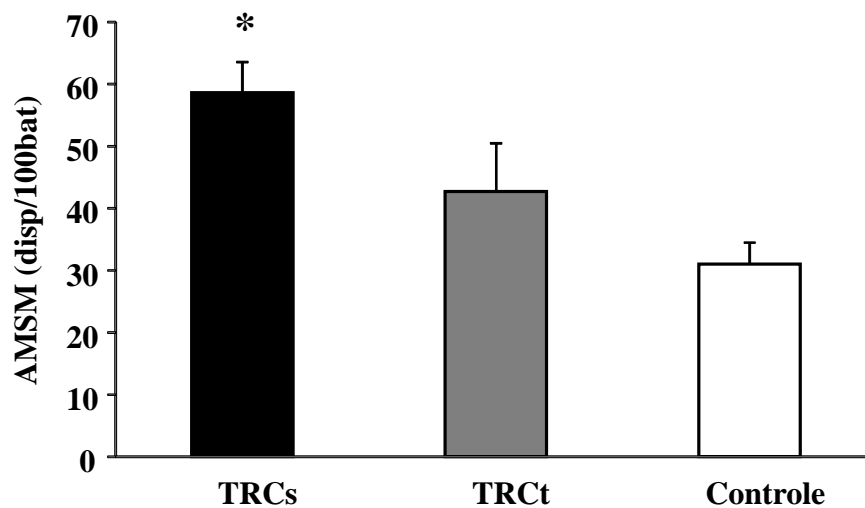


Figura 13. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos por 100 batimentos) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, $n=12$) e treinados (TRCt, $n=10$) após o seguimento clínico ou treinamento físico e indivíduos controles saudáveis ($n=7$). . *vs. controle, $p=0,01$.

O treinamento físico associado à TRC aumentou expressivamente o FSM (Figura 14) e a CVA (Figura 15). Não houve alterações significativas no grupo TRCs.

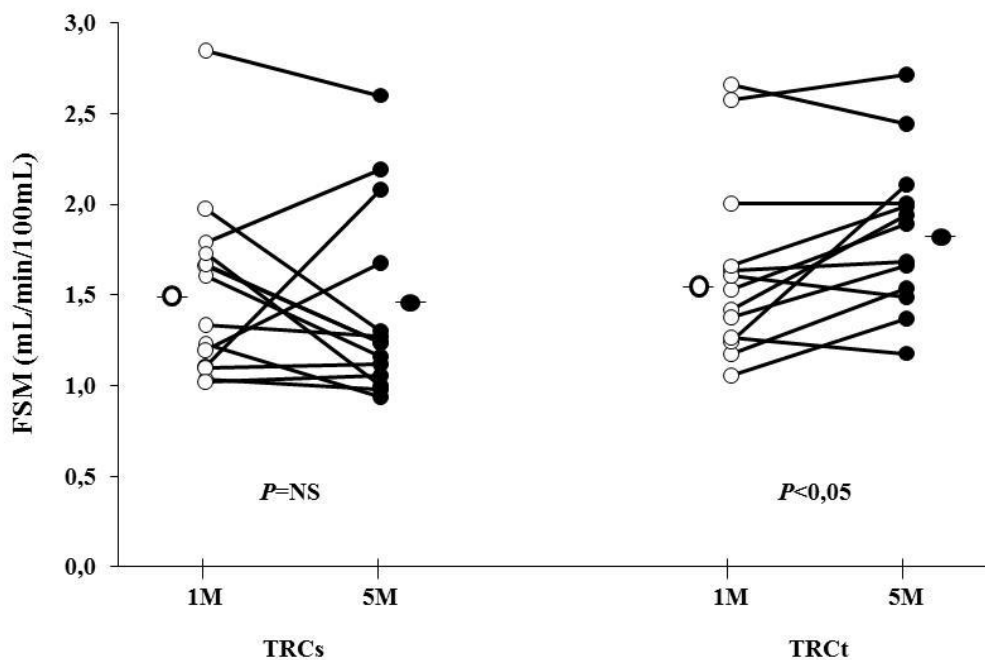


Figura 14. Fluxo sanguíneo muscular (FSM) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Sedentário (TRCs, n=14); Treinado (TRCt, n=13); 1M e 5M= um e cinco meses após o implante de TRC.

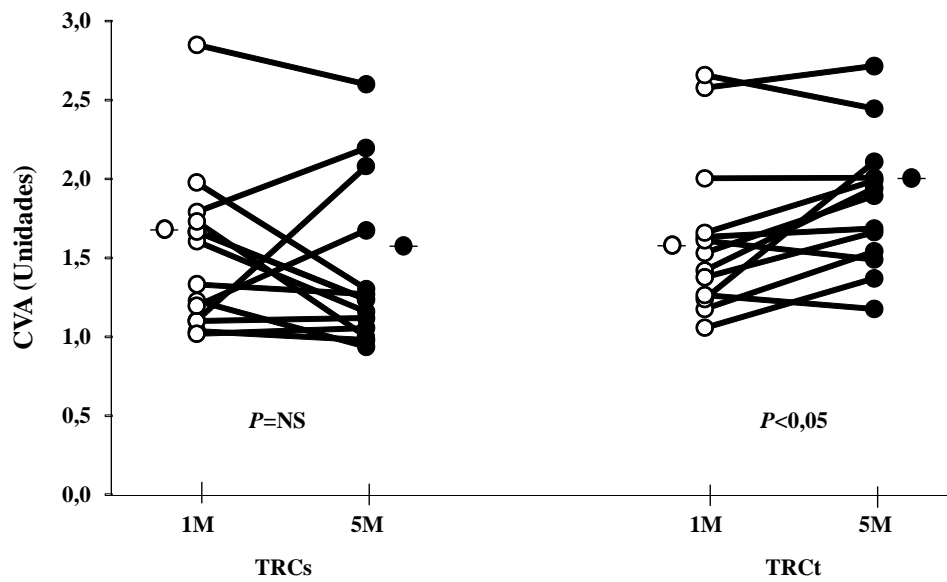


Figura 15. Condutância vascular no antebraço (CVA) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Sedentário (TRCs, n=14); Treinado (TRCt, n=13); 1M e 5M= um e cinco meses após o implante de TRC.

