

**Edna Oliveira Silva**

**Influência da sensibilidade barorreflexa arterial e da  
atividade nervosa simpática no fluxo sanguíneo encefálico em  
pacientes com insuficiência cardíaca**

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Urbana Pinto  
Brandão Rondon

São Paulo  
2023

**Edna Oliveira Silva**

**Influência da sensibilidade barorreflexa arterial e da atividade nervosa simpática no fluxo sanguíneo encefálico em pacientes com insuficiência cardíaca**

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Urbana Pinto  
Brandão Rondon

São Paulo  
2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Edna Oliveira  
Influência da sensibilidade barorreflexa  
arterial e da atividade nervosa simpática no fluxo  
sanguíneo encefálico em pacientes com insuficiência  
cardíaca / Edna Oliveira Silva. -- São Paulo, 2023.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.  
Orientadora: Maria Urbana Pinto Brandão Rondon.

Descritores: 1.Insuficiência cardíaca 2.Fluxo  
sanguíneo encefálico 3.Atividade nervosa simpática  
4.Vasoconstrição 5.Sensibilidade barorreflexa  
6.Exercício

USP/FM/DBD-210/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## ***Agradecimentos***

---

À minha orientadora, **Profa. Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon**, pelos ensinamentos acadêmico-científicos, pelo carinho e respeito nestes anos de convivência. Muito obrigada pela oportunidade de ter sido sua aluna.

Ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão**, por me abrir as portas do seu laboratório (Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor) e pelo exemplo de empenho e de dedicação científica. Muito obrigada!

Ao **Dr. Ricardo Nogueira** por colaborar e possibilitar o desenvolvimento da minha pesquisa. Muito obrigada!

Aos colegas e amigos do nosso laboratório, **Larissa, Carlos, Verônica e, em especial, ao Edgar e Graziela**, pelo aprendizado de cada dia, pelo apoio e pela colaboração no meu trabalho. Muito obrigada!

Às queridas secretárias da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, **Sandrinha, Mônica, Rosângela e Elaine**, pelo respeito, amizade e auxílio durante todos estes anos.

À equipe da Pós-Graduação em Cardiologia, **Neusa, Luana, Mônica, Juliana, Valdecira e Sidnei**, pelas orientações, paciência e por toda ajuda durante todos estes anos. Muito obrigada!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), pelo auxílio financeiro durante estes anos de trabalho.

À todos os **voluntários** que participaram da pesquisa. Muito obrigada!!

## ***Normatização Adotada***

---

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

## **Sumário**

---

**Lista de abreviaturas**

**Lista de figuras**

**Lista de tabelas**

**Resumo**

**Abstract**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1</b>	Fisiologia do fluxo sanguíneo encefálico.....	15
<b>1.2</b>	Fluxo sanguíneo encefálico durante o exercício .....	17
<b>1.3</b>	Fluxo sanguíneo encefálico na insuficiência cardíaca.....	18
<b>1.4</b>	Influência da atividade nervosa simpática no fluxo sanguíneo encefálico.....	19
<b>1.5</b>	Influência dos barorreceptores arteriais no fluxo sanguíneo Encefálico.....	23
<b>1.6</b>	Influência da atividade nervosa simpática e influência barorreflexa no fluxo sanguíneo encefálico durante o exercício.....	25
	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
<b>2.1</b>	Objetivo Geral.....	29
<b>2.2</b>	Objetivos Específicos.....	29
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
<b>3.1</b>	Desenho do estudo.....	30
3.1.1	Critérios de inclusão.....	30
3.1.2	Critérios de exclusão.....	31
<b>3.2</b>	<b>Medidas e Procedimentos.....</b>	<b>31</b>
3.2.1	Avaliação clínica inicial.....	31
3.2.2	Avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	31
3.2.3	Avaliação da pressão arterial .....	31
3.2.4	Avaliação da frequência cardíaca .....	32

3.2.5	Avaliação do ganho da sensibilidade barorreflexa espontânea.....	32
3.2.6	Avaliação da atividade nervosa simpática muscular.....	33
3.2.7	Avaliação do fluxo sanguíneo encefálico .....	34
3.2.8	Avaliação da pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração....	34
3.2.9	Avaliação do fluxo sanguíneo muscular.....	34
<b>3.3</b>	<b>Protocolo experimental.....</b>	<b>35</b>
3.3.1	Protocolo experimental 1: Avaliação do ganho da sensibilidade barorreflexa, ANSM e variáveis hemodinâmicas.....	36
3.3.2	Protocolo experimental 2: Avaliação da ANSM e variáveis hemodinâmicas durante o exercício.....	36
<b>3.4</b>	<b>Análise estatística.....</b>	<b>38</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
<b>4.1</b>	<b>Características antropométricas e clínicas.....</b>	<b>40</b>
<b>4.2</b>	<b>Características hemodinâmicas, neurais e respiratória no basal.....</b>	<b>42</b>
<b>4.3</b>	<b>Velocidade do fluxo sanguíneo encefálico basal.....</b>	<b>44</b>
<b>4.4</b>	<b>Associação entre a atividade nervosa simpática muscular e o ganho da sensibilidade barorreflexa e a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico no basal.....</b>	<b>45</b>
<b>4.5</b>	<b>Associação entre a resistência vascular encefálica e a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico e a atividade nervosa simpática muscular no basal.....</b>	<b>46</b>
<b>4.6</b>	<b>Características hemodinâmicas, neurais e respiratória durante o exercício.....</b>	<b>47</b>
<b>4.7</b>	<b>Velocidade do fluxo sanguíneo encefálico e fluxo sanguíneo muscular durante o exercício.....</b>	<b>49</b>
<b>4.8</b>	<b>Associação entre a atividade nervosa simpática muscular e o ganho da sensibilidade barorreflexa e a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico durante o exercício.....</b>	<b>50</b>
<b>4.9</b>	<b>Associação entre a resistência vascular encefálica e a atividade nervosa simpática muscular e a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico durante o exercício .....</b>	<b>52</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>LIMITAÇÕES.....</b>	<b>59</b>

<b>8</b>	<b>IMPLICAÇÃO CLÍNICAS E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>60</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>61</b>

## Listas

---

### Listas de abreviaturas

ANOVA	Análise de variância
ANS	Atividade nervosa simpática
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
A.S.C.	Área sob a curva
BVLr	Bulbo ventro lateral rostral
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
CS	Controle saudáveis
DTC	Doppler transcraniano
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FSE	Fluxo sanguíneo encefálico
FSM	Fluxo sanguíneo muscular
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice de massa corpórea
NTS	Núcleo do trato solitário
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub>	Pressão expirada final de dióxido de carbono
RVE	Resistência vascular encefálica
RVP	Resistência vascular periférica
SBR	Sensibilidade barorreflexa
SNA	Sistema nervoso autonômico
SNS	Sistema nervoso simpático
VFPS	Velocidade do fluxo no pico sistólico
VFPS	Velocidade do fluxo no pico sistólico
VFSE	Velocidade do fluxo sanguíneo encefálico
VMFSE	Velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico

## Lista de Figuras

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Representação do polígono de Willis, artérias do cérebro e tronco cerebral .....	16
<b>Figura 2.</b> Curva modificada ilustrando o fluxo sanguíneo cerebral constante em um intervalo da pressão arterial média .....	20
<b>Figura 3.</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) pela técnica de microneurografia.....	33
<b>Figura 4.</b> Avaliação do fluxo sanguíneo muscular (FSM) pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. FSM medido na panturrilha.....	35
<b>Figura 5.</b> Sequência dos protocolos experimentais 1 e 2 .....	37
<b>Figura 6.</b> Fluxograma demonstrativo da inclusão dos pacientes com IC e indivíduos controle no estudo .....	40
<b>Figura 7.</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) expressa em disparos por minuto no grupo de pacientes com insuficiência cardíaca (IC), e no grupo controle saudável (CS) em repouso.....	43
<b>Figura 8.</b> Ganho da sensibilidade barorreflexa (SBR) cardíaca nos grupos de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e, controle saudável (CS).....	43
<b>Figura 9.</b> Velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE) nos grupos de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e, controle saudável (CS) em repouso.....	44
<b>Figura 10.</b> Associação entre a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE) no basal.....	45
<b>Figura 11.</b> Associação entre o ganho da sensibilidade barorreflexa (SBR) cardíaca e a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE) no basal.....	46
<b>Figura 12.</b> Associação entre a resistência vascular encefálica (RVE) com a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE, painel A) e com a atividade nervosa simpática muscular (ANSM, painel B) no basal.....	47
<b>Figura 13.</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) expressa em disparos por minuto no repouso e durante o exercício (Painel A) e resposta da ANSM analisada pela area sob a curva (A.S.C.) durante o exercício (Painel B) nos grupos com insuficiência cardíaca (IC) e, controle saudável (CS).....	49

