



Universidade de Lisboa
Faculdade de Motricidade Humana



**Caracterização da relação entre a massa
muscular esquelética e aptidão física funcional de
pessoas com insuficiência cardíaca crónica após
implante cardíaco de ressincronização**

Dissertação elaborada com vista à obtenção do Grau de Mestre em
Exercício e Saúde

Orientador: Professora Doutora Maria Helena Santa-Clara Pombo Rodrigues

Júri:

Presidente

Professora Doutora Maria Helena Santa-Clara Pombo Rodrigues

Vogais

Professora Doutora Maria Teresa Barreiros Caetano Tomás

Professor Doutor Nuno Manuel Queiroz Pimenta de Magalhães

Vanessa Sofia Teigão dos Santos
2015

Agradecimentos

A realização deste estudo contou com a presença e com a colaboração de um conjunto de pessoas com as quais não poderia deixar de partilhar e agradecer.

Em primeiro lugar à minha orientadora, Professora Doutora Helena Santa Clara, por toda a orientação, disponibilidade, rigor científico e críticas construtivas que contribuíram para a maior qualidade no desenvolvimento do presente trabalho.

À Dra. Ana Abreu do Hospital de Santa Marta que sempre colaborou e possibilitou a componente prática deste trabalho científico.

Às minhas colegas Rita Pinto e Inês Pinto que foram importantes na partilha de conhecimentos científicos, e que participaram comigo ao longo deste ano num conjunto de trabalhos desafiantes. E a todos os meus colegas que partilharam, mais diretamente, um percurso de 5 anos de estudo e trabalho árduo toda a amizade.

Queria agradecer também à Catarina Matias, à Diana Santos e a todos do Eight Spot por todo apoio na realização deste trabalho.

Ao Dr. Bruno Piçarra e à minha madrinha Manuela Martins por toda ajuda que me deram. Ao Tiago pelo apoio, amizade e por todas as palavras de incentivo.

A toda a minha família por todo o apoio incondicional neste percurso, em especial à minha mãe Margarida, ao meu pai Júlio e ao meu irmão Fernando que sempre acreditaram em mim e nas minhas capacidades!

"O meu muito obrigado a todos!!!!"

Lista de Abreviaturas

6MWT - Teste 6 minutos marcha

ANP - Péptido natriurético auriculares

BCRE - Bloqueio completo do ramo esquerdo

BNP - Péptido natriurético cerebral

CHLC-SM - Centro Hospitalar Lisboa Central - Santa Marta

CO₂ - Dióxido de carbono

CPET - Prova de esforço cardiopulmonar

DEXA - Densitometria radiológica de dupla energia

Dif- A-V - Diferença artério-venosa

ECG - Eletrocardiograma

FC - Frequência cardíaca

FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FMH - Faculdade de Motricidade Humana

IC - Insuficiência cardíaca

ICC - Insuficiência cardíaca crónica

IL-1 β - Interleucina - 1 beta

IL-6 - Interleucina - 6

IL-8 - Interleucina - 8

IMC - Índice de massa corporal

LANA - Limiar anaeróbio ventilatório

MG - Massa gorda

MIGO - Massa isenta de gordura e osso

MME - Massa muscular esquelética

NE - Norepinefrina pré-sináptica

NO - Óxido nítrico

NOS - Sintaxe de óxido nítrico

NYHA - New York Heart Association

PC-R - Proteína reativa-C

RC - Resposta Cronotrópica

RER - Razão das trocas respiratórias

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

TRC - Terapêutica de ressincronização cardíaca

VCO₂ - Produção de dióxido de carbono

VE/VCO₂ - Equivalente ventilatório de dióxido de carbono

VE/VO₂ - Equivalente ventilatório de oxigênio

VO₂ - Consumo de oxigênio

VO₂máx - Consumo máximo de oxigênio

Índice

Agradecimentos	3
Lista de Abreviaturas	5
Índice de Quadros	8
Índice de Figuras	8
Resumo	9
Abstract.....	11
1. Apresentação do Tema	13
1.1 Introdução	13
1.2 Objetivos	14
2. Revisão de Literatura.....	15
2.1 Insuficiência Cardíaca.....	15
2.2 Massa Muscular Esquelética.....	20
2.3 Capacidade Funcional.....	25
2.4 Terapêutica de Ressincronização Cardíaca.....	28
3. Metodologia.....	35
3.1 Introdução	35
3.2 Desenho do estudo	35
3.3 Amostra.....	35
3.4 Variáveis do Estudo	36
3.5 Equipamentos e Protocolos de Avaliação.....	36
3.5.1 Composição corporal.....	36
3.5.2 Aptidão Cardiorrespiratória.....	37
3.5.3 Teste de caminhada de 6 minutos	38
3.5.4 Força Muscular.....	39
3.6 Análise Estatística.....	40
4. Apresentação e Discussão dos Resultados	41
4.1 Análise das variáveis da composição corporal	41
4.2 Análise das variáveis da capacidade funcional.....	44
4.3 Associações entre as variáveis de composição corporal e da capacidade funcional	47
5. Conclusões.....	49
6. Limitações do Estudo	51
7. Bibliografia.....	53

Índice de Quadros

Quadro 1. Síntese de estudos anteriormente realizados com doentes com ICC e portadores do dispositivo de TRC.....	33
Quadro 2. Síntese de estudos anteriormente realizados, em doentes com ICC e populações aparentemente saudáveis.....	34
Quadro 3. Caracterização da amostra.....	42
Quadro 4. Análise e comparação de médias das variáveis de composição corporal.....	43
Quadro 5. Análise e comparação de médias das variáveis da capacidade funcional.....	45

Índice de Figuras

Figura 1. Correlação entre a força muscular dos membros superiores através do teste de prensão manual, dinamómetro, com a massa muscular esquelética.....	47
--	----

Resumo

Contexto: A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é recomendada para reduzir a mortalidade e morbidade em doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICC), cujos sintomas permanecem na classe II-IV da New York Heart Association (NYHA).

Objetivo: O objetivo do estudo foi caracterizar a composição corporal e a aptidão física funcional destes doentes com TRC e verificar associações.

Métodos: O estudo foi transversal observacional e descritivo, com uma amostra de 18 doentes. A densitometria radiológica de dupla energia (DEXA) foi utilizada para estimar a composição corporal. A prova de esforço cardiopulmonar e o teste de caminhada de seis minutos (6MWT) foram realizados para caracterizar a capacidade cardiorrespiratória. O teste de levantar e sentar na cadeira avaliou a força dos membros inferiores, e o teste do dinamómetro a força dos membros superiores.

Resultados: A amostra apresentou um índice de massa muscular esquelética (MME) com um risco moderado de incapacidade física. O teste do dinamómetro apresentou associação positiva forte com os níveis de MME. No teste dos 6MWT a amostra apresentou resultados <450 m de distância percorrida, apresentando um mau prognóstico clínico.

Conclusão: Nestes doentes a MME encontra-se diminuída, apresentando uma reduzida capacidade de produção de força e limitações na qualidade da marcha. Concluimos que apresentam limitações na sua capacidade física funcional.

Palavras-Chaves:

Insuficiência Cardíaca; Massa Muscular Esquelética; Terapia de Ressincronização Cardíaca; Capacidade Física Funcional;

Abstract

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is recommended to reduce mortality and morbidity in patients with chronic heart failure (CHF) whose symptoms remain in class II-IV New York Heart Association (NYHA).

Objective: The main goal of the current study was to characterize the body composition and functional physical fitness of patients with CRT, and verify the association.

Methods: The study was observational and descriptive dealing with 18 patients. Dual energy X-ray absorptiometry was used to estimate body composition. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) was conducted as well as the six minute walk test (6MWT) to characterize cardiorespiratory capacity, the 30 seconds chair stand test was used to assess lower limb strength while the handgrip test was conducted to estimate upper limbs strength.

Results: The sample had a skeletal muscle mass index (SMM) with a moderate risk of physical disability. The test dynamometer showed a strong correlation with the levels of SMM. In the test of the sample had 6MWT results <450m distance representing a poor clinical prognosis.

Conclusion: In these patients, the SMM is decreased. The results showed a reduced ability to produce force and limitations in walking capacity therefore we conclude that this population presents limitation in their functional fitness.

Key Words:

Heart Failure; Skeletal Muscle Mass; Cardiac Resynchronization Therapy; Functional Fitness Test;

1. Apresentação do Tema

1.1 Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é das principais patologias do foro cardiológico, com incidência em indivíduos entre os 65-80 anos (Loncar, Fülster, von Haehling, & Popovic, 2013). É definida como a incapacidade do coração assegurar, em condições normais, um débito sanguíneo necessário às necessidades metabólicas e funcionais dos diferentes órgãos. Geralmente pessoas com insuficiência cardíaca crónica (ICC) têm uma capacidade de exercício reduzida, em que os principais sintomas apresentados são a intolerância ao esforço, a fadiga precoce e dispneia (Tabet et al., 2009). Um miocárdio com disfunção ventricular esquerda crónica apresenta uma redução significativa do limiar anaeróbio ventilatório (LANA) na absorção da norepinefrina pré-sináptica (NE) e na densidade de beta-adrenoceptor pós-sináptica (Caldwell, Link & Levy, 2008). Existem aumentos generalizados na ativação simpática do coração em doentes com ICC que podem contribuir para o processo de remodelação do ventrículo esquerdo. Na ICC o sistema músculo esquelético também é afetado, sofrendo várias alterações que contribuirão para a deficiência física desses indivíduos. Estas mudanças podem levar a uma redução drástica da capacidade física funcional dos indivíduos, limitando tarefas simples da vida diária. Em resultado destas alterações no músculo esquelético, a capacidade de produção de força é reduzida. Em vários estudos anteriormente realizados, comparando pacientes com IC e indivíduos saudáveis, com semelhantes idades e IMC, observou-se uma redução significativa na força muscular destes indivíduos (Harrington et al., 1997).

A terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) tem sido utilizada como forma de tratamento para doentes com IC em fase avançada da doença. É recomendado para reduzir a mortalidade e a morbilidade dos doentes com ICC cujos sintomas permaneçam nas classe II-IV da New York Heart Association (NYHA) (Brignole et al., 2013; Yancy et al., 2013), doentes com ICC moderada a grave, que apesar do tratamento farmacológico otimizado, apresentam uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida e duração prolongada da despolarização ventricular observada no traçado QRS ou seja atraso na condução intraventricular. A TRC com estimulação biventricular e sincronização arterial geralmente melhora imediatamente o desempenho cardíaco central, aumentando o volume de ejeção e reduzindo a regurgitação mitral.

Ensaios clínicos aleatórios envolvendo doentes com IC avançada mostraram que a TRC pode conduzir a uma redução dos sintomas e no número de hospitalizações por incompetência cronotrópica, e a um conseqüente aumento da sobrevivência (Middlekauff, 2005). Um programa de exercício físico em doentes com ICC conduz a melhorias significativas no consumo máximo de oxigénio (VO_2 máx) com uma melhoria média esperada de 17% (Smart & Marwick, 2004), sendo particularmente importante, pois esta melhoria está relacionada com a melhoria no LANA, na função neuro-hormonal, em alterações periféricas e na função ventilatória. Teoricamente, melhorando a capacidade de produção de força pela massa muscular esquelética (MME), uma menor percentagem de contração máxima seria utilizada na realização de trabalho. A contração muscular relativa é inferior ao que seria esperado para a produção de menos lactato no sangue, diminuindo assim a necessidade de eliminação do dióxido de carbono (CO_2), e aumentando o LANA. Todos os estudos anteriormente realizados foram com doentes de baixo a moderado risco, no entanto, a necessidade é maior em doentes de alto risco, de modo a conseguirem levar uma vida mais normal e independente.

1.2 Objetivos

Para o nosso conhecimento nenhum estudo até à data verificou a associação da composição corporal, especificamente da MME, com testes de aptidão física funcional em doentes com TRC. Estudos anteriormente realizados verificaram que a ICC provoca alterações a nível músculo-esquelético e conseqüentemente uma possível fragilidade na capacidade física funcional dos doentes (Harrington, et al., 1997).

Os objetivos a que este estudo transversal observacional e descritivo se propõe são: caracterizar a composição corporal, particularmente a MME, e parâmetros de força muscular, em doentes com ICC na classe II-IV da NYHA sujeitos à TRC; e verificar de que forma a MME destes doentes se associa com a aptidão física funcional.

2. Revisão de Literatura

Neste capítulo vamos apresentar as evidências científicas existentes sobre a IC, caracterizando a sua fisiopatologia e as implicações da patologia ao nível da MME e das consequências na capacidade física funcional dos doentes com IC e submetidos a TRC.

2.1 Insuficiência Cardíaca

A IC é um importante problema de saúde pública que afeta milhões de pessoas por todo o mundo. Esta síndrome é a principal causa de morbilidade e mortalidade, ocorrendo em cada 6 a 10% das pessoas com idade superior aos 65 anos de idade (Lloyd-Jones et al., 2002; Loncar, et al., 2013).

A IC é atualmente definida como uma síndrome clínica complexa, caracterizada por uma redução do débito cardíaco e um aumento da pressão venosa, acompanhada por alterações moleculares que poderão conduzir a uma deterioração progressiva do coração e à morte prematura dos cardiomiócitos (Caldwell, Link, Levy, Poole, & Stratton, 2008). Como consequência observa-se uma sobrecarga do trabalho ventricular, em que a adaptação do coração a esta sobrecarga conduz a processos que acarretam a uma hipertrofia ventricular, dilatação ventricular e remodelação ventricular. O resultado deste processo de adaptação pode comprometer o funcionamento cardíaco por dois mecanismos fundamentais: um pela redução do volume sistólico ejetado para a aorta e tronco pulmonar por depressão da contractilidade miocárdica, definida por inotropismo e o outro pelo esvaziamento inadequado do reservatório venoso, definido por lusitropia (Caldwell, et al., 2008). Na IC a incapacidade de manter a oferta de oxigénio adequada às necessidades do organismo resulta em alterações do débito cardíaco, influenciando também as suas componentes, ou seja, a FC e o volume sistólico (Loncar, et al., 2013).

