

RICARDO RYOSHIM KUNIYOSHI

**Efeitos da terapia de ressincronização
cardíaca sobre o controle neurovascular
em pacientes com insuficiência cardíaca
avançada e bloqueio de ramo esquerdo**

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Martino Martinelli Filho

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Kuniyoshi, Ricardo Ryoshim

Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca sobre o controle neurovascular em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e bloqueio de ramo esquerdo / Ricardo Ryoshim Kuniyoshi. -- São Paulo, 2007.

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

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Martino Martinelli Filho.

Descritores: 1. Sistema nervoso autônomo 2. Atividade física 3. Qualidade de vida
4. Resistência vascular 5. Consumo de oxigênio

USP/FM/SBD-043/07

DEDICATÓRIA

Fátima, saiba que, sem você, eu não teria conseguido.

Querida mãe Alice (in memoriam), pelo seu amor incondicional, eu te dedico.

Ryosei, amado pai, o seu exemplo permitiu-me esta conquista.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

***Professor Doutor Martino Martinelli Filho**, pelos seus
conselhos e ensinamentos, feitos sempre com sabedoria, maturidade e bom
humor, muito obrigado!*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão, pesquisador nato, suas orientações foram fundamentais para o meu aprendizado e a conclusão desta Tese.

Ao Prof. Dr Eduardo Argentino Sosa, minha gratidão especial, grande responsável por minha formação acadêmica e profissional.

Ao Prof Dr Maurício Scanavacca, obrigado pelas valiosas sugestões e enriquecedoras contribuições na conclusão deste projeto.

Prof^a Dr^a Maria Urbana P. B. Rondon, obrigado pelos ensinamentos e participação sempre ativa nos experimentos.

Prof^a Dr^a Ivani Credito Trombeta, obrigado pelas palavras de incentivo e presteza em todos os momentos.

À secretária Janete Jenel, muito obrigado pela disponibilidade, apoio e generosidade nos momentos mais difíceis.

Ao Engenheiro Sérgio Freitas de Siqueira, minha gratidão pela amizade franca e pelos importantes conselhos e orientações no início deste projeto.

Ao Prof Dr Demétrio Dauar que, a partir de seus ensinamentos na cardiologia básica, incentivou-me ao estudo e à pesquisa.

À Prof^a Dr^a Denise Hachul, obrigado pelas suas sugestões e importantes contribuições na elaboração desta pesquisa.

Ao Prof Dr Roberto Costa, sem o seu total apoio, não seria possível a realização deste projeto. Muito obrigado.

Aos Doutores Wagner Tamaki e Elizabeth Clevelari que não pouparam esforços para garantir o sucesso e a alta qualidade nos procedimentos cirúrgicos desta pesquisa.

À Dra Silvana Angelina D'Ório Nishioka e Dr Anísio Alexandre de Andrade Pedrosa, obrigado pela fraterna amizade e palavras de apoio irrestrito.

Ao companheiro Mateus C. Laterza, obrigado pela sua constante disponibilidade e sempre boa vontade em ajudar.

Aos meus sócios, Jorge Elias Neto e Márcio Augusto Silva, obrigado pelo companheirismo e apoio irrestrito à pesquisa, sem vocês, nada disso seria possível.

À Maria José Pereira Gomes, exemplo de profissionalismo e competência, seu apoio deu-me tranquilidade em minhas constantes ausências no trabalho.

A Neuza, Eva e Juliana, responsáveis na supervisão e organização da Pós-Graduação do InCor-HC FMUSP, obrigado pela compreensão e paciência durante todos esses anos, tão importantes e fundamentais em minha vida.

A todos os funcionários do setor de Estimulação Cardíaca Artificial e da Unidade de Reabilitação e Fisiologia do Exercício do InCor, obrigado pela ajuda e disponibilidade para as resoluções dos problemas.

À Enfermeira Thacila Mozzaquatro, pela sua constante preocupação e auxílio na conclusão deste trabalho.

A todos os residentes e estagiários do setor de Estimulação Cardíaca Artificial e da Unidade de Reabilitação e Fisiologia do Exercício do InCor obrigado pela disponibilidade e auxílio durante a realização e elaboração desta pesquisa.

Especial agradecimento aos pacientes, voluntários deste estudo, nada teria sido possível sem suas participações, sempre com boa vontade e desprendimento

À minha secretária Ana Carolina, obrigado pelo seu apoio e dedicação que foram muito importantes na conclusão deste projeto.

Às minhas irmãs, Rosa e Mirian, meu irmão Fernando, meus cunhados Rui, Sérgio, Maria Aparecida, Nancy, Fernando e Carlos, obrigado pelas palavras de incentivo e preocupação constante.

À Nilza e meus sogros Carlos e Guiomar, obrigado pela bondade e serenidade em todos esses anos de convivência.

Esta Tese está de acordo com:

Estrutura e Apresentação de Dissertações e Teses /
Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de
Biblioteca e Documentação; elaborado por **Annelise Carneiro da
Cunha**. - 2. ed. – São Paulo: Serviço de Biblioteca e
Documentação. 1996.

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	01
2	OBJETIVO	23
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
4	RESULTADOS	39
5	DISCUSSÃO	48
6	CONCLUSÕES	54
7	ANEXOS	55
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma do estudo	27
Figura 2	Protocolo do exercício isométrico moderado	32
Figura 3	Microneurografia	33
Figura 4	Pletismografia de oclusão venosa	34
Figura 5	Resultados da classe funcional (NYHA), nas condições pré e pós-TRC	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínico-epidemiológicas da casuística	26
Tabela 2	Valores médios dos achados obtidos durante avaliação da qualidade de vida pelo questionário de Minnesota, teste ergoespirométrico e controle neurovascular em repouso, nas condições pré e pós-TRC	41
Tabela 3	Valores médios em repouso e durante exercício isométrico moderado da ANSM, nas condições pré e pós-TRC	42
Tabela 4	Valores médios em repouso e durante exercício isométrico moderado do FSM, RVM, PAM e FC, nas condições pré e pós-TRC	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	ANSM durante repouso e exercício isométrico moderado, nas condições pré e pós-TRC.....	43
Gráfico 2	Varição (Delta%) da ANSM durante exercício isométrico moderado, em relação ao repouso, nas condições pré e pós-TRC	44
Gráfico 3	Varição (Delta%) da ANSM durante a oclusão circulatória do músculo ativo, pós exercício isométrico moderado, nas condições pré e pós-TRC	46
Gráfico 4	Correlação entre a ANSM em repouso e o VO ₂ pico, obtidos nas condições pré e pós-TRC	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ANSM	atividade nervosa simpática muscular
CARE-HF	Cardiac Resynchronization-Heart Failure
CF	classe funcional
CNV	controle neurovascular
FC	freqüência cardíaca
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FSM	fluxo sanguíneo muscular
IC	insuficiência cardíaca
IDT	imagem de doppler tecidual
IECA	inibidor da enzima de conversão da angiotensina
NYHA	New York Heart Association
OPCE	oclusão circulatória muscular pós-exercício
PA	pressão arterial sistêmica
SNC	sistema nervoso central
TRC	terapia de ressincronização cardíaca
VFC	variabilidade da freqüência cardíaca
VE	ventrículo esquerdo
VO ₂ pico	consumo de oxigênio no pico do exercício

LISTA DE SÍMBOLOS

bpm	batimentos por minuto
Kg	quilograma
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
mg	miligrama
min	minuto
ml	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
>	maior que
<	menor que
≥	maior ou igual a
≤	menor ou igual a
=	igual a

RESUMO

KUNIYOSHI, R. R. **Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca sobre o controle neurovascular em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e bloqueio de ramo esquerdo.** São Paulo, 2007. 84 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

A Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) é opção terapêutica coadjuvante eficaz na insuficiência cardíaca (IC) avançada, em pacientes (P) selecionados. Além do aumento da sobrevida, a TRC melhora a qualidade de vida e a tolerância ao exercício. Entretanto, os mecanismos nas quais a TRC promove essa melhora clínica ainda não são bem compreendidos. Estudos prévios demonstraram que as alterações da musculatura esquelética exercem grande influência na intolerância ao exercício na IC e existe baixa correlação entre a capacidade ao exercício com a disfunção do ventrículo esquerdo (VE). Este estudo analisou os efeitos da TRC sobre o controle neurovascular, na musculatura esquelética, por meio da avaliação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), fluxo sangüíneo muscular (FSM), resistência vascular muscular (RVM), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) realizada durante o repouso, exercício isométrico moderado (EIM) e oclusão circulatória do músculo ativo após término do exercício, para o isolamento do metaborreflexo muscular. A ANSM e o FSM foram avaliados por meio das técnicas de microneurografia e pletismografia de oclusão venosa respectivamente. O consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_2 pico), escore de qualidade de vida de Minnesota (EQV) e determinação da classe funcional (CF) da NYHA também foram realizados. Utilizou-se, para análise estatística, o teste t de Student para amostras pareadas, análise de variância (ANOVA) para amostras repetidas, seguido do teste de Scheffé para detectar as diferenças entre as células, e o teste de correlação de Pearson. Os dados foram expressos em valores médios \pm erro padrão com $P < 0,05$ sendo considerado significativo. Foram estudados 11 P (6 masculinos) com IC CF da NYHA graus III (10 P) e IV (1 P), idade média de $51,4 \pm 3,4$ anos, média da fração de ejeção do VE de $27,8 \pm 2,2\%$, com tratamento farmacológico otimizado e estável ≥ 30 dias. Três meses pós-TRC observou-se melhora da CF em 10 P (90,9%); do EQV ($76,2 \pm 6$ vs $29,9 \pm 6$, $P < 0,001$); aumento do VO_2 pico ($12,9 \pm 0,8$ vs $16,5 \pm 1,2$ ml/kg/min, $P < 0,08$) e redução da ANSM em repouso ($48,7 \pm 3,3$ vs $38,8 \pm 4,6$ impulsos/min., $P < 0,002$). Durante o EIM, observou-se redução significativa da ANSM ($52,8 \pm 3,2$ vs $39,4 \pm 4,4$ impulsos/min.; $59,2 \pm 3,1$ vs $47,1 \pm 4$ impulsos/min. e $62,2 \pm 4$ vs $46,8 \pm 4,3$ impulsos/min. no 1º, 2º e 3º minutos de exercícios respectivamente com $P < 0,001$) e ausência de alterações do FSM, RVM, PAM e FC. A comparação pré e pós-TRC, do grau de resposta da ANSM ao EIM, avaliada por meio do delta percentual, em

relação aos valores basais não foi diferente estatisticamente. Entretanto, a elevação da ANSM foi significativa a partir do 2º minuto de exercício somente na condição pós-TRC ($57,8 \pm 20,6\%$, e $56,5 \pm 19,2\%$ no 2º e 3º minutos de exercício, respectivamente com $P \leq 0,001$) O metaborreflexo muscular, previamente atenuado, não se modificou após a TRC. Houve significativa correlação inversa entre o VO_2 pico e a ANSM ao repouso na condição pós-TRC ($r = - 0,74$, $P = 0,01$). Este estudo permitiu concluir que, em P com IC avançada, a TRC proporciona redução da ANSM não só ao repouso como também durante o EIM. Além disso, a melhora da capacidade ao exercício está estreitamente relacionada à redução da ANSM, mas não ao FSM.

SUMMARY

KUNIYOSHI, R. R. **Effects of cardiac resynchronization therapy on neurovascular control in advanced heart failure and bundle branch block.** São Paulo, 2007. 84 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an adjunctive therapeutic option in selected patients with congestive heart failure (CHF). Randomized clinical trials of CRT have demonstrated an accurate improvement in functional capacity, quality of life and survival. However the mechanisms of these benefits are not completely understood. Several studies have shown that changes in skeletal muscles abnormalities, rather than left ventricular dysfunction, seem to play an important role in the origin of exercise intolerance in CHF patients. We investigated the effects of CRT on neurovascular control at rest, during static exercise, and during a period of posthandgrip regional circulatory arrest. This maneuver isolates the metaboreceptor contribution to sympathetic nervous system responses. Muscle sympathetic nerve activity (MSNA), forearm blood flow (FBF), forearm vascular resistance (FVR), heart rate (HR), and mean blood pressure (MBP) were measured in eleven CHF patients (6 men, 51 ± 3.4 years, functional class III or IV NYHA, left ventricular ejection fraction $27.8 \pm 2.2\%$, left bundle branch block, and optimal medical therapy). MSNA was recorded from the peroneal nerve by microneurography and FBF was measured by venous occlusion plethysmography. These evaluations were performed at rest, during handgrip exercise (30% of maximal voluntary contraction), and during posthandgrip regional circulatory arrest. Quality of life (QoL) was evaluated by Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire and peak oxygen consumption (peak VO_2) was measured by means of a maximal ramp cardiopulmonary exercise test. The evaluations were done prior and after 3 months of CRT. Paired student t tests were done to compare the variables at rest before and after CRT. Analysis of variance (ANOVA) was used to compare variables during handgrip exercise and Scheffé's post-hoc comparison was used to determine differences between groups. Correlations between peak VO_2 and MSNA at rest were performed by Pearson's correlation test. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. CRT reduced MSNA significantly at rest (48.7 ± 3.3 vs 38.8 ± 4.6 bursts/min., $P < 0.002$) and during handgrip exercise (52.8 ± 3.2 vs 39.4 ± 4.4 bursts/min.; 59.2 ± 3.1 vs 47.1 ± 4 bursts/min. e 62.2 ± 4 vs 46.8 ± 4.3 bursts/min, 1°, 2°, and 3° minutes respectively, $P < 0.001$); but there was no improvement in FBF, FVR, MAP and HR. Peak VO_2 increased (12.9 ± 0.8 vs. 16.5 ± 1.2 mL/kg/min. $P=0.008$) and QoL was improved (76.2 ± 6 vs. 29.9 ± 6 . $P < 0.001$) after CRT. The muscle metaboreflex was previously attenuated and it has shown no improvements after CRT. We found an inverse and

significant correlation between the peak VO_2 and resting MSNA after CRT ($r = -0.74$, $P = 0.01$). Conclusions: 1) CRT in CHF patients results in uniform MSNA reductions at rest and during static exercise; 2) The increase of peak VO_2 provided by CRT is correlated with MSNA reduction, but without a significant increase of muscle blood flow.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que se caracteriza por elevadas taxas de morbi-mortalidade e por isso é reconhecida como um dos graves problemas de saúde pública mundial.¹⁻³

A fisiopatologia da IC é marcada por importantes alterações neurohumorais, tais como aumento da atividade nervosa simpática, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e elevada liberação de arginina-vasopressina. Essas modificações têm correlação direta com a progressão e o prognóstico dessa doença.⁴

O bloqueio neurohumoral por meio de beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e espironolactona constitui a terapêutica-alvo da IC.⁵

Recentemente, foram introduzidos novos fármacos para bloqueio neurohumoral seletivo: simpaticolíticos de ação central, inibidores da endotelina e antagonistas das citocinas cujos efeitos, entretanto, não foram considerados satisfatórios.⁶

Apesar dos efeitos favoráveis da inibição neurohumoral, as taxas de hospitalização por progressão da doença e de óbitos ainda permanecem elevadas.^{7,8}

Os fatores coadjuvantes mais comuns em pacientes não responsivos ao bloqueio neurohumoral são: insuficiência mitral moderada ou grave, reduzida reserva funcional miocárdica e dissincronia ventricular. Com relação a esta última, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), por meio da estimulação cardíaca átrio-biventricular tem sido considerada excelente opção terapêutica.

Dissincronia Ventricular e Terapia de Ressincronização Cardíaca

Cerca de 38% dos pacientes com IC podem manifestar significativa dissincronia ventricular que resulta em desequilíbrio de forças contráteis, reduzindo ainda mais a eficiência mecânica e o relaxamento ventricular.⁹

A dissincronia pode ser classificada como interventricular ou intraventricular. Esta, com maior freqüência, compromete o septo interventricular e a parede lateral do ventrículo esquerdo (VE).

A dissincronia pode resultar de distúrbios da condução ventricular (dissincronia elétrica) ou de alterações regionais da contratilidade miocárdica (dissincronia mecânica), tal como ocorre nas cicatrizes pós-infarto.¹⁰

Bleeker e cols¹⁰, descreveram que, na dissincronia intraventricular elétrica, o distúrbio de condução do VE ocasiona um pré-estiramento da região ativada tardiamente (em geral a parede póstero-lateral) no momento em que a contração já está ocorrendo nos demais segmentos. Por sua vez,

a contração das regiões ativadas tardiamente causa aumento do estresse, com estiramento do segmento previamente ativado. Nesse sentido, a dissincronia intraventricular é o resultado de um balanço de forças, com a região ativada precocemente sendo incapaz de se opor ao estresse gerado pela região ativada tardiamente. Assim, as contrações regionais das paredes, ocorrendo em momentos diferentes, não são efetivamente convertidas em elevação da pressão no VE e ocasionam variação volumétrica substancial no interior da cavidade ventricular, resultando em redução da eficiência da bomba cardíaca.