<b>Figura 14.</b> Velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE) no repouso e durante o exercício (Painel A) e resposta da VMFSE analisada pela área sob a curva (A.S.C.) durante o exercício (Painel B) nos grupos com insuficiência cardíaca (IC) e, controle saudável (CS).....	50
<b>Figura 15.</b> Associação entre a resposta da (ANSM) e a VMFSE analisada pela área sob a curva (A.S.C, área sob a curva.) durante o exercício nos grupos com insuficiência cardíaca (IC) e, controle saudável (CS).....	51
<b>Figura 16.</b> Associação entre o ganho da sensibilidade barorreflexa (SBR) cardíaca e resposta (A.S.C., área sob a curva) da velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE) durante o exercício nos grupos de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e, controle saudável (CS).....	51
<b>Figura 17.</b> Associação entre a resposta (A.S.C., área sob a curva) da resistência vascular encefálica (RVE) e a resposta (A.S.C.) da velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE) durante o exercício nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e nos participantes controle saudáveis (CS).....	52
<b>Figura 18.</b> Associação entre a resposta (A.S.C., área sob a curva) da resistência vascular encefálica (RVE) e a resposta (A.S.C.) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante o exercício nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e nos participantes controle saudáveis (CS).....	53

## Lista de Tabelas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabela 1.</b> Características antropométricas e clínicas dos pacientes com insuficiência cardíaca e controle saudável.....	41
<b>Tabela 2.</b> Características hemodinâmicas, neurais e respiratória dos pacientes com insuficiência cardíaca e controle saudável em repouso.....	42
<b>Tabela 3.</b> Fluxo sanguíneo encefálico da artéria cerebral média e resistência vascular cerebral em repouso dos pacientes com insuficiência cardíaca e controle saudável.....	44
<b>Tabela 4.</b> Características hemodinâmicas, respiratória e neurais dos grupos de pacientes com insuficiência cardíaca, e controle saudável durante o exercício, e em resposta ao exercício.....	48
<b>Tabela 5.</b> Fluxo sanguíneo encefálico da artéria cerebral média, resistência vascular cerebral, e fluxo sanguíneo muscular e resistência vascular periférica dos grupos de pacientes com insuficiência cardíaca, e controle saudável durante o exercício e, em resposta ao exercício.....	49

## RESUMO

---

Silva EO. Influência da sensibilidade barorreflexa arterial e da atividade nervosa simpática no fluxo sanguíneo encefálico em pacientes com insuficiência cardíaca [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**INTRODUÇÃO:** A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de morbimortalidade relacionadas às doenças cardiovasculares. A repercussão sistêmica da falência na função cardíaca tem sido alvo de interesse, na tentativa de compreender possíveis mecanismos envolvidos na lesão de órgãos-alvo, como por exemplo, o cérebro. Apesar de alguns mecanismos fisiopatológicos estarem associados ao fluxo sanguíneo encefálico (FSE), tais como, o miogênico e o metabólico, a influência do mecanismo neural ainda é pouco conhecida. Além disso, não está claro se durante uma situação de estresse fisiológico como o exercício físico, a resposta do FSE está comprometida nos pacientes com IC. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre o ganho da sensibilidade barorreflexa arterial (SBR) e a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) com o FSE. Além disso, avaliar de forma simultânea, o FSE e a ANSM basal e durante o exercício. **MÉTODOS:** Doze pacientes com IC (Grupo IC), com fração de ejeção <40% e doze indivíduos controle saudáveis (Grupo CS), pareados por idade e índice de massa corpórea, foram incluídos no estudo. Foram avaliadas as variáveis de pressão arterial (PA, Finometer), frequência cardíaca (FC, eletrocardiograma), fluxo sanguíneo muscular (FSM, pletismografia de oclusão venosa), ANSM (microneurografia), pressão expirada final de dióxido de carbono ( $P_{ETCO_2}$ , capnógrafo), ganho da sensibilidade barorreflexa espontânea do intervalo R-R (análise espectral bivariada pelo método autorregressivo) e o FSE, através da velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE, Doppler transcraniano). Os participantes foram avaliados no basal (10 minutos) e durante o exercício isométrico de preensão de mão por 3 minutos, na intensidade de 30% da contração voluntária máxima. **RESULTADOS:** O ganho da SBR foi menor no grupo IC comparado ao grupo CS ( $4,5 \pm 0,3$  vs.  $12,8 \pm 1,0$  ms/mmHg,  $P < 0,001$ ). A ANSM foi maior no grupo IC comparado ao grupo CS no basal ( $46 \pm 3$  vs.  $22 \pm 2$  disparos/min,  $P < 0,001$ ) e durante o exercício ( $62 \pm 2$  vs.  $32 \pm 2$  disparos/min,  $P < 0,001$ ). Além disso, a resposta da ANSM (Área sob a curva, A.S.C.) durante o exercício foi maior no grupo IC (A.S.C.=  $148 \pm 5$  vs.  $80 \pm 4$  disparos,  $P < 0,001$ ). Já, a VMFSE no

basal e durante o exercício foi menor no grupo IC comparado ao grupo CS ( $49,3\pm 3,1$  vs.  $63,4\pm 3,2$  cm/s,  $P<0,001$  e  $53,9\pm 2,9$  vs.  $74,5\pm 2,9$  cm/s,  $P<0,001$ , respectivamente). Além disso, a resposta da VMFSE durante o exercício foi menor nos pacientes com IC (A.S.C.=  $161,8\pm 6,6$  vs.  $210,2\pm 11,8$  cm/s,  $P=0,002$ ). Em relação à influência dos mecanismos neurais no fluxo encefálico, o presente estudo evidenciou uma associação positiva entre o ganho da SBR e a VMFSE ( $R=0,51$ ,  $P=0,01$ ) e uma associação negativa entre a ANSM e a VMFSE ( $R= -0,54$ ,  $P=0,007$ ) no basal. Adicionalmente, observamos uma associação positiva entre o ganho da SBR e a resposta da VMFSE ( $R=0,61$ ,  $P=0,002$ ) durante o exercício e uma associação inversa entre a resposta da ANSM e a resposta da VMFSE durante o exercício ( $R=-0,56$ ,  $P=0,005$ ). **CONCLUSÃO:** Pacientes com IC possuem VMFSE reduzido no basal e também durante o exercício em comparação ao grupo CS, o que pode representar um risco adicional para esses pacientes. Além disso, o ganho da SBR e a ANSM estão associados à menor VMFSE, tanto no basal como durante o exercício. Assim, esses resultados sugerem que o mecanismo neural explica, pelo menos em parte, o menor FSE observado nos pacientes com IC.

**Palavras-chave:** Insuficiência cardíaca. Fluxo sanguíneo encefálico. Atividade nervosa simpática. Vasoconstrição. Sensibilidade barorreflexa. Exercício.

## ABSTRACT

---

Silva EO. Influence of arterial baroreflex sensitivity and sympathetic nervous activity on encephalic blood flow in patients with heart failure [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

**INTRODUCTION:** Heart failure (HF) is one of the main causes of morbidity and mortality related to cardiovascular diseases. The systemic repercussion of failure in cardiac function has been the target of interest, in an attempt to understand possible mechanisms involved in the injury of target organs, such as the brain. Although some pathophysiological mechanisms are associated with encephalic blood flow, such as myogenic and metabolic mechanisms, the influence of the neural mechanism is still poorly understood. Furthermore, it is unclear whether during a physiological stress situation such as exercise, the encephalic blood flow response is compromised in HF patients. Therefore, the aim of this study was to evaluate the association between the gain in arterial baroreflex sensitivity and muscle sympathetic nerve activity with cerebral blood flow. In addition, to simultaneously evaluate encephalic blood flow (EBF) and muscle sympathetic nerve activity (MSNA) at baseline and during exercise. **METHODS:** Twelve patients with HF (HF Group), with ejection fraction <40% and twelve healthy control subjects (HC Group), paired by age and body mass index, were included in the study. Were evaluated the variables of blood pressure (BP, Finometer), heart rate (HR, electrocardiogram), muscle blood flow (MBF, venous occlusion plethysmography), MSNA (microneurography), end-tidal partial pressure of carbon dioxide ( $P_{ETCO_2}$ , capnograph), gain of spontaneous baroreflex sensitivity (BRS, bivariate spectral analysis by the autoregressive method), and the EBF through of EBF mean velocity (EBFMV, transcranial Doppler). The participants were evaluated at baseline (10 minutes) and during the isometric handgrip exercise for 3 minutes, at the intensity of 30% of the maximum voluntary contraction. **RESULTS:** The gain BRS was lower in the HF group compared to the HC group ( $4.5 \pm 0.3$  vs.  $12.8 \pm 1.0$  ms/mmHg,  $P < 0.001$ ). MSNA was higher in the HF group compared to the HC group at baseline ( $46 \pm 3$  vs.  $22 \pm 2$  bursts/min,  $P < 0.001$ ) and during exercise ( $62 \pm 2$  vs.  $32 \pm 2$  bursts/min,  $P < 0.001$ ). In addition, the MSNA response (Area under the curve, A.U.C.) during exercise was greater in the HF group (A.U.C. =  $148 \pm 5$  vs.  $80 \pm 4$  bursts,  $P < 0.001$ ). On the other hand, EBFMV at baseline