Segundo a literatura a IC pode ser classificada em dois tipos, sistólica ou diastólica. Podemos distinguir a IC pelas alterações ao nível da arquitetura ventricular, designadamente no tamanho, na geometria da cavidade e na espessura da parede miocárdica. A IC sistólica do ventrículo esquerdo caracteriza-se, habitualmente, por um coração mais dilatado de paredes finas, conhecida por hipertrofia excêntrica, enquanto a IC diastólica caracteriza-se por um ventrículo de paredes mais espessas, não complacentes, com dimensões reduzidas, hipertrofia concêntrica (Caldwell, et al., 2008; Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009). Doentes com IC e FEVE baixa, geralmente

<40 a 45%, são também classificados como tendo IC com disfunção sistólica (Touyz & Schiffrin, 2000). Estes dois tipos de disfunções apresentam mecanismos fisiopatológicos distintos, em que quando a lesão do ventrículo esquerdo é extensa, esta determina um compromisso significativo na capacidade contráctil do mesmo, limitando o débito cardíaco com o aumento da pressão telediastólica, potenciando a congestão pulmonar. Por esta razão, a IC sistólica caracteriza-se pelo aumento do volume telediastólico e uma diminuição da FEVE. O aumento do volume telediastólico ajuda a manter o volume sistólico através dos mecanismos de Frank-Starling, mas à custa de uma elevação da pressão de enchimento ventricular esquerda. Por outro lado, no processo de remodelagem, a dilatação do ventrículo esquerdo condiciona a alteração da geometria ventricular provocando maior disfunção contráctil e agravamento progressivo da regurgitação mitral. A congestão pulmonar pode dever-se também à elevação da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo sem dilatação do mesmo ou diminuição da fração de ejeção, designando-se por IC com função sistólica preservada, ocorrendo quando a parede do ventrículo esquerdo está adensada, com perturbação no relaxamento por hipertensão sistémica ou miocardiopatia hipertrófica, ou porque se torna fibrótica com o aumento progressivo da quantidade de colagénio. Os sintomas da IC diastólica são habitualmente desencadeados ou agravados pelo aparecimento de fibrilhação auricular, causando perda da contração auricular e redução do tempo de enchimento ventricular diastólico, agravando a sintomatologia (Fuster, WalshRichard, & Harington, 2004).

A ICC encontra-se associada a uma deterioração a longo-prazo da função cardíaca. Esta deterioração fica a dever-se a comorbilidades e, que propiciem o aparecimento da IC, como seja a hipertensão, a hipertrofia ventricular esquerda, ou cardiomiopatia hipertrófica e restritiva, doenças isquémicas do coração entre outras. Muitas pessoas apresentam outros sintomas sugestivos de IC, como seja a dispneia, edema periférico, dispneia paroxística noturna, alguns doentes preservam a função ventricular esquerda caracterizada pela IC diastólica a qual é mais prevalente no sexo feminino (Loncar, et al., 2013; G. S. Francis, 1990; G. S. Francis & Tang, 2003; Figueroa & Peters, 2006). A obesidade está relacionada com um maior risco na IC entre homens e mulheres. No entanto, no caso de doentes com ICC, os valores de índice de massa corporal (IMC) mais elevados (25 - <30 kg/m²) estão associados a um menor risco de morte em comparação com valores de IMC menores (<18.5 - 24.9 kg/m²), sendo considerado um fator protetor, denominando-se atualmente como paradoxo da

obesidade (Kenchiah et al., 2007; Curtis et al., 2005; Oreopoulos et al., 2008; Wang, 2014).

Geralmente pessoas com ICC têm uma capacidade de exercício reduzida, em que os principais sintomas são a intolerância ao esforço, a fadiga precoce e dispneia (Tabet et al., 2009). Estes doentes apresentam um aumento da quimiosensibilidade central e periférica, prejudicando o balanço simpático-vagal com predominância da ativação simpática, e deprimindo o barorreflexo. Se se comparar um miocárdio saudável e um miocárdio com disfunção ventricular esquerda crônica verifica-se que este último é caracterizado por uma redução significativa na absorção da NE e na densidade de β -adrenoceptor pós-sináptica (Caldwell, et al., 2008). Assim, parece existir uma ativação excessiva do sistema nervoso simpático, que pode contribuir para o processo de remodelação do ventrículo esquerdo. Os receptores β_2 -adrenérgicos medeiam a atividade do sistema nervoso simpático na musculatura esquelética e a hiperatividade simpática é um dos principais componentes envolvidos no desenvolvimento da miopatia esquelética observada na ICC (Brum et al., 2011). Atualmente, sabe-se que os receptores β_2 -adrenérgicos assumem papel fundamental na regulação da MME tanto em situações anabólicas como em situações catabólicas, uma vez que estes receptores estão envolvidos na ativação das vias intracelulares relacionadas com a síntese proteica, bem como na inibição das vias intracelulares relacionadas à degradação proteica (Navegantes, Migliorini, & do Carmo Kettelhut, 2002; Lynch & Ryall, 2008). A estimulação desses receptores β -adrenérgicos na musculatura esquelética ocorre por meio da ação das catecolaminas plasmáticas adrenalina e noradrenalina (Navegantes, et al., 2002).

No coração, a via β -adrenérgica exerce um papel fundamental, tendo em vista que os receptores α -adrenérgicos estão em menor quantidade no miocárdio. Em relação aos subtipos de receptores β -adrenérgicos cardíacos, os receptores β_1 -adrenérgicos estão expressos em maior quantidade quando comparados aos receptores β_2 -adrenérgicos prevalecendo, dessa forma, a ação dos receptores β_1 -adrenérgicos. Na IC a relação $\beta_1:\beta_2$ modifica-se, pois ocorre “*downregulation*” dos receptores β_1 -adrenérgicos na membrana (Navegantes, et al., 2002). O processo de “*downregulation*” consiste na integração dos receptores de membrana e posterior degradação dos mesmos. Como os receptores β_2 -adrenérgicos têm menor ação inotrópica positiva (Bristow et al., 1986), há uma diminuição da função contrátil cardíaca. A diminuição na densidade de receptores β_1 -adrenérgicos de membrana associa-se a reduções da resposta inotrópica e

cronotrópica ao exercício físico e a uma conseqüente diminuição de tolerância à realização de esforço físico. Logo, a baixa regulação da densidade β -adrenérgica no miocárdio pode dever-se ao aumento da quantidade de NE na fenda sináptica. A hiperatividade observada na ICC é conseqüência de vários mecanismos, como a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a redução da atividade do sistema nervoso parassimpático, as alterações nos mecanismos de controlo reflexos, a deficiência na função endotelial e as alterações da bioquímica do músculo esquelético em doentes com ICC.

Em doentes com ICC têm-se verificado alterações hemodinâmicas que promovem a ativação pró-inflamatória, aumentando as concentrações da proteína reactiva-C (PC-R), uma baixa resposta vasodilatadora da parede endotelial, um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6, interleucina 8 (IL-8) e aumento de linfócitos, que favorecem o processo inflamatório (Anker et al., 1999; Anker & von Haehling, 2004), que será abordado no ponto 2.2 do presente capítulo.

O organismo dispõe de mecanismos compensatórios que atenuam a falência cardíaca, entre os quais a resposta neurohumoral. Esta compreende três elementos, (1) a reação hemodinâmica de defesa, (2) a resposta inflamatória e a (3) resposta hipertrófica com remodelação ventricular.

(1) A reação hemodinâmica de defesa visa manter a pressão de perfusão dos órgãos nobre e manter o débito cardíaco. A retenção hidrossalina, a vasoconstrição arteriolar e o aumento da estimulação cardíaca são três componentes da “reação de defesa”, mediados por um conjunto de sinais, controlados por mensageiros extracelulares que atuam no coração, bem como nos rins, vasos sanguíneos e músculo esquelético. Os diferentes mediadores químicos intervenientes nestas respostas supostamente “reguladoras” visam a homeostasia a curto-prazo. Estes mesmos mediadores podem por outro lado condicionar respostas “contrarreguladoras”, acabando por promover a diurese, o relaxamento vascular, a redução da estimulação cardíaca e a inibição do crescimento celular (Leite-Moreira, Abreu-Lima, & Cerqueira-Gomes, 2004; G. S. Francis, 1990);

(2) O coração e os outros órgãos são submetidos a um processo inflamatório crónico. O sistema imunológico ativa-se com o aumento da expressão das citocinas pró-inflamatórias quer a nível sistémico, quer localmente no miocárdio.

A ativação imune na ICC inclui dois mecanismos: estimulação antigénica direta e a ativação secundária à lesão cardíaca que expõe “novos antígenos” capazes de despertar uma resposta imunológica contra o coração. As citocinas pró-inflamatórias afetam negativamente a função ventricular esquerda, exercendo um efeito inotrópico negativo, induzindo alterações no metabolismo cardíaco e promovendo a remodelação ventricular, resultando em hipertrofia dos cardiomiócitos, necrose, apoptose ou alterações na matriz extracelular do miocárdio. A elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e respetivos recetores são indicadores de um aumento na probabilidade de morte (Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009; Diwan, Tran, Misra, & Mann, 2003; Torre-Amione, 2005);

(3) O *stress* biomecânico, transmitido através da membrana citoplasmática dos cardiomiócitos e os mediadores extracelulares da resposta humoral, em conjunto com a ação de fatores de crescimento e com as moléculas de adesão celular, promovem a hipertrofia ventricular. Nos cardiomiócitos, o *stress* biomecânico da hipertensão crónica e da sobrecarga de pressão, ativa múltiplos sinais convergentes, provocando a hipertrofia e a apoptose celular. Num coração com sobrecarga de pressão, as novas unidades de proteínas-contráteis são adicionadas em paralelo, resultando num aumento relativo da largura dos cardiomiócitos e na hipertrofia concêntrica e provoca redução do volume da cavidade ventricular. A autofagia cardíaca, mecanismo celular de reciclagem de proteínas e organelos, é considerado um processo que contribui para a transição da hipertrofia cardíaca para a IC. A remodelagem ventricular diz respeito a um processo progressivo de dilatação, hipertrofia, perda de cardiomiócitos, aumento da fibrose intersticial e disfunção ventricular, presente na IC em resposta a um conjunto variado de estímulos (Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

Paralelamente a alterações a nível cardíaco, na ICC ocorrem anomalias a nível periférico (músculo esquelético e vascular), que provoca uma distribuição do fluxo sanguíneo anormal, um volume e densidade mitocondrial reduzida, capacidade vasodilatadora debilitada e resistência vascular sistémica elevada. Na ICC, a capacidade reduzida de tolerância ao exercício tem implicações ao nível das capacidades físicas para a realização das tarefas do quotidiano, na qualidade de vida e no prognóstico clínico (Myers, 2008).

2.2 Massa Muscular Esquelética

A musculatura esquelética contém a maior quantidade de proteínas do organismo. Tem um papel fundamental na locomoção, na respiração e na adaptação metabólica, sendo que a perda sustentada de MME causa um impacto negativo na taxa de sobrevivência das pessoas com ICC (Anker et al., 1997). Como descrito anteriormente, pessoas com ICC apresentam alterações hemodinâmicas centrais e alterações periféricas (Harrington, et al., 1997; Ventura-Clapier, Garnier, & Veksler, 2004; Jónsdóttir, Andersen, Sigurosson, & Sigurosson, 2006; You Fang & Marwick, 2003), nomeadamente na função muscular esquelética. As alterações periféricas consideradas por alguns investigadores são responsáveis pela fadiga e consequente limitação para o exercício (Wilson, 1995; Harrington, et al., 1997; Ventura-Clapier, et al., 2004). A MME é um importante preditor da capacidade de exercício (Lang, Chomsky, Rayos, Yeoh, & Wilson, 1997; Cicoira et al., 2001), em que a sua deterioração devido à síndrome é marcada por mudanças quantitativas e qualitativas, incluindo alterações bioquímicas, histológicas e funcionais. Segundo o estudo SICA-HF, pessoas com ICC apresentam perdas de 18,2% de massa muscular (Loncar, et al., 2013).

A ICC, tem um impacto negativo sobre o fluxo sanguíneo periférico e sobre o metabolismo oxidativo do músculo esquelético (McKelvie, 2008; Duscha, Schulze, Robbins, & Forman, 2008). Existe evidência de que pessoas com ICC exibem frequentemente respostas metabólicas anormais no músculo esquelético, em resposta ao exercício físico, incluindo o uso deficiente de oxigênio e como tal um início precoce do metabolismo anaeróbio (You Fang & Marwick, 2003). Essas alterações musculares ativam reflexamente o sistema nervoso autónomo, desempenhando um papel importante não só na origem dos sintomas limitantes do exercício, como também na progressão da patologia (Gitt et al., 2002; Ponikowski et al., 2001). Em portadores de ICC, a predominância do metabolismo anaeróbio ocorre precocemente, uma vez que estes apresentam maior acumulação de lactato para uma determinada intensidade de esforço (Vescovo, 2002), estando associado à redução da atividade de enzimas oxidativas, da densidade mitocondrial na MME, e ainda com alterações na distribuição do tipo de fibras musculares, que abordaremos mais adiante.

Sabe-se que a perfusão sanguínea da MME está diminuída na ICC, como consequência, não só de um menor débito cardíaco, mas também devido aos prejuízos

na vasodilatação periférica, causados pela hiperatividade simpática e pela possível disfunção endotelial.

A disfunção endotelial, observada na ICC, causa a contração dos vasos sanguíneos e um aumento da resistência vascular, que conduz a uma redução no fluxo de sangue para a MME, contribuindo assim para a má função muscular e seus sintomas (Jónsdóttir, et al., 2006). A disfunção hemodinâmica, conduz ao desenvolvimento de alterações musculares estruturais e funcionais que, por sua vez, estão relacionados com a diminuição da capacidade funcional, com o stress oxidativo muscular (Dobsák et al., 2006; Bacurau et al., 2009), com o aumento de citocinas inflamatórias e com a redução da atividade de citocinas anti-inflamatórias, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 (Anker, et al., 1999).

Devido à patologia da ICC, o desuso da MME provoca um aumento na degradação proteica apresentando-se como um fator de agravamento, desencadeando a atrofia do músculo esquelético e piorando o prognóstico em cerca de 68% dos doentes (Strassburg, Springer, & Anker, 2005). A atrofia muscular é caracterizada especificamente por uma diminuição no conteúdo proteico, redução no diâmetro das fibras, diminuindo assim a área da secção transversal das fibras musculares, diminuição da força e menor resistência à fadiga (Sukhanov et al., 2011).

O controlo da MME é determinado por um equilíbrio dinâmico entre processos anabólicos e catabólicos. Na perda sustentada de massa muscular, ocorre um desequilíbrio entre os processos de síntese e degradação proteicas, favorecendo o catabolismo proteico. Os diferentes tipos de condições que desencadeiam a atrofia implicam diferentes tipos e vias de sinalização molecular (Jackman & Kandarian, 2004; Tabet, et al., 2009). Outro fator de indução de atrofia muscular é a libertação de miostatina pelo miocárdio. Esta é expressa quase exclusivamente no músculo esquelético, inibindo fortemente a hipertrofia da fibra muscular (Lee, 2004). Níveis elevados de miostatina foram encontrados em pessoas com ICC (Loncar, et al., 2013; Mancini et al., 1992). Além dos comprometimentos funcionais, a atrofia muscular na ICC pode, em estadios mais graves da doença, evoluir para um quadro conhecido como caquexia cardíaca.