Na Figura 16 A e B, é mostrada a comparação entre os grupos TRCs, TRCt e o grupo saudável no que se refere ao FSM e CVA. Observa-se que existe uma forte tendência de aumento no FSM no TRCt quando comparado ao grupo TRCs (Figura 16A, $p=0,06$). Além disso, não se verificou diferença entre o grupo TRCt e o grupo saudável. Não houve diferença significativa entre os 3 grupos no que se refere a CVA (Figura 16B, $p=0,08$).

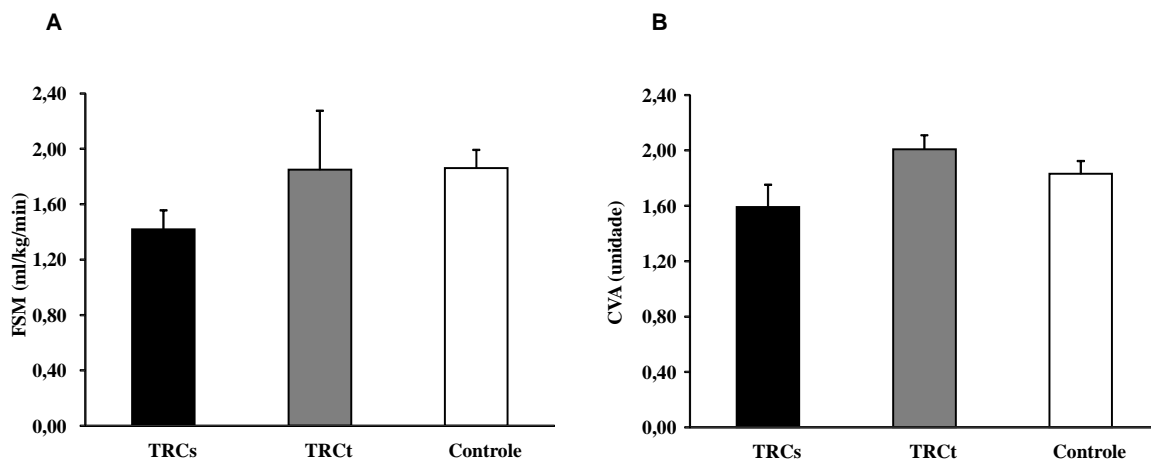


Figura 16. Fluxo sanguíneo muscular (FSM, Painel A) e condutância vascular do antebraço (CVA, Painel B) em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários (TRCs, $n=14$) e treinados (TRCt, $n=13$) e indivíduos controles saudáveis ($n=10$).

Na Tabela 3 observa-se que após quatro meses treinamento físico associado à TRC houve aumento significativo na FEVE. O treinamento físico não alterou os outros parâmetros de função cardíaca, pressão arterial e FC. Não se verificou também alteração na qualidade de vida.

Tabela 3 - Efeito do treinamento físico associado à TRC nos parâmetros hemodinâmicos, na função cardíaca e qualidade de vida, em pacientes com insuficiência cardíaca

Variáveis	1M	5M	P
PAS (mmHg)			
TRCs	132±3,5	131±4,5	0,74
TRCt	133±3,5	131±4,5	0,59
PAD (mmHg)			
TRCs	69±1,9	70±1,4	0,70
TRCt	68±3,2	72±2,9	0,21
PAM (mmHg)			
TRCs	90±2,2	90±2,2	0,81
TRCt	89±4,1	92±4,4	0,39
FC (bpm)			
TRCs	65±1,8	65±1,8	0,44
TRCt	67±2,0	65±1,8	0,24
FEVE (%)			
TRCs	28±1,3	29±2,2	0,41
TRCt	28±2,9	33±3,7*	0,04
DSVE (mm)			
TRCs	58±1,7	57±1,5	0,32
TRCt	59±3,8	57±4,1	0,28
DDVE (mm)			
TRCs	68±1,6	68±1,4	0,94
TRCt	67±3,2	67±3,2	0,49
QV			
TRCs	35±5,5	35±6,5	1,00
TRCt	26±3,8	20±4,3	0,11

TRCs=terapia de ressincronização cardíaca sedentário; TRCt= terapia de ressincronização cardíaca treinado; 1M=1 mês após o implante de TRC; 5M=5 meses após o implante de TRC; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; PAM=pressão arterial média; FC=frequência cardíaca; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DSVE=diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DDVE=diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; QV=qualidade de vida.

Análises adicionais mostraram que não havia diferença significativa na pressão arterial sistólica e média e na frequência cardíaca entre os grupos de pacientes com insuficiência cardíaca e grupo saudável. A pressão arterial diastólica foi significativamente menor nos pacientes do grupo TRCs comparada àquela dos indivíduos controle. A fração de ejeção continuou significativamente menor nos pacientes com TRC comparada à dos indivíduos controles saudáveis. Da mesma forma, os diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo continuaram significativamente maiores nos pacientes com TRC quando comparados aos indivíduos saudáveis. Não se verificaram diferenças entre os dois grupos de pacientes com TRC (Tabela 4).