Outros efeitos da dissincronia intraventricular incluem a disfunção da valva mitral, por perda da coordenação dos músculos papilares, e piora da função diastólica, ocasionada pelo estiramento sistólico tardio e conseqüente retardo do relaxamento miocárdico.¹⁰

Portanto, as evidências a respeito dos efeitos deletérios da dissincronia sugerem que sua correção, em pacientes com IC avançada, proporciona importante papel terapêutico coadjuvante.

Com esta proposta, surgiu a TRC que está indicada na IC avançada, refratária à terapêutica farmacológica otimizada, em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 0,35$ e bloqueio de condução intraventricular (QRS > 120 ms).¹¹

Do ponto de vista clínico, alguns estudos demonstraram que a dissincronia intraventricular é preditora de boa resposta à TRC.¹²⁻¹⁴ Além disso, Bader e cols¹⁵ estudaram 104 pacientes com IC e observaram que a presença de dissincronia intraventricular se associou a maior risco de

eventos cardiovasculares, independente da FEVE. Por outro lado, não há evidências convincentes a respeito da associação entre presença de dissincronia interventricular pré-implante e melhora hemodinâmica ou clínica pós-TRC.^{12-14,16}

Os principais ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da TRC envolveram 3562 pacientes em 8 estudos.¹⁷⁻²⁴ As características dessa população foram: faixa etária de 64 anos, FEVE de 22%, intervalo QRS com duração de 160 ms e diâmetro diastólico final do VE de 71 mm. A classe funcional (CF) III da New York Heart Association (NYHA) ocorreu em mais de 80% dos casos, cerca de 50% dos pacientes tinham cardiomiopatia isquêmica, 90% estavam em uso de IECA ou bloqueador do receptor da angiotensina e 57% dos pacientes utilizavam beta-bloqueador. O QRS com duração ≥ 120 ms foi considerado critério diagnóstico de dissincronia ventricular em todos os estudos exceto no Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF),²² que incluiu critérios ecocardiográficos para avaliar a presença de dissincronia ventricular, quando a duração do QRS variava entre 120 e 149 ms.

Para a maioria dos ensaios, os desfechos primários foram qualidade de vida e capacidade ao exercício. Para obtê-los, em geral, utilizou-se o questionário de qualidade de vida de Minnesota, o teste da caminhada dos 6 minutos e o teste ergoespirométrico para medida do consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_2 pico). Apenas os estudos Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION)²¹ e

CARE-HF²² incluíram a mortalidade total e a hospitalização por piora da IC como desfecho primário.

Esses estudos comprovaram que, em pacientes com disfunção ventricular sistólica grave, IC avançada refratária ao tratamento farmacológico otimizado e dissincronia ventricular, a TRC proporciona não só melhora da qualidade de vida e aumento da tolerância ao exercício, mas também aumento da sobrevida.¹⁷⁻²⁴

Recente revisão sistemática²⁵ e metanálise²⁶ que incluíram a casuística desses estudos sugerem que até 30% dos pacientes selecionados são considerados não-responsivos à TRC. Esses achados provocaram análises críticas a respeito da seleção dos candidatos a essa terapêutica intervencional.

Alguns estudos, então, surgiram tentando correlacionar os critérios eletrocardiográficos com a real presença de dissincronia ventricular. Bleeker e cols²⁷ demonstraram, por meio de estudo ecocardiográfico com imagem de doppler tecidual (IDT), ausência de correlação entre duração do QRS e a dissincronia intraventricular, definida como o retardo entre as paredes interventricular e lateral do VE acima de 60 ms. Por outro lado, esses mesmos autores demonstraram que quanto maior a duração do QRS, maior a probabilidade da presença de dissincronia intraventricular: QRS < 120 ms, entre 120 e 150 ms e > 150 ms associaram-se à dissincronia em 27%, 60% e 70% dos casos respectivamente.

Bax e cols²⁸ corroboraram que a IDT é o método que melhor avalia a dissincronia ventricular e sugeriram que a ecodopplercardiografia pode ser um bom exame para identificar os pacientes responsivos à TRC.

Intolerância ao exercício na Insuficiência Cardíaca

A intolerância ao exercício pode ser definida como a incapacidade de realização de atividades envolvendo a musculatura esquelética devido à presença de dispnéia ou fadiga. Estudos demonstraram que, além dos fatores centrais, as alterações periféricas exercem grande influência na sua fisiopatologia. De fato, as alterações hemodinâmicas centrais não são suficientes para explicar a intolerância ao exercício na IC, já que existe baixa correlação entre a capacidade ao exercício e a disfunção do VE. Harrington e Coats²⁹ demonstraram ausência de correlação do VO₂ pico com o índice cardíaco, FEVE e pressão capilar pulmonar nos pacientes com IC. Os autores concluíram que, provavelmente, as alterações na musculatura esquelética sejam as principais responsáveis pelos sintomas da doença.

É possível que a oferta reduzida de oxigênio na musculatura esquelética seja importante causa de intolerância ao exercício na IC. Sullivan e cols³⁰ demonstraram que níveis reduzidos de oxigenação e fluxo sanguíneo muscular (FSM) ocorrem durante exercícios de alta intensidade (grandes grupos musculares) em pacientes com IC, sugerindo que a baixa perfusão sanguínea poderia ser importante causa das alterações metabólicas verificadas. Entretanto, outros estudos³¹⁻³⁴ demonstraram que, em exercícios de baixa intensidade (pequenos grupos musculares), a

perfusão sangüínea muscular geralmente encontra-se em níveis adequados e, mesmo assim, o metabolismo muscular está significativamente reduzido. Além disso, a melhora da perfusão sangüínea muscular durante o exercício, promovida por fármacos como a hidralazina, não resultou em aumento imediato do VO_2 pico.³⁵ Essas informações sugerem que a baixa perfusão sangüínea e a hipóxia tecidual não são fatores suficientes para explicar as alterações metabólicas do tecido periférico, presentes na IC, e conseqüentemente na incapacidade ao exercício. Portanto, a limitação ao exercício nessa doença pode ser dependente das condições da musculatura esquelética. Essa hipótese foi confirmada por Wilson e cols³⁶ ao demonstrarem que, a despeito da oferta adequada de oxigênio periférico, a produção de lactato iniciava-se em intensidades mais baixas de exercício nos pacientes com essa síndrome, sugerindo que alterações intrínsecas na musculatura esquelética também podem ser responsáveis pela limitação do exercício.

A atrofia da musculatura esquelética provavelmente também influencia na intolerância ao exercício. Harrington e cols³⁷ demonstraram que a capacidade ao exercício, avaliada pelo VO_2 pico, apresentava significativa correlação com a espessura da massa muscular do quadríceps, em pacientes com IC, e que o mesmo não ocorria em indivíduos saudáveis.

As alterações morfológicas na musculatura também podem ser observadas. Alguns estudos demonstraram que pacientes com IC podem apresentar troca da fibra muscular do tipo I (fibras de metabolismo aeróbico) por fibras do tipo IIab e b (fibras de metabolismo anaeróbico).³⁸⁻⁴⁰

O descondicionamento físico em indivíduos normais, promove alterações morfológicas e metabólicas na musculatura esquelética semelhantes às encontradas na IC.^{41,42} É provável que a explicação dessa semelhança esteja no fato de que pacientes com IC comprovadamente são mais sedentários. Entretanto, Simonini e cols⁴³ demonstraram que ratos com infarto anterior extenso e pressão diastólica final do VE elevada, apresentavam alterações na musculatura esquelética, a despeito do mesmo grau de atividade locomotora de ratos normais.

Apesar da comprovação de que várias alterações periféricas vasculares, metabólicas e morfológicas da musculatura esquelética na IC estão associadas com a intolerância ao exercício, os mecanismos e fatores responsáveis pelo desencadeamento dessas alterações não têm sido claramente definidos.

Intolerância ao exercício e a Terapia de Ressincronização Cardíaca

A melhora da capacidade ao exercício, avaliada pela CF-NYHA, teste da caminhada dos 6 minutos e determinação do VO_2 pico, foi consistentemente demonstrada após a TRC.¹⁷⁻²⁴

Além dessas avaliações, os parâmetros ecocardiográficos também foram utilizados para determinar o grau de resposta dos pacientes a essa terapêutica. Vários estudos^{18-20,22,24} demonstraram que os pacientes com boa resposta à TRC, em geral, apresentam aumento da FEVE ou redução dos diâmetros e volumes sistólicos e diastólicos finais do VE.

Entretanto, apesar dos parâmetros ecocardiográficos serem, muitas vezes, utilizados como indicadores de resposta terapêutica, evidências sugerem que a TRC promove efeitos discretos na melhora da função sistólica. A elevação absoluta da FEVE foi, em média, 4,6% e 3,7% nos estudos Multicenter Insync Randomised Clinical Evaluation (MIRACLE)¹⁹ e CARE-HF²² respectivamente, enquanto que no estudo Multicenter Insync ICD Randomised Clinical Evaluation (MIRACLE ICD)²⁰ não se observou melhora significativa dos parâmetros ecocardiográficos, a despeito da melhora significativa do VO₂ pico nos pacientes submetidos à TRC.

Em estudo recente, Bleeker e cols⁴⁴ demonstraram que cerca de 25% dos pacientes com IC avançada, submetidos à TRC, tiveram melhora clínica importante sem apresentar melhoras significativas dos parâmetros ecocardiográficos.

Baseado nesses achados pode-se concluir que a resposta clínica e ecocardiográfica na TRC podem não ocorrer simultaneamente, ou seja, pacientes com boa resposta clínica podem não exibir melhora ecocardiográfica e vice-versa. A discrepância da resposta à TRC mais freqüentemente observada, é a melhora dos parâmetros clínicos com ausência de melhora ecocardiográfica.⁴⁵

Embora tenha sido sugerido que o efeito placebo possa ter um papel importante nesse tipo de resposta, esta explicação é pouco provável porque a maioria dos estudos utilizou avaliações objetivas como determinação do VO₂ pico e teste da caminhada dos 6 minutos, demonstrando melhora significativa.

Portanto, os motivos da melhora da tolerância ao exercício, em pacientes submetidos a TRC, carecem de melhor esclarecimento. É provável que estudos avaliando os efeitos da TRC sobre o controle neurovascular na musculatura esquelética possam contribuir para o melhor entendimento a esse respeito.

Controle neurovascular

Este estudo considerou o controle neurovascular (CNV) como a resposta vascular controlada pelo sistema nervo autônômico, frente a estímulos fisiológicos ou secundários a qualquer condição patológica tal como hipertensão arterial, infarto do miocárdio ou IC.

Vários estudos demonstraram CNV específico, frente ao exercício dinâmico ou isométrico, tanto para indivíduos saudáveis como pacientes com IC.

Controle neurovascular no exercício isométrico

O CNV é, basicamente, mantido por meio de 3 mecanismos denominados comando central, mecanorreflexo e metaborreflexo musculares.

Comando central

A primeira resposta cardiovascular que ocorre durante exercício isométrico é desencadeada pelo sistema nervoso central (SNC) e foi definida como comando central. Essa afirmação foi baseada em estudos que

demonstraram a elevação significativa da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistêmica (PA) no momento em que indivíduos curarizados tentavam realizar a contração muscular.⁴⁶ Além disso, Mitchell e Victor⁴⁷ constataram que o aumento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) também ocorria cerca de 60 segundos após o início da tentativa do exercício isométrico moderado (30% da contra-pressão manual voluntária máxima) nos indivíduos sob a ação de um bloqueador neuromuscular. O fato das respostas serem abolidas com a infusão de atropina sugere que o mecanismo principal envolvido no comando central, em resposta ao exercício, é a redução da atividade parassimpática.⁴⁸

Mecanorreflexo muscular

Com o início da contração muscular, observam-se elevações adicionais da FC, PA e ANSM. Essas respostas são desencadeadas pela ativação de terminações nervosas aferentes, sensíveis aos estímulos mecânicos, denominados de mecanorreceptores, presentes na musculatura esquelética e que resulta na estimulação simpática reflexa pelo SNC.⁴⁹

Metaborreflexo muscular

Mark e cols⁵⁰ revisaram os estudos que promoveram a oclusão circulatória do músculo ativo durante o exercício isométrico e constataram que a elevação da ANSM e da PA persistem mesmo após o término do exercício. Esses dados demonstraram que, além do comando central e do mecanorreflexo, o aumento do tônus simpático também é proveniente da

estimulação por substâncias químicas resultantes da demanda metabólica durante o exercício e que, devido à oclusão circulatória no músculo ativo, continuam a estimular o SNC mesmo após o término da contração muscular. Esta resposta passou a ser denominada de quimiorreflexo ou metaborreflexo muscular.⁴⁹

Hansen e cols⁵¹ demonstraram que a ativação da ANSM pelo metaborreflexo muscular, não ocorre apenas no músculo ativo, mas também na musculatura esquelética em repouso, demonstrada pela manobra de oclusão circulatória muscular pós-exercício (OCPE).

Controle Neurovascular no exercício dinâmico

O exercício dinâmico é um estímulo potente para o SNC que provoca redução da atividade parassimpática e ativa a atividade simpática. Por sua vez, a atividade simpática eleva-se de acordo com a intensidade da contratilidade e a quantidade de massa muscular envolvida.^{50,52,53}

Assim como no exercício isométrico, a elevação da ANSM também é mediada pela ação paralela da ativação do comando central e pela ativação reflexa do SNC provenientes da estimulação dos receptores mecânicos (mecanorreflexo) e metabólicos (metaborreflexo) presentes na musculatura esquelética exercitada.⁵⁴

Entretanto, apesar dos efeitos vasoconstrictores em decorrência da elevação da ANSM, observa-se no exercício dinâmico, uma vasodilatação com elevação do fluxo sanguíneo no músculo ativo.⁵⁴ A constatação de que a vasoconstrição encontra-se atenuada nos músculos ativos, mas

preservada nos músculos em repouso, indica que o fenômeno da vasodilatação, no exercício dinâmico, é mediado por eventos restritos aos músculos ativos.⁵⁵ A junção pós-sináptica vascular provavelmente é o local mais importante dessa vasodilatação funcional, ocorrendo principalmente nos receptores alfa adrenérgicos e no interior das células da musculatura lisa.⁵⁵ A elevação da concentração dos íons potássio extracelular durante o exercício, a hipóxia tecidual e o óxido nítrico provavelmente são os fatores mais importantes na ação da vasodilatação no exercício dinâmico e, até o momento, não existem evidências consistentes demonstrando um papel preponderante de adenosina e prostaglandinas nesse fenômeno.⁵⁵

Nos pacientes com IC, a resposta vasodilatadora durante o exercício encontra-se significativamente atenuada. Os mecanismos que promovem esse aumento importante do tônus vasomotor periférico, tanto ao repouso como durante o exercício, ainda não são bem compreendidos. Evidências sugerem que fatores como o acúmulo de sódio e água na parede arterial, ANSM elevada, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, descondicionamento físico, alterações na musculatura lisa do vaso e a disfunção endotelial sejam os principais motivos dessas alterações.⁵⁶⁻⁵⁸

Avaliação do Controle Neurovascular: microneurografia e pletismografia de oclusão venosa

A microneurografia é um método que permite a avaliação direta da atividade simpática muscular por meio da colocação de microeletrodos de tungstênio diretamente no fascículo do nervo braquial ou peroneiro.⁵⁹ Essa

técnica, associada à pletismografia de oclusão venosa que permite a mensuração não invasiva do FSM, tem sido utilizada na avaliação do comportamento neurovascular tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com IC em diversos estudos. As 2 técnicas foram utilizadas neste estudo e serão descritas a seguir.

Microneurografia

A microneurografia é um método que permite a aferição direta da ANSM pós ganglionar.