Os distúrbios metabólicos que influenciam negativamente o metabolismo da gordura e da MME, provocam perda de peso. A caquexia na ICC, conhecida como caquexia cardíaca, não está só associada a maus resultados, mas também a respostas desfavoráveis ao tratamento farmacológico e à degradação da qualidade de vida (Von

Haehling, Lainscak, Springer, & Anker, 2009). A caquexia pode causar perda simultânea de tecido a partir dos três compartimentos, do tecido magro, tecido adiposo e tecido ósseo (Anker, et al., 1999), estando associada a anomalias no metabolismo lipídico e glicídico. No entanto, os dois primeiros compartimentos predominam, particularmente durante as primeiras fases de perda de peso (Von Haehling, Doehner, & Anker, 2007; Strassburg, et al., 2005). A perda de massa muscular, de força e de funcionalidade está fortemente associada a uma maior probabilidade de quedas e de fraturas, bem como ao aumento da morbidade conduzindo à fragilidade, e a uma reduzida qualidade de vida (Loncar, et al., 2013).

Como referido anteriormente, nos estádios mais avançados da ICC a ativação (Brum, Rolim, Bacurau, & Medeiros, 2006) dos sistemas neuro-hormonais, tem o objetivo de manter a pressão arterial sistémica através da vasoconstrição generalizada e o aumento da volémia. Na ativação do sistema renina-angiotensina, a angiotensina II e a aldosterona vão atuar de forma a promover a remodelação cardiovascular e a redução da complacência arterial. Concentrações elevadas de NE e de angiotensina II aumentam a produção de vasopressina arginina da neuro-hipófise e conseqüentemente estimulam a produção de endotelina no endotélio vascular, conseqüência adicional da remodelação hipertrófica, apoptose e deterioração da função cardíaca. Com a ativação noradrenérgica a reserva contráctil perde a sua eficácia devido à resposta cronotrópica (RC), alteradas pela redução no número ou da sensibilidade dos β -receptores adrenérgico miocárdicos. A vasoconstrição arterial sistémica aumenta a pós-carga cardíaca e o trabalho ventricular, conduzindo à exaustão do miocárdio. A atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona é impedido por um mecanismo de retrocontrolo negativo, quando uma retenção hidrossalina diminui a secreção de renina. O aumento da renina plasmática conduz a um aumento da formação da angiotensina II a partir da angiotensina I. A angiotensina II têm múltiplas ações, como a vasoconstrição arterial e a secreção de aldosterona pela medula supra-renal, conduzindo a uma retenção hidrossalina e a uma hipocalemia. A angiotensina II atua igualmente sobre a reatividade da microcirculação coronária, facilitando a transmissão nervosa simpática, promove também a hipertrofia das células musculares lisas e dos miócitos. Um aumento da atividade da enzima de conversão da angiotensina promove a acumulação de bradicina, substância vasodilatadora e promove a produção de óxido nítrico (NO) (Abreu, Aguiar, Mendes, & Santa-Clara, 2013). Recentemente algumas citoquinas pró-inflamatórias e peptídeos natriuréticos cerebrais foram identificados como marcadores cardíacos nas

várias formas da IC. O péptido natriurético auriculares (ANP) e o péptido natriurético cerebral (BNP) encontram-se na ICC aumentados e têm uma ação vasodilatadora. O seu estímulo vai consistir no aumento da pressão de distensão das aurículas, onde atua o ANP, e dos ventrículos, onde atua o BNP. São um reflexo do grau de alongamento das fibras miocárdicas na telediástole. A estimulação dos receptores β -adrenérgicos na musculatura esquelética ocorre por meio da ação das catecolaminas plasmáticas adrenalina e noradrenalina (Navegantes, et al., 2002). As catecolaminas adrenalina e noradrenalina (neurotransmissores) são as principais moléculas químicas sinalizadoras do sistema nervoso simpático, e a resposta é desencadeada após a ligação de uma dessas moléculas a um recetor adrenérgico dependente do subtipo do recetor (Lynch & Ryall, 2008). Com o exercício físico os níveis de noradrenalina em repouso e durante a prática física encontram-se reduzidos, diminuindo assim a estimulação do sistema nervoso simpático central, melhorando o controlo vagal com a mudança da atividade simpática, melhorando a variabilidade da FC com um retorno a um tônus simpático-vagal mais equilibrado. O exercício permite ainda, uma redução significativa na expressão local da citocina, do fator de TNF-alfa, IL-1- β , da IL-6 e na sintaxe de óxido nítrico (NOS) no músculo esquelético de doentes com ICC (Anker, et al., 1999), tendo este um efeito benéfico sobre os marcadores inflamatórios periféricos refletindo-se na interação das células de monócitos/macrófagos endoteliais (Von Haehling, et al., 2007). Estes efeitos anti-inflamatórios locais do exercício podem atenuar o processo de desperdício catabólico associado à progressão da doença. As principais alterações na resposta arterial durante o exercício parecem ser uma profunda alteração no fluxo dependente da vasodilatação, principalmente ao nível das artérias restritivas.

O exercício permite um aumento na formação de NO endotelial basal e do seu agonista mediando a vasodilatação do endotélio, dependente da vascularização do músculo esquelético (Tabet, et al., 2009; Cicoira, et al., 2001; Piepoli, Scott, Capucci, & Coats, 2001). Existem evidências de que a ICC suprime o fluxo de dilatação das pequenas artérias, prejudicando a passagem do NO, aumentando o stresse oxidativo, provocando consequentemente a vasoconstrição (Piepoli, et al., 2001). Outra das funções do NO no endotélio é impedir a proliferação do músculo liso e a adesão de leucócitos, desempenhando funções protetoras como a melhoria da função vasodilatadora, antiaterogênica e tromborresistente, prevenindo a adesão e agregação plaquetária e ainda agindo como um antioxidante.

Vários estudos têm verificado uma interação entre o tecido adiposo e o músculo. Na ICC o desuso muscular que lhe está associado, leva à perda de MME, bem como uma diminuição da capacidade de oxidação da gordura, conduzindo a uma conseqüente acumulação de tecido adiposo (Loncar, et al., 2013). Em resposta ao aumento da carga mecânica, o tecido adiposo vai influenciar na capacidade do musculo hipertrofiar. Quando ocorre infiltração de gordura no músculo a massa muscular funcional torna-se reduzida. A distribuição das fibras musculares é também modificada na síndrome da ICC, as fibras tipo IIB (fibras glicolíticas) são aumentadas à custa de fibras do tipo I (fibras oxidativas), a densidade mitocondrial diminuí e, em paralelo, existe uma redução seletiva das enzimas envolvidas no ciclo de Krebs (Tabet, et al., 2009; Piepoli, et al., 2001; Kiilavuori, Näveri, Salmi, & Härkönen, 2000). Em doentes com ICC, a mudança nas características de contratilidade das fibras musculares, ocorre com a diminuição da percentagem de fibras do tipo I e um aumento da percentagem de fibras do tipo II. Observou-se também que estes doentes tinham menos capilares por fibra e menos capilares em torno de cada fibra. A redução da percentagem de fibras do tipo I, estão associadas com a componente aeróbia e com uma maior resistência à fadiga, e o aumento da percentagem de fibras do tipo II, fibras mais rápidas, mas altamente fatigáveis, conduz a um aumento da fadiga e portanto, a intolerância ao exercício (Schaufelberger, Eriksson, Grimby, Held, & Swedberg, 1997).

O exercício físico tem-se revelado uma importante terapêutica não farmacológica na reversão das alterações desencadeadas pela ICC, na musculatura esquelética destacando-se, a alteração no tipo de fibras, de glicolíticas para oxidativas, um aumento no aporte sanguíneo para as fibras devido a uma maior densidade, modificações na estrutura e funcionalidade das mitocôndrias, bem como uma diminuição da atrofia e da apoptose (Vescovo et al., 1998).

Num individuo com atrofia muscular, em que a sua MME se encontra num estado hipotrófico, o treino tem a capacidade de restaurar e/ou aumentar a massa muscular para níveis considerados eutróficos. O treino físico aeróbio de intensidade baixa a moderada é considerado seguro, minimizando os riscos cardiovasculares. O treino físico aeróbio intervalado é uma das formas de treino atualmente mais recomendadas em estudos recentes permitindo atingir mais benefícios ao doente com a patologia de ICC. Os benefícios do treino físico nestes doentes verificam-se no aumento significativo da capacidade aeróbia do músculo, um aumento da área de secção transversal do musculo e no aumento da densidade mitocondrial (Wisløff et al., 2007).

A MME destes doentes sofre uma privação do fluxo de sanguíneo, gerando uma consequente perda de MME e disfunção endotelial contribuindo para uma capacidade física funcional reduzida (Carvalho & Guimarães, 2010).

Segundo as evidências científicas existentes utilizamos como definição de aptidão músculo-esquelético as medidas de força, potência ou resistência muscular. O conhecimento indica que a aptidão músculo-esquelético está relacionada com a saúde e é um preditor de mobilidade (Mancini, et al., 1992; Strassburg, et al., 2005; Cowie et al., 2000; Anker et al., 2003). Estas medidas são frequentemente avaliadas através de testes de aptidão funcional, tais como os testes da Bateria de Fullerton. São utilizados testes como o teste de levantar e sentar da cadeira, força de preensão com o dinamómetro, utilizados como indicadores de força e resistência muscular. A força de preensão é altamente correlacionada com outras medidas de força, incluindo a flexão do cotovelo, a extensão do joelho, a flexão do tronco ou mesmo a extensão do tronco. Assim, medidas de força e resistência muscular podem ser marcadores de risco de doenças metabólicas, que em última instância se relacionam com o risco de morte prematura (Katzmarzyk & Craig, 2002). Segundo o estudo de Rantanen et al, uma população aparentemente saudável, chegou a conclusões de que na velhice, a diminuição da força muscular predispõe as pessoas a limitações funcionais e a uma incapacidade física. A força muscular é importante, encontrando-se associada a limitações físicas funcionais, tais como a velocidade de caminhada (Rantanen et al., 1999).

2.3 Capacidade Funcional

A avaliação do grau do comprometimento cardíaco é realizada através da aplicação de testes de esforço máximo, considerados reproduzíveis e com técnicas objetivas. Os testes que mais se adequam à avaliação da capacidade funcional de pessoas com ICC são a prova de esforço cardiopulmonar (CPET), avaliação em laboratório e o teste dos 6 minutos marcha (6MWT), avaliação de terreno.

A CPET, é um procedimento não invasivo, válido e reproduzível, que permite avaliar a capacidade física funcional (Arena, Myers, & Guazzi, 2008). É considerada uma avaliação do padrão da capacidade aeróbia ou desempenho cardiorrespiratório e metabólico (Mancini et al., 1991; Riley, McParland, Stanford, & Nicholls, 1992)

possibilitando uma avaliação global da resposta ao exercício disponibilizando informações relevantes para uma tomada de decisão clínica. Monitorizado por ECG e com avaliação dos gases expirados, são características básicas da CPET, que permitem analisar de forma direta os parâmetros ventilatórios, cardiovasculares e metabólicos, tais como o VO_2 , a produção de dióxido de carbono (VCO_2), a frequência respiratória, o volume corrente e a FC. A partir desses parâmetros, é também possível calcular outras variáveis referentes à capacidade aeróbia, como a ventilação pulmonar, o equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2), o equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2), a razão de troca respiratória ($\text{RER}=\text{VCO}_2/\text{VO}_2$), a fração de oxigênio expirada, a fração de dióxido de carbônico expirada e o pulso de oxigênio ($\text{PO}_2=\text{VO}_2/\text{FC}$) (Ferraz & Bocchi, 2001).

A capacidade física funcional e a função cardíaca dos doentes com ICC é caracterizada pela determinação da tolerância ao exercício. O $\text{VO}_{2\text{máx}}$ é um dos preditores independentes mais importantes de mortalidade e de internamentos para pessoas com ICC (Mancini, et al., 1991; De Marco et al., 2008), esta variável é significativamente melhorada pela TRC (De Marco, et al., 2008; Wasserman, Sun, & Hansen, 2007).

A avaliação precisa do $\text{VO}_{2\text{máx}}$ pode ser subestimada e é difícil de obter em doentes com ICC grave. É difícil atingir um verdadeiro patamar de $\text{VO}_{2\text{máx}}$ pelas próprias limitações, fadiga muscular periférica, a motivação ou mesmo devido a dificuldades processuais como a correta seleção de um protocolo de exercício adequado (Berger et al., 2011; Drexler et al., 1992; Mancini, et al., 1992; Minotti et al., 1993). No entanto evidências científicas têm demonstrado que o $\text{VO}_{2\text{máx}}$ é um marcador importante na avaliação de doentes com IC e uma forma eficaz de aferir a sua aptidão física (Bensimhon et al., 2008). Além dos fatores de risco clássicos como a FEVE, a classe IV da NYHA, e os marcadores neuro-hormonais, o $\text{VO}_{2\text{máx}}$ é segundo vários autores útil para prever a sobrevida de doentes com ICC (Gitt, et al., 2002). O $\text{VO}_{2\text{máx}}$ é definido como o valor mais elevado alcançado nos últimos 30 segundos da CPET (Berger, et al., 2011; D. P. Francis et al., 2000; Arena, Myers, Aslam, Varughese, & Peberdy, 2004; Arena, et al., 2008).

O limiar anaeróbio mede a absorção de oxigênio sustentável e é um parâmetro objetivo da capacidade submáxima cardiopulmonar. Durante o exercício progressivo em doentes com ICC ocorre um aumento na acumulação de lactato que vai causar um aumento não linear na ventilação, e conseqüentemente ocorre um aumento na produção

de dióxido de carbono, ocorrendo uma hiperventilação, o LANA (Myers et al., 2010). Este é avaliado pelo gás expirado, no entanto em 25% a 30% das pessoas com ICC, atingir o LANA torna-se mais difícil devido ao condicionamento grave, ou mesmo pelo início precoce da acidose, e pela presença de um padrão de respiração irregular (Cohen-Solal, Benessiano, Himbert, Paillole, & Gourgon, 1991).

Como a estimativa precisa do VO_2 máx é difícil de obter em doentes com ICC avançada, devido a limitações, parâmetros como a VE/VCO_2 ou o LANA obtidos no exercício submáximo, acabam por refletir a combinação de influências cardiovasculares, músculo-esqueléticas e pulmonares através de uma transformação logarítmica durante o exercício incremental, avaliando o impacto da reserva funcional cardiorrespiratória, em resposta à TRC. O LANA é avaliado através do método V-Slope (Berger, et al., 2011; D. P. Francis, et al., 2000; Arena, et al., 2004; Arena, et al., 2008).