and during exercise was lower in the HF group compared to the HC group ( $49.3 \pm 3.1$  vs.  $63.4 \pm 3.2$  cm/s,  $P < 0.001$  e  $53.9 \pm 2.9$  vs.  $74.5 \pm 2.9$  cm/s,  $P < 0.001$ , respectively). In addition, the EBFMV response during exercise was lower in patients with HF (A.U.C.= $161.8 \pm 6.6$  vs.  $210.2 \pm 11.8$  cm/s,  $P = 0.002$ ). Regarding the influence of neural mechanisms on encephalic flow, the present study evidenced a positive association between BRS and EBFMV ( $R = 0.51$ ,  $P = 0.01$ ) and a negative association between MSNA and EBFMV ( $R = -0.54$ ,  $P = 0.007$ ) at baseline. Additionally, we observed a positive association between BRS and EBFMV response ( $R = 0.61$ ,  $P = 0.002$ ) during exercise and an inverse association between the MSNA response and the EBFMV response during exercise ( $R = -0.56$ ,  $P = 0.005$ ). CONCLUSION: Patients with HF have reduced EBFMV at baseline and during exercise compared to the HC group, which may represent an additional risk for these patients. In addition, the BRS and MSNA are associated with lower EBFMV, both at baseline and during exercise. Thus, these results suggest that the neural mechanism explains, at least in part, the lower EBF observed in patients with HF.

Keywords: Heart failure. Encephalic blood flow. Sympathetic nervous activity. Vasoconstriction. Baroreflex sensitivity. Exercise.

## 1. INTRODUÇÃO

---

As doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de óbito no Brasil<sup>1,2</sup> e no mundo<sup>3</sup>. Por ser via final de todas as doenças que acometem o coração, a insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de morbimortalidade relacionadas às doenças cardiovasculares<sup>1-3</sup>.

A IC é uma síndrome complexa na qual o coração perde a capacidade de bombear a quantidade adequada de sangue para suprir as necessidades metabólicas do organismo<sup>4</sup>, causando importantes e limitantes sintomas para o paciente, como a dispneia e a intolerância ao esforço, os quais progredem com o agravamento da síndrome<sup>5,6</sup>. Alguns mecanismos têm sido apontados por influenciar a baixa capacidade física no paciente com IC, tais como, a disfunção cardíaca<sup>7</sup>, o aumento da atividade nervosa simpática (ANS)<sup>8</sup> e a diminuição do fluxo sanguíneo periférico<sup>7,8</sup>.

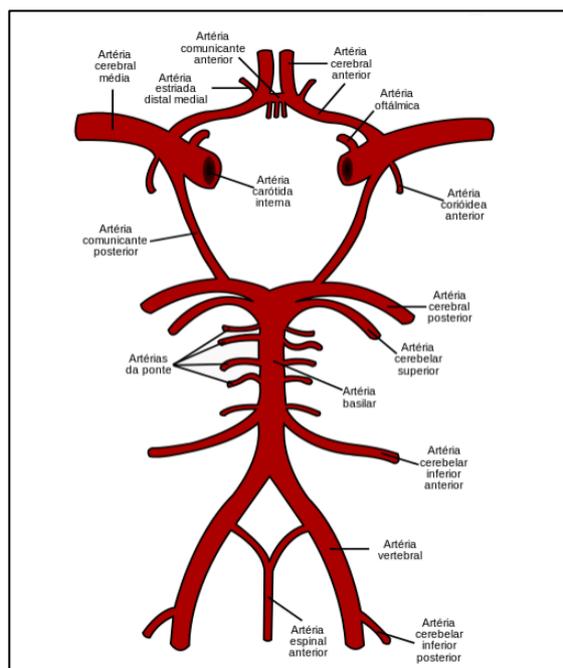
Dentre as alterações periféricas e centrais que ocorrem na IC, um dos marcadores fisiopatológicos mais expressivos é a exacerbação neuro-humoral. De fato, no início da lesão miocárdica ocorre a ativação simpática como resposta adaptativa à diminuição da função cardíaca. Na tentativa de garantir a manutenção do débito cardíaco e da pressão de perfusão tecidual, ocorre aumento da atividade simpática, a qual, inicialmente, contribui para o aumento da contratilidade miocárdica<sup>7,8</sup>. Entretanto, a hiperativação simpática sustentada por um longo período, contribui para a vasoconstrição periférica, redução do fluxo sanguíneo muscular (FSM) e, tem consequentes efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular, o que contribui para a progressão da IC<sup>9,10</sup>.

Assim, a repercussão sistêmica da falência na função cardíaca tem sido foco de interesse científico, principalmente na tentativa de compreender possíveis mecanismos envolvidos na lesão de órgãos-alvo, como por exemplo, o cérebro<sup>9-11</sup>.

### 1.1 Fisiologia do fluxo sanguíneo encefálico

Anatomicamente, o sangue é fornecido para o cérebro por dois pares de artérias, a carótida interna direita e esquerda e as artérias vertebrais direita e esquerda. As artérias vertebrais se juntam para formar a artéria basilar que juntamente com os ramos da carótida

interna entram na base do crânio para formar o polígono de Willis, de onde se originam as principais artérias para a vascularização cerebral<sup>12</sup>. O fornecimento de sangue arterial encefálico decorrente desta rede inclui as artérias cerebrais médias, artéria cerebral anterior, artéria carótida interna e as artérias cerebrais posteriores<sup>12</sup>, como apresentado na Figura 1.



**Figura 1.** Representação do polígono de Willis, artérias do cérebro e tronco cerebral. [Fonte: Adaptado de Gray<sup>13</sup>]

As artérias que formam o polígono de Willis percorrem a superfície do cérebro e dão origem às artérias piaais que se ramificam em vasos menores chamados de artérias e arteríolas de penetração, esses pequenos vasos são parcialmente separados do tecido cerebral pelo extenso espaço que cobre o sistema nervoso central preenchido com fluido cerebrospinal ou liquor, também conhecido como espaço subaracnoide<sup>14</sup>. Desta forma, as artérias e arteríolas de penetração imergem no tecido cerebral, originando as arteríolas intracerebrais, que eventualmente se ramificam em capilares, onde ocorre a troca de oxigênio, nutrientes, dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e metabólitos entre o sangue e os tecidos<sup>12</sup>.

O consumo de oxigênio por parte do cérebro é dos mais constantes de todo o organismo. Portanto, o fluxo sanguíneo para este território também deve ser contínuo<sup>14</sup>.

O cérebro humano representa somente 2% do peso corporal, e obtém de 15% a 20% do débito cardíaco de repouso, sendo um dos órgãos mais perfundidos do corpo humano<sup>15</sup>.

Assim, devido à incapacidade de armazenar energia, o cérebro humano depende totalmente de um aporte adequado de oxigênio e nutrientes que é fornecido através do sistema circulatório<sup>16,17</sup>. Dessa forma, a redução do fluxo sanguíneo encefálico (FSE) provoca diminuição da função neural, o que pode causar lesões irreversíveis. Ao contrário, se o FSE se elevar acima de limites fisiológicos, edema cerebral e áreas de hemorragia podem surgir<sup>18</sup>. Nesse contexto, torna-se relevante o conhecimento do FSE e a manutenção da sua estabilidade para manutenção da homeostase.