O exame é realizado por meio da introdução de 2 microeletrodos de tungstênio que são posicionados 1 no fascículo do nervo peroneiro ou braquial e outro, de referência, a 2-3 centímetros de distância do primeiro. Os eletrodos são conectados em um pré-amplificador e o sinal é enviado a um discriminador de amplitude e a um osciloscópio. Os disparos simpáticos espontâneos são reproduzidos na forma visual, por registro em polígrafo, e na forma auditiva, por reprodução em caixa de som. A quantificação dos disparos é feita pelo tempo. Em determinadas situações, como na comparação da ANSM entre indivíduos ou grupos diferentes, os números de disparos podem ser corrigidos pela FC. A amplitude dos disparos (amplitude x número de disparos/min) também pode ser calculada com o objetivo de proporcionar, em um determinado indivíduo, melhor quantificação das respostas simpáticas a diferentes estímulos realizados em uma única sessão do experimento.⁶⁰

Uma característica importante desse método é proporcionar avaliação direta e contínua da atividade adrenérgica no músculo esquelético permitindo assim, estudar as alterações do tráfico nervoso simpático às mais variadas manobras realizadas no âmbito laboratorial.⁶¹

Quando os exames são repetidos em intervalos longos de dias ou meses, os registros da ANSM são altamente reprodutíveis em indivíduos saudáveis, hipertensos ou em pacientes com IC, quando o tratamento farmacológico não foi alterado. Isto indica que as medidas são estáveis e refletem verdadeiramente a característica individual da atividade simpática.⁶²⁻⁶⁴

O registro, tanto do nervo peroneiro como no braquial, pode ser realizado com segurança e efeitos colaterais, como parestesia, ocorrem em menos de 10% dos casos e com resolução do problema em menos de 1 semana.⁶⁵

Na IC, estudos prévios utilizando a microneurografia demonstraram que a ANSM, em repouso, encontra-se elevada e possui uma forte correlação com os níveis de norepinefrina plasmática.^{66,67}

O exercício muscular é um método de estresse freqüentemente utilizado durante as avaliações do controle neurovascular. Por motivos técnicos, o exercício isométrico é o mais utilizado neste tipo de avaliação, já que, no exercício dinâmico, são maiores as possibilidades de interferências nos registros da ANSM, limitando seu emprego na microneurografia.

Pletismografia de oclusão venosa

A pletismografia de oclusão venosa tem sido amplamente utilizada em estudos de avaliação do controle neurovascular.⁶⁸ Trata-se de técnica não invasiva, de princípio simples, que permite o estudo da fisiologia vascular, *in vivo*, tanto em indivíduos saudáveis como em diversas doenças, incluindo a IC.^{68,69}

Essa técnica avalia o FSM e pode ser realizada no antebraço ou na perna. Baseia-se na interrupção do fluxo sanguíneo venoso, do membro escolhido, impedindo a saída do sangue arterial. Isto resulta no aumento linear do volume do antebraço ou perna, proporcional ao influxo do sangue arterial.^{68,69}

A oclusão venosa no antebraço é feita com a colocação de manguito no braço, inflado a uma pressão pouco abaixo da pressão arterial diastólica, geralmente 40 mmHg, durante 10 segundos, seguido do seu esvaziamento durante 5 segundos.⁶⁸ O antebraço deve ser posicionado acima do nível do coração, a fim de permitir o enchimento venoso adequado durante o período de esvasiamento do manguito.⁶⁸ A mão é excluída da circulação, durante a realização das medidas do fluxo sanguíneo, por meio de outro manguito posicionado no pulso, inflado a valores acima da pressão arterial sistólica, em geral 220 mmHg, nos indivíduos normotensos.⁶⁸ O manguito do pulso deve ser inflado pelo menos 60 segundos antes do início das medidas, a fim de permitir um fluxo sanguíneo estável.⁶⁸ O aumento da circunferência do antebraço, pelo fluxo sanguíneo arterial, é medida por um tubo de silástico preenchido com mercúrio, posicionado ao redor do antebraço e ligado a uma

pequena corrente elétrica. Isto permite a mensuração da resistência elétrica nesse tubo.⁶⁹ O estiramento do tubo de silástico com a conseqüente redução do seu diâmetro, ocasiona a queda da resistência da corrente elétrica. Desse modo, as alterações nos valores da resistência elétrica têm relação direta com o diâmetro do antebraço, permitindo a adequada medida do FSM do membro avaliado.⁶⁹

As avaliações do comportamento neurovascular, pela microneurografia e pletismografia de oclusão venosa, demonstraram que pacientes com IC apresentam ANSM elevada e redução do FSM, não apenas em repouso como também durante a realização de manobras de estresse, como o exercício isométrico e o estresse mental. Também demonstraram que essas alterações pioram progressivamente de acordo com a gravidade da doença.^{70,71}

Zelis e cols⁷² utilizaram a pletismografia de oclusão venosa para demonstrar que as respostas vasodilatadoras na IC encontram-se atenuadas ao repouso e durante estímulos como exercício, isquemia e aumento da temperatura corporal. Além disso, essas respostas permaneciam inalteradas mesmo após a eliminação da estimulação simpática do membro, tipicamente elevada nessa doença. Isto sugere que modificações estruturais crônicas devem ocorrer nos vasos sanguíneos, limitando a vasodilatação em pacientes com essa síndrome.

Alguns estudos demonstraram que, na IC, a elevação da ANSM, durante a manobra de OPCE, encontrava-se significativamente reduzida quando comparada com indivíduos saudáveis.^{73,74} Esses dados sugerem

que a ativação simpática promovida pelo metaborreflexo encontra-se atenuada nessa doença. Negrão e cols⁷⁰ confirmaram esse achado, e demonstraram que essa atenuação do metaborreflexo ocorria apenas em pacientes com IC avançada.

A avaliação dos efeitos de intervenções terapêuticas sobre o CNV na IC também tem sido realizada por alguns pesquisadores. Roveda e cols⁷⁵ observaram que pacientes com IC submetidos ao treinamento físico apresentam a ANSM e a resistência vascular periférica ao repouso, significativamente menor em relação aos pacientes que não treinaram. Grassi e cols⁷⁶ observaram que o tratamento com o IECA benazepril, em pacientes com IC moderada, resultava em significativa redução da ANSM, quando comparado aos indivíduos controle.

Controle Neurovascular na Insuficiência Cardíaca

Lunde e cols⁷⁷ sugeriram que, a hiperativação simpática periférica crônica, presente nos pacientes com IC, tem correlação direta com a intolerância ao exercício.

Adamopoulos e cols⁷⁸ demonstraram que, pacientes com infarto anterior extenso com significativa e persistente elevação da ativação simpática, evoluíram para IC enquanto que, naqueles sem IC, a atividade simpática era normal.

Negrão e cols⁷⁰ demonstraram que as alterações do CNV, marcadas pela elevação da ANSM e vasoconstrição periférica, aumentam progressivamente com a piora da capacidade funcional e a gravidade da IC.

Notarius e cols⁷⁹ demonstraram forte correlação inversa entre o VO₂ pico e a ANSM (repouso) em pacientes com IC, não observada em indivíduos saudáveis. Os autores sugeriram que a elevação da ANSM contribuiria para a hipoperfusão do músculo durante o exercício e hipotetizaram que fatores neurogênicos periféricos poderiam ser responsáveis pela redução da capacidade ao exercício na IC.

Esses achados podem ser extrapolados para a discussão dos efeitos da TRC sobre o CNV periférico e a correlação com as manifestações clínicas.

Controle Neurovascular na Terapia de Ressincronização Cardíaca

É possível que a redução da atividade simpática seja o principal mecanismo responsável pelo aumento de sobrevida em pacientes submetidos a TRC. Entretanto, essa correlação ainda não foi adequadamente avaliada e alguns aspectos ainda precisam ser esclarecidos.

Os primeiros estudos avaliando os efeitos da TRC sobre a atividade simpática utilizaram as técnicas de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e dosagem de norepinefrina plasmática e apresentaram resultados controversos. Cinquenta pacientes com IC CF-NYHA III e IV do estudo MIRACLE⁸⁰ foram submetidos à análise da VFC. Foram randomizados em 2 grupos (TRC ligada versus desligada), e ao final de 3 meses, este estudo permitiu observar que a TRC promovia melhora significativa da VFC. Chamou a atenção, o fato de que, a despeito da melhora da VFC, avaliada

pelo desvio padrão da média dos intervalos dos ciclos atriais, não se observou redução significativa das catecolaminas plasmáticas (noradrenalina, epinefrina e dopamina).

Saxon e cols⁸¹ também avaliaram os efeitos da TRC sobre a atividade simpática utilizando a dosagem da norepinefrina plasmática em pacientes com IC CF-NYHA III e IV, com FEVE < 35% e QRS > 130 ms. Os pesquisadores observaram que a norepinefrina plasmática não se modificou, após 3 meses de seguimento pós-TRC, a despeito da significativa melhora nos parâmetros ecocardiográficos.

Por outro lado, Blanc e cols⁸², avaliando os efeitos da estimulação átrio-univentricular esquerda sobre a atividade simpática, em pacientes com IC CF-NYHA III e IV e bloqueio de ramo esquerdo, demonstraram que a melhora clínica e ecocardiográfica foram acompanhadas pela redução significativa da norepinefrina plasmática após 1 ano do início do tratamento.

Portanto, os estudos utilizando a noradrenalina plasmática como avaliação da atividade simpática na TRC apresentaram resultados controversos. Talvez o tempo de seguimento justifique essa diferença. Enquanto a maioria dos pesquisadores demonstrou ausência de modificação da noradrenalina plasmática após 3 meses de TRC, Blanc e cols constataram a sua redução após 1 ano de tratamento.

Por outro lado, alguns investigadores defendem que a norepinefrina plasmática não seja um marcador fidedigno na avaliação da atividade simpática.

Grassi e cols⁶² constataram que a reprodutibilidade e sensibilidade da noradrenalina plasmática são inferiores quando comparadas a outras modalidades de avaliação da atividade simpática, como a microneurografia.

Além disso, os níveis plasmáticos da noradrenalina dependem tanto da intensidade de sua liberação na corrente sangüínea como do clearance e recaptção desse neurotransmissor.^{83,84} Como conseqüência, os níveis circulantes dessa substância passam a ser falso marcador da atividade simpática, em pacientes com IC. Isto porque, a noradrenalina plasmática também está elevada devido à redução do débito cardíaco e do fluxo sangüíneo regional.^{85,86}

Alguns estudos avaliaram os efeitos agudos da ANSM em repouso, utilizando a microneurografia, durante a estimulação biventricular. Hamdan e cols^{87,88} demonstraram que pacientes sob estimulação átrio-ventricular esquerda ou átrio-biventricular apresentaram elevação da PA e redução significativa da ANSM, quando comparados com a estimulação átrio-ventricular direita. As avaliações foram realizadas durante o estudo eletrofisiológico e consistiam no registro das medidas hemodinâmicas e da ANSM, pela técnica de microneurografia.

Grassi e cols⁸⁹ foram os únicos a estudar os efeitos da TRC sobre a ANSM em repouso. Onze pacientes com IC avançada e QRS > 130 ms, submetidos à TRC, foram comparados com um grupo controle (QRS estreito). Dois meses pós-TRC, observou-se redução significativa da ANSM e aumento da pressão arterial sistólica, da FEVE, CF-NYHA e da qualidade de vida (questionário de Minnesota).

Os dados acima descritos permitem constatar que, até o momento, o estudo dos efeitos da TRC sobre a ANSM está limitado ao CNV em repouso. Entretanto, é necessário expandir esses achados para as condições de estresse.

O propósito deste estudo foi estabelecer critérios de avaliação complementar do CNV, ao exercício, considerando a importância atual da terapia de ressincronização cardíaca.

2. OBJETIVO DO ESTUDO

Avaliar os efeitos da Terapia de Ressincronização Cardíaca sobre a atividade nervosa simpática e o fluxo sanguíneo muscular, durante exercício isométrico, e a correlação destes achados com a capacidade aeróbica.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Estudo observacional, longitudinal e prospectivo que incluiu pacientes com as seguintes características: idade superior a 18 anos, IC CF-NYHA III ou IV, FEVE $\leq 0,35$, bloqueio completo de ramo esquerdo, cardiomiopatia de etiologia isquêmica ou idiopática e terapêutica medicamentosa estável por mais de 30 dias.

Foram excluídos os pacientes com: angina instável ou infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica, percutânea ou cirúrgica, com menos de 3 meses, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório recente (< 3 meses), cardiomiopatia chagásica, arritmia atrial crônica, disfunção do nó sinusal, diabetes mellitus, neuropatia suspeitada ou comprovada, gravidez, incapacidade física ou motora para realização do teste ergoespirométrico, doenças limitantes em que se pode definir a expectativa de vida inferior a 1 ano.

O projeto desse estudo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do InCor/HC/FMUSP e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das

Clínicas da Universidade de São Paulo, conforme protocolo de pesquisa nº 798/02.

Todos os pacientes assinaram o “consentimento livre pós-informado”.

Vinte e dois pacientes registrados na Clínica de Estimulação Cardíaca do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo preencheram os critérios de inclusão.

Foram selecionados 11 pacientes cujas características clínico-epidemiológicas estão contidas na Tabela 1. Os motivos da exclusão dos outros 11 pacientes estão contidos no Anexo XIX. Seis pacientes eram do sexo masculino e a idade variou de 33 a 67, com média de $51,4 \pm 3,4$ anos. Dez pacientes estavam em CF-NYHA III e 1 paciente em classe IV, sob tratamento farmacológico otimizado por pelo menos 30 dias.

Delineamento do estudo

O fluxograma deste estudo está demonstrado na Figura 1.

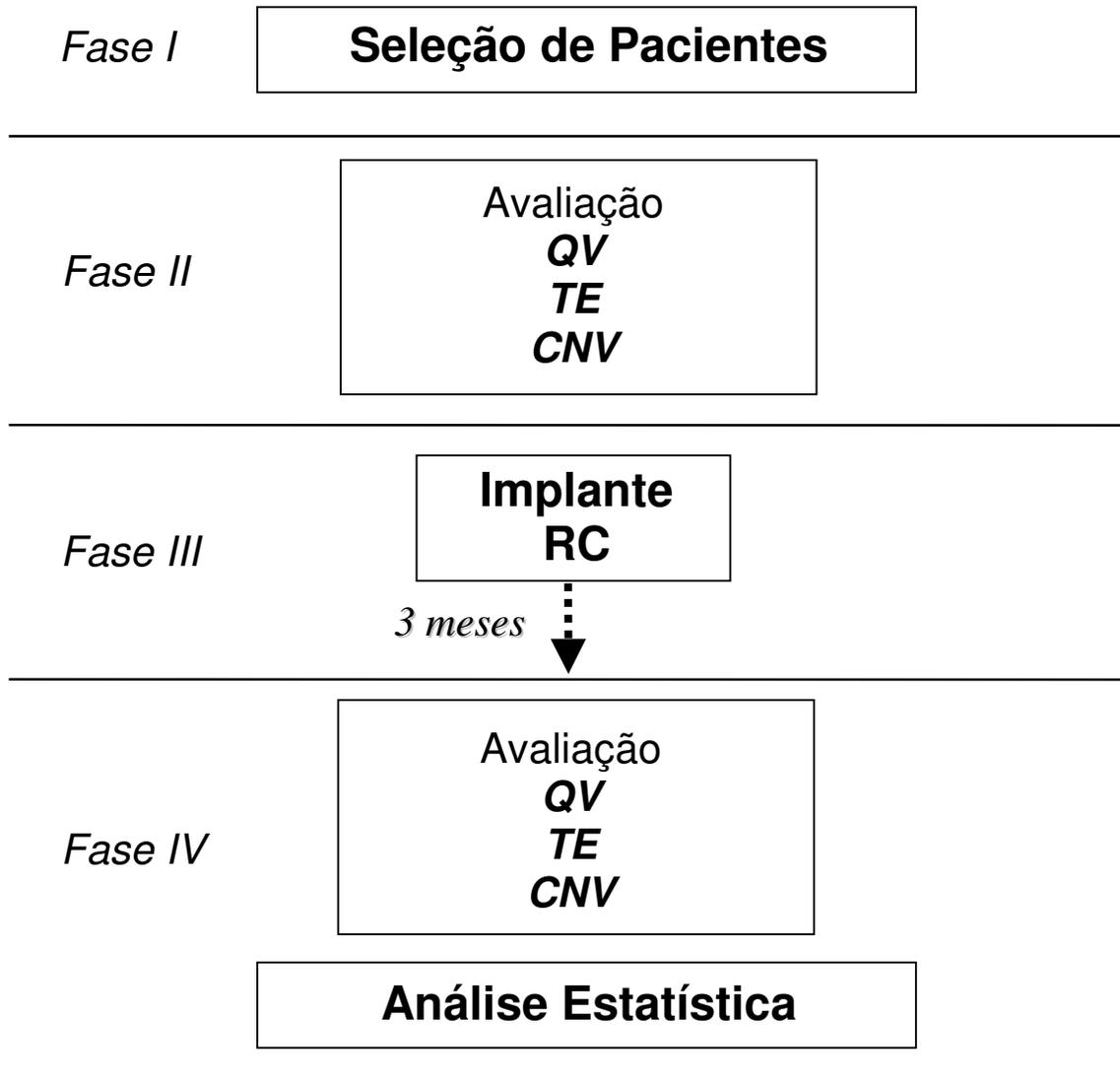
O estudo foi realizado em 3 fases. A Fase I foi de seleção de pacientes; na Fase II, foram realizadas as seguintes avaliações: 1) qualidade de vida (Minnesota); 2) teste ergoespirométrico e 3) avaliação neurovascular. Na Fase III, todos os pacientes submeteram-se ao implante do ressincronizador cardíaco com programação do intervalo átrio-ventricular (AV) dirigida pela ecodopplercardiografia. A Fase IV foi de seguimento ambulatorial, quando foram repetidas as mesmas avaliações pré-implante. Finalmente, foi realizada análise estatística comparativa.