A resposta aguda do sistema cardiovascular ao exercício físico reflete-se num aumento da FC, devido a uma diminuição da função vagal, e é seguido de um aumento no fluxo simpático ao coração e aos vasos sanguíneos sistémicos. Durante o exercício físico, a FC e o VO_2 aumentam linearmente com a carga de trabalho (Fletcher et al., 2001). Este aumento deve-se pela redução do tônus vagal. A diminuição da FC imediatamente após o exercício, referente à FC de recuperação, está associada à reativação do tônus vagal. A análise da FC de recuperação é utilizada juntamente com o VO_2 , com a idade, com a FC máxima, e com outras variáveis para prever a mortalidade (Cohen-Solal, et al., 1991; Lipinski, Vetrovec, Gorelik, & Froelicher, 2005; Cole, Blackstone, Pashkow, Snader, & Lauer, 1999).

Um programa de exercício físico em doentes com ICC conduz a melhorias significativas no VO_2 máx com uma melhoria média esperada de 17% (Smart & Marwick, 2004), relacionada com a melhoria no LANA, na função neuro-hormonal, nas alterações periféricas e na função ventilatória. De acordo com estudos anteriores doentes com ICC após um programa de exercício físico apresentaram melhorias na diferença artério-venosa (Dif. A-V) que conduz conseqüentemente a uma melhoria nos níveis do VO_2 máx. Evidências científicas sugerem assim que uma Dif. A-V reduzida desempenha um papel importante na intolerância ao esforço, devido a hipoperfusão do músculo esquelético, à atrofia muscular e a um anormal metabolismo muscular (Haykowsky et al., 2013).

O 6MWT tem sido utilizado em alternativa à CPET, por diversos motivos, nomeadamente pela sua ampla disponibilidade, segurança, facilidade de execução, custo

mínimo (Zugck et al., 2000; Opasich et al., 2001) capacidade de avaliar níveis baixos de esforço físico, tornando-se similar às atividades da vida diária e é geralmente bem tolerado pelos doentes. Diversos estudos clínicos têm explicado que o 6MWT têm sido utilizado para classificar as pessoas com ICC em diferentes categorias de severidade da doença (Bittner et al., 1993). O 6MWT avalia a distância máxima que o doente percorre em 6 minutos. Segundo o estudo SOLVD (*Studies Of Left Ventricular Dysfunction*) (Bittner, et al., 1993) a distância percorrida durante os 6 minutos foi identificada como uma variável independente indicadora de mortalidade e de morbidade em pessoas com ICC de classes funcionais II e III da NYHA. Verificou-se que distâncias percorridas superiores a 450 metros são indicadoras de bom prognóstico, e entre 150 a 450 metros são características de pior prognóstico (Rostagno et al., 2003).

Segundo alguns estudos anteriormente realizados, a capacidade na produção de força muscular nos doentes com ICC foi relatada como um bom preditor de sobrevivência a longo prazo, melhor do que o VO_2 máx, demonstrando a importância de evitar a perda de MME (Belardinelli, Georgiou, Cianci, & Purcaro, 1999; Cicoira, et al., 2001).

2.4 Terapêutica de Ressincronização Cardíaca

A TRC é mais utilizada em doentes em fase avançada da IC, recomendada para reduzir a mortalidade e a morbidade de pessoas com ICC moderada e severa cujos sintomas permaneçam nas classes II-IV da NYHA (Yancy, et al., 2013). Atualmente, os critérios de seleção para a colocação do dispositivo de TRC em doentes com ICC moderada a grave da NYHA são, apresentarem uma fração de ejeção ventricular $\leq 35\%$, uma duração prolongada da despolarização ventricular observada no eletrocardiograma (ECG) com um QRS (> 120 ms) sob terapêutica médica otimizada (Middlekauff, 2005).

Constatou-se que doentes com disfunção sistólica e dilatação do ventrículo esquerdo, com ou sem sinais/sintomas de ICC, tinham frequentemente atrasos da condução intra-ventricular, manifestando-se, como por exemplo, por bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE). Esta condição está presente em cerca de 30 a 40% das pessoas com ICC. A sequência anormal de ativação induzida pelo BCRE gera alterações no enchimento ventricular, na redistribuição do fluxo sanguíneo ao miocárdio, e cria disparidades regionais no metabolismo do miocárdio (Ukkonen et al., 2003). É possível

que estas consequências da dessincronia ventricular conduzam ao rearranjo dos elementos celulares, contrácteis e não contrácteis, e da própria matriz extracelular do coração, estimulando desse modo o processo de remodelagem cardíaca.

Em doentes com cardiomiopatias dilatadas primárias ou secundárias que apresentam atrasos de condução intraventricular, a estimulação biventricular através da TRC, sincroniza a ativação entre o septo intraventricular e a parede livre do esquerdo, melhorando assim a função sistólica do esquerdo (Bristow et al., 2004). O processo da doença em cerca de 30% dos doentes com ICC, não só deprime a contratilidade cardíaca, como também afeta as vias de condução, causando um atraso no início entre a sístole ventricular direita e a sístole ventricular esquerda. A implantação do dispositivo de ressincronização cardíaca têm habitualmente três electrodos de estimulação, um na aurícula direita, outro no ventrículo direito, outro no esquerdo através da implantação de um electrodo numa veia do seio coronário (Abraham et al., 2002).

Tem-se confirmado que cardioversores-desfibriladores implantáveis têm vindo a reduzir o risco de morte súbita das pessoas com cardiomiopatia dilatada isquémica com má função sistólica global e sem histórico de arritmias ventriculares sustentadas (Bristow, et al., 2004; Moss et al., 2002). No entanto, as diretrizes atuais não identificam adequadamente os respondedores à TRC, como abordaremos no presente ponto mais à frente.

Tem-se verificado um aumento substancial na taxa de implantação de dispositivos de TRC em toda a Europa. Existem evidências científicas resultantes de ensaios clínicos aleatorizados e multicêntricos que suportam o sucesso da TRC na melhoria imediata do desempenho cardíaco, como resultado de uma coordenação na contração do ventrículo direito e esquerdo, do volume de ejeção e reduzindo a regurgitação mitral.

A TRC ajuda na melhoria das variáveis hemodinâmicas, melhorando a FC, reduzindo o número de hospitalizações por incompetência cronotrópica (Patwala et al., 2009; Bradley et al., 2003; Díaz-Infante et al., 2005; Akar et al., 2008), que aumenta a sobrevivência (Middlekauff, 2005; Cleland et al., 2005), melhora a capacidade de exercício e a qualidade de vida (Patwala, et al., 2009; Bax et al., 2005; Shanks et al., 2011; Abraham, 2003; Auricchio, Kloss, Trautmann, Rodner, & Klein, 2002; Dickstein et al., 2010). Estes benefícios ocorrem principalmente devido a melhorias na função cardiovascular central, na remodelagem do ventrículo esquerdo e da fração de ejeção. No entanto, segundo estudos anteriormente realizados concluiu-se que cerca de 30% a

40% de doentes que colocam TRC são não respondedores, quer devido à ausência de dessincronia mecânica, quer devido à da presença de fibrose no local de implantação, a dificuldades na seleção do local ideal de posicionamento do eléctrodo, a falta de otimização dos parâmetros do dispositivo biventricular, ou mesmo devido ao estado avançado e irreversível da doença, não obtendo melhorias clínicas significativas.

O estudo CARE-HF evidenciou uma redução relativa de mortalidade total em cerca de 36%, uma redução absoluta de 10%, quando comparada à terapêutica medica otimizada, e uma redução de 52% nos reinternamentos por descompensação da ICC (Cleland, et al., 2005). A taxa de respondedores ou não pode também refletir o facto de a TRC melhorar a hemodinâmica central do estado do doente num período de tempo mais curto. Dado que uma parte significativa dos sintomas do doente são a nível periférico, as alterações na perfusão inadequada do músculo esquelético, e consequentemente, com a progressão da doença as melhorias promovidas pela TRC são aqui também verificadas segundo a resposta positiva ou não à TRC (Patwala, et al., 2009; Kuniyoshi et al., 2014).

A resposta à TRC pode ser avaliada em termos de resposta sintomática ou resultado clínico, ou ambos (Foley, Leyva, & Frenneaux, 2009). A resposta sintomática é geralmente avaliada pela quantificação da variação da FEVE (Bleeker et al., 2006; Bax et al., 2004) ou no volume sistólico final do esquerdo (Bleeker, et al., 2006; Yu et al., 2005). A resposta clínica tem sido avaliada pelo o aumento da distância percorrida no teste de terreno dos 6 minutos ou pela melhoria na classe funcional da NYHA (Bleeker, et al., 2006). Os critérios para que os doentes possam ser classificados como respondedores dependem de, não sofrerem reinternamentos por IC, transplante cardíaco ou morte no espaço de tempo de 6 meses e foram definidos como:

- 1) Respondedores clínicos – quando ocorre uma diminuição de pelo menos uma classe funcional da NYHA;
- 2) Respondedores pela remodelagem ventricular – quando se observa uma redução de pelo menos 15% no volume telesistólico do esquerdo;
- 3) Respondedores pela FEVE – se existir um aumento de pelo menos 25% na FEVE;
- 4) Respondedores pela prova de esforço cardiopulmonar (CPET) – se for observado um aumento do VO_2 máx de pelo menos 10% (António et al., 2009).

No estudo MIRACLE verificou-se um conjunto de melhorias clínicas em quase 40% dos doentes com TRC, em que se verificou redução do grau de dessincronia

ventricular, acompanhada por um aumento nos valores da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, melhoras também significativas na capacidade funcional e da qualidade de vida. Apresentaram também uma redução dos volumes sistólico/diastólico do ventrículo esquerdo que devem ser parâmetros a ter em conta para definir os não respondedores. Se a tolerância ao exercício aumentar à medida que o ventrículo fica mais pequeno, é porque ocorre uma melhoria na hemodinâmica cardíaca e sistémica à custa de um menor gasto energético do miocárdio. Contudo, não existem dados relativos às alterações mínimas necessárias das dimensões cardíacas capazes de predizerem uma alteração no prognóstico ou nos sintomas (Abraham, et al., 2002).

Dados do estudo COMPANION demonstraram que os doentes a realizar somente terapêutica médica tiveram uma redução progressiva da pressão sanguínea consistente com o agravamento da doença subjacente, o que não se verificou nos doentes submetidos a TRC (Bristow, Feldman, Adams, & Goldstein, 2003). Assim sendo, o não agravamento do estado clínico do doente, permanecendo na classe III da NYHA em vez de progredir para classe IV, pode ser considerado, um benefício e não um insucesso da TRC. Dados recentes demonstraram a existência de um efeito tempo-dependente dos benefícios da TRC com base na duração do QRS. Doentes com um traçado $QRS > 150ms$ revelavam um benefício quase imediato e mais sustentado, enquanto os pacientes com um traçado QRS entre 120-150 ms, apenas 6 meses após TRC, apresentavam melhorias na classe funcional e na capacidade de exercício (St John Sutton et al., 2003).

O estudo *PROSPECT* (Predictors Of response to Cardiac Resynchronization Therapy) permitiu chegar ainda a outras conclusões que ajudaram a caracterizar melhor um não respondedor. Ficou demonstrado que o sexo, a etiologia da IC, a duração do QRS, a gravidade da IC e uma história de taquicardia ventricular, para além da presença de disfunção mecânica, podiam influenciar o resultado final da TRC. Ao definirem não respondedores como doentes com uma redução do volumes telesistólicos do esquerdo inferior a 15%, verificaram que a ICC não-isquémica, a classe IV NYHA e a taquicardia ventricular eram mais frequentes neste grupo de doentes. No grupo de respondedores, verificou-se que uma redução dos volumes telesistólicos do esquerdo $\geq 30\%$, correspondia sobretudo a doentes do sexo feminino com ICC não-isquémica, QRS alargado e ausência de taquicardia ventricular (Van Bommel et al., 2009).

Devido às reduzidas evidências científicas, analisámos vários outros estudos individuais anteriormente realizados com as variáveis separadas. Utilizámos estudos

com amostras com doentes portadores do dispositivo de TRC, ou apenas com a presença da patologia de IC ou no caso de algumas das variáveis da composição corporal e da aptidão física funcional, comparamos com estudos apenas com populações idosas. De seguida serão apresentados nos quadros 1 e 2 os resultados de estudos anteriormente realizados.

Quadro 1. Síntese de estudos anteriormente realizados com doentes com ICC e portadores do dispositivo de TRC.

Estudo	Características	Resultados
REVERSE (Linde et al., 2008)	n= 419 327 H + 92 M Idades: 62.9 ± 10.6	↓ risco de hospitalização por IC; ↑ estrutura e função ventricular;
COMPANION (Bristow, et al., 2004)	n= 595 399 H + 196 M Idades: 66	↑ evolução clínica da IC; ↑ a tolerância ao exercício; ↑ qualidade de vida; ↓ mortalidade;
MUSTIC (Duncan, Wait, Gibson, Daubert, & Trial, 2003)	n= 34 8 H + 26 M Idades: 63 ± 10	↓ tamanho da cavidade do ventrículo esquerdo; ↑ a tolerância ao exercício;
MUSTIC (Leclercq et al., 2002)	n= 43 35 H + 8 M Idades: 65 ± 8	↑ a tolerância ao exercício;
MIRACLE (Abraham, et al., 2002)	n= 228 155 H + 73 M Idades: 63.9 ± 10.7	↓ grau de dessincronia ventricular; ↑ FEVE; ↓ magnitude da regurgitação mitral; ↑ capacidade funcional, estado clínico, qualidade de vida; ↑ da capacidade máxima e submáxima de exercício;
PATH-CHF (Auricchio et al., 2002)	n= 42 21 H + 21 M Idades: 60 ± 7	↑ parâmetros ventilatórios e metabólicos; ↑ aumento da frequência cardíaca e débito cardíaco; ↑ consumo de oxigénio;
GARRIGUE (Garrigue et al., 2002)	n= 13 13 H + 0 M Idades: 64 ± 12	↑ desempenho hemodinâmico; ↑ evolução clínica da IC;
MUSTIC (Cazeau et al., 2001)	n= 58 15 H + 43 M Idades: 64 ± 9	↑ tolerância ao exercício; ↑ qualidade de vida; ↓ número de internamentos por IC descompensada;

H: Homens; M: Mulheres; IC: Insuficiência cardíaca; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%); COMPANION: Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure; MIRACLE: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation; MUSTIC: Multisite Simulation in Cardiomyopathies; PATH-CHF: Pacing Therapies in Congestive Heart Failure trial;

Os estudos anteriormente apresentados no quadro 1 concluíram que, a colocação do dispositivo de TRC em doentes com ICC apresentaram melhorias nos valores

clínicos e funcionais, particularmente nos valores da FEVE e nas classificações da NYHA, bem como nos valores do VO₂máx e no teste dos 6MWT, reduzindo consequentemente o número de hospitalizações.