## **1.2 Fluxo sanguíneo encefálico durante o exercício**

Sabe-se que na regulação do FSE, a pressão arterial (PA) é mantida dentro da faixa de 60 a 150 mmHg<sup>19</sup>. Além disso, embora o sistema cardiovascular seja acentuadamente modificado durante uma situação fisiológica de exercício, os efeitos dessas alterações induzidas pelo exercício na regulação do FSE ainda não são totalmente conhecidos. Em contraste com a vasculatura de outros órgãos, o pensamento tradicional é que o FSE global permanece relativamente constante (50 a 60ml/100g/minuto)<sup>20</sup> e não é afetado por uma variedade de condições, incluindo o exercício físico. Essa crença é mantida apesar da evidência de mudanças marcantes na distribuição regional do FSE associadas à atividade e metabolismo neuronal cerebral<sup>21</sup>. De fato, esse conceito é baseado em estudos que mostraram que o FSE global permanece inalterado durante o exercício<sup>22,23</sup>. No entanto, alguns autores observaram que durante o exercício de preensão manual unilateral, havia aumento na velocidade média de fluxo da artéria cerebral média no lado contralateral<sup>24</sup>. Consistente com esse achado, outros autores também verificaram que durante o movimento de um pé, a velocidade média do fluxo encefálico aumentava na artéria cerebral anterior contralateral<sup>25</sup>. Esses achados sugerem, portanto, que a velocidade média do fluxo nas artérias cerebrais basais parece apresentar distribuição regional, ao invés de uma distribuição global do FSE que alguns autores propõem ocorrer durante o exercício<sup>26</sup>. As inconsistências dos estudos sobre esse tema podem estar relacionadas com a metodologia de medição do FSE.

A medida do FSE já foi quantificada por diversas técnicas, como a aplicação do

princípio de Fick, ou seja, uma técnica utilizando óxido nítrico<sup>27</sup> ou, técnica de depuração de <sup>133</sup>Xe (radioisótopo inerte)<sup>27</sup>. Essas técnicas se baseiam no princípio de que a taxa na qual o óxido nítrico ou o radioisótopo <sup>133</sup>Xe na circulação venosa se aproxima do conteúdo na circulação arterial, depende do volume de sangue que flui pelo cérebro<sup>28</sup>. No entanto, ao passar dos anos, com a necessidade de se fazer uma avaliação mais dinâmica do FSE, essas técnicas se tornaram inadequadas, principalmente durante o exercício.

Assim, outras técnicas como a tomografia por emissão de fóton único, a tomografia por emissão de pósitrons e a ressonância magnética funcional passaram a ser usadas para quantificar o FSE regional. No entanto, mesmo com essas técnicas o FSE global é de difícil identificação<sup>29</sup>.

Atualmente, os estudos vêm utilizando o doppler transcraniano para determinar a velocidade do fluxo sanguíneo nas grandes artérias cerebrais basais, e essa medida passou a ser amplamente utilizada como um índice do FSE e também permitindo identificar uma alteração transitória no FSE. Em comparação com outras técnicas, o doppler transcraniano tem permitido a medida do FSE durante o exercício<sup>30</sup> e, a medida não invasiva e batimento a batimento das alterações na velocidade do fluxo sanguíneo da artéria cerebral média<sup>30</sup>.

Como citado anteriormente, o FSE tem sido estimado a partir da medida da velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE). Assim, alguns autores têm estabelecido valores da VMFSE considerados normais em repouso para sujeitos saudáveis. Aaslid et al., (1982)<sup>31</sup>, sugeriram como normal, uma velocidade de 62 cm/s da artéria cerebral média. Outros autores também sugeriram valores da VMFSE em torno de 58 cm/s<sup>32,33</sup>, e também de 65 cm/s<sup>34</sup> da artéria cerebral média. Porém, em certas condições fisiológicas como o treinamento físico, tem sido sugerido maiores valores de VMFSE em indivíduos treinados quando comparados com sedentários<sup>35</sup>.

### **1.3 Fluxo sanguíneo encefálico na insuficiência cardíaca**

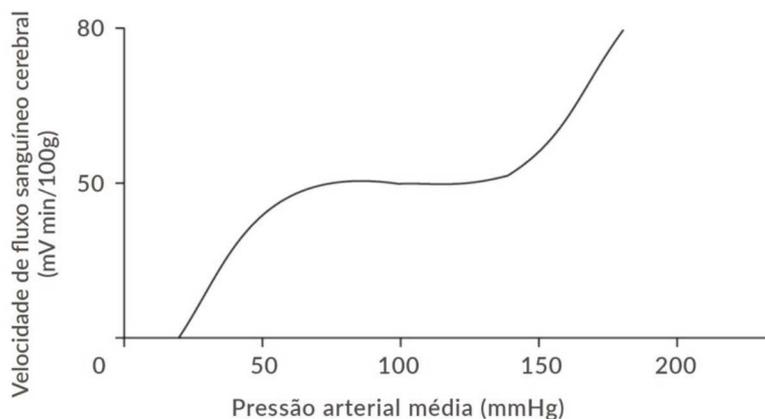
Já está bem documentado na literatura que várias condições fisiopatológicas da IC, tais como, a disfunção endotelial e a hipotensão<sup>36,37</sup>, podem afetar a homeostase na circulação cerebral<sup>36,37</sup>. Além disso, esses pacientes possuem taxas aumentadas de complicações neurológicas, incluindo acidente vascular cerebral e disfunção cognitiva. Embora a patogênese das complicações neurológicas nestes pacientes não seja bem

conhecida, elas são provavelmente devidas ao baixo débito cardíaco e fluxo sanguíneo reduzido concomitante para o tecido encefálico<sup>37,38</sup>.

Os mecanismos pelo qual a doença cardiovascular aumenta o risco de comprometimento cerebral não são claramente conhecidos. No entanto, estudos anteriores sugerem que vários fatores fisiológicos estão associados à doença cardíaca<sup>39</sup>. Tem sido relatado que a doença arterial coronária pode triplicar o risco de um acidente vascular encefálico e, sabe-se que a IC crônica também está associada a um risco aumentado<sup>40</sup>. De fato, embora seja uma síndrome sistêmica, a IC é uma das principais causas de morbi-mortalidade, afetando outros sistemas orgânicos e, especialmente, o cérebro<sup>41</sup>. Por outro lado, é sabido que a IC possui mecanismos compensatórios prejudicados como a autorregulação cerebral, a função barorreflexa e a disfunção vascular<sup>42</sup>. E, essas alterações podem afetar a regulação do FSE. Além disso, uma vez que a ANS e o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que desempenham um papel na regulação do volume sanguíneo, são aumentados em pacientes com IC<sup>43</sup>, o efeito desses marcadores fisiopatológicos no mecanismo compensatório da regulação do FSE precisa ser considerado.

#### **1.4 Influência da atividade nervosa simpática no fluxo sanguíneo encefálico**

O cérebro é um órgão que se diferencia da maioria dos outros órgãos do corpo humano. Isto porque a perfusão cerebral sofre forte influência da pressão intracraniana, que normalmente é maior que a pressão venosa cerebral. Por este motivo, a circulação encefálica é um sistema que tem como característica peculiar a presença de mecanismos de autorregulação que tendem a manter o FSE constante, de acordo com a demanda metabólica e/ou as alterações pressóricas. Este fenômeno é conhecido como autorregulação encefálica<sup>12</sup>. A autorregulação encefálica pode ser considerada um mecanismo pelo qual o cérebro regula o diâmetro dos vasos<sup>12</sup>. Por outro lado, ainda é dependente de uma melhor compreensão dos seus mecanismos intrínsecos. O mecanismo de autorregulação permite que o valor do FSE permaneça constante dentro dos valores fisiológicos de PA sistêmica que podem variar de 50 a 150 mmHg<sup>21</sup>, como ilustrado abaixo (Figura 2).



**Figura 2.** Curva modificada ilustrando o fluxo sanguíneo encefálico constante em um intervalo da pressão arterial média [Fonte: Adaptado de Lassen, 1959<sup>21</sup>]

Resumidamente, o FSE é regulado por três mecanismos fisiológicos, o miogênico, o metabólico e o neurogênico<sup>44,45</sup>. O mecanismo miogênico de regulação do FSE refere-se a uma propriedade intrínseca da musculatura lisa que é ativada quando ocorre elevação ou redução nos níveis de PA, levando à alteração no diâmetro das arteríolas cerebrais visando a manutenção do fluxo constante. Ou seja, o mecanismo miogênico se inicia quando as paredes dos vasos sanguíneos encefálicos são submetidas a um estímulo pressórico. O aumento pressórico desencadeia a despolarização da membrana das células do musculo liso dos vasos sanguíneos encefálicos, que provoca o influxo de cálcio a partir da abertura de canais de cálcio voltagem dependentes<sup>46,47</sup>. Esse aumento do cálcio intracelular, aumenta a fosforilação da cadeia leve da miosina, resultando em vasoconstrição cerebral<sup>48</sup>, contribuindo assim para a autorregulação sanguínea encefálica<sup>49</sup>.