Tabela 4 - Parâmetros hemodinâmicos e de função cardíaca em pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca sedentários e treinados e indivíduos controles saudáveis

Variáveis	TRCs 5M (n=14)	TRCt 5M (n=14)	Controle (n=11)
PAS (mmHg)	131±4,5	131±4,5	134±4,8
PAD (mmHg)	70±1,4*	72±2,9	79±3,2
PAM (mmHg)	90±2,2	92±4,4	102±3,9
FC (bpm)	65±1,8	65±1,8	64±2,4
FEVE (%)	29±2,2*	33±3,7*	67±1,5
DSVE (mm)	57±1,5*	57±4,1*	29±1,3
DDVE (mm)	68±1,4*	67±3,2*	47±1,7

TRCs= terapia de ressincronização cardíaca sedentário; TRCt= terapia de ressincronização cardíaca treinado; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM=pressão arterial média; FC= frequência cardíaca; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; 5M= 5 meses após o implante da TRC. *vs. controle, p<0,05.

5 DISCUSSÃO

O principal achado e a novidade do presente estudo é que o treinamento físico associado à TRC melhora o controle neurovascular em pacientes com IC.

Redução na ANSM em pacientes com IC submetidos a treinamento físico tem sido extensivamente documentada pelo nosso grupo^{41, 45, 60-62}. Pacientes com IC apresentam queda significativa na ANSM e um aumento significativo no FSM após um período de treinamento físico^{41, 45, 60, 61}. Estes resultados são obtidos independentemente do uso de beta-bloqueadores, idade, sexo ou apneia do sono^{45, 60, 61, 63}. O presente estudo amplia estes conhecimentos em pacientes com TRC. O treinamento físico provocou uma redução adicional na atividade nervosa simpática. Este efeito do exercício físico foi tão expressivo que a ANSM atingiu níveis semelhantes aos dos indivíduos saudáveis.

Estes resultados têm grande relevância clínica para o paciente com IC. Estudo recente do nosso grupo mostrou que a ANSM é preditor independente de mortalidade em pacientes com IC⁴⁴. Pacientes com ANSM maior que 49 disparos por minuto apresenta mortalidade próxima a 50% em um ano em pacientes com IC em estágio avançado. O nosso estudo mostra que após quatro meses de treinamento físico, pacientes com TRC apresentam ANSM próxima a 25 disparos por minuto. Claro que estes resultados são insuficientes para afirmar que o treinamento físico diminui mortalidade em pacientes com IC. Entretanto, é indiscutível que eles contribuem para a melhora do estado clínico do paciente com IC.

Os mecanismos envolvidos na melhora da ANSM fogem do escopo do presente

estudo. Entretanto, resultados de estudos recentes sugerem a melhora no controle barorreflexo arterial^{64, 65}, quimiorreflexo⁶⁶ e reflexo cardiopulmonar⁶⁷ podem ter um papel importante nesta problemática. Alguns investigadores verificaram que a melhora na ANSM se associava com aumento na sensibilidade barorreflexa arterial e reflexo cardiopulmonar e diminuição na hipersensibilidade quimiorreflexa^{64, 66, 68-71}. Além disso, o treinamento físico reduz a expressão dos receptores AT₁ de angiotensina II na região do núcleo paraventricular e do núcleo trato solitário, o que pode explicar a modulação do exercício no sistema nervoso central⁷²; sabe-se que a angiotensina II exerce um papel importante na simpatoexcitação no sistema nervoso central.

Outro achado muito importante do presente estudo foi o aumento do FSM. O treinamento físico provocou aumento expressivo no fluxo sanguíneo do antebraço, o que não foi verificado nos pacientes não treinados. Apesar dos benefícios provocados pela TRC em pacientes com IC, os presentes resultados mostram que o aumento de FSM depende do treinamento físico. O nosso estudo não dá elementos para explicar a melhora de FSM. Entretanto, como o fluxo sanguíneo é um resultado do equilíbrio de forças vasodilatadoras e forças vasoconstritoras, alguém poderia sugerir que a melhora no FSM foi uma consequência da diminuição da atividade nervosa simpática e aumento da função endotelial. De fato, estudos do nosso grupo mostram associação entre a melhora na ANSM e a melhora no FSM^{41, 45, 60, 61}. Além disso, a melhora no fluxo sanguíneo no antebraço e na perna tem sido associada à melhora na função endotelial^{46, 73}. Aumento na resposta vasomotora endotélio-dependente na artéria braquial em pacientes com TRC e treinamento físico foram anteriormente descritos por Belardinelli e colaboradores⁴⁹.

Confirmando resultados de estudo anterior do nosso laboratório⁷⁴, a TRC provocou diminuição na ANSM em pacientes com IC. Esta melhora pode ser devida ao aumento na sensibilidade do controle barorreflexo arterial, conforme demonstrado por outros⁷⁵. Outro possível mecanismo seria a melhora na sincronia mecânica provocada pela TRC que reduz o estresse mecânico e metabólico no ventrículo, podendo reverter à ativação do reflexo aferente simpático cardíaco⁷⁵. Claro que não se pode descartar a melhora no controle ergorreflexo muscular, cuja exacerbação tem sido apontada como uma das possíveis explicações para a fadiga e a intolerância ao esforço na IC. Contudo, este mecanismo ainda precisa ser esclarecido.