Quadro 2. Síntese de estudos anteriormente realizados, em doentes com ICC e populações aparentemente saudáveis

Autor	Características	Resultados
(Kuniyoshi, et al., 2014)	Alvo: ICC c/ CRT n= 11 6 H + 5 M Idades: 51,4 ± 11,3	↓ da atividade nervosa simpática muscular durante o exercício;
(Haykowsky, et al., 2013)	Alvo: ICC n= 60 19 H + 41 M Idades: 69,8 ± 7,3	↓ % total de massa magra; ↓ desempenho físico funcional; ↓ VO ₂ ;
(Chen et al., 2007)	Alvo: Idosos aparentemente saudáveis n= 101 0 H + 101 M Idades: 70,7 ± 6,4	Massa magra dos tecidos moles altamente correlacionada com a MME;
(Cicoira, et al., 2001)	Alvo: ICC n= 120 105 H + 15 M Idades: 62,1 ± 8,8	MME é um preditor independente do VO ₂ pico; ↑ capacidade de exercício;
(Fernandes, 2012)	Alvo: ICC n= 37 28 H + 9 M Idades: 58,5 ± 14	↓ capacidade de produção de força; ↓ capacidade física;
(Rantanen, et al., 1999)	Alvo: Idosos aparentemente saudáveis n= 6089 6,089 H + 0 M Idades: 54,0 ± 5,5	Preensão manual altamente preditivo de limitações funcionais e incapacidade;

H: Homens; M: Mulheres; VO₂ pico: Consumo máximo de oxigénio; MME: Massa muscular esquelética;

No quadro 2 os estudos apresentados com amostras de doentes com ICC, também apresentaram melhorias a nível da composição corporal e de força muscular.

3. Metodologia

3.1 Introdução

Neste capítulo serão descritos os procedimentos metodológicos do estudo. Inicialmente será realizada a descrição do desenho do estudo e a caracterização da amostra. De seguida serão apresentadas as variáveis do estudo e os protocolos de avaliação. Por último será apresentado o tratamento estatístico dos dados do estudo.

3.2 Desenho do estudo

Este é um estudo transversal observacional e descritivo. O tipo de desenho aplicado pretende analisar a existência de associações entre as variáveis de composição corporal e da capacidade física funcional em pessoas com ICC submetidos a TRC.

3.3 Amostra

Os doentes foram recrutados no Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar Lisboa Central - Santa Marta (CHLC-SM). Para este estudo foram utilizados os doentes que participaram no estudo da FCT PTDC/DES/120249/2010. De acordo com os objetivos do projeto "Aplicação de um programa de exercício físico após implante cardíaco de ressincronização em doentes com insuficiência cardíaca crónica" em que estão definidos os seguintes critérios de inclusão: doentes com ICC, classificados na classe funcional II - IV segundo a NYHA, a receber terapêutica médica otimizada para ICC (incluindo inibidores da enzima conversora da angiotensina II, beta-bloqueadores, a menos que haja uma contraindicação evidente); com uma condição estável por mais de um mês (sem hospitalização por incompetência cronotrópica; sem alterações na medicação nem na classificação da classe funcional); FEVE <35%; e duração do traçado QRS ≥ 120 ms.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: doentes menores de 18 anos ou incapazes de assinar o consentimento informado, doentes que tenham sido tratados com um agente inotrópico intravenoso nos 30 dias anteriores à implantação (uma vez que

esses medicamentos afetam a função endotelial após serem descontinuados), angina pectoris instável, e limitações ortopédicas ou neurológicas para o exercício.

A amostra do estudo incluiu 18 pacientes, dos quais 12 são do sexo masculino e 6 são do sexo feminino, com ICC e dispositivo de TRC.

3.4 Variáveis do Estudo

No estudo encontram-se em análise as seguintes variáveis:

Ao nível da composição corporal, o índice de massa corporal (IMC), o perímetro da cintura, a massa gorda (MG) em quilogramas (kg) e em percentagem (%), a massa isenta de gordura e osso (MIGO) e a massa muscular esquelética (MME). Estas variáveis são apresentadas para os valores totais, do tronco, dos membros superiores e dos membros inferiores. Relativamente à capacidade física funcional, na CPET, o consumo de oxigénio no início do esforço, o máximo e no LANA (VO_2 basal, VO_2 máx, VO_2 LANA, respectivamente), a frequência cardíaca basal, máxima, do LANA e de recuperação (FC basal, FC máx, FC LANA, FC recuperação, respectivamente), o pulso de oxigénio, a eficiência ventilatória de oxigénio e de dióxido de carbono (VE/VO_2 e VE/VCO_2 , respectivamente) dos 6MWT, avalia-se a distância total percorrida num período de 6 minutos e a força muscular dos membros superiores e dos membros inferiores.

3.5 Equipamentos e Protocolos de Avaliação

As avaliações de composição corporal foram realizadas nas instalações da Faculdade de Motricidade Humana (FMH) e as avaliações da aptidão cardiorrespiratória, do 6MWT e os testes de força muscular foram realizados nas instalações do CHLC-SM para uma maior segurança dos doentes.

3.5.1 Composição corporal

As medições foram realizadas no período da manhã. Os doentes apresentaram-se em jejum, incluindo com abstinência de cafeína e álcool durante 12h, e sem realização

de exercício moderado a vigoroso pelo menos nas 24h anteriores. A altura foi medida com precisão de 0,5 cm, com um estadiómetro (SECA, Hamburgo, Alemanha) e o peso com a precisão de 0,1kg (SECA, Hamburgo, Alemanha). O IMC calculado pelo quociente entre a altura e o peso corporal (kg/m^2). A massa corporal total e regional (conteúdo mineral ósseo, massa magra e massa gorda) foi estimada usando densitometria radiológica de dupla energia (DEXA) (Hologic Explorer-W, software QDR para Windows versão 13.3, Hologic, EUA). É uma tecnologia amplamente disponível capaz de fornecer medidas regionais de gordura e massa isenta de gordura, capaz de separar da massa corporal total a gordura e as componentes do tecido magro, permitindo uma avaliação sem confundir os vários compartimentos (Kelly, Wilson, & Heymsfield, 2009). A avaliação pela DEXA foi desenvolvida, por ser um bom método para a avaliação da MME e possibilita a definição de um índice de sarcopenia. Assim a avaliação da MME é avaliada com precisão, sendo um método não invasivo e altamente reprodutível (Cicoira, et al., 2001; Prior et al., 1997).

O exame foi executado e analisado de acordo com o protocolo de análise descrito no manual de utilização. A MME foi calculada de acordo com a equação sugerida por Kim, et al. (Kim, Wang, Heymsfield, Baumgartner, & Gallagher, 2002), $MME = (1.13 \times MMA) - (0.02 \times Idade) + (0.61 \times Sexo) + 0.97$, na qual a MMA significa massa magra apendicular. A MME (kg) foi normalizada com a altura (kg/m^2) e denominada como índice músculo esquelético (Kim, et al., 2002).

3.5.2 Aptidão Cardiorrespiratória

A avaliação da capacidade cardiorrespiratória foi realizada com os doentes com um mínimo de 1h após ingestão alimentar e sob a medicação regular. Foi aplicado o protocolo de Bruce modificado, tendo sido o teste realizado em passadeira (Mortara Instruments), utilizando a técnica de análise de gases (Connor) para o cálculo do $VO_2\text{máx}$, a produção $CO_2\text{máx}$ e a razão das trocas respiratórias. O ECG de 12 derivações (Mortara Instrument, MultiSync EA190M) foi gravado continuamente e a pressão arterial medida por auscultação usando um esfigmomanómetro de mercúrio. Os incrementos foram limitados pelos sintomas ao longo da CPET. Os participantes foram incentivados a exercitar-se até à exaustão. A intolerância ao esforço foi definida como a fadiga das pernas ou dispneia. Imediatamente após o exercício, os doentes sentaram-se enquanto as medições da recuperação foram registadas. A pressão arterial e a FC foram

gravadas no início do teste e durante, ao 2º minuto de cada patamar, no pico do exercício e durante a recuperação (ao 1º minuto da recuperação). O VO₂máx foi o valor do VO₂ mais alto atingido durante os 30 segundos finais do exercício e o LANA foi estimado com o método V-Slope. A FC de recuperação como um marcador da atividade parassimpática foi calculada como a diferença entre a FC máxima e a FC após um minuto do pico. O período de recuperação foi contínuo até 7 minutos após atingido o esforço máximo. O índice cronotrópico para o exercício foi avaliada pela percentagem da FC de reserva utilizada no pico do exercício: $RC = [FC\ máx - FC\ repouso / (220 - idade - FC\ repouso) \times 100]$. A insuficiência na utilização de 80% da FC de reserva foi definida como a incompetência cronotrópica.

Antes de cada avaliação, o analisador de gases foi calibrado com gases de concentrações conhecidas (5% de CO₂, 35% de O₂ e 60% de N) e o pneumotacógrafo foi calibrado antes com um volume conhecido (5L seringa).

3.5.3 Teste de caminhada de 6 minutos

O 6MWT é um teste de terreno de fácil aplicação, reproduzível e frequentemente utilizado para avaliar a capacidade funcional submáxima. O 6MWT foi realizado num percurso de corredor de piso plano, no qual foi delimitado um percurso de 25 metros de comprimento, assinalado de 5 em 5 metros com pinos de cor idêntica e apenas dois pinos de cor diferentes dos restantes por forma a delimitar da melhor forma o início e o final do percurso, assegurando uma melhor gestão das distâncias. Os doentes foram instruídos a caminhar ao próprio ritmo de acordo com a sua tolerância ao exercício, durante 6 minutos, podendo realizar pausas conforme necessário.

Antes da realização do teste, foram verificados alguns parâmetros da presença ou não de contra-indicações relativas (FC basal acima de 120 bpm, pressão arterial acima de 180/100 mmHg), além dos critérios de interrupção do mesmo (dor torácica, dispneia intolerável, câibras, incoordenação motora, palidez). Foram dadas as seguintes indicações antes do início do teste aos participantes: o objetivo do teste, é percorrer a andar a maior distância que conseguirem (sem correr) durante 6 minutos; caso se sinta cansado ou com falta de ar, poderá diminuir a marcha ou mesmo parar e descansar, recomeçando a marcha assim que se sentir preparado; deve dar rapidamente à volta do cone colorido situado no início e no final do trajeto; quando o teste terminar, deverá

permanecer no mesmo local. Foi fornecido no início do teste uma estimulação verbal de incentivo para o alcance dos melhores resultados. Foi-se aferindo a intensidade do esforço do participante através da nova escala subjetiva de esforço de Borg (0-10) (Borg & Noble, 1974). O resultado final foi calculado pela distância em metros percorridos durante os 6 minutos.

3.5.4 Força Muscular

Existem evidências científicas sobre a íntima relação da força com a capacidade funcional. Força muscular é caracterizada pela capacidade do músculo em produzir ou resistir a uma força, podendo ser classificada como isométrica, isocinética ou isotônica.

A avaliação da força muscular foi realizada por dois testes para se poder diferenciar a força dos membros superiores e a força dos membros inferiores. Para a avaliação da força muscular dos membros superiores utilizou-se o teste de preensão manual através da técnica da dinamometria manual, em que é avaliada a força isométrica, que envolve a aplicação de força sobre um objeto imóvel com 5 níveis de preensão diferentes ajustáveis (com sensibilidade de 0,1 lb). O músculo contrai-se, permanecendo sob tensão constante por um curto intervalo de tempo, normalmente esse tempo é em média de 10 segundos, o que foi o suficiente para poder verificar os valores.

A força de preensão manual foi avaliada por aperto de um dinamômetro portátil E-Link (Biometrics Ltd, Gwent, no Reino Unido). Todas as medidas foram registradas em posições padronizadas com ordens padronizadas recomendadas pela American Society of Hand Therapists e utilizadas noutros estudos (Jansen et al., 2008; Maria Teresa Tomás et al., 2010). O avaliado encontrava-se sentado numa cadeira, com o antebraço a realizar um ângulo de 90° com o braço sempre junto ao tronco, e o dinamômetro colocado nas falanges médias dos dedos. Todas as medições foram efetuadas pelo mesmo avaliador. O valor da força máxima foi considerado o melhor valor obtido, realizado pelo braço dominante, a partir de três medições com pausas de 1 minuto entre as medições para a recuperação. Todos os doentes foram orientados para não realizarem a manobra de Valsalva durante os testes.

A qualidade do músculo foi definida pela relação entre a força e a massa magra, para o estudo tendo sido escolhido para o membro superior para definir especificamente a força do membro superior dominante.

A força dos membros inferiores foi avaliada pelo teste funcional de levantar e sentar da cadeira da bateria de Fullerton (Rikli & Jones, 1999). Os doentes foram incentivados a realizar o maior número de repetições corretas em 30 segundos. Foram dadas as seguintes indicações antes do início do teste para a sua realização correta: os pés não podem levantar do chão; o movimento de sentar e levantar da cadeira deve ser realizado de forma completa, ou seja extensão completa dos joelhos e sem apoiar as costas na cadeira. Foi fornecido durante a execução do teste uma estimulação verbal de incentivo para o alcance dos melhores resultados.

3.6 Análise Estatística

De modo a selecionar os testes adequados foi testada a normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk e foi verificada a homogeneidade pelo teste de Levene. Como a amostra apresentou normalidade verificámos as diferenças entre géneros com um teste t de Student para comparação de médias para os valores relativos do IMC, da %MG e da MME para verificar se existiam diferenças ao nível da composição corporal da amostra.

Realizaram-se análises de regressão bivariadas para estabelecer correlações entre as variáveis de composição corporal, as variáveis da capacidade funcional cardiorrespiratórias e de força muscular. O teste de Pearson foi utilizado para as correlações de variáveis paramétricas e o teste de Spearman para as correlações de variáveis não paramétricas. A significância estatística escolhida foi de $p < 0.05$.

Para a análise estatística foi utilizado o programa Statistical Package for Social Science (SPSS 22.0 for Windows ®, SPSS Inc, Chicago, EUA).

4. Apresentação e Discussão dos Resultados

Neste capítulo descrevem-se os resultados encontrados a partir da análise descritiva de caracterização das variáveis da composição corporal e da capacidade funcional. Serão apresentadas e discutidas as associações encontradas entre as variáveis do estudo, tal como previsto nos objetivos.