Por outro lado, acredita-se que o controle metabólico seja mediado por agentes químicos envolvidos na interação elétrica ou bioquímica entre neurônios, astrócitos, células endoteliais e musculares lisas. Os íons hidrogênio, adenosina, prostaciclina, monóxido de carbono, óxido nítrico promovem a vasodilatação. Por outro lado, a vasoconstrição é promovida pela endotelina e pelas espécies reativas de oxigênio (Proteína C Kinase)<sup>44,45</sup>.

Em relação ao mecanismo neurogênico, foco principal de nosso interesse, sabe-se que os vasos cerebrais são ricamente inervados pelos nervos simpáticos e

parassimpáticos. Há muito se sabe, que o leito cerebrovascular é bem inervado com fibras tanto adrenérgicas quanto colinérgicas<sup>50</sup>, mas a participação dessas fibras na autorregulação cerebral ainda não está clara. Apesar de ainda não ser totalmente estabelecido o papel do controle autonômico na regulação da circulação encefálica, alguns estudos sugerem sua importância na manutenção da perfusão cerebral. Estudo interessante realizado por Zhang et al., (2002)<sup>51</sup> forneceu evidências do envolvimento autonômico na autorregulação encefálica após bloqueio ganglionar completo em indivíduos saudáveis. Esses autores observaram que após o bloqueio ganglionar autonômico com trimetafan ocorria redução da pressão sistólica, aumento da frequência cardíaca (FC), além de uma redução da concentração final expiratória de CO<sub>2</sub> e aumento da velocidade do fluxo sanguíneo encefálico (VFSE). Adicionalmente, outros autores também demonstraram que o bloqueio do gânglio simpático cervical promove um aumento do FSE<sup>52,53</sup> e a estimulação de receptores alfa-adrenérgicos nos vasos encefálicos previnem o aumento do FSE associado a hipertensão e hipercapnia<sup>52</sup>.

Apesar de alguns estudos demonstrarem a participação do sistema autonômico na circulação encefálica, os resultados ainda são contraditórios. Alguns autores afirmam que alterações no FSE estão ligadas somente ao mecanismo metabólico, como o estudo de Ingvan e Saderberg (1958)<sup>54</sup> que demonstraram que o fluxo sanguíneo regional aumentava quando a formação reticular mesencefálica era estimulada. Além disso, esse estímulo determinava dessincronização do eletroencefalograma. Assim, os autores admitiram que a resposta primária era devido ao aumento do metabolismo e secundariamente ocorriam alterações no FSE. Já, estudo de Meyer et al., (1971)<sup>55</sup> usando modelo animal, verificou que a área de formação reticular pontina e mesencefálica, no tálamo e hipotálamo, quando foram estimuladas, provocaram aumento do FSE com ou sem ativação do eletroencefalograma, além de alterações do consumo de oxigênio e alteração da PA. Todas essas alterações sugerem que ocorra inicialmente uma vasodilatação que é posteriormente acentuada pelo acúmulo metabólico.

Por outro lado, também há uma tendência em admitir a participação de mais de um mecanismo na regulação do FSE, como no estudo de Stone et al., (1975)<sup>56</sup>, que observaram uma perda da sensibilidade ao CO<sub>2</sub> após remoção de ambos gânglios cervicais em macacos, sugerindo a participação do CO<sub>2</sub> e do sistema nervoso autonômico (SNA) na regulação do FSE. Os autores propõem que o CO<sub>2</sub> passa rapidamente pela barreira hematoencefálica e influencia os níveis extracelulares de íons hidrogênios. Logo, um

aumento na concentração de íons hidrogênios diminui a liberação de noradrenalina nas terminações nervosas e, conseqüentemente, o raio dos vasos tendem a aumentar. Também, há evidências baseadas em estudos em regiões vasculares, como as regiões da carótida e regiões vertebrais, que afirmam que existe uma vasoconstrição dos grandes vasos durante o aumento da pressão de perfusão. Assim, em condições normais, os grandes vasos teriam a função primária de manter o FSE constante. Já, os vasos com menor calibre constituem um segundo mecanismo para manter o FSE constante e, sua participação é iniciada apenas quando os efeitos dos grandes vasos se tornam insuficientes<sup>57</sup>.

Em um estudo experimental com cães observou-se que os grandes vasos estariam envolvidos na manutenção constante do FSE, principalmente nos períodos de aumento da PA sistêmica e em menor grau, durante o período de diminuição da PA. Estas respostas estariam ligadas tanto com o mecanismo miogênico quanto neurogênico<sup>57</sup>. No entanto, os receptores nervosos responsáveis pelo reflexo de autorregulação ainda não são conhecidos. Especula-se que além dos receptores do seio carotídeo, existam outros receptores do sistema nervoso simpático (SNS) distribuídos ao longo das artérias e na região do círculo de Willis<sup>57</sup>.

Sabe-se que, apesar de estudos controversos sobre a regulação do FSE, o SNA tem um papel fundamental no controle neuro-humoral da circulação<sup>58</sup>. E, alterações no SNS, por exemplo, podem contribuir na fisiopatologia de várias doenças cardiovasculares, como ocorre na síndrome da IC.

De fato, a hiperatividade simpática ocasiona remodelamento hipertrófico de arteríolas cerebrais, ativação de quimiorreceptores, anormalidades na barreira hematoencefálica e aumento da atividade neuronal que determinam a geração de espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias em áreas de controle cardiovascular, as quais, em associação com a hiperativação do sistema renina-angiotensina, perpetuam a disfunção autonômica<sup>59</sup>.

Na IC, estudos anteriores já demonstraram que o FSE de repouso está significativamente diminuído<sup>12,13</sup>, o que pode ser explicado pelo baixo débito cardíaco e hipotensão arterial frequentemente observada nesses pacientes<sup>60</sup>. Esse comportamento foi também demonstrado recentemente por Caldas et al., (2018)<sup>61</sup>, que também evidenciaram que pacientes com IC possuem FSE basal reduzido.

Apesar de vários mecanismos fisiopatológicos estarem associados ao FSE, a

atuação do SNS no FSE ainda não está totalmente esclarecida. Entretanto, é possível cogitar, que a hiperatividade simpática possa influenciar o FSE desses pacientes, visto que, a disfunção autonômica leva um funcionamento anormal dos mecanismos de regulação da circulação.

Sabe-se, que os níveis de PA têm grande importância na regulação do FSE, visto que, o suprimento do FSE varia diretamente com a PA sistêmica<sup>62</sup>. A PA influencia o FSE por meio dos seus determinantes, o débito cardíaco e a resistência dos vasos periféricos. O equilíbrio entre a resistência cerebrovascular e resistência vascular periférica (RVP) estabelecem a proporção do débito cardíaco que é efetivamente disponibilizada ao cérebro<sup>63</sup>. Nesse sentido, o principal mecanismo de regulação da PA momento a momento é exercido pelos barorreceptores arteriais, os quais são responsáveis pela manutenção da homeostase circulatória<sup>64</sup>.

### **1.5 Influência dos barorreceptores arteriais no fluxo sanguíneo encefálico**

Nos seres humanos, as terminações nervosas da maioria das fibras barorreceptoras estão localizadas em vasos do sistema arterial, que apresentam as mais altas propriedades elásticas, ou seja, no arco aórtico e no seio carotídeo<sup>65</sup>. Os barorreceptores arteriais são terminações nervosas livres, densamente ramificadas, que se distribuem na camada externa das artérias e exercem uma importante regulação reflexa da FC, do débito cardíaco, da contratilidade miocárdica, da RVP e, conseqüentemente, participam da distribuição regional do fluxo sanguíneo<sup>64</sup>.

A ativação dos barorreceptores arteriais se dá pela deformação mecânica das terminações neurais, decorrente do estiramento das paredes dos vasos onde os mesmos estão localizados<sup>50</sup>. Como mencionado anteriormente, o arco aórtico e os seios carotídeos são os locais de maior concentração dessas aferências<sup>65-67</sup>. Os seios carotídeos são pequenas dilatações das artérias carótidas internas, com parede mais fina e com maior quantidade de tecido elástico, comparada a outras porções da parede arterial<sup>68,69</sup>. A inervação sensorial dessa área é provida pelos ramos do nervo glossofaríngeo, enquanto a inervação dos barorreceptores aórticos é feita pelo nervo vago<sup>70</sup>. As aferências barorreceptoras terminam no núcleo do trato solitário (NTS), onde normalmente ocorre a inibição tônica simpática e ativação vagal<sup>68,69</sup>.