A TRC isoladamente não melhorou a função vascular. Este resultado corrobora o estudo de Belardinelli et al⁴⁹, onde apenas os grupos de pacientes submetidos ao treinamento físico aeróbio melhoram a resposta vasomotora, independente da presença da TRC. Este resultado reforça a ideia de que a melhora no fluxo muscular depende de diminuição da atividade nervosa simpática e do aumento da função endotelial. A redução apenas da atividade nervosa simpática parece insuficiente para melhorar o FSM no paciente com IC submetido à TRC. Surpreendentemente, outros investigadores descrevem que a TRC melhora a função vascular. Flevari e colaboradores⁷⁶ observaram que três meses após o implante da TRC houve um aumento da resposta vasodilatadora em pacientes com IC. Tesselaar e colaboradores⁷⁷ verificaram que dois meses de TRC melhorou a capacidade vasodilatadora na microcirculação periférica. Nós não temos uma explicação para esta controvérsia, mas o presente estudo confirma os resultados de Kuniyoshi⁷⁸ obtidos em nosso laboratório em que a TRC não melhorou a o FSM e a resposta vasodilatadora

endotélio-dependente. Resultados semelhantes foram obtidos em pacientes tratados com carvedilol. O tratamento com esse Beta-bloqueador por seis meses não melhorou o FSM, apesar da redução da ANSM⁷⁹. Posteriormente, nós verificamos que pacientes com IC tratados com carvedilol, submetidos a treinamento físico, apresentaram melhora expressiva no FSM quando comparados com pacientes do grupo não treinado⁴⁵. Em conjunto, estes resultados reforçam o conceito de que a melhora na vasoconstrição periférica depende da associação do treinamento físico à TRC ou ao tratamento com Beta-bloqueadores.

O aumento na capacidade funcional é um marcador indiscutível de melhora da condição clínica em pacientes com IC submetidos a treinamento físico⁸⁰. O presente estudo confirma este achado. Os pacientes treinados tiveram um aumento significativo no VO₂ pico. A melhora na capacidade funcional foi menos expressiva nos pacientes submetidos à TRC não treinados. Portanto, a recomendação é a inclusão de treinamento físico no tratamento de pacientes com IC submetidos à TRC. A diminuição na vasoconstrição periférica pode ser um fator determinante na melhora da capacidade funcional. O VO₂ pico aumentou somente nos pacientes que foram submetidos a treinamento físico, em quem a condutância vascular aumentou expressivamente.

O efeito do treinamento físico na função cardíaca na IC tem sido objeto de muito interesse e controvérsia. Para alguns, o treinamento físico melhora a fração de ejeção⁸¹, o fluxo coronário⁸² e a velocidade de relaxamento do ventrículo esquerdo⁸³, o que pode estar relacionado à melhora no fluxo de Ca⁺⁺ no miócito cardíaco⁸⁴. Para outros, o exercício físico não muda significativamente a função cardíaca em pacientes com IC⁸⁵. No presente estudo, nós verificamos que o treinamento físico aumenta a fração de ejeção do ventrículo

esquerdo em pacientes com IC, o que não foi verificado nos pacientes com TRC não treinados. Estes resultados são sugestivos de que o treinamento físico tem um papel importante na função cardíaca em pacientes com TRC. A melhora na função cardíaca tem implicações no tratamento da IC. Ela contribui para remodelamento cardíaco reverso e cardiomegalia⁸⁶. Além disso, a fração de ejeção é um preditor de mortalidade na IC⁸⁷.

Um resultado que poderia ser questionado em nosso estudo é o fato do treinamento físico não ter melhorado a qualidade de vida em pacientes com IC, uma vez que a melhora neste parâmetro tem sido consistentemente replicado na literatura^{49, 50, 62}. É legítimo esperar que uma melhora no controle neurovascular e na capacidade funcional, conforme observado no presente estudo, levaria naturalmente a uma melhora na qualidade de vida. Neste momento, nós não temos uma explicação para este fato.

5.1 Implicação clínica

A redução da ANSM e da vasoconstrição periférica tem implicações clínicas importantes. O aumento no FSM melhora a miopatia esquelética⁸⁸, contribuindo para o aumento da tolerância ao esforço em pacientes com IC. Além disso, a ANSM e FSM são preditores independente de mortalidade em pacientes com IC⁴⁴.

5.2 Limitação do estudo

Existem algumas limitações em nosso estudo. A resposta à TRC não foi levada em consideração. Tem sido relatado que nem todos os pacientes com IC respondem à TRC. De

fato, aproximadamente 30% dos pacientes com IC submetidos à TRC não respondem a este tratamento^{33, 38, 39}. A boa notícia é que o treinamento físico melhora a atividade nervosa simpática e a vasoconstrição periférica, independentemente da capacidade de resposta da TRC. Alguém poderia argumentar que o treinamento deveria ser iniciado logo após o implante do dispositivo de ressincronização cardíaca. Infelizmente, esta estratégia era inviável por causa do ajuste do dispositivo de acordo com as necessidades do paciente e a recuperação após o procedimento, o que nos levou incluir o treinamento físico após um mês. Assim, concordamos que nosso estudo se limita à associação do treinamento físico e TRC um mês após o implante do dispositivo de ressincronização cardíaca.

6 CONCLUSÕES

O treinamento físico associado à TRC provoca melhora expressiva no controle neurovascular, na função cardíaca e na capacidade física em pacientes com IC. Estes achados destacam a importância da inclusão do treinamento físico no tratamento de pacientes com IC submetidos à TRC.

7 ANEXOS

Anexo A. Etiologia, fração de ejeção, duração do intervalo QRS e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo dos pacientes com insuficiência cardíaca antes do implante da terapia de ressincronização cardíaca no grupo sedentário (TRCs).