4.1 Análise das variáveis da composição corporal

No quadro 3 podem ser observadas as características da amostra utilizadas no presente estudo, num total de dezoito participantes (63 ± 13 anos de idade) dos quais doze são do sexo masculino e seis são do sexo feminino. A análise das variáveis da composição corporal foi realizada por sexo por ser expectável obtenção de diferenças em alguns dos parâmetros avaliados.

Na interpretação do IMC foram utilizados valores de corte sugeridos por (Heyward, 1996) e no grupo em análise observaram-se os seguintes resultados: duas doentes do sexo feminino (33.3% da amostra) apresentam valores de peso normal (entre os 18.5-25 kg/m²); as restantes variaram entre valores de excesso de peso e obesidade grau 1 (66.6% da amostra feminina), apresentando assim um IMC médio de 26.8 ± 4.2 kg/m². Nos doentes do sexo masculino apenas um doente (8.3% da amostra) apresentou peso normal (entre os 18.5-25 kg/m²), seis doentes (50% da amostra) apresentaram excesso de peso (entre os 25-30 kg/m²), e cinco doentes (41.7% da amostra) apresentaram obesidade grau 1 (entre os 30-35 kg/m²), apresentando um IMC médio de 28.1 kg/m². Verificou-se uma correlação positiva entre o IMC com MIGO e com o perímetro da cintura.

Aferimos que, estudos anteriormente realizados em doentes com IC defendem que nesta população ter um IMC superior à zona saudável, é um fator mais protetor do que de risco (25 - <30 kg/m²). Analisando os valores de IMC obtidos no nosso estudo podemos indicar que este grupo se encontra fora da zona saudável, sendo indicado por estudos anteriores, como um fator protetor, mas e se nesses estudos anteriormente realizados os autores tivessem feito essa mesma análise através da avaliação da %MG e não pelo IMC? Esses resultados continuariam a concluir que também seriam valores protetores? No nosso ponto de vista, pela análise da %MG, valores superiores à zona

saudável poderiam apresentar-se como um índice metabólico de risco para o doente. Então este é um tópico que necessita de investigação no futuro, de modo a justificar o apelidado paradoxo da obesidade (Wang, 2014).

Quadro 3. Caracterização da amostra

	Homens (n=12) 66,70%	Mulheres (n=6) 33,30%	Total (n=18) 100%
Idade (anos)	68,3 ± 9,5 (50; 85)	52,8 ± 12,3 (34; 67)	63,1 ± 12,6 (34; 85)
Peso (kg)	80,5 ± 12,8 (63; 106)	65,7 ± 19 (48; 90)	75,6 ± 16,27 (48; 106)
Altura (cm)	168,8 ± 5,9 (159; 177)	155,3 ± 11,3 (144; 173)	164,3 ± 10,2 (144; 177)
IMC (kg/m ²)	28,1 ± 2,9	26,8 ± 4,2	27,7 ± 3,4
FEVE (%)	30,6 ± 5,9 (22; 45)	25,7 ± 5,6 (20; 35)	28,9 ± 6,1 (20; 45)
NYHA	Classe III	Classe III	Classe III

Valores expressos como média ± desvio padrão (mínimo; máximo); IMC: Índice de Massa Corporal; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA: New York Heart Association;

No quadro 4 são apresentados os resultados das variáveis da composição corporal. No que diz respeito ao perímetro da cintura, uma das variáveis analisadas, verificou-se que as mulheres apresentaram um valor médio acima do valor normal (< 88cm), o que nos leva a afirmar que pode existir necessidade de perder parte da gordura da zona abdominal (valor mínimo de 76cm e valor máximo de 110cm). No que concerne aos homens, apresentaram um valor médio dentro da zona saudável (< 102cm), representando-se como um grupo mais homogéneo (valor mínimo de 82cm e valor máximo de 105cm).

Relativamente aos valores da %MG e utilizando também as classes de referência (Heyward, 1996) no grupo do sexo feminino todas as doentes (100% da amostra) apresentam excesso de gordura, os valores de %MG situaram-se entre 24 e 31%, apresentando um valor médio 39.6 ± 4.8 %MG. No grupo dos homens dois deles apresentam excesso de gordura, correspondendo a 16.7%, (valores entre 24 e 31 %MG) e os restantes dez já são considerados obesos, representando 83.3% (acima dos 25%), apresentando um valor médio de 29.2 ± 4.5 %MG. No que diz respeito então a esta variável, a nossa amostra apresentou valores superiores aos valores da zona saudável (<15% para os homens e <23% para as mulheres). Os nossos resultados na gestão da %MG vão de acordo com os estudos de Haykowsky et al (2013) e de Cicoira et al

(2001). O aumento da gordura corporal nos doentes com a patologia de ICC, é uma característica da sintomatologia da doença, muito devido à inatividade física que lhe está associada. Podemos referir que os valores apresentados da %MG da nossa amostra se podem dever às limitações físicas. Esta acumulação de gordura devido à inatividade física, conduz à infiltração de gordura na MME levando assim ao aparecimento e desenvolvimento da caquexia cardíaca e da sarcopenia, que limita a capacidade da utilização eficaz da MME que já se encontra reduzida. Para estes doentes, do ponto de vista conceptual todos estes fatores levariam à presença de um índice metabólico de risco e não a qualquer fator protetor que o valor do IMC nos indica.

Quadro 4. Análise e comparação de médias das variáveis de composição corporal

	Homens	Mulheres	p-value*	Total	Min-Máx
Pcintura (cm)	97 ± 7,8	89 ± 12,7	0,326	94,3 ± 10,1	76-110
% MG (%)	29,2 ± 4,5	39,6 ± 4,8	0,698	32,6 ± 6,7	23-46
MIGO (kg)	53,3 ± 6,4	36,7 ± 8,8	0,145	47,7 ± 10,7	28-62
MME (kg)	25,3 ± 3,5	16,4 ± 4,5	0,353	22,3 ± 5,7	11-31

Valores apresentados em média ± desvio padrão; Pcintura: perímetro da cintura; %MG: Percentagem de massa gorda; MIGO: Massa isenta de gordura e osso; MME: Massa muscular esquelética; *p < 0.05 a variabilidade é significativamente diferente;

Relativamente à MIGO e à MME podemos verificar, que as mulheres apresentaram valores médios inferiores relativamente aos homens. Tendo assim uma proporcionalidade adequada do sexo tal como é obtido para uma população aparentemente saudável. Ao nível da MIGO, os valores normativos existentes são ajustados à altura e para pessoas norte-americanas (Kelly, et al., 2009). Ajustando os nossos resultados de MIGO também para a altura, a média da nossa amostra apresenta-se no percentil 20 (apresentando doentes no mínimo no percentil 1 e no máximo no percentil 59). Verificamos assim que a nossa amostra em comparação com o estudo de Kelly et al (2009) se encontra abaixo dos valores saudáveis (sendo que a zona saudável se situa acima do percentil 50). Este facto pode ser determinante para a limitação funcional. Analisando por sexos, as mulheres da nossa amostra apresentam-se no percentil 19 e os homens no percentil 22, indo assim de acordo ao que havíamos afirmado anteriormente, de que as mulheres apresentam menos MIGO e mais %MG. Como esperado neste tipo de doentes, os valores da MIGO encontram-se abaixo do percentil 50, devido à presença da caquexia cardíaca associada à patologia. Podemos

afirmar que estes doentes apresentam valores reduzidos da MIGO e conseqüentemente da MME, estando assim diretamente associados a uma capacidade física funcional reduzida e à limitação na capacidade de produção de força. Relativamente ainda à MIGO verificou-se uma correlação negativa forte com o perímetro da cintura.

Para a caracterização da MME neste tipo de população, não existe bibliografia suficiente para a definição de valores de corte, verificando-se assim que a amostra do estudo apresenta valores médios de 22.3 ± 5.7 kg, com um valor mínimo e máximo de 11 kg - 31 kg, respetivamente.

Analisando a MME e utilizando os valores de corte para o índice músculo-esquelético segundo Janssen et al (2004), valores inferiores a 5.75 kg/m^2 para as mulheres e a 8.50 kg/m^2 para os homens, encontram-se associados a um elevado risco de incapacidade física. Valores entre os $5.76 - 6.75 \text{ kg/m}^2$ para as mulheres e para os homens entre os $8.51 - 10.75 \text{ kg/m}^2$ são considerados valores de risco moderado. Assim na nossa amostra as mulheres apresentaram um índice músculo-esquelético de 6.8 kg/m^2 e os homens de 8.9 kg/m^2 , em que verificamos que apresentam um risco moderado de incapacidade física (Janssen, Baumgartner, Ross, Rosenberg, & Roubenoff, 2004). Apresentando assim valores similares a estudos anteriormente realizados. Sabemos que todas as alterações provocadas pela patologia e que a perda sustentada de MME influencia negativamente no metabolismo da gordura, acabando por levar a uma perda de peso.

4.2 Análise das variáveis da capacidade funcional

No quadro 5 são apresentados os resultados das variáveis da capacidade física funcional da amostra. No que concerne aos valores da força muscular, os homens apresentaram valores superiores aos obtidos pelas mulheres na força dos membros superiores no entanto, sem diferenças significativas. Os valores obtidos no presente estudo são inferiores aos encontrados na literatura para pessoas aparentemente saudáveis. A incapacidade da amostra ter atingido valores superiores poderá estar relacionado com a redução do número de fibras musculares do tipo I por alteração para fibras tipo II, como consequência da evolução da patologia, como referido por Schaufelberger et al (1997). A presença de caquexia cardíaca, a sarcopenia e a inerente

inatividade física destes doentes, acaba por dificultar a capacidade de produção de força eficazmente e da utilização da MME da forma correta.

Quadro 5. Análise e comparação de médias das variáveis da capacidade funcional

	Homens	Mulheres	p-value*	Total	Min-Máx
VO₂máx (ml/kg/min)	18,4 ± 4,5	16,5 ± 3,7	0,997	17,7 ± 4,2	10-27
VO₂LANA (ml/kg/min)	15,0 ± 4,6	12,8 ± 3,6	0,024	14,3 ± 4,3	6-27
FC máx (bpm)	122,8 ± 23,8	117,8 ± 29,4	0,311	121,2 ± 25	86-166
FC R1 (bpm)	103,4 ± 18,1	103,5 ± 25	0,543	103,4 ± 19,9	70-145
Dif FC R1 - FC máx (bpm)	19,4 ± 11,9	14,3 ± 8,5	0,013	17,7 ± 10,9	6-49
6MWT (m)	388,7 ± 102,5	403,7 ± 85,0	0,712	393,7 ± 94,8	215-575
Força pressão M.S. (kg)	37,5 ± 7,4	26,1 ± 8,1	0,810	33,7 ± 9,3	16-48
Força M.I. (nº reps)	14 ± 3,2	13 ± 4,6	0,101	13,7 ± 3,6	9-22

Valores apresentados em média ± desvio padrão; VO₂máx: Consumo máximo de oxigénio; VO₂LANA: Consumo de oxigénio no limiar anaeróbio ventilatório; FC máx: Frequência cardíaca máxima; FC R1: Frequência cardíaca de recuperação ao 1º minuto; Dif FC R1 - FC máx: Diferença entre frequência cardíaca no 1º minuto de recuperação e frequência cardíaca máxima; 6MWT: Teste 6 minutos marcha; Força pressão M.S.: Força dos membros superiores; Força M.I.:Força dos membros inferiores; *p < 0.05 a variabilidade é significativamente diferente;

A força de prensão é considerada em alguns estudos anteriormente realizados como um indicador de atividade física, que preserva a função e evita a incapacidade física. Rantanen et al. (1998) definiu no seu estudo com pessoas aparentemente saudáveis valores de corte para a força de prensão. Valores de força de prensão inferiores a 42 kg mas superior a 37 kg encontram-se associados a um risco moderado de limitações funcionais e incapacidade futura. Valores entre 37-21 kg associam-se a um risco mais elevado nas limitações funcionais e incapacidade. Valores inferiores de 21 kg (percentil 10) são considerados valores de referência para a incapacidade, valores estes que correspondiam a faixa etárias entre os 65-68 anos (Rantanen, et al., 1999). Analisando os valores atingidos pela nossa amostra verificamos que este é um grupo com uma predisposição a um risco mais elevado ao nível das limitações funcionais (valores inferiores a 37 kg). As limitações na produção de força estão diretamente relacionadas com a velocidade de caminhada, sendo consequência das limitações funcionais.

Na avaliação da força dos membros inferiores não se verificaram diferenças significativas entre os sexos. O teste de levantar e sentar da cadeira, dado ser um teste de potência muscular, não apresentou nenhuma associação com as variáveis em estudo.

Nas variáveis da capacidade cardiorrespiratória verificamos que apenas o valor do VO₂ LANA apresentou diferenças significativas ($p=0.024$), sendo superior nos homens. Não se verificaram diferenças relativamente aos valores atingidos de VO₂ no pico do esforço. O VO₂ pico e o VO₂ LANA apresentaram valores médios reduzidos em comparação com pessoas aparentemente saudáveis e com FC mais reduzidas. No presente estudo a FC de recuperação ao 1º minuto foi de 17.8 bpm, apresentando também diferenças significativas entre sexos ($p=0.013$), sendo observado uma maior redução nos batimentos cardíacos nos homens. Na recuperação, e de acordo com Cole et al (1999) o decréscimo de 12 bpm, na FC de recuperação do 1º minuto correlaciona-se com um decréscimo no risco de morte (Cole, et al., 1999), sendo também este um valor prognóstico da resposta à TRC, e um bom preditor da capacidade de realizar trabalho, nestes doentes. Analisando também os valores médios de FC máxima, comparativamente com pessoas aparentemente saudáveis, os valores do presente estudo apresentam-se mais reduzidos, no entanto deve se salvaguardar que é devido também à medicação realizada diariamente. Verificamos que os resultados obtidos neste estudo são semelhantes a todos os estudos anteriormente referidos na revisão de literatura.

É de nosso conhecimento, que segundo a investigação científica anteriormente realizada, após uma semana da colocação do dispositivo de TRC, os doentes apresentam melhorias em determinados parâmetros, uns mais rapidamente do que outros, como por exemplo os valores do VO₂máx. Tendo em conta que valores de VO₂ entre 10-18 ml/kg/min são valores preditivos de alto/médio risco, podemos caracterizar a nossa amostra com médio risco, apresentando a possibilidade de evoluir no caso dos indivíduos respondedores à TRC para baixo risco cardíaco (Fleg et al., 2000).