Em situações em que haja o aumento da PA, ocorre uma deformação nas paredes

dos vasos, levando a ativação dos barorreceptores, gerando assim, potenciais de ação que sinalizam tal informação para o NTS via nervo glossofaríngeo (fibras carótídeas) e nervo vago (fibras aórticas). Uma vez estimulados, neurônios secundários do NTS sinalizam o núcleo dorsal motor do vago e núcleo ambíguo, os quais possuem neurônios pré-ganglionares do sistema nervo parassimpático, gerando o aumento do tônus vagal sobre o coração<sup>70</sup>. Paralelamente, o tônus simpático para o coração e vasos é reduzido, visto que a ativação do NTS desencadeada pelo aumento da PA envia informações para o bulbo ventrolateral caudal, onde a secreção de aminoácidos inibitórios gama-aminobutírico age inibindo os neurônios pré-motores simpáticos localizados no bulbo ventrolateral rostral (BVLr)<sup>70</sup>. Como consequência dessas duas ações reflexas paralelas desencadeadas pela ativação dos barorreceptores arteriais, verifica-se redução da FC, do retorno venoso, do volume sistólico e da RVP que levam à redução do débito cardíaco e da PA<sup>70</sup>. Por outro lado, uma queda da PA produz um efeito contrário. Nesse caso, os barorreceptores são menos estimulados, culminando na excitação simpática e na retirada da ativação vagal, levando ao aumento da FC, do retorno venoso, do volume sistólico e da RVP. Estas respostas reflexas levam ao aumento do débito cardíaco e da PA<sup>70</sup>.

No entanto, em condições em que a sensibilidade dos barorreceptores arteriais encontra-se reduzida, tem sido documentado uma associação com hipoperfusão encefálica<sup>71</sup>. Esta associação nos sugere que a incapacidade de controlar a pressão de perfusão via redução no controle barorreflexo, poderia causar baixa irrigação sanguínea cerebral. De fato, estudo recente realizado por Laosiripisan et al., (2015)<sup>71</sup> em indivíduos saudáveis de meia idade, demonstrou que a sensibilidade barorreflexa arterial (SBR) estava positivamente associada à perfusão cerebral na região do hipocampo. Interessantemente, quando os autores dividiram os participantes do estudo em tercias da SBR, os mesmos observaram que a perfusão cerebral do hipocampo era significativamente menor naqueles indivíduos que apresentavam menor SBR.

Tem sido amplamente documentado, que pacientes com IC possuem reduzida SBR<sup>72,73</sup>. Embora os mecanismos que possam explicar essa redução da SBR na IC ainda não estejam totalmente esclarecidos especula-se que a atividade aumentada da bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase possa ter um importante papel nessa alteração autonômica. Além disso, outros fatores como níveis elevados de angiotensina II e espécies reativas de oxigênio diminuem a SBR<sup>74</sup>. A participação da angiotensina II foi demonstrada em um estudo experimental, onde ao administrar o antagonista do receptor AT1 no sistema nervoso

central, foi observado o restabelecimento da SBR, assim como a diminuição da ANS renal em modelo animais com IC<sup>75,76</sup>. Com relação às espécies reativas de oxigênio, foi observado em modelo animal a redução da ANS após a infusão de superóxido dismutase no BVLr<sup>77</sup>. E, a produção de ânion superóxido, juntamente com a redução da atividade da superóxido dismutase, contribui para ativação e sensibilização do BVLr na IC<sup>78</sup>.

Neste contexto, é possível que tanto a hiperatividade simpática como a menor SBR possam influenciar o FSE desses pacientes. Este foi um dos focos de interesse no presente estudo.

Por outro lado, o comportamento do FSE tem sido alvo de atenção não só em repouso, mas também durante situações fisiológicas, como o exercício físico.

### **1.6 Influência da atividade nervosa simpática e influência barorreflexa no fluxo sanguíneo encefálico durante o exercício**

Sabe-se que a vasculatura periférica é regulada pelo SNA, e que consequentemente influencia a PA<sup>49</sup> Alm. No entanto, o controle da vasculatura cerebral é diferente de outras vasculaturas periféricas durante o repouso e também durante exercício<sup>49</sup>. A vasculatura cerebral possui um pequeno leito vascular e é fortemente controlada pelos mecanismos de regulação cerebral<sup>49</sup>. Dentre os mecanismos de regulação do FSE, a participação do mecanismo neurogênico ainda permanece em discussão.

Embora a circulação cerebral seja ricamente inervada com fibras nervosas simpáticas, tem sido sugerido que o aumento da atividade simpática tem um efeito limitado na vasculatura cerebral em humanos, especialmente em repouso<sup>46</sup>. Por outro lado, já foi observado que, em condição hipertensiva, a exacerbação simpática causa vasoconstrição cerebral<sup>47,48,50</sup>. Um estudo realizado por Heistad et al., (1978)<sup>79</sup> demonstrou, em modelos animais com hipertensão arterial grave, que a estimulação simpática de fato diminui o FSE, mesmo em animais onde o FSE já apresentava valores reduzidos em condições de repouso. Adicionalmente, Rutland et al., (1980)<sup>80</sup>, observaram, em pacientes hipertensos, que o bloqueio da ANS, resultou no aumento significativo do FSE, com reduções da PA durante o repouso. Em conjunto, esses resultados reforçam a possível participação do SNS na regulação do FSE em condição fisiopatológica durante

o repouso.

Entretanto, em humanos saudáveis, o bloqueio do sistema nervoso simpática com Prazosina (bloqueador do receptor alfa adrenérgico) não promoveu nenhuma alteração no FSE em condições de repouso<sup>80</sup>, sugerindo que em indivíduos que não apresentam alterações no FSE, a participação do mecanismo simpático pode ter menor influência na regulação do FSE.

Por outro lado, como citado anteriormente, durante a realização do exercício físico, tem sido sugerido que os mecanismos de regulação do FSE contribuem para manter o FSE em uma faixa adequada<sup>81</sup>. Entretanto, a ação de cada um desses mecanismos parece depender da intensidade do exercício. De fato, um estudo realizado por Moraine et al., (1993)<sup>82</sup> demonstrou que durante o exercício dinâmico, realizado em cicloergômetro a 60% do consumo máximo de oxigênio, os valores de FSE aumentaram consideravelmente em relação ao repouso. Porém, em intensidades mais altas o FSE diminuiu, mas sem o retorno completo aos valores basais. Esses autores sugerem que isso pode ser explicado, pelo menos em parte, pela redução do CO<sub>2</sub> arterial que aumenta a vasoconstrição e, conseqüentemente, reduz o FSE. Esse resultado sugere a participação do mecanismo metabólico na regulação do FSE em intensidades mais altas durante exercícios dinâmicos. No entanto, ainda se faz necessário mais evidências científicas que suportem e expliquem a contribuição do mecanismo neurogênico na regulação do FSE durante o exercício dinâmico.

Por outro lado, alguns autores têm sugerido que durante o exercício isométrico as projeções aferentes musculares para o NTS provocam excitação de neurônios na medula ventrolateral rostral<sup>25,83,84</sup>. Esse estímulo causa aumento da ANS e, conseqüentemente, da PA, aumentando assim, a perfusão cerebral<sup>25,83,84</sup>. Esses relatos são mostrados em alguns estudos como o de Sander et al., (2010)<sup>83</sup> que documentaram um aumento da perfusão sanguínea em regiões corticais contralaterais à tarefa motora. Já, o estudo de Linkis et al., (1995)<sup>25</sup> verificaram um aumento do FSC (de 50 para 59 cm/s) em indivíduos saudáveis também em regiões corticais. Além disso, também foi observado um aumento do FSE em artérias intracranianas que também irrigam as regiões corticais<sup>84</sup>.

Estes estudos mostram a participação neural na regulação do FSE durante o exercício em indivíduos saudáveis. Entretanto, um estudo realizado por Rogers et al., (1990)<sup>85</sup> não observou alterações na velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral de artérias intracranianas ou de áreas corticais do hemisfério cerebral ipsilateral à tarefa

motora, mesmo na presença de um aumento na PA. Com isso, apesar de algumas evidências, as alterações do FSE durante o exercício isométrico, ainda são controversas. E, é possível perceber que essas alterações não ocorrem de forma global no cérebro e sim em regiões específicas, sendo preciso uma quantidade maior de estudos para seu melhor entendimento.

Além da ausência de estudos sobre a influência da ANS no FSE, a participação dos barorreceptores arteriais na regulação do FSE também não está totalmente esclarecida. Sabe-se que os barorreceptores arteriais não controlam diretamente a vasculatura cerebral, isto porque, este reflexo funciona através do SNS<sup>86,87</sup>. Dessa forma, o controle barorreflexo arterial regula principalmente a PA de modo que a mesma seja mantida dentro da faixa de autorregulação para a circulação cerebral. No entanto, anatomicamente, o SNA via barorreflexo arterial está diretamente ligado à circulação cerebral<sup>88-90</sup>.