Indivíduos	Etiologia	FE (%)	Duração QRS (ms)	ECG	DDVE (mm)
TRCs					
1	Idiopática	27	-	BRE	70
2	Hipertensiva	25	-	BRE	69
3	Idiopática	22	207	BRE	78
4	Hipertensiva	16	150	BRE	68
5	Idiopática	28	180	BRE	75
6	Idiopática	20	-	-	65
7	Idiopática	19	-	BRE	66
8	Chagásica	28	-	-	66
9	Isquêmica	20	180	BRE	75
10	Idiopática	26	150	BRE	68
11	Idiopática	25	160	BRE	74
12	Idiopática	32	-	BRE	65
13	Chagásica	23	-	BRE	74
14	Chagásica	35	-	BRD	64
Média	-	25	171	-	70
EP	-	1	9	-	1

FE= fração de ejeção; ECG= eletrocardiograma; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; TRCs = terapia de ressincronização cardíaca sedentário; TRCt = terapia de ressincronização cardíaca treinado; BRE= bloqueio de ramo esquerdo; BRD= bloqueio de ramo direito.

Anexo B. Etiologia, fração de ejeção, duração do intervalo QRS e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo dos pacientes com insuficiência cardíaca antes do implante da terapia de ressincronização cardíaca no grupo treinado (TRCt).

Indivíduos	Etiologia	FE (%)	Duração QRS (ms)	ECG	DDVE (mm)
TRCt					
1	Idiopática	23	120	BRE	87
2	Idiopática	30	-	BRE	75
3	Chagásica	22	185	BRD	73
4	Idiopática	25	170	BRE	64
5	Idiopática	27	200	BRE	45
6	Isquêmica	24	200	BRE	61
7	Idiopática	21	160	BRE	72
8	Idiopática	16	-	-	65
9	Chagásica	20	140	BRE	70
10	Chagásica	30	150	BRD	54
11	Chagásica	30	-	BRD	58
12	Chagásica	20	120	-	60
13	Hipertensiva	31	-	BRE	72
14	Isquêmica	27	160	BRD	74
Média	-	25	161	-	66
EP	-	1	9	-	3

FE= fração de ejeção; ECG= eletrocardiograma; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; TRCt = terapia de ressincronização cardíaca treinado; BRE= bloqueio de ramo esquerdo; BRD= bloqueio de ramo direito.

Anexo C. Dados da atividade nervosa simpaticamuscular e fluxo sanguíneo muscular em repouso no grupo controle saudável.

Indivíduos	ANSM (disp/min)	ANSM (disp/100bat)	FSM (ml/min/100ml)
Controle			
1	-	-	-
2	-	-	1,60
3	15	24	1,21
4	25	34	2,40
5	17	25	2,11
6	-	-	2,57
7	-	-	1,63
8	25	47	1,61
9	28	38	1,91
10	14	25	1,89
11	14	22	1,70
Média	20	31	1,9
EP	2	4	0,1

ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSM= fluxo sanguíneo muscular.

Anexo D. Dados da atividade nervosa simpática muscular e fluxo sanguíneo muscular em repouso, antes (1M) e após (5M) a intervenção e/ou seguimento clínico no grupo de terapia de ressincronização cardíaca sedentário (TRCs).

Indivíduos TRCs	ANSM (disp/min)		ANSM (disp/100 bat)		FSM (ml/min/100ml)	
	1M	5M	1M	5M	1M	5M
1	27	21	46	43	1,10	2,08
2	58	52	97	79	1,79	2,20
3	28	36	52	42	1,66	1,24
4	55	46	97	70	1,33	1,27
5	52	26	85	64	1,23	0,94
6	-	-	-	-	1,04	0,98
7	14	15	42	37	1,10	1,12
8	-	-	-	-	1,02	1,06
9	57	38	93	73	1,98	1,30
10	47	52	79	77	1,61	1,16
11	39	38	73	68	1,67	1,24
12	35	48	51	73	1,20	1,67
13	32	30	40	34	1,73	1,00
14	28	28	35	43	1,85	2,60
Média	39	36	66	59	1,5	1,4
EP	4	4	7	5	0,1	0,1

ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSM= fluxo sanguíneo muscular; TRCs = terapia de ressincronização cardíaca sedentário.

Anexo E. Dados da atividade nervosa simpática muscular e fluxo sanguíneo muscular em repouso, antes (1M) e após (5M) a intervenção e/ou seguimento clínico no grupo de terapia de ressincronização cardíaca treinado (TRCt).

Indivíduos	ANSM (disp/min)		ANSM (disp/100 bat)		FSM (ml/min/100ml)	
	1M	5M	1M	5M	1M	5M
1	-	-	-	-	1,18	1,54
2	43	20	69	31	1,24	2,11
3	42	27	69	42	1,06	1,37
4	-	-	-	-	2,58	2,72
5	54	24	90	40	1,53	1,89
6	19	13	45	22	1,26	1,18
7	13	13	33	19	1,42	1,94
8	20	12	33	16	1,63	1,69
9	58	50	94	82	1,38	1,66
10	57	49	95	82	2,00	2,01
11	37	19	57	31	2,66	2,45
12	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	1,61	1,49
14	44	46	65	61	1,66	1,99
Média	39	27	65	43	1,6	1,8
EP	5	5	7	8	0,1	0,1

ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSM= fluxo sanguíneo muscular; TRCt = terapia de ressincronização cardíaca treinado.