TABELA 1– CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DA CASUÍSTICA

Variável		
Idade (anos)*		51,4 ± 3,4
Sexo masculino		6 (54,5%)
Sexo feminino		5 (45,4%)
Peso (kg)*		74,1 ± 2,9
IMC (kg/m²)*		26,8 ± 1,0
CF – NYHA III		10 (90,9%)
CF – NYHA IV		1 (9,1%)
Cardiomiopatia	Idiopática	7 (63,6%)
	Isquêmica	2 (18,2%)
	Hipertensiva	2 (18,2%)
FEVE (%)*		27,8 ± 2,2
ddVE (mm)*		77,7 ± 2,5
duração do QRS (ms)*		200 ± 8,0
Medicações (%)	β-bloqueador	10 (90,9%)
	IECA / BRA	11 (100%)
	Espironolactona	11 (100%)
	Furosemide	10 (90,9%)
	Digoxina	7 (63,6%)

(*) expressos em média ± erro padrão; BRA= bloqueador do receptor da angiotensina; CF= classe funcional; ddVE= diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE= fração de ejeção de ventrículo esquerdo; IC= insuficiência cardíaca; IECA= inibidor da enzima de conversão da angiotensina; IMC= índice de massa corporal

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DO ESTUDO



Legendas:

CNV= controle neurovascular

TE= teste ergoespirométrico

QV= questionário de qualidade de vida de Minnesota

TRC= terapia de ressincronização cardíaca

RC= ressincronizador cardíaco

Procedimentos

Os procedimentos foram realizados integralmente no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e constaram de:

A- Avaliação Clínica:

Classe funcional da IC pelos critérios da NYHA, nas condições pré e pós-TRC, com a finalidade de definir o comportamento clínico da casuística.

B- Eletrocardiograma de 12 derivações, em repouso:

Documentação do ritmo e de distúrbios de condução intraventricular.

C- Ecodopplercardiograma:

Avaliação da FEVE, pelo método de Simpson.

O ajuste do intervalo AV (IAV) do marca-passo, por meio da adequação do acoplamento da onda A (final) ao fechamento da valva mitral, utilizou a seguinte metodologia:

- 1- Gravação do fluxograma transmitral (Eco-Doppler) sob estimulação artificial com o IAV prolongado (250 ms).
- 2- Medida do tempo entre o final da onda A e o fechamento completo da valva mitral (intervalo diastólico inefetivo).
- 3- Obtenção do IAV ideal pela subtração entre os valores (ms) do IAV prolongado com o valor do período entre o final da onda A e o fechamento completo da valva mitral.

Essa estratégia teve a finalidade de determinar o valor de IAV reduzido ao tempo crítico do intervalo PQ, para prevenção da regurgitação mitral diastólica.

- 4- Cálculo do IAV correspondente ao melhor débito cardíaco, na impossibilidade de realização da etapa 3.

D- Questionário de qualidade de vida de Minnesota

Avaliação das condições cotidianas relacionadas à qualidade de vida, especificamente aplicável a pacientes com IC.

Trata-se de um questionário constituído por 21 perguntas sobre possíveis influências das manifestações de IC sobre a qualidade de vida dos 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. Destaque-se que, quanto maior a pontuação pior é a qualidade de vida do paciente.

Os formulários utilizados foram padronizados pelo InCor-HC FMUSP em associação com Equipe de Enfermagem especializada.

E- Teste Ergoespirométrico

Foi realizado para determinar o consumo de oxigênio durante o pico do exercício. O teste incluiu eletrocardiograma, medida da PA e determinação da capacidade funcional, durante exercício progressivo.

A técnica utilizada consistiu em eletrocardiografia de repouso, utilizando 12 derivações padrão em eletrocardiógrafo (Tecnologia Eletrônica Brasileira - TEB, modelo SM 310). A PA de repouso foi obtida por meio do método auscultatório, com o indivíduo na posição sentada. Em seguida, os indivíduos realizaram um teste ergométrico em cicloergômetro eletromagnético (Medfit), seguindo protocolo escalonado com velocidade de 60 rotações por minuto e incrementos de carga de 5 ou 10 watts a cada 3 minutos até a exaustão.

Durante o teste de ergométrico, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado por meio do eletrocardiógrafo TEB, SM 310, com registro das derivações CM5, D2 modificado e V2, simultaneamente. A FC foi registrada em repouso com o indivíduo posicionado no cicloergômetro, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação. A PA foi medida em repouso, nos 30 segundos finais de cada estágio do exercício e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação.

A capacidade funcional foi obtida por medida direta do consumo máximo de oxigênio.

O sistema de ergometria foi conectado ao espirômetro computadorizado CAD/Net Medical Graphics Corporation - MGC, modelo 2001 através de um sistema de válvula e traquéia que calcula a ventilação pulmonar a cada expiração. Por meio de sensores específicos, são obtidas as concentrações de oxigênio e de dióxido de carbono a cada ciclo respiratório.

Foi considerado consumo máximo de oxigênio, o valor obtido no pico do exercício, em condições de exaustão.

F- Avaliação do controle neurovascular

Os registros simultâneos da PA, FC, ANSM e FSM foram realizados na seguinte seqüência: 3 minutos de repouso, 3 minutos durante o exercício isométrico moderado e 2 minutos durante a parada circulatória do músculo exercitado após o término do exercício. Esse cronograma está contido na Figura 2.

Precedendo o início do protocolo, os registros eram realizados durante 5 minutos, com o paciente em repouso, com a finalidade de estabilização dos sinais.

A intensidade do exercício isométrico foi baseada no cálculo da média de 3 manobras de contra-pressão manual máxima consecutivas, do membro superior dominante, em um dinamômetro de preensão de mão.

O exercício isométrico era realizado na intensidade de 30% da contra-pressão voluntária máxima obtida, com o objetivo de ativar o comando central, mecanorreceptores e metaborreceptores musculares conforme descritos anteriormente.

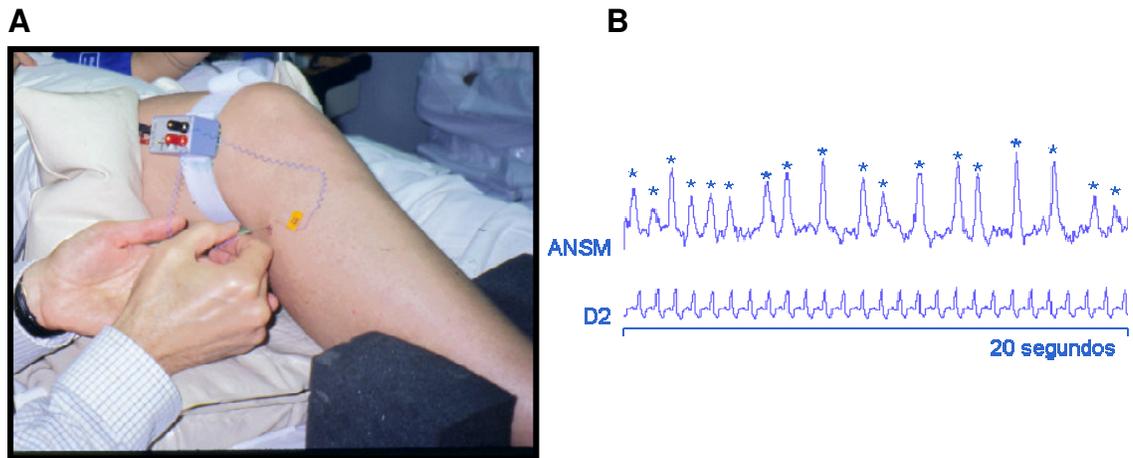
Quinze segundos antes do término do exercício, com o auxílio de um manguito, foi realizada a oclusão circulatória, mantida por 2 minutos pós-término do exercício. Esta última, visa isolar a ativação dos quimiorreceptores musculares conseqüente ao próprio exercício e, assim, observar a ativação seletiva do metaborreflexo muscular.

3. Avaliação da atividade simpática nervosa muscular

A ANSM, expressa em número de impulsos/minuto, foi avaliada por registro direto de multiunidade da via pós-ganglionar eferente, do fascículo nervoso muscular, na parte posterior do nervo peroneiro, imediatamente inferior à cabeça fibular. Os sinais foram obtidos com a implantação de 2 microeletrodos: 1 no nervo peroneiro e outro a aproximadamente 2 centímetros de distância, como referência - Figura 3A .Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo alimentado por meio de um filtro passabanda seguindo-se a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado era alimentado por um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural.

A ANSM foi avaliada por um registro contínuo da atividade simpática neuromuscular durante todo o protocolo experimental de avaliação neurovascular - Figura 3B.

FIGURA 3 – MICRONEUROGRAFIA: A- COLOCAÇÃO DO ELETRODO NO NERVO PERONEIRO; B- REGISTRO DA ANSM



Os asteriscos na Figura B indicam os impulsos elétricos da ANSM no nervo. ANSM = atividade nervosa simpática muscular; D2 = derivação eletrocardiográfica; ECG = eletrocardiograma

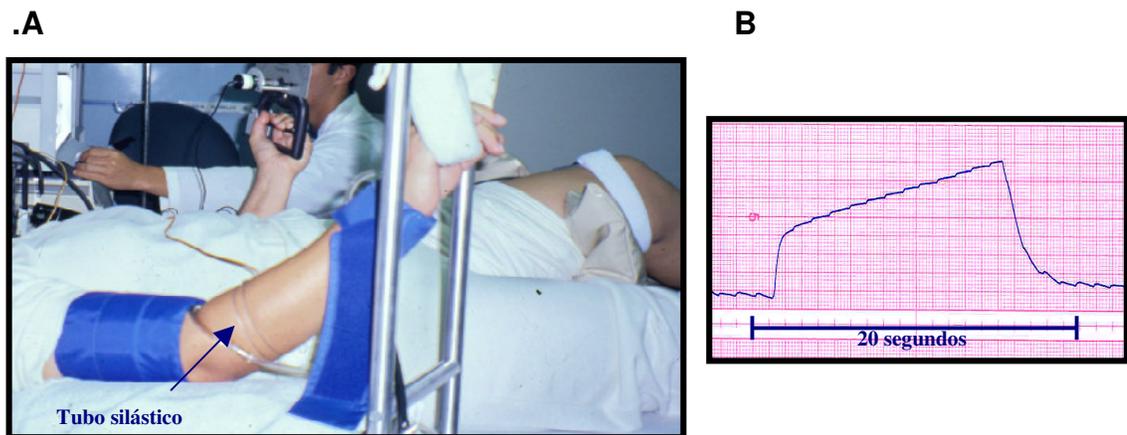
4. Avaliação do fluxo sangüíneo muscular

A avaliação do FSM, expresso em ml de sangue/min/100ml de tecido, foi realizada pelo método de pletismografia de oclusão venosa. Escolheu-se o braço não dominante com o objetivo de permitir a realização da medida do FSM durante o exercício isométrico efetuado pelo braço dominante do paciente. O membro escolhido foi mantido acima do nível do coração para permitir uma drenagem venosa adequada. Um tubo elástico de borracha siliconizada (tubo silástico) preenchido por mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão e a um pletismógrafo, foi posicionado ao redor do antebraço, a cinco centímetros de distância da articulação úmero-radial e conectado a um pletismógrafo (Hokanson, Bellevue, Washington). Dois manguitos foram posicionados, um ao redor do punho e o outro na parte média do mesmo braço, de forma que o tubo de silástico permanecesse

entre os dois manguitos. (Figura 4) O manguito, situado no punho, foi inflado com valores acima da pressão arterial sistólica, um minuto antes do início das medidas, impedindo a circulação sanguínea na região da mão. Em seguida, o manguito do braço era inflado com valores acima da pressão venosa por um período de 7 a 8 segundos, impedindo o retorno de sangue para a circulação central, mas permitindo a circulação arterial na região do antebraço. Esse procedimento foi repetido a cada 15 segundos. O aumento do volume no antebraço causado pela interrupção do retorno venoso, desencadeava um aumento na tensão do tubo silástico de mercúrio e refletia a vasodilatação naquela região específica.

O sinal da onda do FSM foi gravado em computador e analisado posteriormente em software específico (AT/CODAS).

FIGURA 4 – PLETISMOGRAFIA DE OCLUSÃO VENOSA: A- MEDIDA DO FSM DURANTE A REALIZAÇÃO DO EXERCÍCIO ISOMÉTRICO; B- REGISTRO DE ONDA DO FSM



FSM = fluxo sanguíneo muscular

5. Avaliação da resistência vascular muscular (RVM)

A RVM do antebraço foi calculada pela divisão do valor da pressão arterial média (PAM), pelo FSM do antebraço e foi expressa em unidades.

G- Implante do Ressincronizador Cardíaco

Todos os pacientes foram submetidos ao implante do sistema átrio-biventricular até 72 horas após a fase II - Figura 1. Em 10 pacientes, a técnica cirúrgica consistiu em implante convencional endocavitário em átrio e ventrículo direitos associado à estimulação epicárdica do VE via seio coronário. O cabo-eletrodo do ventrículo direito foi posicionado na região septal, em 10 pacientes e na ponta, em 1. O cabo-eletrodo de VE foi posicionado na veia lateral em 8 pacientes e na veia póstero-lateral em 2.

Em 1 paciente, o implante de cabo-eletrodo de VE foi realizado via mini-toracotomia, por insucesso da técnica endocavitária.

A equipe cirúrgica foi sempre a mesma e a duração média do implante foi 174 ± 14 minutos. Ocorreu apenas 1 intercorrência durante o ato cirúrgico: fibrilação atrial aguda revertida a ritmo sinusal por cardioversão elétrica.

H- Avaliação pós-TRC

Na alta hospitalar, os marca-passos foram programados em modo VDD ou DDD com frequência mínima de estimulação a 50 ppm para otimização do IAV por meio do registro do fluxo transmitral, ao ecodopplercardiograma, conforme protocolo anteriormente descrito.

Os acompanhamentos após a alta hospitalar foram realizados mensalmente, por meio de consulta médica ambulatorial ou contato telefônico, na impossibilidade dessa.

A aderência medicamentosa foi total. O único paciente que não fazia uso de betabloqueador foi submetido ao fármaco (carvedilol 6,25 mg/dia) 30 dias depois do implante do ressincronizador cardíaco, sendo mantido na dose mínima inicial até o término do estudo; 1 paciente teve que ser submetido à elevação da dose do furosemide (40 para 80 mg).

I- Desvios do Estudo

A exclusão do paciente do estudo foi baseada nas seguintes situações:

- a) Piora clínica da IC com necessidade de introdução ou suspensão de medicações
- b) Não aderência do tratamento (farmacológico e não farmacológico) previamente instituído antes do implante do sistema átrio-biventricular
- c) Fibrilação/Flutter Atrial persistente (> 24 horas) refratária ou recorrente à cardioversão elétrica (necessitando a introdução de drogas antiarrítmicas)
- d) Disfunção dos componentes do sistema não corrigíveis por reprogramação ou abordagem cirúrgica.
- e) Mudança da programação do sistema por inadaptação do paciente ao modo de estimulação proposto

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste t de Student, para amostras pareadas, foi empregado para analisar as variáveis obtidas pré e pós-TRC: escore de qualidade de vida (questionário de Minnesota), VO₂ pico (teste ergoespirométrico), ANSM, FC, PAM, FSM e RVM (repouso).

Os achados da avaliação do controle neurovascular pré e pós-TRC durante o exercício isométrico e oclusão circulatória pós-exercício foram comparados pela análise de variância (ANOVA) para amostras repetidas seguido do teste de *Scheffé* para detectar as diferenças entre as células.

Caso houvesse alterações significativas nas variáveis do controle neurovascular pós-TRC, decidiu-se realizar o teste de correlação de Pearson para comparar esses achados em repouso, com os do VO₂ pico, pré e pós-TRC.

4. RESULTADOS

Dentre os 11 pacientes selecionados para o estudo, apenas 1 não realizou todas as avaliações (desistência do teste ergoespirométrico).

Os achados das avaliações realizadas foram os seguintes:

1- Comportamento clínico

Dentre os 10 pacientes em CF III na condição pré-TRC, 8 evoluíram para CF II, 1 para CF I e 1 permaneceu em CF III, 3 meses depois do procedimento. O paciente que se apresentava em CF IV evoluiu para a CF II - Figura 5.