No teste dos 6MWT não se verificaram diferenças entre sexos. Analisando a capacidade física funcional pela variável dos 6MWT, esta não apresentou qualquer associação com as restantes variáveis. A distância percorrida no 6MWT tem sido associada com as taxas de morbilidade e mortalidade. Valores abaixo de 450 metros percorridos no teste são valores de mau prognóstico clínico, estando associado um maior número de eventos clínicos com consequente hospitalização. Valores de caminhada acima de 450 metros apresentam maior probabilidade de sobrevivência (Rostagno, et al., 2003). A nossa amostra apresentou uma média superior a 300 metros e de acordo com a literatura (Rostagno, et al., 2003) pode significar um mau prognóstico clínico.

Uma outra análise que pode ser efetuada é a capacidade da marcha. Esta análise qualitativa refere-se ao produto da distância percorrida pelo peso corporal, avaliando a tolerância ao exercício. A capacidade da marcha apresenta uma relação forte com o VO_2 , podendo ser utilizado como uma boa aproximação ao $VO_{2máx}$, mas não determinando de forma precisa. A capacidade da marcha, avalia a tolerância ao exercício e parece refletir melhor o trabalho envolvido na marcha (M. T. Tomás et al., 2013; Maria Teresa Tomás, et al., 2010). Podemos afirmar que, em comparação com estudos anteriores com indivíduos aparentemente saudáveis, a qualidade da marcha é um dos fatores que influencia os resultados obtidos, verificados pela fraca aptidão física funcional.

4.3 Associações entre as variáveis de composição corporal e da capacidade funcional

Analisando as associações existentes entre as variáveis em estudo, verificamos que, entre as variáveis de composição corporal e da capacidade funcional existem associações entre a MME e o perímetro da cintura, apresentando uma correlação de Pearson forte de 0.771, com a MIGO e com a força dos membros superiores uma correlação forte (figura 1), observando-se uma relação direta entre a MME e a força muscular dos membros superiores com $p=0.000$, com um correlação forte de Pearson de 0.863. Não foram encontradas outras associações com a MME.

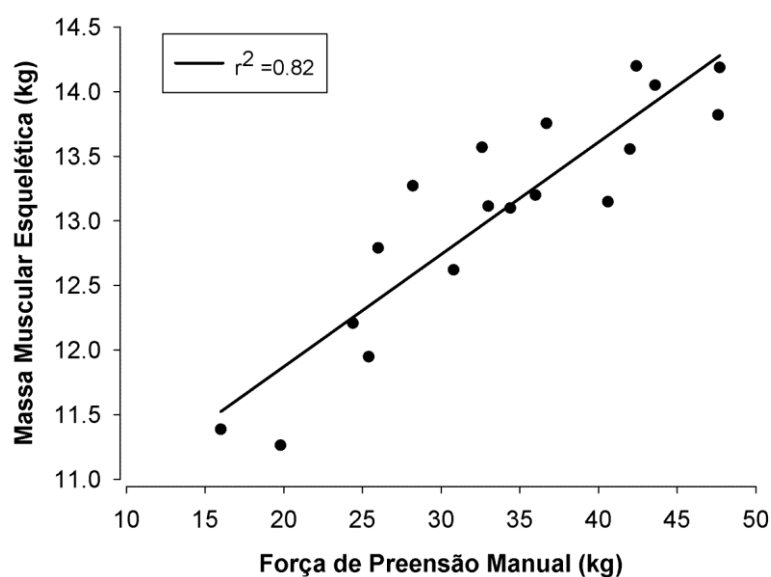


Figura 1. Correlação entre a força muscular dos membros superiores com a massa muscular esquelética

Não foram encontradas associações entre a composição corporal e a capacidade funcional, especificamente entre as variáveis para a avaliação da força muscular dos membros inferiores, com as variáveis da CPET e com o 6MWT. Bem como o teste funcional dos 6MWT com nenhuma das outras variáveis em estudo, sendo este um possível resultado devido ao número reduzido da amostra e às limitações por estes apresentadas.

Observando também as restantes variáveis do estudo verificou-se que apenas existem correlações entre o VO_2 máx e o pulso de O_2 com a força dos membros superiores, apresentando uma correlação de Pearson de 0.548 e de 0.498 respetivamente.

Doentes com IC sujeitos à TRC apresentam uma baixa capacidade física funcional devido às fragilidades a nível periférico, e à deficiente utilização da MME, não permitindo uma produção de força eficiente. As variáveis de avaliação da força dos membros superiores e o 6MWT foram as que mais justificaram a reduzida capacidade funcional, verificando-se o aumento do risco de degradação física e quedas. A manutenção da quantidade e qualidade do musculo é importante neste tipo de doentes, dado a existência de uma relação direta justificada e comprovada com a capacidade física funcional, sendo mais difícil a recuperação da massa muscular após a sua degradação, essencial na realização das atividades básicas da vida diária e da funcionalidade existente anterior à doença. Medidas de força e resistência muscular são considerados marcadores de risco e relacionáveis com a mortalidade.

5. Conclusões

Do presente estudo podemos concluir que estes doentes apresentam níveis de força muscular reduzido e limitações na qualidade e distância da marcha, comparativamente com pessoas aparentemente saudáveis. Ao nível da composição corporal verificou-se que estes doentes apresentam níveis de %MG elevados associando-se a níveis de risco cardiometabólico, e valores de MME significativamente reduzidos comparativamente novamente com pessoas aparentemente saudáveis. Todos estes fatores influenciam diretamente a capacidade física funcional. Concluímos que esta população apresenta uma reduzida capacidade física funcional, limitativa para realização das atividades da vida diária e aumentando o risco de quedas e fraturas, bem como aumentando a probabilidade de futuras hospitalizações por mau prognóstico clínico.

6. Limitações do Estudo

A principal limitação do presente estudo depende do reduzido número da amostra, podendo limitar a detecção de associações entre os parâmetros avaliados. Outra das limitações prendeu-se com a dificuldade dos doentes se deslocarem à FMH para a realização do exame da DEXA, devido à escassa existência de transportes públicos, bem como pela inexistência de meio de transporte próprio, nem disponibilidade de auxílio por parte de familiares no acompanhamento à instituição, constrangimentos devido à localização geográfica.

7. Bibliografia

- Abraham, W. T. (2003). Cardiac resynchronization therapy for the management of chronic heart failure. *Am Heart Hosp J*, 1(1), 55-61.
- Abraham, W. T., Fisher, W. G., Smith, A. L., Delurgio, D. B., Leon, A. R., Loh, E., et al. (2002). Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 346(24), 1845-1853.
- Abreu, A., Aguiar, C., Mendes, M., & Santa-Clara, H. (2013). *Manual de Reabilitação Cardíaca*.
- Akar, J. G., Al-Chekakie, M. O., Fugate, T., Moran, L., Froloshki, B., Varma, N., et al. (2008). Endothelial dysfunction in heart failure identifies responders to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 5(9), 1229-1235.
- Anker, S. D., Negassa, A., Coats, A. J., Afzal, R., Poole-Wilson, P. A., Cohn, J. N., et al. (2003). Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*, 361(9363), 1077-1083.
- Anker, S. D., Ponikowski, P. P., Clark, A. L., Leyva, F., Rauchhaus, M., Kemp, M., et al. (1999). Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J*, 20(9), 683-693.
- Anker, S. D., Swan, J. W., Volterrani, M., Chua, T. P., Clark, A. L., Poole-Wilson, P. A., et al. (1997). The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 18(2), 259-269.
- Anker, S. D., & von Haehling, S. (2004). Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*, 90(4), 464-470.
- António, N., Teixeira, R., Lourenço, C., Saraiva, F., Coelho, L., Martins, R., et al. (2009). Which echocardiographic definition should be used to define response to cardiac resynchronization therapy? *Rev Port Cardiol*, 28(9), 943-958.
- Arena, R., Myers, J., Aslam, S. S., Varughese, E. B., & Peberdy, M. A. (2004). Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*, 147(2), 354-360.

-
- Arena, R., Myers, J., & Guazzi, M. (2008). The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev*, 13(2), 245-269.
- Auricchio, A., Kloss, M., Trautmann, S. I., Rodner, S., & Klein, H. (2002). Exercise performance following cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *Am J Cardiol*, 89(2), 198-203.
- Auricchio, A., Stellbrink, C., Sack, S., Block, M., Vogt, J., Bakker, P., et al. (2002). Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*, 39(12), 2026-2033.
- Bacurau, A. V., Jardim, M. A., Ferreira, J. C., Bechara, L. R., Bueno, C. R., Albaloureiro, T. C., et al. (2009). Sympathetic hyperactivity differentially affects skeletal muscle mass in developing heart failure: role of exercise training. *J Appl Physiol (1985)*, 106(5), 1631-1640.
- Bax, J. J., Abraham, T., Barold, S. S., Breithardt, O. A., Fung, J. W., Garrigue, S., et al. (2005). Cardiac resynchronization therapy: Part 1-issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol*, 46(12), 2153-2167.
- Bax, J. J., Bleeker, G. B., Marwick, T. H., Molhoek, S. G., Boersma, E., Steendijk, P., et al. (2004). Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 44(9), 1834-1840.
- Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., & Purcaro, A. (1999). Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*, 99(9), 1173-1182.
- Bensimhon, D. R., Leifer, E. S., Ellis, S. J., Fleg, J. L., Keteyian, S. J., Piña, I. L., et al. (2008). Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise testing parameters in patients with heart failure (from the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise training). *Am J Cardiol*, 102(6), 712-717.
- Berger, T., Zwick, R. H., Stuehlinger, M., Dichtl, W., Poelzl, G., Edlinger, M., et al. (2011). Impact of oxygen uptake efficiency slope as a marker of cardiorespiratory reserve on response to cardiac resynchronization therapy. *Clin Res Cardiol*, 100(2), 159-166.

-
- Bittner, V., Weiner, D. H., Yusuf, S., Rogers, W. J., McIntyre, K. M., Bangdiwala, S. I., et al. (1993). Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA*, 270(14), 1702-1707.
- Bleeker, G. B., Bax, J. J., Fung, J. W., van der Wall, E. E., Zhang, Q., Schalij, M. J., et al. (2006). Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*, 97(2), 260-263.
- Borg, G., & Noble, B. (1974). Perceived exertion. 2, 131 - 151
- Bradley, D. J., Bradley, E. A., Baughman, K. L., Berger, R. D., Calkins, H., Goodman, S. N., et al. (2003). Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 289(6), 730-740.
- Brignole, M., Auricchio, A., Baron-Esquivias, G., Bordachar, P., Boriani, G., Breithardt, O. A., et al. (2013). 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*, 34(29), 2281-2329.
- Bristow, M. R., Feldman, A. M., Adams, K. F., & Goldstein, S. (2003). Selective versus nonselective beta-blockade for heart failure therapy: are there lessons to be learned from the COMET trial? *J Card Fail*, 9(6), 444-453.
- Bristow, M. R., Ginsburg, R., Umans, V., Fowler, M., Minobe, W., Rasmussen, R., et al. (1986). Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res*, 59(3), 297-309.
- Bristow, M. R., Saxon, L. A., Boehmer, J., Krueger, S., Kass, D. A., De Marco, T., et al. (2004). Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 350(21), 2140-2150.
- Brum, P. C., Bacurau, A. V., Medeiros, A., Ferreira, J. C., Vanzelli, A. S., & Negrão, C. E. (2011). Aerobic exercise training in heart failure: impact on sympathetic hyperactivity and cardiac and skeletal muscle function. *Braz J Med Biol Res*, 44(9), 827-835.

-
- Brum, P. C., Rolim, N. P., Bacurau, A. V., & Medeiros, A. (2006). Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors. *An Acad Bras Cienc*, 78(3), 485-503.
- Caldwell, J. H., Link, J. M., Levy, W. C., Poole, J. E., & Stratton, J. R. (2008). Evidence for pre- to postsynaptic mismatch of the cardiac sympathetic nervous system in ischemic congestive heart failure. *J Nucl Med*, 49(2), 234-241.
- Carvalho, V. O., & Guimarães, G. V. (2010). An overall view of physical exercise prescription and training monitoring for heart failure patients. *Cardiol J*, 17(6), 644-649.
- Cazeau, S., Leclercq, C., Lavergne, T., Walker, S., Varma, C., Linde, C., et al. (2001). Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*, 344(12), 873-880.
- Chen, Z., Wang, Z., Lohman, T., Heymsfield, S. B., Outwater, E., Nicholas, J. S., et al. (2007). Dual-energy X-ray absorptiometry is a valid tool for assessing skeletal muscle mass in older women. *J Nutr*, 137(12), 2775-2780.
- Cicoira, M., Zanolla, L., Franceschini, L., Rossi, A., Golia, G., Zamboni, M., et al. (2001). Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in noncachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 37(8), 2080-2085.
- Cleland, J. G., Daubert, J. C., Erdmann, E., Freemantle, N., Gras, D., Kappenberger, L., et al. (2005). The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 352(15), 1539-1549.
- Cohen-Solal, A., Benessiano, J., Himbert, D., Paillole, C., & Gourgon, R. (1991). Ventilatory threshold during exercise in patients with mild to moderate chronic heart failure: determination, relation with lactate threshold and reproducibility. *Int J Cardiol*, 30(3), 321-327.
- Cole, C. R., Blackstone, E. H., Pashkow, F. J., Snader, C. E., & Lauer, M. S. (1999). Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*, 341(18), 1351-1357.
- Cowie, M. R., Wood, D. A., Coats, A. J., Thompson, S. G., Suresh, V., Poole-Wilson, P. A., et al. (2000). Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart*, 83(5), 505-510.

-
- Curtis, J. P., Selter, J. G., Wang, Y., Rathore, S. S., Jovin, I. S., Jadbabaie, F., et al. (2005). The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*, *165*(1), 55-61.
- De Marco, T., Wolfel, E., Feldman, A. M., Lowes, B., Higginbotham, M. B., Ghali, J. K., et al. (2008). Impact of cardiac resynchronization therapy on exercise performance, functional capacity, and quality of life in systolic heart failure with QRS prolongation: COMPANION trial sub-study. *J Card Fail*, *14*(1), 9-18.
- Dickstein, K., Vardas, P. E., Auricchio, A., Daubert, J. C., Linde, C., McMurray, J., et al. (2010). 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, *31*(21), 2677-2687.
- Diwan, A., Tran, T., Misra, A., & Mann, D. L. (2003). Inflammatory mediators and the failing heart: a translational approach. *Curr Mol Med*, *3*(2), 161-182.
- Dobsák, P., Nováková, M., Siegelová, J., Fiser, B., Vítovec, J., Nagasaka, M., et al. (2006). Low-frequency electrical stimulation increases muscle strength and improves blood supply in patients with chronic heart failure. *Circ J*, *70*(1), 75-82.
- Drexler, H., Riede, U., Münzel, T., König, H., Funke, E., & Just, H. (1992). Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*, *85*(5), 1751-1759.
- Duncan, A., Wait, D., Gibson, D., Daubert, J. C., & Trial, M. M. S. C. (2003). Left ventricular remodelling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial. *Eur Heart J*, *24*(5), 430-441.
- Duscha, B. D., Schulze, P. C., Robbins, J. L., & Forman, D. E. (2008). Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. *Heart Fail Rev*, *13*(1), 21-37.
- Díaz-Infante, E., Mont, L., Leal, J., García-Bolao, I., Fernández-Lozano, I., Hernández-Madrid, A., et al. (2005). Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol*, *95*(12), 1436-1440.