Anexo F. Valores de consumo de oxigênio pico e fração de ejeção do grupo controle saudável

Controle	VO ₂ pico(ml/kg/min)	FE (%)
1	39,1	63
2	27,5	68
3	31,5	74
4	36	71
5	25,2	61
6	36,9	67
7	44,8	62
8	52,4	61
9	41,6	-
10	43,8	70
11	-	72
Média	37,9	67
EP	2,6	2

VO₂= consumo de oxigênio; FE= fração de ejeção.

Anexo G. Valores de consumo de oxigênio pico, fração de ejeção e qualidade de vida antes (1M) e após (5M) a intervenção e/ou seguimento clínico no grupo de terapia de ressincronização cardíaca sedentário (TRCs).

Grupo	VO ₂ pico(ml/kg/min)		FE (%)		QV	
	1M	5M	1M	5M	1M	5M
TRCs						
1	19,7	20,8	28	35	52	63
2	21,1	21,5	38	43	43	38
3	16,6	17,6	24	26	10	7
4	15,5	16,8	22	14	65	55
5	13,2	12	31	33	45	65
6	20,2	21,3	21	36	25	24
7	21	22,9	28	28	37	8
8	13,9	12,3	21	22	60	56
9	25,6	22,7	34	29	28	28
10	25,4	25,6	28	19	20	19
11	17,6	25,4	29	26	3	4
12	19,7	18,5	23	28	28	49
13	-	-	28	26	-	-
14	16	18,8	32	44	-	-
Média	18,9	19,7	28	29	35	35
EP	1,1	1,2	1	2	6	7

VO₂= consumo de oxigênio; FE= fração de ejeção; QV= qualidade de vida; TRCs = terapia de ressincronização cardíaca sedentário.

Anexo H. Valores de consumo de oxigênio pico, fração de ejeção e qualidade de vida antes (1M) e após (5M) a intervenção e/ou seguimento clínico no grupo de terapia de ressincronização cardíaca treinado (TRCt).

Grupo	VO ₂ pico(ml/kg/min)		FE (%)		QV	
	1M	5M	1M	5M	1M	5M
TRCt						
1	13,1	15,1	21	23	13	9
2	16,1	17,8	29	25	37	8
3	22,8	23,2	18	16	17	34
4	19,1	34	23	44	25	6
5	25,8	27,5	60	70	-	-
6	18,3	18	38	38	15	16
7	-	-	34	48	44	38
8	20,4	24,8	16	19	48	52
9	16,5	17,3	24	26	25	9
10	17,4	19	26	28	31	25
11	16,9	24,5	24	37	4	6
12	-	-	26	28	37	26
13	13,4	13,6	31	27	-	-
14	22,2	23	36	29	18	14
Média	18,5	21,5	29	33	26	20
EP	1,1	1,7	3	4	4	4

VO₂= consumo de oxigênio; FE= fração de ejeção; QV= qualidade de vida; TRCt = terapia de ressincronização cardíaca treinado.

8 REFERÊNCIAS

1. Ismail Y, Kasmikha Z, Green HL, McCullough PA. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol.* 2012;32:18-25.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB, Subcommittee AHASCaSS. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:188-97.
4. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation.* 2000;102:IV14-23.
5. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, Moreira Mda C, Bestetti RB, Bordignon S, Azevedo C, Tinoco EM, Rocha RM, Issa VS, Ferraz A, Cruz FD, Guimaraes GV, Montera Vdos S, Albuquerque DC, Bacal F, Souza GE, Rossi Neto JM, Clausell NO, Martins SM, Siciliano A, Souza Neto JD, Moreira LF, Teixeira RA, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Rassi S, Azeka E, Horowitz E, Ramires F, Simoes MV, Castro RB, Salemi VM, Villacorta Junior H, Vila JH,

- Simoies R, Albanesi F, Montera MW. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93:3-70.
6. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *The New England journal of medicine.* [Clinical TrialMulticenter StudyRandomized Controlled TrialResearch Support, Non-U.S. Gov't]. 2001;344:873-80.
 7. Ramos RB, Fabri Jr J, Mansur AP. A insuficiência cardíaca no Brasil e no mundo. In: Stefanni E, Timerman A, Serrano Jr CV, editors. *Tratado de Cardiologia da SOCESP.* São Paulo: Manole; 2005. p. 731-42.
 8. DATASUS. Morbidade hospitalar do SUS.: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS.; 2012 [updated 2012; cited 2012 02 de maio]; Available from: <http://www.datasus.gov.br>.
 9. Cleland JG, Swedberg K, Poole-Wilson PA. Successes and failures of current treatment of heart failure. *Lancet.* 1998;352 Suppl 1:SI19-28.
 10. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med.* 1998;339:1522-33.
 11. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 2001;161:996-1002.
 12. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005;294:334-41.
 13. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002;106:3068-72.

14. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275:1557-62.
15. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:305-13.
16. Hoffman RM, Psaty BM, Kronmal RA. Modifiable risk factors for incident heart failure in the coronary artery surgery study. *Arch Intern Med*. 1994;154:417-23.
17. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med*. 1999;106:605-12.
18. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J*. 1994;72:S3-9.
19. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984;311:819-23.
20. Esler M, Kaye D. Measurement of sympathetic nervous system activity in heart failure: the role of norepinephrine kinetics. *Heart Fail Rev*. 2000;5:17-25.
21. Negrao CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, Reis SF, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Middlekauff HR. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H1286-92.
22. Newby DE, Goodfield NE, Flapan AD, Boon NA, Fox KA, Webb DJ. Regulation of peripheral vascular tone in patients with heart failure: contribution of angiotensin II. *Heart*. 1998;80:134-40.
23. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V,

- Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2101-13.
24. Daubert JC, Leclercq C, Donal E, Mabo P. Cardiac resynchronisation therapy in heart failure: current status. *Heart Fail Rev*. 2006;11:147-54.
 25. Nowak B, Sinha AM, Schaefer WM, Koch KC, Kaiser HJ, Hanrath P, Buell U, Stellbrink C. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1523-8.
 26. Vernooy K, Verbeek XA, Peschar M, Crijns HJ, Arts T, Cornelussen RN, Prinzen FW. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J*. 2005;26:91-8.
 27. Ukkonen H, Beanlands RS, Burwash IG, de Kemp RA, Nahmias C, Fallen E, Hill MR, Tang AS. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation*. 2003;107:28-31.
 28. Sundell J, Engblom E, Koistinen J, Ylitalo A, Naum A, Stolen KQ, Kalliokoski R, Nekolla SG, Airaksinen KE, Bax JJ, Knuuti J. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1027-33.
 29. Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, Faris OP, Tunin RS, DiSilvestre D, McVeigh ER, Tomaselli GF, Kass DA. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation*. 2003;108:929-32.

30. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:194-201.
31. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, Bonnet J, Clementy J, Roudaut R. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:248-56.
32. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England journal of medicine.* [Clinical TrialComparative StudyMulticenter StudyRandomized Controlled TrialResearch Support, Non-U.S. Gov't]. 2004;350:2140-50.
33. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JG, Tavazzi L. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *European heart journal.* [Validation Studies]. 2007;28:1827-34.
34. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *The New England journal of medicine.* [Clinical TrialMulticenter StudyRandomized Controlled TrialResearch Support, Non-U.S. Gov't]. 2002;346:1845-53.
35. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schondube F, Wolfhard U, Bocker D, Krahnfeld O, Kirkels H. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:2026-33.
36. Hamdan MH, Zagrodzky JD, Joglar JA, Sheehan CJ, Ramaswamy K, Erdner JF, Page RL, Smith ML. Biventricular pacing decreases sympathetic activity compared

- with right ventricular pacing in patients with depressed ejection fraction. *Circulation*. [Clinical TrialComparative Study]. 2000;102:1027-32.
37. Middlekauff HR. How does cardiac resynchronization therapy improve exercise capacity in chronic heart failure? *J Card Fail*. 2005;11:534-41.
 38. Bax JJ, Van der Wall EE, Schalij MJ. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *The New England journal of medicine*. [CommentLetter]. 2002;347:1803-4; author reply -4.
 39. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, Clementy J. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *The American journal of cardiology*. [Comparative Study]. 2002;89:346-50.
 40. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*. [Clinical TrialComparative StudyRandomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1992;85:2119-31.
 41. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Negrao CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. [Clinical TrialRandomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003;42:854-60.
 42. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kubler W, Schuler G. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1239-49.

43. Larsen AI, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2001;88:805-8.
44. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Middlekauff HR, Negrao CE. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2009;135:302-7.
45. Fraga R, Franco FG, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Rondon MU, Rotta DR, Brum PC, Barretto AC, Middlekauff HR, Negrao CE. Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *European journal of heart failure.* [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007;9:630-6.
46. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998;98:2709-15.
47. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Piña IL, Investigators H-A. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1439-50.
48. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation.* 1999;99:1173-82.
49. Belardinelli R, Capestro F, Misiani A, Scipione P, Georgiou D. Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter

- defibrillators and cardiac resynchronization therapy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:818-25.
50. Patwala AY, Woods PR, Sharp L, Goldspink DF, Tan LB, Wright DJ. Maximizing patient benefit from cardiac resynchronization therapy with the addition of structured exercise training: a randomized controlled study. *Journal of the American College of Cardiology.* [Randomized Controlled Trial]. 2009;53:2332-9.
 51. Cuoco FA, Gold MR. Optimization of cardiac resynchronization therapy: importance of programmed parameters. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:110-8.
 52. Dupuis JM, Kobeissi A, Vitali L, Gaggini G, Merheb M, Rouleau F, Leftheriotis G, Ritter P, Victor J. Programming optimal atrioventricular delay in dual chamber pacing using peak endocardial acceleration: comparison with a standard echocardiographic procedure. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE.* [Comparative Study]. 2003;26:210-3.
 53. Skinner JS, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport.* 1980;51:234-48.
 54. Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. *Journal of applied physiology.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004;97:1866-73.
 55. Bogert LW, van Lieshout JJ. Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. *Experimental physiology.* [Review]. 2005;90:437-46.
 56. Wallin BG. Assessment of sympathetic mechanisms from recordings of postganglionic efferent nerve traffic. In: Hainsworth R, Mark AL, editors. *Cardiovascular Reflex Control in Health and Disease.* London: Saunders Company; 1993. p. 137 - 64.

57. Negrao CE, Trombetta IC, Batalha LT, Ribeiro MM, Rondon MU, Tinucci T, Forjaz CL, Barretto AC, Halpern A, Villares SM. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H469-75.
58. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Kuniyoshi FH, Gowdak MM, Barretto AC, Halpern A, Villares SM, Negrao CE. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H974-82.
59. Carvalho VO, Guimaraes GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:39-44.
60. Antunes-Correa LM, Kanamura BY, Melo RC, Nobre TS, Ueno LM, Franco FG, Roveda F, Braga AM, Rondon MU, Brum PC, Barretto AC, Middlekauff HR, Negrao CE. Exercise training improves neurovascular control and functional capacity in heart failure patients regardless of age. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011.
61. Antunes-Correa LM, Melo RC, Nobre TS, Ueno LM, Franco FG, Braga AM, Rondon MU, Brum PC, Barretto AC, Middlekauff HR, Negrao CE. Impact of gender on benefits of exercise training on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in heart failure. *European journal of heart failure*. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010;12:58-65.
62. de Mello Franco FG, Santos AC, Rondon MU, Trombetta IC, Strunz C, Braga AM, Middlekauff H, Negrao CE, Pereira Barretto AC. Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:851-5.
63. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon MU, Braga AM, Mathias W, Jr., Krieger EM, Barretto AC, Middlekauff HR, Lorenzi-Filho G, Negrao CE. Effects of

- exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep*. 2009;32:637-47.
64. Liu JL, Irvine S, Reid IA, Patel KP, Zucker IH. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: A role for angiotensin II. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2000;102:1854-62.
 65. Rondon E, Brasileiro-Santos MS, Moreira ED, Rondon MU, Mattos KC, Coelho MA, Silva GJ, Brum PC, Fiorino P, Irigoyen MC, Krieger EM, Middlekauff HR, Negrao CE. Exercise training improves aortic depressor nerve sensitivity in rats with ischemia-induced heart failure. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006;291:H2801-6.
 66. Li YL, Ding Y, Agnew C, Schultz HD. Exercise training improves peripheral chemoreflex function in heart failure rabbits. *Journal of applied physiology*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2008;105:782-90.
 67. Pliquet RU, Cornish KG, Patel KP, Schultz HD, Peuler JD, Zucker IH. Amelioration of depressed cardiopulmonary reflex control of sympathetic nerve activity by short-term exercise training in male rabbits with heart failure. *Journal of applied physiology*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2003;95:1883-8.
 68. Negrao CE, Irigoyen MC, Moreira ED, Brum PC, Freire PM, Krieger EM. Effect of exercise training on RSNA, baroreflex control, and blood pressure responsiveness. *Am J Physiol*. 1993;265:R365-70.
 69. 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;93:940-52.
 70. Schultz HD, Sun SY. Chemoreflex function in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000;5:45-56.

71. Silva GJ, Brum PC, Negrao CE, Krieger EM. Acute and chronic effects of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1997;30:714-9.
72. Zucker IH, Patel KP, Schultz HD, Li YF, Wang W, Pliquett RU. Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. *Exercise and sport sciences reviews*. [Review]. 2004;32:107-11.
73. Irace C, Ceravolo R, Notarangelo L, Crescenzo A, Ventura G, Tamburrini O, Perticone F, Gnasso A. Comparison of endothelial function evaluated by strain gauge plethysmography and brachial artery ultrasound. *Atherosclerosis*. 2001;158:53-9.
74. Kuniyoshi RR, Martinelli M, Negrão CE, Siqueira SF, Rondon MU, Trombetta IC, Kuniyoshi FH, Laterza MC, Nishioka SA, Costa R, Tamaki WT, Crevelari ES, Peixoto GD, Ramires JA, Kalil R. Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Muscle Sympathetic Nerve Activity. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013.
75. Gademan MG, van Bommel RJ, Ypenburg C, Haest JC, Schalijs MJ, van der Wall EE, Bax JJ, Swenne CA. Biventricular pacing in chronic heart failure acutely facilitates the arterial baroreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H755-60.
76. Flevari P, Theodorakis G, Paraskevaidis I, Kolokathis F, Kostopoulou A, Leftheriotis D, Kroupis C, Livanis E, Kremastinos DT. Coronary and peripheral blood flow changes following biventricular pacing and their relation to heart failure improvement. *Europace*. 2006;8:44-50.
77. Tesselaar E, Schiffer A, Widdershoven J, Broers H, Hendriks E, Luijten K, Creusen J. Effect of cardiac resynchronization therapy on endothelium-dependent vasodilatation in the cutaneous microvasculature. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:377-84.

78. Kuniyoshi RR. *Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca sobre o controle neurovascular em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e bloqueio de ramo esquerdo*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.
79. De Matos LD, Gardenghi G, Rondon MU, Soufen HN, Tirone AP, Barretto AC, Brum PC, Middlekauff HR, Negrao CE. Impact of 6 months of therapy with carvedilol on muscle sympathetic nerve activity in heart failure patients. *J Card Fail*. 2004;10:496-502.
80. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1521-8.
81. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *Journal of the American College of Cardiology*. [Comparative Study Meta-Analysis]. 2007;49:2329-36.
82. Santos JM, Kowatsch I, Tsutsui JM, Negrao CE, Canavesi N, Carvalho Frimm C, Mady C, Ramires JA, Mathias W, Jr. Effects of exercise training on myocardial blood flow reserve in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *The American journal of cardiology*. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010;105:243-8.
83. Sandri M, Kozarez I, Adams V, Mangner N, Hollriegel R, Erbs S, Linke A, Mobius-Winkler S, Thiery J, Kratzsch J, Teupser D, Mende M, Hambrecht R, Schuler G, Gielen S. Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: The Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study. *Eur Heart J*. 2012.
84. Rolim NP, Medeiros A, Rosa KT, Mattos KC, Irigoyen MC, Krieger EM, Krieger JE, Negrao CE, Brum PC. Exercise training improves the net balance of cardiac

- Ca²⁺ handling protein expression in heart failure. *Physiol Genomics*. 2007;29:246-52.
85. van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *European journal of heart failure*. [Meta-Analysis]. 2006;8:841-50.
86. Erbs S, Linke A, Gielen S, Fiehn E, Walther C, Yu J, Adams V, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size. A retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10:336-44.
87. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, Portnay EL, Marshalko SJ, Radford MJ, Krumholz HM. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:736-42.
88. Negrao CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008;13:51-60.