2- Escore de qualidade vida (questionário de Minnesota)

Antes do implante do ressincronizador, o valor médio de pontos obtidos foi de $76,2 \pm 6$ e 3 meses pós-TRC, $29,9 \pm 6$ ($p < 0,001$) – Tabela 2.

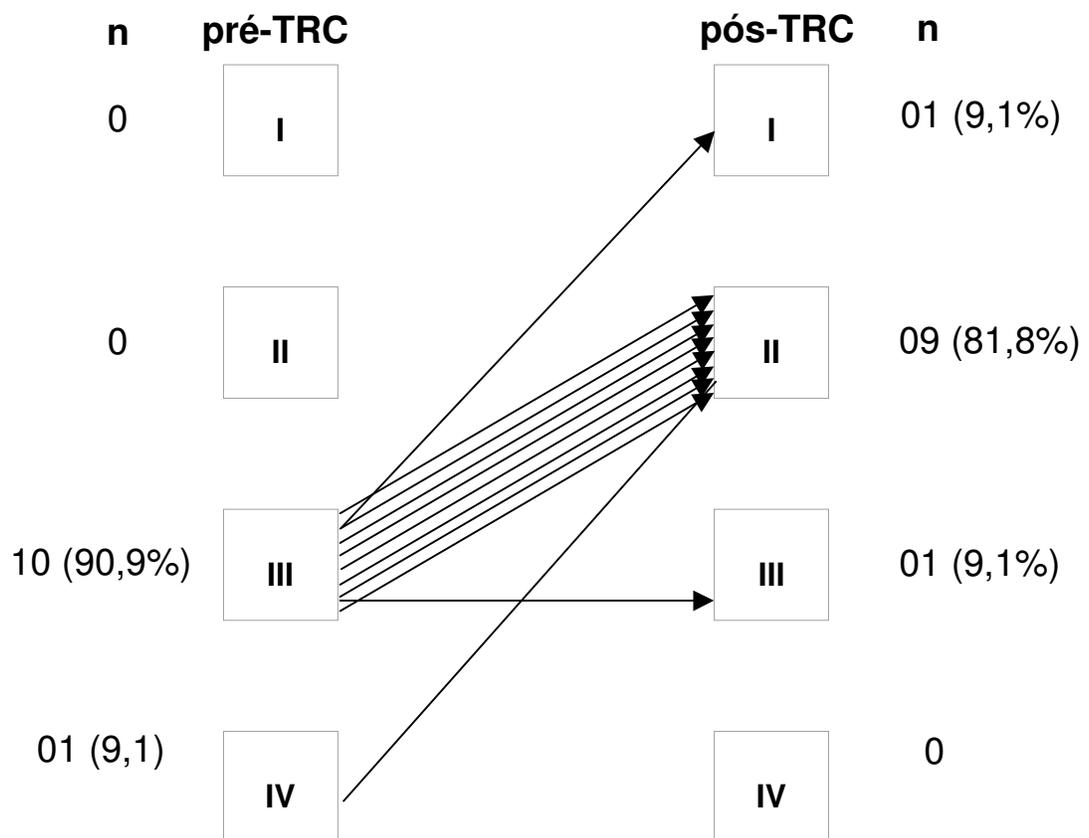
3- VO₂ pico (teste ergoespirométrico)

Antes do implante do ressincronizador, o valor médio do VO₂ pico foi 12,9 ± 0,8 ml/kg/min e 3 meses pós-TRC foi 16,5 ± 1,2 (p < 0,008) – Tabela 2.

4- Controle neurovascular

Na condição de repouso, antes do implante do ressincronizador, a média da ANSM foi 48,7 ± 3,3 impulsos/min. e 3 meses pós-TRC foi 38,8 ± 4,6 (p < 0,002) – Tabela 2.

FIGURA 5 – RESULTADOS DA CLASSE FUNCIONAL DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (NYHA), NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC



NYHA= New York Heart Association; TRC= terapia de ressincronização cardíaca

TABELA 2 – VALORES MÉDIOS DOS ACHADOS OBTIDOS DURANTE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA PELO QUESTIONÁRIO DE MINNESOTA, TESTE ERGOESPIROMÉTRICO E CONTROLE NEUROVASCULAR EM REPOUSO, NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC

Avaliações*	pré-TRC (n=11)	pós-TRC (n=11)	P	
EQV (pontos)	76,2 ± 6	29,9 ± 6	< 0,001	
VO₂ pico (ml/kg/min)	12,9 ± 0,8	16,5 ± 1,2	0,008	
PAM (mmHg)	88,2 ± 4,8	89,8 ± 4,6	0,72	
FC (bat/min)	68,9 ± 2,9	64 ± 2,5	0,06	
CNV	ANSM (impulsos/min)	48,7 ± 3,3	38,8 ± 4,6	0,002
	FSM (ml/min/100ml)	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,2	0,69
	RVM (unidade)	52,7 ± 5,8	53,8 ± 7,1	0,75

(*) expressas em valores médios ± erro padrão;

ANSM = atividade nervosa simpática muscular

CNV= controle neurovascular

EQV = escore de qualidade de vida (Minnesota)

FC = frequência cardíaca

FSM = fluxo sanguíneo muscular

PAM = pressão arterial média

RVM = resistência vascular muscular

VO₂ pico = consumo de oxigênio obtido no pico do exercício durante teste ergoespirométrico

Na condição de exercício isométrico pré e pós-TRC, os valores médios, expressos em impulsos/min., foram $52,8 \pm 3,2$ e $39,4 \pm 4,4$ ($P < 0,001$) no 1º minuto; $59,2 \pm 3,1$ e $47,1 \pm 4,0$ ($P < 0,001$) no 2º minuto e $62,2 \pm 4,0$ e $46,8 \pm 4,3$ ($P < 0,001$) no 3º minuto – Tabela 3. O Gráfico 1 ilustra a similar elevação progressiva dos valores absolutos da ANSM durante exercício isométrico, pré e pós-TRC, demonstrando a diferença significativa a partir do segundo minuto de exercício.

O Gráfico 2 demonstra a variação percentual em relação ao repouso. Na condição pré-TRC, a elevação da ANSM ao exercício foi menos intensa e não significativa, enquanto que, pós-TRC, a atividade simpática elevou-se significativamente, a partir do 2º minuto de exercício. Esse comportamento, entretanto, não apresentou diferença estatística, quando comparados entre si (pré vs pós-TRC).

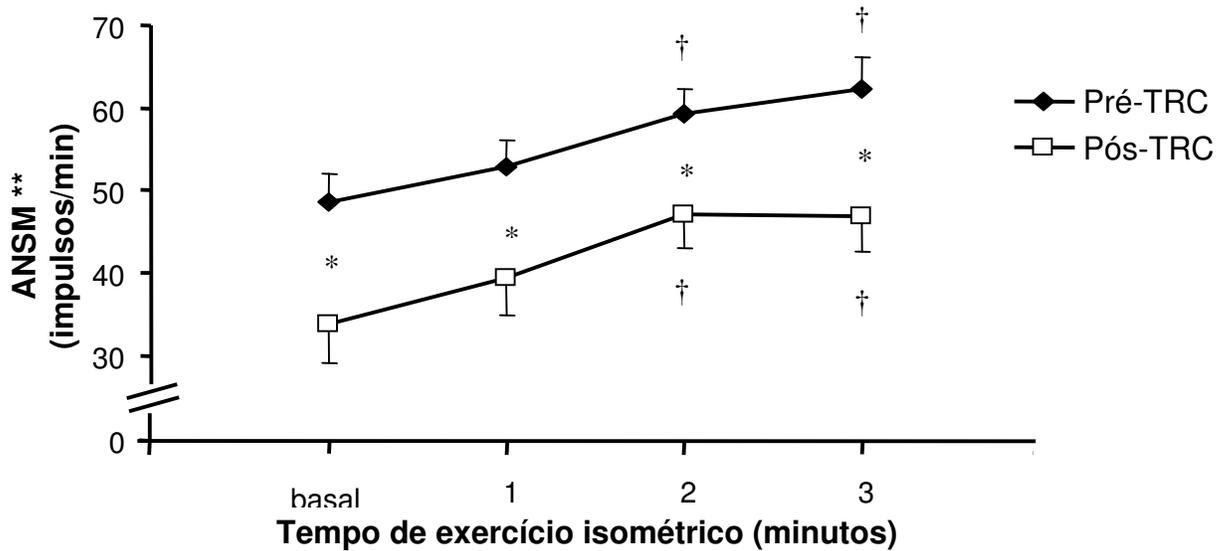
TABELA 3 - VALORES MÉDIOS EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO ISOMÉTRICO MODERADO (30% DA CONTRA-PRESSÃO MANUAL VOLUNTÁRIA MÁXIMA), DA ANSM NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC

ANSM* (impulsos/min)	repouso	1 min exercício	2 min exercício	3 min exercício
pré-TRC	48,7 ± 3,3	52,8 ± 3,2	59,2 ± 3,1	62,2 ± 4,0
pós-TRC	33,8 ± 4,6	39,4 ± 4,4	47,1 ± 4,0	46,8 ± 4,3
P	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001

(*) expresso em valores médios ± erro padrão da média

ANSM= atividade nervosa simpática muscular

GRÁFICO 1 – ANSM EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO ISOMÉTRICO MODERADO (30% DA CONTRA-PRESSÃO MANUAL VOLUNTÁRIA MÁXIMA), NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC



(**) expresso em valores médios

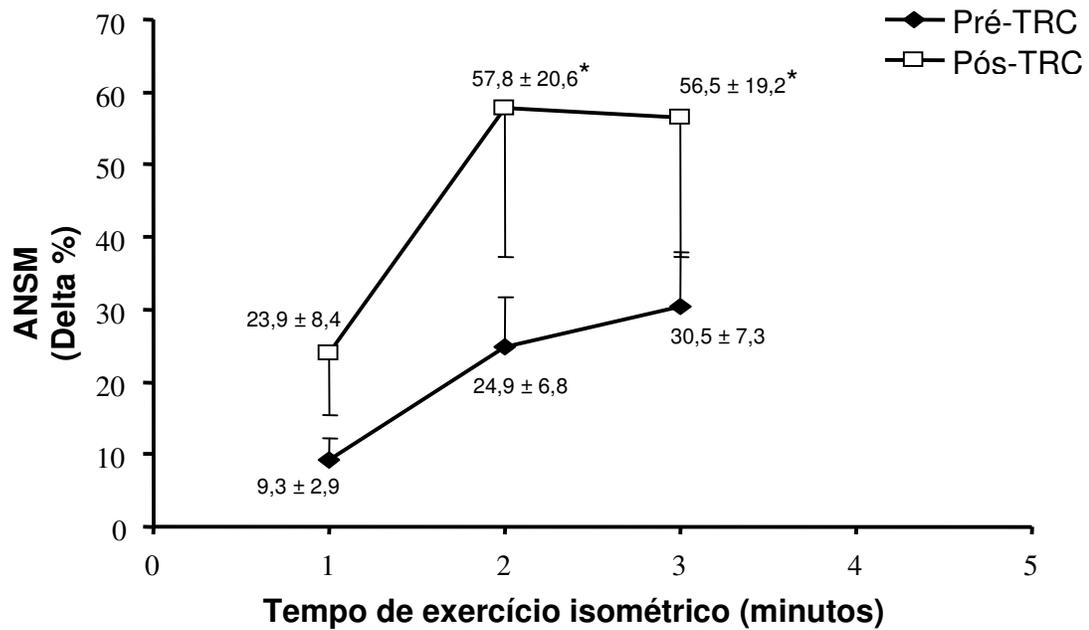
(*) $P < 0,05$ para a comparação entre as condições pré e pós-TRC

(†) $P < 0,05$ para a comparação entre basal e exercício

ANSM= atividade nervosa simpática muscular

TRC= terapia de ressincronização cardíaca

GRÁFICO 2 – VARIACÃO (DELTA %) DA ANSM DURANTE EXERCÍCIO ISOMÉTRICO MODERADO (30% DA CONTRA-PRESSÃO MANUAL VOLUNTÁRIA MÁXIMA) EM RELAÇÃO AO REPOUSO, NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC



(*) $P \leq 0,001$ para a comparação entre basal e exercício

ANSM = atividade nervosa simpática muscular;

Delta % = média do percentual de variação da ANSM em relação ao basal \pm erro padrão

A TRC não modificou de maneira significativa a RVM, FC e a PAM nos pacientes durante o exercício isométrico moderado – Tabela 4.

TABELA 4 – VALORES MÉDIOS EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO ISOMÉTRICO MODERADO (30% DA CONTRA-PRESSÃO MANUAL VOLUNTÁRIA MÁXIMA) DO FSM, RVM, PAM E FC NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC

Variável *	Condição	Basal	1min exercício	2 min exercício	3 min exercício
FSM (ml/min/100 ml)	Pré-TRC	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,2	2,2 ± 0,3	2,3 ± 0,3
	Pós-TRC	1,9 ± 0,2	2,3 ± 0,3	2,5 ± 0,3	2,5 ± 0,3
	P	1,00	0,99	1,00	1,00
PAM (mmHg)	Pré-TRC	88,2 ± 4,8	87,7 ± 3,5	93,4 ± 3	100,9 ± 4,8
	Pós-TRC	89,8 ± 4,6	99,6 ± 4,6	103,6 ± 5,0	110,4 ± 6,5
	P	1,00	0,94	0,98	0,99
RVM (unidade)	Pré-TRC	52,7 ± 5,9	49,4 ± 4,6	46,6 ± 3,9	47,8 ± 4,2
	Pós-TRC	53,8 ± 7,1	49,6 ± 7,6	50,2 ± 8,3	49,8 ± 6,6
	P	1,00	1,00	1,00	1,00
FC (bpm)	Pré-TRC	68,9 ± 2,6	73,1 ± 2,9	77,8 ± 3,4	78,5 ± 2,8
	Pós-TRC	64 ± 2,2	73 ± 2,7	76,6 ± 3,5	76,6 ± 4,5
	P	0,99	1,00	1,00	1,00

* expresso em valores médios ± erro padrão;

FC = frequência cardíaca

FSM = fluxo sanguíneo muscular

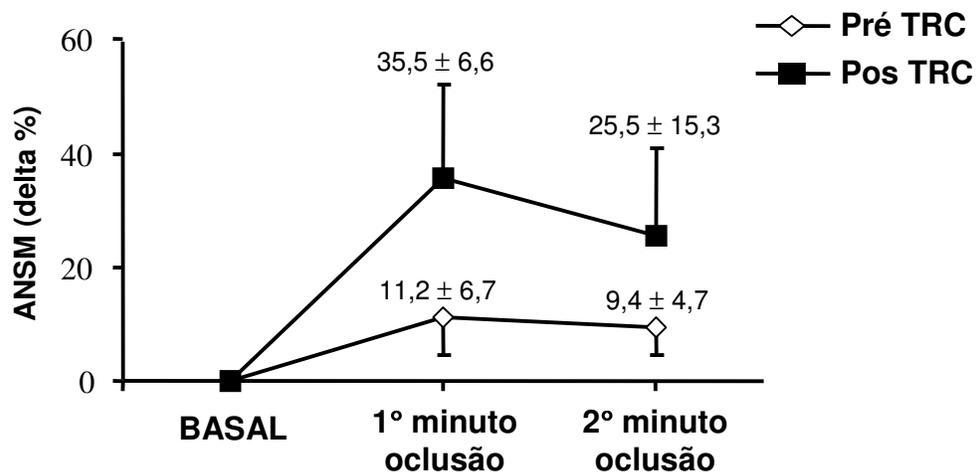
PAM = pressão arterial média

RVM = resistência vascular muscular

4. Controle do metaborreflexo muscular (oclusão circulatória muscular pós-exercício)

Na condição pré-TRC, a variação durante a OCPE, em relação aos valores basais, foi de $11,2 \pm 6,7\%$ ($P = 1$) e $9,4 \pm 4,7\%$ ($P = 1$) respectivamente no 1° e 2° minutos. Pós-TRC observou-se variação de $35,5 \pm 16,6\%$ ($P = 0,26$) e $25,5 \pm 15,3\%$ ($P = 0,8$) - Gráfico 3. Não houve diferença estatística deste comportamento entre as condições pré e pós-TRC tanto no 1° ($P = 0,84$) como no 2° ($P = 1$) minuto de oclusão.