Adicionalmente, alguns estudos demonstraram que as vias neurais que passam pelo NTS podem atuar na regulação do FSE. Vários estudos em modelos experimentais<sup>80,88</sup>, demonstraram localizações anatômicas próximas na medula, atuando como principais locais de controle para a circulação cerebral e sistêmica, ou seja, o centro cardiovascular. Nesse sentido, com a finalidade de verificar a participação da via aferente do barorreflexo arterial na regulação do FSE, alguns estudos em modelos animais, observaram que o bloqueio do mecanismo barorreflexo causou aumento da atividade simpática com consequente diminuição da vasodilatação, o que pode sugerir a participação desse mecanismo na regulação do FSE<sup>89,91</sup>. De fato, interessante estudo experimental, verificou que a estimulação elétrica unilateral do NTS aumentou o FSE em ratos<sup>91</sup>. Além disso, estudo realizado em animais de experimentação hipertensos, utilizando a denervação sino aórtica, observaram que essa denervação eliminou a vasodilatação cerebral durante a hipertensão aguda acentuada<sup>92</sup>, evidenciando, como os autores anteriores, que os barorreceptores arteriais podem de fato ter um papel na participação da regulação do FSE.

Em humanos, Ogoh et al. (2008)<sup>93</sup>, relataram que a vasoconstrição cerebral ocorreu após hipotensão aguda quando a PA aumenta via barorreflexo arterial e, essa resposta foi atenuada pelo bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos, sugerindo a participação do mecanismo barorreflexo arterial na regulação do FSE também em humanos<sup>93</sup>.

Já, durante o exercício físico, ainda não há muitas evidências científicas em

relação à participação do barorreflexo arterial na regulação do FSE. Ide et al. (2000)<sup>94</sup> demonstraram que, durante o exercício, o bloqueio simpático ao nível do pescoço com bloqueio beta 1 adrenérgico eliminou a redução no FSE. Esses achados indicam que o controle barorreflexo arterial da ANS pode influenciar diretamente o FSE também durante o exercício. Contudo, ainda não está totalmente esclarecida, na literatura, a influência do mecanismo barorreflexo na regulação do FSE, durante o exercício, em situações fisiológicas e fisiopatológicas como a IC. Além disso, não está claro se as disfunções autonômicas já descritas na IC, como hiperativação simpática e diminuição na SBR estão associadas ao FSE durante o exercício nesses pacientes.

Assim, com base no exposto acima, podemos levantar as seguintes hipóteses:

- 1- Pacientes com IC têm FSE reduzido durante o exercício
- 2- A atividade nervosa simpática muscular (ANSM) está associada a redução do FSE, em repouso e durante o exercício
- 3- O ganho da SBR está diretamente associado ao FSE

## 2. OBJETIVOS

---

### 2.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre o ganho da SBR e a ANSM e o FSE (avaliado pela VMFSE) em pacientes com IC.

### 2.2 Objetivos específicos

Em pacientes com IC e em indivíduos controle saudáveis (CS):

- Avaliar, de forma simultânea, a VMFSE, a ANSM, a PA e a RVE basal e durante o exercício;
- Avaliar o ganho da SBR;
- Avaliar o FSM, FC, pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração, no repouso e durante o exercício;
- Avaliar as associações entre:
  - O ganho da SBR, a ANSM e a VMFSE basal;
  - A RVE e a VMFSE e a ANSM basal;
  - O ganho da SBR e a resposta da VMFSE durante o exercício;
  - A resposta da ANSM e a resposta da VMFSE durante o exercício;
  - A resposta da RVE e a resposta da VMFSE e da ANSM durante o exercício;

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

---

### 3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal, onde foram avaliados 12 pacientes com IC, em acompanhamento clínico no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor - HCFMUSP) e provenientes de listas anteriores de participação em protocolos de pesquisas já finalizados na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor - HCFMUSP, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Para fins de comparação das variáveis estudadas foi incluído um grupo de 12 participantes CS, triados no Ambulatório de Cardiologia do Exercício do InCor -HCFMUSP e provenientes da comunidade, pareados por sexo e idade ao grupo de pacientes com IC. O grupo CS não apresentava doenças cardiovasculares documentadas e nem fatores de risco para doenças cardiovasculares no momento de entrada no estudo. Todos os participantes, após esclarecimentos sobre o protocolo experimental, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (SDC 4340/16/006) e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAAE: 53611916.1.0000.0068).

Para o desenvolvimento do estudo, cada participante realizou duas visitas ao InCor/HC-FMUSP para a realização dos exames desse protocolo. Os pacientes foram orientados a se abster de chá, café, refrigerante e achocolatado, além de não realizarem atividades físicas extenuantes nas 24 horas que antecederem os exames. Todos os exames foram realizados sob o uso das medicações, conforme prescrição médica.

#### 3.1.1 Critérios de inclusão

- Ambos os sexos, na faixa etária de 40-65 anos;
- IMC  $\leq$  30 kg/m<sup>2</sup>;
- Etiologia isquêmica, idiopática ou hipertensiva;
- Fração de ejeção menor ou igual a 40%; e

- Tratamento com medicamento padrão e adequado para IC, de acordo com as normas previamente estabelecidas na Instituição<sup>1</sup>.

### **3.1.2 Critérios de exclusão**

- Doenças neurológicas ou musculoesqueléticas
- Doença renal crônica;
- Tabagismo atual;
- Uso de marca-passo/cardiodesfibrilador implantável;
- Diabetes mellitus tipo II insulino-dependentes; e
- Realizar atividade física regularmente.

## **3.2 Medidas e Procedimentos**

### **3.2.1 Avaliação clínica**

Os participantes, CS e os pacientes com IC, passaram por avaliação clínica, para identificar se os mesmos estavam de acordo com os critérios de inclusão do estudo. Caso contrário, os mesmos seriam excluídos, ficando apenas aqueles que foram aptos a dar seguimento no estudo. A partir da avaliação clínica, os participantes realizaram as avaliações iniciais e o protocolo experimental, conforme descrito a seguir.

### **3.2.2 Avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo**

Os participantes foram submetidos ao exame ecocardiográfico com o objetivo de avaliar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE, %), por meio da ecocardiografia transtorácica (VIVAD E9, General Eletrics - GE Healthcare, EUA), utilizando-se o método de Simpson.

### **3.2.3 Avaliação da pressão arterial**

A PA foi medida continuamente, a cada batimento cardíaco, por técnica não invasiva. Foi colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão direita, mantendo-se o braço direito apoiado sobre uma mesa de altura ajustável de modo que o dedo permanecesse na altura do ventrículo esquerdo. Esse manguito foi conectado a um monitor de PA (Finometer® PRO), o qual afere a PA sistólica, diastólica e média a cada batimento cardíaco. Esse sinal foi gravado em um computador, por meio do sistema de aquisição de sinais biológicos (Windaq/Dataq), numa frequência de amostragem de 500 Hz<sup>95</sup>.

### **3.2.4 Avaliação da frequência cardíaca**

A FC foi obtida por meio do registro eletrocardiográfico. O sinal do eletrocardiograma (ECG) foi gravado continuamente em um computador, por meio do sistema de aquisição de sinais biológicos (Windaq/Dataq), numa frequência de amostragem de 500 Hz<sup>96,97</sup>.

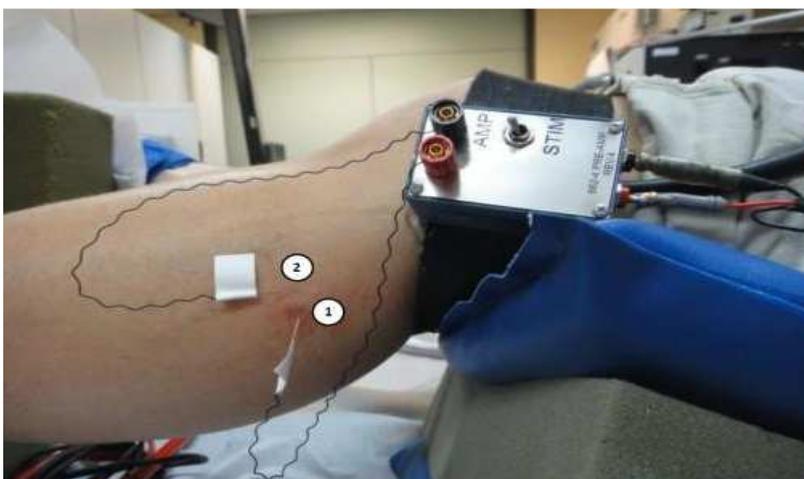
### **3.2.5 Avaliação do ganho da sensibilidade barorreflexa espontânea**

O ganho da SBR arterial da FC foi obtido por meio da análise espectral bivariada pelo método autorregressivo<sup>97</sup>, a partir dos sinais da pressão arterial sistólica (PAS) e ECG. Os valores contínuos da PAS e do intervalo R-R (iRR) foram analisados por meio de um programa de computador (HeartScope version 1.6)<sup>98</sup>. O procedimento de análise permite a quantificação da coerência ( $k^2$ ), desvio de fase ( $\phi$ ) e magnitude da função de transferência (ganho) entre a série temporal do iRR (sinal de saída) e PAS (sinal de entrada). A magnitude da função de transferência (ganho) quantifica a intensidade da resposta do sinal de saída (iRR) por unidade de mudança espontânea do sinal de entrada (PAS), sendo expressa em u.a./mmHg ou ms/mmHg, respectivamente. Sua magnitude representa uma estimativa do ganho espontâneo da SBR da FC<sup>99,98</sup>.