-
- Fernandes, B. (2012). Comparison of muscle strength between different clinical pathologies: heart failure, familial amyloidotic polyneuropathy and fibromyalgia.
- Ferraz, A., & Bocchi, E. (2001). Aplicações práticas da ergoespirometria na insuficiência cardíaca. *11*, 706-714
- Figuroa, M. S., & Peters, J. I. (2006). Congestive heart failure: Diagnosis, pathophysiology, therapy, and implications for respiratory care. *Respir Care*, *51*(4), 403-412.
- Fleg, J. L., Piña, I. L., Balady, G. J., Chaitman, B. R., Fletcher, B., Lavie, C., et al. (2000). Assessment of functional capacity in clinical and research applications: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*, *102*(13), 1591-1597.
- Fletcher, G. F., Balady, G. J., Amsterdam, E. A., Chaitman, B., Eckel, R., Fleg, J., et al. (2001). Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, *104*(14), 1694-1740.
- Foley, P. W., Leyva, F., & Frenneaux, M. P. (2009). What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? *Europace*, *11 Suppl 5*, v58-65.
- Francis, D. P., Shamim, W., Davies, L. C., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Anker, S. D., et al. (2000). Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J*, *21*(2), 154-161.
- Francis, G. S. (1990). Neuroendocrine activity in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, *66*(11), 33D-38D; discussion 38D-39D.
- Francis, G. S., & Tang, W. H. (2003). Pathophysiology of congestive heart failure. *Rev Cardiovasc Med*, *4 Suppl 2*, S14-20.
- Fuster, V., WalshRichard, & Harington, R. (2004). Hurst's: The Heart. In N. Y. M.-H. Professional (Ed.), (pp. 2400).
- Garrigue, S., Bordachar, P., Reuter, S., Jaïs, P., Kobeissi, A., Gaggini, G., et al. (2002). Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: prospective haemodynamic study. *Heart*, *87*(6), 529-534.

-
- Gitt, A. K., Wasserman, K., Kilkowski, C., Kleemann, T., Kilkowski, A., Bangert, M., et al. (2002). Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*, *106*(24), 3079-3084.
- Harrington, D., Anker, S. D., Chua, T. P., Webb-Peploe, K. M., Ponikowski, P. P., Poole-Wilson, P. A., et al. (1997). Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, *30*(7), 1758-1764.
- Haykowsky, M. J., Brubaker, P. H., Morgan, T. M., Kritchevsky, S., Eggebeen, J., & Kitzman, D. W. (2013). Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *68*(8), 968-975.
- Heyward, V. H. (1996). Evaluation of body composition. Current issues. *Sports Med*, *22*(3), 146-156.
- Jackman, R. W., & Kandarian, S. C. (2004). The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*, *287*(4), C834-843.
- Jansen, C. W., Niebuhr, B. R., Coussirat, D. J., Hawthorne, D., Moreno, L., & Phillip, M. (2008). Hand force of men and women over 65 years of age as measured by maximum pinch and grip force. *J Aging Phys Act*, *16*(1), 24-41.
- Janssen, I., Baumgartner, R. N., Ross, R., Rosenberg, I. H., & Roubenoff, R. (2004). Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*, *159*(4), 413-421.
- Jónsdóttir, S., Andersen, K. K., Sigurosson, A. F., & Sigurosson, S. B. (2006). The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, *8*(1), 97-101.
- Katzmarzyk, P. T., & Craig, C. L. (2002). Musculoskeletal fitness and risk of mortality. *Med Sci Sports Exerc*, *34*(5), 740-744.
- Kelly, T. L., Wilson, K. E., & Heymsfield, S. B. (2009). Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*, *4*(9), e7038.
- Kenchaiah, S., Pocock, S. J., Wang, D., Finn, P. V., Zornoff, L. A., Skali, H., et al. (2007). Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*, *116*(6), 627-636.

-
- Kiilavuori, K., Näveri, H., Salmi, T., & Härkönen, M. (2000). The effect of physical training on skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2(1), 53-63.
- Kim, J., Wang, Z., Heymsfield, S. B., Baumgartner, R. N., & Gallagher, D. (2002). Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr*, 76(2), 378-383.
- Kuniyoshi, R. R., Martinelli, M., Negrão, C. E., Siqueira, S. F., Rondon, M. U., Trombetta, I. C., et al. (2014). Effects of cardiac resynchronization therapy on muscle sympathetic nerve activity. *Pacing Clin Electrophysiol*, 37(1), 11-18.
- Lang, C. C., Chomsky, D. B., Rayos, G., Yeoh, T. K., & Wilson, J. R. (1997). Skeletal muscle mass and exercise performance in stable ambulatory patients with heart failure. *J Appl Physiol* (1985), 82(1), 257-261.
- Leclercq, C., Walker, S., Linde, C., Clementy, J., Marshall, A. J., Ritter, P., et al. (2002). Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 23(22), 1780-1787.
- Lee, S. J. (2004). Regulation of muscle mass by myostatin. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 20, 61-86.
- Leite-Moreira, A. F., Abreu-Lima, C., & Cerqueira-Gomes, M. (2004). [Heart failure]. *Rev Port Cardiol*, 23 Suppl 2, II5.
- Linde, C., Abraham, W. T., Gold, M. R., St John Sutton, M., Ghio, S., Daubert, C., et al. (2008). Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*, 52(23), 1834-1843.
- Lipinski, M. J., Vetrovec, G. W., Gorelik, D., & Froelicher, V. F. (2005). The importance of heart rate recovery in patients with heart failure or left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail*, 11(8), 624-630.
- Lloyd-Jones, D. M., Larson, M. G., Leip, E. P., Beiser, A., D'Agostino, R. B., Kannel, W. B., et al. (2002). Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 106(24), 3068-3072.
- Loncar, G., Fülster, S., von Haehling, S., & Popovic, V. (2013). Metabolism and the heart: an overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol*, 162(2), 77-85.

-
- Lynch, G. S., & Ryall, J. G. (2008). Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev*, 88(2), 729-767.
- Mancini, D. M., Eisen, H., Kussmaul, W., Mull, R., Edmunds, L. H., & Wilson, J. R. (1991). Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*, 83(3), 778-786.
- Mancini, D. M., Walter, G., Reichek, N., Lenkinski, R., McCully, K. K., Mullen, J. L., et al. (1992). Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*, 85(4), 1364-1373.
- McKelvie, R. S. (2008). Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications. *Heart Fail Rev*, 13(1), 3-11.
- Middlekauff, H. R. (2005). How does cardiac resynchronization therapy improve exercise capacity in chronic heart failure? *J Card Fail*, 11(7), 534-541.
- Minotti, J. R., Pillay, P., Oka, R., Wells, L., Christoph, I., & Massie, B. M. (1993). Skeletal muscle size: relationship to muscle function in heart failure. *J Appl Physiol* (1985), 75(1), 373-381.
- Moss, A. J., Zareba, W., Hall, W. J., Klein, H., Wilber, D. J., Cannom, D. S., et al. (2002). Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 346(12), 877-883.
- Myers, J. (2008). Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*, 13(1), 61-68.
- Myers, J., Goldsmith, R. L., Keteyian, S. J., Brawner, C. A., Brazil, D. A., Aldred, H., et al. (2010). The ventilatory anaerobic threshold in heart failure: a multicenter evaluation of reliability. *J Card Fail*, 16(1), 76-83.
- Navegantes, L. C., Migliorini, R. H., & do Carmo Kettelhut, I. (2002). Adrenergic control of protein metabolism in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 5(3), 281-286.
- Opasich, C., Pinna, G. D., Mazza, A., Febo, O., Riccardi, R., Riccardi, P. G., et al. (2001). Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure; is it a useful indicator in clinical practice? *Eur Heart J*, 22(6), 488-496.

-
- Oreopoulos, A., Padwal, R., Kalantar-Zadeh, K., Fonarow, G. C., Norris, C. M., & McAlister, F. A. (2008). Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*, *156*(1), 13-22.
- Patwala, A. Y., Woods, P. R., Sharp, L., Goldspink, D. F., Tan, L. B., & Wright, D. J. (2009). Maximizing patient benefit from cardiac resynchronization therapy with the addition of structured exercise training: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*, *53*(25), 2332-2339.
- Piepoli, M. F., Scott, A. C., Capucci, A., & Coats, A. J. (2001). Skeletal muscle training in chronic heart failure. *Acta Physiol Scand*, *171*(3), 295-303.
- Ponikowski, P., Francis, D. P., Piepoli, M. F., Davies, L. C., Chua, T. P., Davos, C. H., et al. (2001). Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation*, *103*(7), 967-972.
- Prior, B. M., Cureton, K. J., Modlesky, C. M., Evans, E. M., Sloniger, M. A., Saunders, M., et al. (1997). In vivo validation of whole body composition estimates from dual-energy X-ray absorptiometry. *J Appl Physiol* (1985), *83*(2), 623-630.
- Rantanen, T., Guralnik, J. M., Foley, D., Masaki, K., Leveille, S., Curb, J. D., et al. (1999). Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA*, *281*(6), 558-560.
- Rikli, R. E., & Jones, C. J. (1999). Development and Validation of a Functional Fitness Test for Community-Residing Older Adults. *Journal of Aging and Physical Activity*, *7*, 129 - 161
- Riley, M., McParland, J., Stanford, C. F., & Nicholls, D. P. (1992). Oxygen consumption during corridor walk testing in chronic cardiac failure. *Eur Heart J*, *13*(6), 789-793.
- Rostagno, C., Olivo, G., Comeglio, M., Boddi, V., Banchelli, M., Galanti, G., et al. (2003). Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail*, *5*(3), 247-252.
- Schaufelberger, M., Eriksson, B. O., Grimby, G., Held, P., & Swedberg, K. (1997). Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, *18*(6), 971-980.

-
- Seixas-Cambão, M., & Leite-Moreira, A. F. (2009). Pathophysiology of chronic heart failure. *Rev Port Cardiol*, 28(4), 439-471.
- Shanks, M., Delgado, V., Ng, A. C., Auger, D., Mooyaart, E. A., Bertini, M., et al. (2011). Clinical and echocardiographic predictors of nonresponse to cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J*, 161(3), 552-557.
- Smart, N., & Marwick, T. H. (2004). Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med*, 116(10), 693-706.
- St John Sutton, M. G., Plappert, T., Abraham, W. T., Smith, A. L., DeLurgio, D. B., Leon, A. R., et al. (2003). Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*, 107(15), 1985-1990.
- Strassburg, S., Springer, J., & Anker, S. D. (2005). Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol*, 37(10), 1938-1947.
- Sukhanov, S., Semprun-Prieto, L., Yoshida, T., Michael Tabony, A., Higashi, Y., Galvez, S., et al. (2011). Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting. *Am J Med Sci*, 342(2), 143-147.
- Tabet, J. Y., Meurin, P., Driss, A. B., Weber, H., Renaud, N., Grosdemouge, A., et al. (2009). Benefits of exercise training in chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*, 102(10), 721-730.
- Tomás, M. T., Santa-Clara, H., Bruno, P. M., Monteiro, E., Carolo, M., Barroso, E., et al. (2013). The impact of exercise training on liver transplanted familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients. *Transplantation*, 95(2), 372-377.
- Tomás, M. T., Santa-Clara, H., Monteiro, E., Carolino, E., Freire, A., & Barroso, E. (2010). Alterações da força de prensão - Em Portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Acta Med Port*, 23, 803 - 810
- Torre-Amione, G. (2005). Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 95(11A), 3C-8C; discussion 38C-40C.
- Touyz, R. M., & Schiffrin, E. L. (2000). Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev*, 52(4), 639-672.
- Ukkonen, H., Beanlands, R. S., Burwash, I. G., de Kemp, R. A., Nahmias, C., Fallen, E., et al. (2003). Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation*, 107(1), 28-31.

-
- Van Bommel, R. J., Bax, J. J., Abraham, W. T., Chung, E. S., Pires, L. A., Tavazzi, L., et al. (2009). Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J*, 30(20), 2470-2477.
- Ventura-Clapier, R., Garnier, A., & Veksler, V. (2004). Energy metabolism in heart failure. *J Physiol*, 555(Pt 1), 1-13.
- Vescovo, G. (2002). Skeletal muscle response to exercise and treatment: another sibyl in the heart failure syndrome? *Int J Cardiol*, 83(1), 33-34.
- Vescovo, G., Serafini, F., Dalla Libera, L., Leprotti, C., Facchin, L., Tenderini, P., et al. (1998). Skeletal muscle myosin heavy chains in heart failure: correlation between magnitude of the isozyme shift, exercise capacity, and gas exchange measurements. *Am Heart J*, 135(1), 130-137.
- Von Haehling, S., Doehner, W., & Anker, S. D. (2007). Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res*, 73(2), 298-309.
- Von Haehling, S., Lainscak, M., Springer, J., & Anker, S. D. (2009). Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther*, 121(3), 227-252.
- Wang, T. J. (2014). The obesity paradox in heart failure: weighing the evidence. *J Am Coll Cardiol*, 64(25), 2750-2752.
- Wasserman, K., Sun, X. G., & Hansen, J. E. (2007). Effect of biventricular pacing on the exercise pathophysiology of heart failure. *Chest*, 132(1), 250-261.
- Wilson, J. R. (1995). Exercise intolerance in heart failure. Importance of skeletal muscle. *Circulation*, 91(2), 559-561.
- Wisløff, U., Støylen, A., Loennechen, J. P., Bruvold, M., Rognum, Ø., Haram, P. M., et al. (2007). Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*, 115(24), 3086-3094.
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., et al. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 62(16), e147-239.
- You Fang, Z., & Marwick, T. H. (2003). Mechanisms of exercise training in patients with heart failure. *Am Heart J*, 145(5), 904-911.

-
- Yu, C. M., Abraham, W. T., Bax, J., Chung, E., Fedewa, M., Ghio, S., et al. (2005). Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)-study design. *Am Heart J*, 149(4), 600-605.
- Zugck, C., Krüger, C., Dürr, S., Gerber, S. H., Haunstetter, A., Hornig, K., et al. (2000). Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J*, 21(7), 540-549.