GRÁFICO 3 – VARIÇÃO (DELTA %) DA ANSM DURANTE A OCLUSÃO CIRCULATÓRIA DO MÚSCULO ATIVO, PÓS-EXERCÍCIO ISOMÉTRICO MODERADO (30% DA CONTRA-PRESSÃO MANUAL VOLUNTÁRIA MÁXIMA), NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC



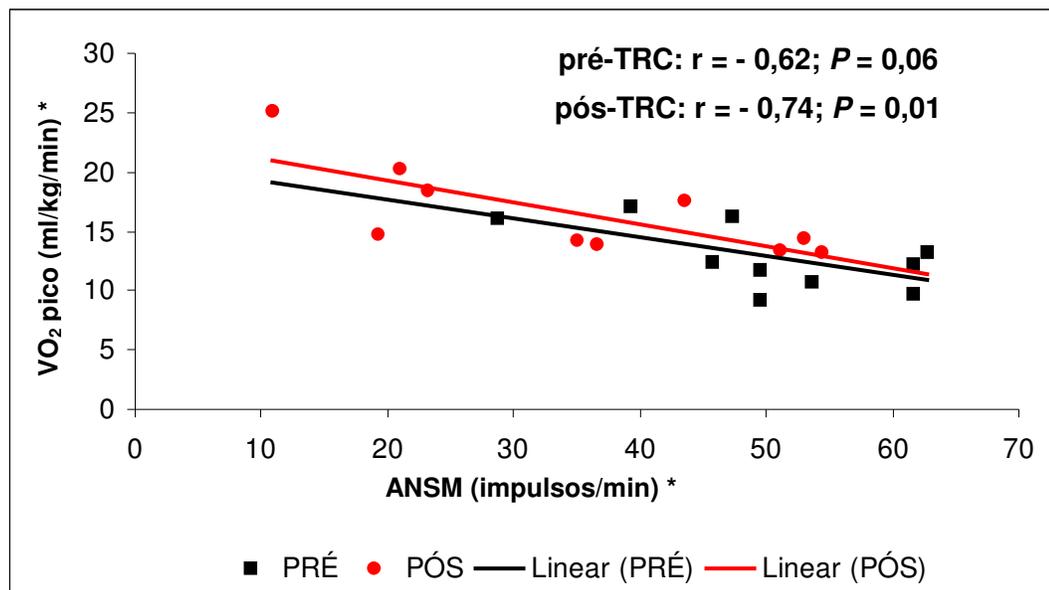
ANSM = atividade nervosa simpática muscular

Delta % = média do percentual de variação em relação ao basal \pm erro padrão

5. Correlação entre o controle neurovascular muscular e a capacidade ao exercício, pré e pós-TRC.

O Gráfico 4 demonstra o teste de correlação de Pearson entre o VO_2 pico com a ANSM ao repouso. Observou-se uma correlação inversa entre o VO_2 pico e ANSM em repouso: na condição pré e pós-TRC o coeficiente de correlação de Pearson foi de $-0,62$ ($P = 0,06$) e $-0,74$ ($P = 0,01$) respectivamente.

GRÁFICO 4 – CORRELAÇÃO ENTRE A ANSM EM REPOUSO E O VO_2 PICO, OBTIDOS NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC



* expresso em valores médios

ANSM= atividade nervosa simpática muscular em repouso

VO_2 pico = consumo de oxigênio no pico do exercício (teste ergoespirométrico)

5. DISCUSSÃO

Este estudo, cujo objetivo primário foi avaliar o papel da TRC sobre o controle neurovascular, foi o primeiro a demonstrar, por meio da avaliação da ANSM e do FSM, esses efeitos durante o exercício isométrico e durante a oclusão circulatória muscular (metaborreflexo). A correlação destes achados com o consumo de oxigênio no pico do exercício também não tinha sido demonstrada.

Sabe-se que candidatos à TRC, já constituem uma população muito selecionada: miocardiopatia dilatada, disfunção sistólica, IC avançada refratária à terapêutica otimizada e bloqueio de ramo esquerdo.¹¹ Greenberg e Mehra, considerando os critérios atuais de indicação para TRC, sugeriram que apenas 4,5% dos pacientes com IC nos Estados Unidos são candidatos a esta terapêutica.⁹⁰ Ademais, para estudos com temática específica, como este, o rigor de seleção tende a proporcionar redução ainda maior da casuística. Isto porque é necessário excluir doenças que provocam interferência sobre a avaliação complementar utilizada no ensaio. Nesse sentido, foram afastadas as principais condições clínicas de disautonomia

tais como diabete mellitus, cardiopatia chagásica e neuropatias. Outro fator de limitação da casuística é a própria complexidade do método empregado: microneurografia associada à pletismografia, realizados durante manobras de exercício isométrico e oclusão circulatória pós-exercício, é uma avaliação desconfortável e prolongada que exige significativa colaboração do paciente, muitas vezes motivo de desistência da pesquisa.

No presente estudo, as avaliações clínico-funcionais tais como qualidade de vida (Minnesota), VO_2 pico (ergoespirometria) e classe funcional de IC (NYHA), não só definiram as características da casuística como corroboraram os benefícios clínicos da TRC, previamente demonstrada por ensaios clínicos de larga escala.¹⁷⁻²⁴ De fato, 8 (72,7%) pacientes apresentaram melhora de 1 CF-NYHA (III para II), 2 (18,2%) reduziram 2 classes funcionais e apenas 1 (9,1%) não melhorou.

Com relação ao comportamento do CNV, os efeitos da TRC também foram notáveis porque ocorreu significativa redução dos níveis absolutos da ANSM em repouso e durante o exercício isométrico moderado. Nesse sentido, as respostas mais expressivas foram obtidas nos 2 pacientes que evoluíram com redução de 2 classes funcionais da NYHA, de III para I e de IV para II, nos quais as taxas em impulsos/minuto da ANSM em repouso variaram aproximadamente de 46 para 11 (redução de 76%) e de 54 para 18 (redução de 66%) respectivamente.

Grassi e cols⁸⁸ demonstraram recentemente que, após 2 meses, a TRC promove redução da ANSM ao repouso em pacientes com IC avançada. O presente estudo corroborou esses achados e acrescenta que a redução

também ocorre durante o exercício isométrico moderado, situação em que o comando central, mecanorreceptores e metaborreceptores são ativados simultaneamente.^{45,48,49}

Conforme anteriormente descrito, o metaborreflexo muscular é acionado pelo estímulo de substâncias químicas resultantes da demanda metabólica durante o exercício e há evidências de que este reflexo encontra-se normal na IC leve e atenuado na IC avançada.^{69,72,73} O presente estudo confirmou esta atenuação, pois na condição pré-TRC, em que todos os pacientes achavam-se em CF-NYHA III ou IV, observou-se que durante a OPCE, a ANSM praticamente retornou aos níveis basais. Analisando o comportamento global pós-TRC, durante OCPE, observou-se que a ANSM também se manteve em níveis próximos dos basais, sugerindo que não tenha ocorrido influência sobre o metaborreflexo muscular.

Entretanto, os achados de 2 casos podem ser considerados peculiares e merecem ser abordados: no único paciente que não ocorreu melhora funcional (permaneceu em CF-NYHA III), a ANSM, durante a OPCE variou de 2% (1º minuto) e - 0,7% (2º minuto), sendo que na condição pré-TRC apresentava variação de 17% e 18% respectivamente. Este comportamento sugere que houve ainda maior atenuação do metaboreflexo muscular. Por outro lado, no caso que variou de CF-NYHA III para I, a variação da ANSM durante o isolamento dos metaborreceptores foi de -8 (1º minuto) e 2% (2º minuto), na condição pré-TRC, para 193 e 157% respectivamente após a TRC, demonstrando nitidamente que houve normalização do metaborreflexo.

Em revisão recente sobre o tema, Sinoway e Li⁹², sugeriram que, a despeito da atenuação do metaborreflexo muscular na IC avançada, a persistência da ANSM elevada durante o exercício poderia ser conseqüente à resposta exagerada dos mecanorreceptores musculares. Nesse sentido, é possível sugerir que a redução da hiperexcitação simpática muscular ao exercício, promovida pela TRC, seja por meio da modificação do comportamento no comando central ou mecanorreceptores.

Além do aumento da ANSM, outras alterações típicas da IC⁶⁹⁻⁷³ como FSM reduzido e a RVM elevada, estavam presentes em nossa casuística. Entretanto, ao contrário da ANSM, o comportamento do FSM e da RVM, em repouso e durante exercício isométrico, não se modificaram após 3 meses de TRC. Portanto, os achados deste estudo permitiram demonstrar que a melhora significativa da tolerância ao exercício, proporcionada pela TRC, não foi acompanhada por melhora no comportamento vascular da musculatura esquelética. Esta informação corrobora achados prévios da literatura que defendem a não influência do FSM sobre a intolerância ao exercício na IC.³¹⁻³⁶ Além disso, tal qual demonstrado por Zelis e cols⁷², observou-se, neste estudo, que a redução da ANSM pós-TRC não modificou a vasoconstrição na musculatura esquelética, presente na IC.

Este estudo também demonstrou significativa correlação inversa entre o VO₂ pico e a ANSM em repouso, pós-TRC. A correlação pré-TRC foi muito próxima, com tendência à significância, sugerindo um efeito de inclusão, isto deve ser conseqüente ao número reduzido de casos estudados.

É importante ressaltar que a correlação inversa entre a ANSM em repouso e o VO_2 pico anteriormente demonstrado em pacientes apenas sob terapêutica medicamentosa⁷⁹, não ocorre em indivíduos saudáveis.

Sabe-se também que, durante o exercício isométrico leve e moderado, a ANSM aumenta de acordo com a gravidade da IC.⁷⁰ Desse modo, alguns autores^{77,79} sugerem que a elevação da ANSM, durante o exercício, promoveria importante redução da circulação sangüínea muscular e hipóxia tecidual acarretando alterações metabólicas e estruturais da musculatura esquelética, provocando piora da capacidade ao exercício nessa doença. Entretanto, como já discutido, o presente estudo demonstrou que a TRC não modifica o FSM, sugerindo que a melhora funcional e da capacidade do exercício podem ocorrer independentemente das condições circulatórias periféricas. Trata-se de um fenômeno intrigante, também observado em vários outros estudos.³¹⁻³⁵ Esses achados sugerem que, na IC avançada, independente da circulação sangüínea muscular, a elevação da ANSM contribui, de forma direta, para a limitação da capacidade ao exercício.

Middlekauff⁹¹, baseada no princípio de que as alterações intrínsecas da musculatura esquelética são as responsáveis principais pela intolerância ao exercício na IC, tentou explicar a melhora clínica proporcionada pela TRC, pelo conceito hemodinâmico. A melhora do débito cardíaco promoveria redução da ANSM, melhora do FSM assim como regressão das alterações musculares e, conseqüentemente, melhora da capacidade funcional. Os achados do presente estudo, particularmente em relação aos efeitos da TRC

sobre o FSM, discordam parcialmente desta hipótese e será preciso que novas evidências surjam para se obter conclusões definitivas.

As investigações laboratoriais sobre os mecanismos fisiopatológicos intrínsecos que envolvem a TRC estão muito longe do final. As recentes constatações clínicas e funcionais sobre os efeitos desse procedimento são suficientemente consistentes para confirmar seus benefícios, mas ao mesmo tempo desafiadoras no sentido de correlacioná-las, sobretudo com os mecanismos autonômicos, neuroendócrinos e neurofisiológicos envolvidos.

Os achados deste estudo, se não atingiram essa dimensão, certamente agregaram novos conhecimentos criando perspectivas futuras para o avanço das pesquisas nessa área.

6. CONCLUSÕES

Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e bloqueio de ramo esquerdo, a terapia de ressincronização cardíaca proporcionou:

1- redução da atividade nervosa simpática muscular em repouso e durante o exercício isométrico moderado;

2- melhora da capacidade ao exercício estreitamente relacionada à redução dos níveis da atividade simpática periférica, mas não ao fluxo sanguíneo muscular.

7. ANEXOS

ANEXO I – IDADE, SEXO, ALTURA, PESO CORPORAL E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC) DA CASUÍSTICA

Indivíduos	Idade (anos)	Sexo	Altura (m)	Peso (Kg)	IMC (Kg/m²)
1	55	F	1,6	67,1	26,2
2	50	F	1,56	64,8	25,9
3	62	M	1,76	84	27,1
4	67	M	1,7	67,7	23,4
5	62	M	1,62	56,6	21,6
6	43	M	1,67	72,7	26,1
7	41	F	1,71	91	31,1
8	53	F	1,55	80,3	33,4
9	38	M	1,79	76,4	23,8
10	62	M	1,66	77,2	28,0
11	33	F	1,65	77,5	28,5
Média	51,4		1,66	74,1	26,8
EP	3,4		0,02	2,9	1,0

**ANEXO II – VALORES DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO
ESQUERDO (FEVE), DO DIÂMETRO DIASTÓLICO E DA
DURAÇÃO DO QRS, CONFORME A ETIOLOGIA DA
CARDIOPATIA DE BASE**

Indivíduos	Etiologia	FEVE (%)	ddVE (mm)	Duração QRS (ms)
1	Idiopática	24	76	200
2	Idiopática	35	83	200
3	Hipertensiva	33	71	160
4	Idiopática	16	87	160
5	Isquêmica	32	81	220
6	Idiopática	32	64	200
7	Isquêmica	35	65	180
8	Idiopática	35	82	240
9	Idiopática	21	78	240
10	Idiopática	16	90	200
11	Hipertensiva	27	78	200
Média		27,8	77,7	200
EP		2,2	2,5	8,0

ANEXO III – MEDICAMENTOS E DOSES DIÁRIAS INDIVIDUAIS DA CASUÍSTICA

Medicamentos (mg/dia)	Indivíduos										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IECA/BRA	cap.(150)	ibers.(150)	enal.(40)	cap.(150)	enal.(10)	losar.(50)	cap.(150)	cand.(8)	cap.(100)	cap.(37,5)	enal.(40)
β-bloqueadores	carv.(50)	carv.(125)		carv.(50)	carv.(6,25)	meto.(25)	carv.(12,5)	carv.(25)	carv.(50)	carv.(25)	carv.(100)
	espir.(50)	espir.(25)	espir.(25)	espir.(25)	espir.(25)	espir.(50)	espir.(25)	espir.(25)	espir.(25)	espir.(25)	Espir.(25)
Diuréticos	fur.(40)		fur.(40)	fur.(20)	fur.(80)	fur.(160)	fur.(80)	fur.(80)	fur.(40)	fur.(40)	fur.(40)
						htz.(12,5)					
Digital	dig.(0,125)		dig.(0,125)		dig.(0,25)	dig.(0,125)	dig.(0,25)			dig.(0,125)	dig.(0,25)
Outros		AAS (100); amio.(200)	anlo.(5)		AAS (200); sinva (20)	amio.(100)	AAS (100) amio.(200)	amio.(200)			ntg.(5)
							mono.(40)				

amio.= amiodarona; anlo.= anlodipina; BRA= bloqueador do receptor da angiotensina; cap.= captopril; carv.= carvedilol; dig.= digoxina; enal.= enalapril; espir.= espironolactona; fur.= furosemida; htz.= hidroclorotiazida; ibers.=ibersartana; IECA= inibidor da enzima de conversão da angiotensina; losar.= losartan; mono.= mononitrato de isossorbida; meto = metoprolol; ntg.= nitroglicerina

ANEXO IV – CLASSE FUNCIONAL (NYHA), CONSUMO DE OXIGÊNIO NO PICO DO EXERCÍCIO (VO₂ PICO) E ESCORE DE QUALIDADE DE VIDA (MINNESOTA) NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC

Indivíduos	CF		VO2 pico		VO2 pico		EQV	
	pré-TRC	pós-TRC	pré-TRC	pós-TRC	pré-TRC	pós-TRC	pré-TRC	pós-TRC
1	III	II	11,7	13,4	72	34		
2	III	II	16,3	17,6	79	25		
3	III	II	17,1	20,3	85	65		
4	IV	II	10,7	14,7	89	20		
5	III	II	12,3	13,9	61	11		
6	III	II	9,7	13,3	93	55		
7	III	II	9,2	14,2	102	47		
8	III	II	-	-	38	7		
9	III	I	12,4	25,2	97	2		
10	III	III	13,2	14,4	55	31		
11	III	II	16,1	18,4	67	32		
Média	3,0	2,0	12,9	16,5	76,2	29,9		
EP	0,01	0,13	0,8	1,2	5,9	6		

**ANEXO V – DADOS BASAIS DA ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA
MUSCULAR (ANSM) E FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) NAS
CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC**

Indivíduos	ANSM pré-TRC (impulsos/min)	ANSM pós-TRC (impulsos/min)	FC pré-TRC (bpm)	FC pós-TRC (bpm)
1	50	51	60	60
2	47	44	65	64
3	39	21	63	66
4	54	18	85	84
5	62	37	70	57
6	62	54	66	62
7	50	35	81	60
8	36	24	61	59
9	46	11	57	60
10	63	53	69	59
11	29	23	82	76
Média	48,7	33,8	68,9	64,4
EP	3,3	4,6	2,9	2,5

ANEXO VI – DADOS BASAIS DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM), FLUXO SANGÜÍNEO MUSCULAR (FSM) E RESISTÊNCIA VASCULAR MUSCULAR (RVM) NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC

Indivíduos	PAM pré-TRC (mmHg)	PAM pós-TRC (mmHg)	FSM pré-TRC (ml/min/100ml ml)	FSM pós-TRC (ml/min/100 ml)	RVM pré-TRC (unidades)	RVM pós-TRC (unidades)
1	57	86	1,55	2,26	36,5	37,9
2	86	75	1,86	1,83	45,9	41,2
3	103	102	2,68	1,81	36,6	56,5
4	85	99	1,56	2,08	54,7	47,3
5	84	98	1,18	1,64	71,2	59,6
6	89	85	1,73	1,27	51,4	67,2
7	122	113	1,18	0,97	103,3	116,5
8	79	65	1,60	1,46	49,4	44,5
9	84	68	1,73	1,81	48,5	37,8
10	87	103	1,98	1,85	44	55,5
11	94	94	2,57	3,32	36,4	28,3
Média	88,2	89,8	1,8	1,8	52,7	53,8
EP	4,8	4,6	0,1	0,2	5,8	7,1

**ANEXO VII – ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA MUSCULAR (ANSM)
DURANTE EXERCÍCIO ISOMÉTRICO MODERADO (30%
DA CONTRA-PRESSÃO MANUAL VOLUNTÁRIA
MÁXIMA) NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC**

Indivíduos	ANSM pré-TRC (impulsos/min)			ANSM pós-TRC (impulsos/min)		
	1 min	2 min	3 min	1 min	2 min	3 min
1	55	54	61	55	63	58
2	45	54	59	53	52	48
3	49	55	57	23	33	37
4	55	61	67	28	29	31
5	67	80	85	39	55	53
6	62	61	64	58	64	67
7	57	52	46	44	49	44
8	45	51	51	30	35	33
9	47	55	55	22	39	37
10	66	78	87	57	64	73
11	32	51	53	26	36	35
Média	52,8	59,2	62,2	39,4	47,1	46,8
EP	3,2	3,1	4,0	4,4	4,0	4,3

ANEXO VIII – VARIACÃO (DELTA %) DA ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA MUSCULAR (ANSM) DURANTE EXERCÍCIO ISOMÉTRICO MODERADO (30% DA CONTRA-PRESSÃO MANUAL VOLUNTÁRIA MÁXIMA) EM RELAÇÃO AO REPOUSO, NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC

Indivíduos	Delta %da ANSM pré-TRC (%)			Delta %da ANSM pós-TRC (%)		
	1 min	2 min	3 min	1 min	2 min	3 min
	1	11,5	8,8	22,6	67	22,8
2	-4,9	14,1	24,7	22,5	19,5	9,8
3	24,9	39,7	45,3	7	54,9	73,6
4	2,9	13,4	24,6	46,2	49,4	63,7
5	8,7	29,9	37,7	5,8	48,7	43,2
6	0,5	-0,7	3,4	6,6	18,1	22,5
7	15	4,9	-8,2	26,4	39,9	25,5
8	25	41,1	41,7	24,4	47,3	39,7
9	3,2	20,5	20	98,8	258,4	239,1
10	5,3	23,6	38,8	7	21,1	38,4
11	10,5	79,1	84,8	10,3	55,4	53
Média	9,3	24,9	30,5	23,9	57,8	56,5
EP	2,9	6,8	7,3	8,4	20,6	19,2

ANEXO IX – PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) DURANTE EXERCÍCIO ISOMÉTRICO MODERADO (30% DA CONTRA-PRESSÃO

**MANUAL VOLUNTÁRIA MÁXIMA) NAS CONDIÇÕES PRÉ E
PÓS-TRC**

Indivíduos	PAM pré-TRC (mmHg)			PAM pós-TRC (mmHg)		
	1 min	2 min	3 min	1 min	2 min	3 min
	1	64	87	85	98	94
2	89	101	102	87	90	92
3	97	103	127	125	134	151
4	84	84	84	93	101	129
5	82	84	101	102	104	106
6	93	89	94	93	106	101
7	98	98	112	111	120	120
8	75	80	82	68	69	69
9	83	87	89	102	113	114
10	98	106	124	116	106	124
11	102	108	110	101	103	110
Média	87,7	93,4	100,9	99,6	103,6	110,4
EP	3,5	3,0	4,8	4,6	5,0	6,5

ANEXO X – FLUXO SANGÜÍNEO MUSCULAR (FSM) DURANTE EXERCÍCIO ISOMÉTRICO MODERADO (30% DA CONTRA-PRESSÃO MANUAL VOLUNTÁRIA MÁXIMA) NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC

Indivíduos	FSM pré-TRC (ml/min/100 ml))			FSM pós-TRC (ml/min/100 ml)		
	1 min	2 min	3 min	1 min	2 min	3 min
	1	1,55	1,56	2,02	2,61	2,24
2	2,23	3,02	3,02	2,55	2,82	2,78
3	2,86	4,9	4,8	4,2	4,9	4,8
4	1,61	2,21	1,99	2,23	2,23	2,08
5	1,44	1,55	2,47	2,03	2,22	2,21
6	1,86	1,90	1,91	1,33	1,38	1,44
7	1,08	1,40	1,60	0,95	0,99	1,16
8	1,65	1,99	2,00	1,7	1,73	1,96
9	1,73	1,82	1,61	2,05	1,98	2,31
10	1,97	2,07	1,73	2,39	2,92	2,66
11	2,84	2,09	2,06	3,7	3,73	3,72
Média	1,9	2,2	2,3	2,3	2,5	2,5
EP	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

ANEXO XI – RESISTÊNCIA VASCULAR MUSCULAR (RVM) DURANTE EXERCÍCIO ISOMÉTRICO MODERADO (30% DA CONTRA-PRESSÃO MANUAL VOLUNTÁRIA MÁXIMA) NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC

Indivíduos	RVM pré-TRC (unidades)			RVM pós-TRC (unidades)		
	1 min	2 min	3 min	1 min	2 min	3 min
	1	41,3	55,6	41,9	37,5	41,9
2	39,8	33,4	33,7	34,1	31,9	33,1

3	33,9	21	26,4	29,7	27,3	31,4
4	52,2	37,9	42	41,7	45,2	61,7
5	56,9	54,2	40,8	50,2	46,8	47,9
6	50	46,8	49,2	69,9	76,8	70,1
7	90,7	69,9	69,9	116,8	121,2	103,4
8	45,4	40,2	40,9	40	39,9	35,2
9	47,9	50,3	55,3	49,7	57,1	49,3
10	49,5	51,2	71,6	48,5	36,3	46,6
11	35,9	51,7	53,4	27,3	27,6	29,5
Média	49,4	46,6	47,8	49,6	50,2	49,8
EP	4,6	3,9	4,2	7,6	8,3	6,6

**ANEXO XII – FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) DURANTE EXERCÍCIO
ISOMÉTRICO MODERADO (30% DA CONTRA-PRESSÃO
MANUAL VOLUNTÁRIA MÁXIMA) NAS CONDIÇÕES
PRÉ E PÓS-TRC**

Indivíduos	FC pré-TRC (bpm)			FC pós-TRC (bpm)		
	1 min	2 min	3 min	1 min	2 min	3 min
1	63	66	70	77	88	72
2	76	78	78	69	69	66
3	68	77	87	83	91	111
4	83	87	82	85	89	92
5	73	94	90	76	80	81
6	67	68	69	64	67	69
7	84	85	84	65	62	65
8	61	63	64	62	62	63
9	60	62	67	62	64	61
10	84	89	84	78	86	78
11	85	83	88	82	84	84
Média	73,1	77,8	78,5	73	76,6	76,6
EP	2,9	3,4	2,8	2,7	3,5	4,5

**ANEXO XIII – ATIVIDADE SIMPÁTICA NERVOSA MUSCULAR (ANSM)
DURANTE OCLUSÃO CIRCULATORIA MUSCULAR PÓS-
EXERCÍCIO NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC**

Indivíduos	ANSM pré-TRC (impulsos/min)		ANSM pós-TRC (impulsos/min)	
	1º min.	2º min.	1º min.	2º min.
	oclusão	oclusão	oclusão	oclusão
1	55	62	58	56
2	45	47	49	49
3	39	43	34	38
4	59	57	22	20
5	85	79	51	37
6	62	62	63	58
7	38	39	36	27
8	52	48	30	30
9	42	47	32	28
10	74	74	54	53
11	41	31	26	25
Média	53,7	53,3	41,3	38,2
EP	4,6	4,5	4,2	4,1

ANEXO XIV – VARIAÇÃO (DELTA %) DA ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA MUSCULAR (ANSM) DURANTE A OCLUSÃO CIRCULATÓRIA MUSCULAR PÓS-EXERCÍCIO, NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC

Indivíduos	Delta %da ANSM pré-TRC		Delta %da ANSM pós-TRC	
	(%)		(%)	
	1º min. oclusão	2º min. Oclusão	1º min. oclusão	2º min. oclusão
1	10	24,5	12,7	10,4
2	-4,9	-1,6	13,7	12,9
3	-0,8	8,2	59,3	79,8
4	10,3	5,7	13,9	3,7
5	37,7	28,9	38,7	-0,1
6	0,6	-0,2	15,3	6,5
7	-23,9	-21,9	2,6	-22,9
8	43,5	32,2	25,8	25,8
9	-8,6	2,9	193,4	157,9
10	17,3	18,5	2,1	-0,7
11	42,3	6,14	12,7	7,7
Média	11,2	9,4	35,5	25,5
EP	6,7	4,7	16,6	15,3

**ANEXO XV – PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) DURANTE OCLUSÃO
CIRCULATORIA MUSCULAR PÓS-EXERCÍCIO NAS
CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC**

Indivíduos	PAM pré-TRC (mmHg)		PAM pós-TRC (mmHg)	
	1º min. oclusão	2º min. oclusão	1º min. oclusão	2º min. oclusão
	1	92	91	98
2	94	87	90	91
3	100	118	158	126
4	80	86	129	139
5	77	95	112	97
6	83	88	112	100
7	165	103	120	123
8	84	78	81	78
9	80	79	114	101
10	109	111	114	110
11	110	96	110	115
Média	97,6	93,8	112,5	106,7
EP	7,6	3,8	6,1	5,3

**ANEXO XVI – FLUXO SANGÜÍNEO MUSCULAR (FSM) DURANTE
 OCLUSÃO CIRCULATORIA MUSCULAR PÓS-
 EXERCÍCIO NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC**

Indivíduos	FSM pré-TRC (ml/min/100 ml))		FSM pós-TRC (ml/min/100 ml)	
	1º min.	2º min.	1º min.	2º min.
	oclusão	oclusão	oclusão	oclusão
1	1,8	1,8	3,0	3,3
2	2,4	2,2	2,6	2,1
3	3,9	2,9	3,8	3,7
4	3,6	3,6	2,3	2,0
5	2,8	2,5	2,1	2,0
6	1,8	1,9	1,5	1,5
7	1,5	1,4	1,4	1,1
8	2,0	2,0	1,7	1,9
9	1,7	1,7	2,2	2,2
10	2,1	2,1	3,8	2,7
11	1,9	1,7	2,8	2,7
Média	2,3	2,2	2,4	2,3
EP	0,2	0,2	0,2	0,2

**ANEXO XVII – RESISTÊNCIA VASCULAR MUSCULAR (RVM) DURANTE
 OCLUSÃO CIRCULATORIA MUSCULAR PÓS-EXERCÍCIO
 NAS CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC**

Indivíduos	RVM pré-TRC (unidades)		RVM pós-TRC (unidades)	
	1º min. oclusão	2º min. oclusão	1º min. oclusão	2º min. Oclusão
	1	49,8	48,9	32,1
2	38,1	40,2	34,7	44,0
3	25,4	40,1	41,3	34,0
4	22,3	24,0	57,0	70,3
5	27,3	37,0	53,5	48,8
6	44,5	47,0	73,7	67,2
7	107,5	71,2	83,5	108,3
8	42,2	39,0	46,7	40,9
9	47,4	45,0	50,7	45,4
10	50,6	51,6	30,0	40,1
11	58,6	55,2	39,4	42,1
Média	46,7	45,4	49,3	51,7
EP	7	3,6	5,1	6,8

**ANEXO XVIII – FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) DURANTE OCLUSÃO
CIRCULATORIA MUSCULAR PÓS-EXERCÍCIO NAS
CONDIÇÕES PRÉ E PÓS-TRC**

Indivíduos	FC pré-TRC (bpm)		FC pós-TRC (bpm)	
	1º min.	2º min.	1º min.	2º min.
	oclusão	oclusão	oclusão	oclusão
1	61	65	59	61
2	74	72	65	68
3	72	73	74	77
4	84	79	83	82
5	90	83	79	73
6	69	69	67	69
7	84	87	66	59
8	63	64	60	64
9	58	59	59	61
10	79	82	71	67
11	86	81	80	76
Média	74,5	74	69,3	68,9
EP	3,3	2,7	2,7	

ANEXO XIX – PACIENTES EXCLUÍDOS DO PROTOCOLO

Paciente	Sexo	Idade	CF	FEVE	QRS	Motivo da exclusão
ACS	M	69	III	0,25	200	Recusou
ASN	F	70	III	0,35	160	Recusou
CA	M	57	III	0,35	200	Recusou
ESR	M	70	III	0,31	160	Arritmia cardíaca
GB	M	48	IV	0,35	180	Não aderência ao tratamento
HLSP	F	69	III	0,28	160	Recusou
IG	F	77	III	0,26	160	FA
JAL	M	68	III	0,20	200	Morte súbita 30 dias pós-TRC
JJC	M	53	III	0,15	200	Recusou
LAL	F	49	III	0,17	180	Recusou
MCBA	F	64	IV	0,31	200	Óbito durante estudo hemodinâmico

CF=classe funcional da NYHA

FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo

TRC= terapia de ressincronização cardíaca

FA= fibrilação atrial

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN HEART ASSOCIATION: 2001 heart and stroke statistical update. **American Heart Association**. Dallas, TX, 2000. (Série da American Heart Association)
2. KANNEL WB, BELANGER AJ. Epidemiology of heart failure. **Am Heart J.**, v.121, p.951-7, 1991.
3. LLOYD-JONES DM, LARSON MG, LEIP EP, BEISER A, D'AGOSTINO RB, KANNEL WB, MURABITO JM, VASAN RS, BENJAMIN EJ, LEVY D. Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. **Circulation.**, v.106, p.3068-72, 2002.
4. SCHRIER RW, ABRAHAM WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. **N Engl J Med.**, v.341, p.577-84, 1999.
5. MCMURRAY JJ, PFEFFER MA. Heart failure. **Lancet.**, v.365, p.1877-89, 2005.
6. GHEORGHIAD E M, DE LUCA L, BONOW RO. Neurohormonal inhibition in heart failure: insights from recent clinical trials. **Am J Cardiol.**, v.96, p.3L-9L, 2005.
7. LEVY D, KENCHIAH S, LARSON MG, BENJAMIN EJ, KUPKA MJ, HO KK, MURABITO JM, VASAN RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. **N Engl J Med.**, v. 347, p.1397-402, 2002.
8. CLELAND JG, SWEDBERG K, POOLE-WILSON PA. Successes and failures of current treatment of heart failure. **Lancet.**, v.352, p.S119-28, 1998.

9. AARONSON KD, SCHWARTZ JS, CHEN TM, WONG KL, GOIN JE, MANCINI DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. **Circulation.**, v.95, p.2660-7, 1997.
10. BLEEKER GB, BAX JJ, STEENDIJK P, SCHALIJ MJ, VAN DER WALL EE. Left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. **Nat Clin Pract Cardiovasc Med.**, v.4, p.213-9, 2006.
11. STRICKBERGER SA, CONTI J, DAOUD EG, HAVRANEK E, MEHRA MR, PINA IL, YOUNG J. Patient selection for cardiac resynchronization therapy: from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. **Circulation.**, v.111, p.2146-50, 2005.
12. YU CM, FUNG JW, ZHANG Q, CHAN CK, CHAN YS, LIN H, KUM LC, KONG SL, ZHANG Y, SANDERSON JE. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. **Circulation.**, v.110, p.66-73, 2004.
13. BLEEKER GB, SCHALIJ MJ, NIHOYANNOPOULOS P, STEENDIJK P, MOLHOEK SG, VAN ERVEN L, BOOTSMA M, HOLMAN ER, VAN DER WALL EE, BAX JJ. Left ventricular dyssynchrony predicts right ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy. **J Am Coll Cardiol.**, v.46, p.2264-9, 2005.
14. BAX JJ, BLEEKER GB, MARWICK TH, MOLHOEK SG, BOERSMA E, STEENDIJK P, VAN DER WALL EE, SCHALIJ MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. **J Am Coll Cardiol.**, v.44, p.1834-40, 2004.
15. 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.**, v.43, p.248-56, 2004.
16. BORDACHAR P, LAFITTE S, REUTER S, SANDERS P, JAIS P, HAISSAGUERRE M, ROUDAUT R, GARRIGUE S, CLEMENTY J. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. **J Am Coll Cardiol.**, v.44, p.2157-65, 2004.

17. AURICCHIO A, STELLBRINK C, SACK S, BLOCK M, VOGT J, BAKKER P, HUTH C, SCHONDUBE F, WOLFHARD U, BOCKER D, KRAHNEFELD O, KIRKELS H. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. **J Am Coll Cardiol.**, v.39, p.2026-33, 2002.
18. CAZEAU S, LECLERCQ C, LAVERGNE T, WALKER S, VARMA C, LINDE C, GARRIGUE S, KAPPENBERGER L, HAYWOOD GA, SANTINI M, BAILLEUL C, DAUBERT JC. Multisite Simulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. **N Engl J Med.**, v.344, p.873-80, 2001.
19. 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. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. **N Engl J Med.**, v.346, p.1845-53, 2002.
20. YOUNG JB, ABRAHAM WT, SMITH AL, LEON AR, LIEBERMAN R, WILKOFF B, CANBY RC, SCHROEDER JS, LIEM LB, HALL S, WHEELAN K. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. **JAMA.**, v.289, p.2685-94, 2003.
21. 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. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. **N Engl J Med.**, v.350, p.2140-50, 2004.
22. CLELAND JG, DAUBERT JC, ERDMANN E, FREEMANTLE N, GRAS D, KAPPENBERGER L, TAVAZZI L. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. **N Engl J Med.**, v.352, p.1539-49, 2005.

23. AURICCHIO A, STELLBRINK C, BUTTER C, SACK S, VOGT J, MISIER AR, BOCKER D, BLOCK M, KIRKELS JH, KRAMER A, HUVELLE E. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group, Guidant Heart Failure Research Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. **J Am Coll Cardiol.**, v.42, p.2109-16, 2003.
24. LOZANO I, BOCCHIARDO M, ACHELNIK M, GAITA F, TRAPPE HJ, DAOUD E, HUMMEL J, DUBY C, YONG P; VENTAK CHF/CONTAK CD Investigators Study Group. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. **Pacing Clin Electrophysiol.**, v.23, p.1711-2, 2000.
25. MCALISTER FA, EZEKOWITZ JA, WIEBE N, ROWE B, SPOONER C, CRUMLEY E, HARTLING L, KLASSEN T, ABRAHAM W. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. **Ann Intern Med.**, v.141, p.381-90, 2004.
26. FREEMANTLE N, THARMANATHAN P, CALVERT MJ, ABRAHAM WT, GHOSH J, CLELAND JG. Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction -- a systematic review and meta-analysis. **Eur J Heart Fail.**, v.8, p.433-40, 2006.
27. BLEEKER GB, SCHALIJ MJ, MOLHOEK SG, VERWEY HF, HOLMAN ER, BOERSMA E, STEENDIJK P, VAN DER WALL EE, BAX JJ. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. **J Cardiovasc Electrophysiol.**, v.15, p.544-9, 2004.
28. BAX JJ, ANSALONE G, BREITHARDT OA, DERUMEAUX G, LECLERCQ C, SCHALIJ MJ, SOGAARD P, ST JOHN SUTTON M, NIHOYANNOPOULOS P. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. **J Am Coll Cardiol.**, v.44, p.1-9, 2004.
29. HARRINGTON D, COATS AJ. Skeletal muscle abnormalities and evidence for their role in symptom generation in chronic heart failure. **Eur Heart J.**, v.18, p.1865-72, 1997.
30. SULLIVAN MJ, KNIGHT JD, HIGGINBOTHAM MB, COBB FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. **Circulation.**, v.80, p.769-81, 1989.

31. MAGNUSSON G, KAIJSER L, SYLVEN C, KARLBERG KE, ISBERG B, SALTIN B. Peak skeletal muscle perfusion is maintained in patients with chronic heart failure when only a small muscle mass is exercised. **Cardiovasc Res.**, v.33, p.297-306, 1997.
32. MASSIE B, CONWAY M, YONGE R, FROSTICK S, LEDINGHAM J, SLEIGHT P, RADDI G, RAJAGOPALAN B. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. **Circulation.**, v.76, p.1009-19, 1987.
33. WIENER DH, FINK LI, MARIS J, JONES RA, CHANCE B, WILSON JR. Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow. **Circulation.**, v.73, p.1127-36, 1986.
34. MANCINI DM, WILSON JR, BOLINGER L, LI H, KENDRICK K, CHANCE B, LEIGH JS. In vivo magnetic resonance spectroscopy measurement of deoxymyoglobin during exercise in patients with heart failure. Demonstration of abnormal muscle metabolism despite adequate oxygenation. **Circulation.**, v.90, p.500-8, 1994.
35. WILSON JR, MARTIN JL, FERRARO N, WEBER KT. Effect of hydralazine on perfusion and metabolism in the leg during upright bicycle exercise in patients with heart failure. **Circulation.**, v.68, p.425-32, 1983.
36. WILSON JR, MANCINI DM, DUNKMAN WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. **Circulation.**, v.87, p.470-5, 1993.
37. HARRINGTON D, ANKER SD, CHUA TP, WEBB-PEPLOE KM, PONIKOWSKI PP, POOLE-WILSON PA, COATS AJ. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol.**, v.30, p.1758-64, 1997.
38. SULLIVAN MJ, GREEN HJ, COBB FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. **Circulation.**, v.81, p.518-27, 1990.
39. MANCINI DM, COYLE E, COGGAN A, BELTZ J, FERRARO N, MONTAIN S, WILSON JR. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ³¹P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. **Circulation.**, v.80, p.1338-46, 1989.

40. DREXLER H. Skeletal muscle failure in heart failure. **Circulation.**, v.85, p.1621-3, 1992.
41. CHATI Z, ZANNAD F, JEANDEL C, LHERBIER B, ESCANYE J-M, ROBERT J, ALIOT E. Physical deconditioning may be a mechanism for the skeletal muscle energy phosphate metabolism abnormalities in chronic heart failure. **Am Heart J.**, v.131, p.560-6, 1996.
42. GOSKER HR, WOUTERS EF, VAN DER VUSSE GJ, SCHOLS AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. **Am J Clin Nutr.**, .v.71, p.1033-47, 2000.
43. SIMONINI A, LONG CS, DUDLEY GA, YUE P, MCELHINNY J, MASSIE BM. Heart failure in rats causes changes in skeletal muscle morphology and gene expression that are not explained by reduced activity. **Circ Res.** v.79, p.128-36, 1996.
44. BLEEKER GB, BAX JJ, FUNG JW, VAN DER WALL EE, ZHANG Q, SCHALIJ MJ, CHAN JY, YU CM. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. **Am J Cardiol.**, v.97, p.260-3, 2006.
- 45 - BAX JJ, ABRAHAM T, BAROLD SS, BREITHARDT OA, FUNG JW, GARRIGUE S, GORCSAN J 3RD, HAYES DL, KASS DA, KNUUTI J, LECLERCQ C, LINDE C, MARK DB, MONAGHAN MJ, NIHOYANNOPOULOS P, SCHALIJ MJ, STELLBRINK C, YU CM. Cardiac resynchronization therapy: Part 1--issues before device implantation. **J Am Coll Cardiol.**, v.46, p. 2153-67, 2005.
46. LEONARD B, MITCHELL JH, MIZUNO M, RUBE N, SALTIN B, SECHER NH. Partial neuromuscular blockade and cardiovascular responses to static exercise in man. **J Physiol.**, v.359, p.365-79, 1985.
47. MITCHELL JH, VICTOR RG. Neural control of the cardiovascular system: insights from muscle sympathetic nerve recordings in humans. **Med Sci Sports Exerc.**, v.28, p.S60-9, 1996.
48. MARTIN CE, SHAVER JA, LEON DF, THOMPSON ME, REDDY PS, LEONARD JJ. Autonomic mechanisms in hemodynamic responses to isometric exercise. **J Clin Invest.**, v.54, p.104-15, 1974.
49. MITCHELL JH. J.B. Wolffe memorial lecture. Neural control of the circulation during exercise. **Med Sci Sports Exerc.**, v.22, p.141-54, 1990.

50. MARK AL, VICTOR RG, NERHED C, WALLIN BG. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. **Circ Res.**, v.57, p.461-9, 1985.
51. HANSEN J, THOMAS GD, JACOBSEN TN, VICTOR RG. Muscle metaboreflex triggers parallel sympathetic activation in exercising and resting human skeletal muscle. **Am J Physiol.**, v.266, p.2508-14, 1994.
52. SEALS DR. Influence of active muscle size on sympathetic nerve discharge during isometric contractions in humans. **J Appl Physiol.**, v.75, p.1426-31, 1993.
53. VICTOR RG, SEALS DR, MARK AL. Differential control of heart rate and sympathetic nerve activity during dynamic exercise. Insight from intraneural recordings in humans. **J Clin Invest.**, v.79, p.508-16, 1987.
54. THOMAS GD, SEGAL SS. Neural control of muscle blood flow during exercise. **J Appl Physiol.**, v.97, p.731-8, 2004.
55. THOMAS GD, HANSEN J, VICTOR RG. Inhibition of alpha 2-adrenergic vasoconstriction during contraction of glycolytic, not oxidative, rat hindlimb muscle. **Am J Physiol.**, v.266, p.H920-9, 1994.
56. COHEN-SOLAL A, BEAUVAIS F, TABEL JY. Physiology of the abnormal response of heart failure patients to exercise. **Curr Cardiol Rep.**, v.6, p.176-81, 2004.
57. KATZ SD. The role of endothelium-derived vasoactive substances in the pathophysiology of exercise intolerance in patients with congestive heart failure. **Prog Cardiovasc Dis.**, v.38, p.23-50, 1995.
58. ZELIS R, FLAIM SF. Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. **Prog Cardiovasc Dis.** v.24, p.437-59, 1982.
59. GRASSI G, ESLER M. How to assess sympathetic activity in humans. **J Hypertension.**, v.17, p.719-34, 1999.
60. GANDEVIA SC, HALES JP. The methodology and scope of human microneurography. **J Neurosci Methods.**, v.74, p.123-36, 1997.
61. WALLIN BG. Assessment of sympathetic mechanisms from recordings of postganglionic efferent nerve traffic. In: HAIWORTH AND A.L. MARK., ed. **Cardiovascular reflex control in health and disease.**, Saunders, 1993, p.65-93.

62. GRASSI G, BOLLA G, SERAVALLE G, TURRI C, LANFRANCHI A, MANCIA G. Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. **Clin Sci (Lond)**., v.92, p.285-9, 1997.
63. SUNDLÖF G, WALLIN BG. The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man. **J Physiol (Lond)**., v.272, p.383-397, 1977.
64. FAGIUS J, WALLIN BG. Long-term variability and reproducibility of resting human muscle nerve sympathetic activity at rest, as reassessed after a decade. **Clin Auton Res.**, v.3, p.201-205, 1993.
65. ECKBERG DL, WALLIN BG, FAGIUS J, LUNDBERG L, TOREBJORK HE. Prospective study of symptoms after human microneurography. **Acta Physiol Scand.**, v.137, p.567-569, 1989.
65. LEIMBACH WN JR, WALLIN BG, VICTOR RG, AYLWARD PE, SUNDLÖF G, MARK AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. **Circulation.**, v.73, p.913-9, 1986.
67. FERGUSON DW, BERG WJ, SANDERS JS. Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. **J Am Coll Cardiol.**, v.16, p.1125-34, 1990.
68. WILKINSON IB, WEBB DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. **J Clin Pharmacol.**, v.52, p.631-46, 2001.
69. JOYNER MJ, DIETZ NM, SHEPHERD JT. From Belfast to Mayo and beyond: the use and future of plethysmography to study blood flow in human limbs. **J Appl Physiol.**, v.91, p.2431-41, 2001.
70. 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.**, v.280, p.H1286-92, 2001.

71. MIDDLEKAUFF HR, NGUYEN AH, NEGRAO CE, NITZSCHE EU, HOH CK, NATTERSON BA, HAMILTON MA, FONAROW GC, HAGE A, MORIGUCHI JD. Impact of acute mental stress on sympathetic nerve activity and regional blood flow in advanced heart failure: implications for 'triggering' adverse cardiac events. **Circulation.**, v.96, p.1835-42, 1997.
72. ZELIS R, MASON DT, BRAUNWALD E. A comparison of the effects of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in normal subjects and in patients with congestive heart failure. **J Clin Invest.**, v.47, p.960-70, 1968.
73. MIDDLEKAUFF HR, NITZSCHE EU. Exaggerated renal vasoconstriction during exercise in heart failure patients. **Circulation.**, v.101, p.784-789, 2000.
74. STERNS DA, ETTINGER SM. Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure. **Circulation.**, v.84, p.2034-2039, 1991.
75. 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. **J Am Coll Cardiol.**, v.42, p.854-60, 2003.
76. GRASSI G, CATTANEO BM, SERAVALLE G, LANFRANCHI A, POZZI M, MORGANTI A, CARUGO S, MANCIA G. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. **Circulation.**, v.96, p.1173-9, 1997.
77. LUNDE PK, SJAASTAD I, SCHIOTZ THORUD HM, SEJERSTED OM. Skeletal muscle disorders in heart failure. **Acta Physiol Scand.**, v.171, p.277-94, 2001.
78. ADAMOPOULOS S, KEMP GJ, THOMPSON CH, ARNOLDA L, BRUNOTTE F, STRATTON JR, RADDA GK, RAJAGOPALAN B, KREMASTINOS DT, COATS AJ. The time course of haemodynamic, autonomic and skeletal muscle metabolic abnormalities following first extensive myocardial infarction in man. **J Mol Cell Cardiol.** v.31, p.1913-26, 1999.
79. NOTARIUS CF, ANDO S, RONGEN GA, FLORAS JS. Resting muscle sympathetic nerve activity and peak oxygen uptake in heart failure and normal subjects. **Eur Heart J.**, v.20, p.880-7, 1999.

80. ADAMSON PB, KLECKNER KJ, VANHOUT WL, SRINIVASAN S, ABRAHAM WT. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure. **Circulation.**, v.108, p.266-9, 2003.
81. SAXON LA, DE MARCO T, SCHAFER J, CHATTERJEE K, KUMAR UN, FOSTER E. VIGOR Congestive Heart Failure Investigators. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. **Circulation.**, v.105, p.1304-10, 2002.
82. BLANC JJ, BERTAULT-VALLS V, FATEMI M, GILARD M, PENNEC PY, ETIENNE Y. Midterm benefits of left univentricular pacing in patients with congestive heart failure. **Circulation.**, v.109, p.1741-4, 2004.
83. PARATI G, POMIDOSSI G, RAMIREZ A, CESANA B, MANCIA G. Variability of the haemodynamic responses to laboratory tests employed in assessment of neural cardiovascular regulation in man. **Clin Sci (Lond).**, v.69, p.533-40, 1985.
84. ESLER M, JENNINGS G, LAMBERT G, MEREDITH I, HORNE M, EISENHOFER G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. **Physiol Rev.**, v.70, p.963-85, 1990.
85. HASKING GJ, ESLER MD, JENNINGS GL, BURTON D, JOHNS JA, KORNER PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. **Circulation.**, v.73, p.615-21, 1986.
86. DAVIS D, BAILY R, ZELIS R. Abnormalities in systemic norepinephrine kinetics in human congestive heart failure. **Am J Physiol.**, v.254, p.E760-6, 1988.
87. 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.**, v.102, p.1027-32, 2000.
88. HAMDAN MH, BARBERA S, KOWAL RC, PAGE RL, RAMASWAMY K, JOGLAR JA, KARIMKHANI V, SMITH ML. Effects of resynchronization therapy on sympathetic activity in patients with depressed ejection fraction and intraventricular conduction delay due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. **Am J Cardiol.**, v.89, p.1047-51, 2002.

89. GRASSI G, VINCENTI A, BRAMBILLA R, TREVANO FQ, DELL'ORO R, CIRO A, TROCINO G, VINCENZI A, MANCIA G. Sustained sympathoinhibitory effects of cardiac resynchronization therapy in severe heart failure. **Hypertension.**, v.44, p.727-31, 2004.
90. GREENBERG B, MEHRA MR. All patients with heart failure and intraventricular conduction defect or dyssynchrony should not receive cardiac resynchronization therapy. **Circulation.**, v.114, p.2685-90, 2006.
91. MIDDLEKAUFF HR. How does cardiac resynchronization therapy improve exercise capacity in chronic heart failure? **J Card Fail.**, v.11, p.534-41, 2005.
92. SINOWAY LI, LI J. A perspective on the muscle reflex: implications for congestive heart failure. **J Appl Physiol.**, v.99, p.5-22, 2005.