Todos estes parâmetros de análise da função de transferência podem ser estimados nas faixas de baixa frequência (BF) ou de alta frequência (AF). No presente estudo, foi calculado o ganho da função de transferência na frequência central correspondente ao máximo de coerência dentro da faixa de BF.

### 3.2.6 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

A ANSM foi avaliada por meio da técnica direta do registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular, na parte posterior do nervo fíbula comum, imediatamente inferior à cabeça fíbula. Essa técnica é considerada padrão-ouro para essa avaliação e tem sido validada e amplamente empregada em estudos em humanos<sup>97,101</sup>. Os registros foram obtidos por meio da implantação de um microelétrodo no nervo fíbula e de um microelétrodo referência, na pele, a aproximadamente 1 cm de distância do primeiro. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo foi alimentado através de um filtro passa-banda sendo, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude com saída em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado por um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural. A ANSM foi avaliada utilizando-se o registro do sinal em um sistema de aquisição de sinais biológicos (Windaq/Dataq), numa frequência de amostragem de 500 Hz. O potencial de ação de cada disparo foi identificado por um investigador treinado com base na amplitude de descarga do nervo fíbula com uma relação sinal-ruído de 3:1. A ANSM foi expressa como a frequência dos disparos (*disparos* por minuto) e incidência dos disparos (*disparos* por 100 batimentos cardíacos)<sup>101</sup>.



**Figura 3.** Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia.

### 3.2.7 Avaliação do fluxo sanguíneo encefálico

As medidas de VFSE foram realizadas com os participantes em posição supina e com a cabeça em posição neutra. A VFSE de ambas as artérias cerebrais médias foram mensuradas continuamente e simultaneamente, utilizando equipamento específico de Doppler transcraniano<sup>102</sup>, acoplado a dois transdutores de 2 MHz (Doppler-Box, DWL) posicionados nas regiões temporais e mantidos por um suporte desenvolvido para esta finalidade. Os sinais de fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais médias foram detectados nas profundidades entre 50 e 55 mm da superfície dos transdutores<sup>103</sup>. Os dados referentes a VFSE foram transferidos continuamente para um computador, para posterior análise.

A VMFSE foi obtida a partir da velocidade do fluxo no pico sistólico (VFPS) e da velocidade do fluxo no final da fase diastólica (VFFD). Logo, a VMFSE foi expressa pela fórmula:  $VMFSE = (PVS + [VDFX2])/3$ , onde, PVS é o pico da velocidade sistólica e, VDF é a velocidade diastólica final<sup>102</sup>. A resistência vascular cerebral (RVE) foi calculada matematicamente, por meio da pressão arterial média (PAM) e VMFSE ( $RVE = PAM/VMFSE$ ).

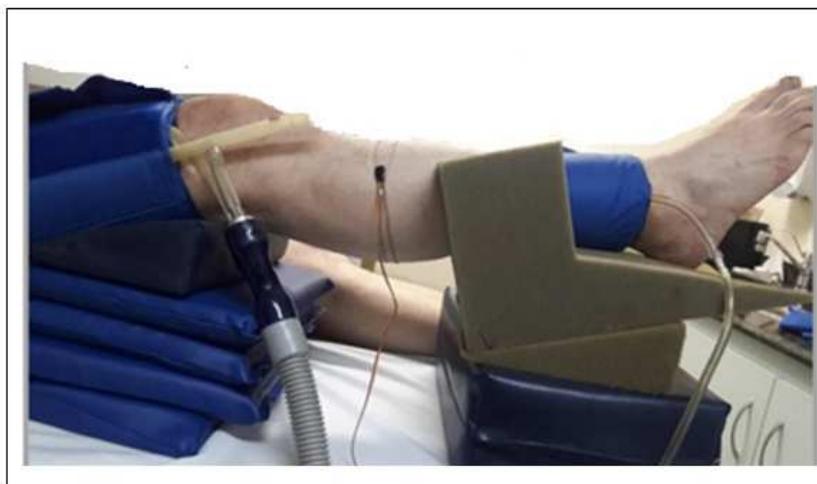
### 3.2.8 Avaliação da pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração

A pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração ( $P_{ETCO_2}$ ) foi monitorada continuamente a cada respiração de forma não invasiva pela técnica de espectroscopia. Na via expiratória de uma máscara, um sensor infravermelho de capnografia (Capnostat III 7167, Respironics Inc.) era conectado a um capnógrafo (DX 1265  $ETCO_2$  Capnogard, Dixtal Biomédica) e, o sinal captado por este equipamento, era gravado em um computador por meio do sistema de aquisição de sinais biológicos (Windaq/Dataq), numa frequência de amostragem de 500 Hz<sup>96</sup>.

### 3.2.9 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular

O FSM foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. Os participantes foram posicionados em decúbito dorsal com a perna elevada acima do

coração. Em seguida foi feita a medida da circunferência do tríceps sural para que fosse posicionado em volta da perna um eletrodo silástico preenchido de mercúrio, ligado a um transdutor de baixa pressão e conectado ao pletismógrafo (AI-6 – Hokanson). Manguitos de esfigmomanômetro foram colocados em volta do tornozelo e na parte inferior da coxa. Durante o exame, o manguito do tornozelo foi inflado acima da PAS (~200mmHg), o manguito da coxa foi insuflado acima da pressão venosa (~60mmHg) por 10 segundos. No momento que o manguito da coxa é inflado, a drenagem venosa é interrompida levando o aumento do volume sanguíneo na panturrilha, que é captado pela tensão no tubo silástico. O aumento do volume gera uma onda de fluxo sanguíneo a cada 10 segundos, cuja inclinação das ondas refletem a dilatação da panturrilha. O FSM na perna (ml/min/100 ml) foi registrado durante o protocolo experimental de exercício e foi determinado com base em três leituras a cada minuto. A RVP (unidades) foi calculada pela divisão da PAM pelo FSM da perna e multiplicada por 100.



**Figura 4.** Avaliação do fluxo sanguíneo muscular pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. Fluxo sanguíneo muscular medido na panturrilha.

### 3.3 Protocolo experimental

As avaliações das variáveis hemodinâmicas e neurais foram realizadas no período da tarde, em ambiente calmo, com temperatura entre 22 a 24 °C, com os participantes em

decúbito dorsal. Foram mantidos um intervalo mínimo de 10 minutos entre a realização dos protocolos experimentais para que as respostas fisiológicas dos pacientes avaliados retornassem aos seus valores basais antes do início do próximo experimento.

No protocolo experimental 1, as variáveis em repouso (PA, FC, ANSM, FSE,  $P_{ETCO_2}$ ) foram medidas continuamente por um período de 10 minutos. Entretanto, para as análises dessas variáveis utilizamos os últimos 5 minutos de gravação, visto que os voluntários se encontravam mais tranquilos nos minutos finais da coleta. Dessa forma essa padronização foi estendida para a análise do Ganho da SBR.

### **3.3.1 Protocolo experimental 1: Avaliação do ganho da sensibilidade barorreflexa, ANSM e variáveis hemodinâmicas em repouso.**

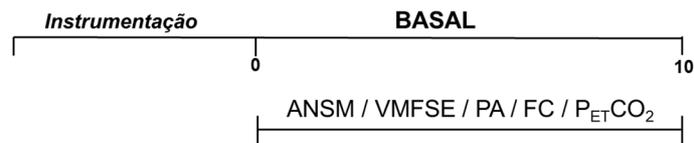
Após a instrumentação do paciente, os sinais biológicos da ANSM, VFSE,  $P_{ETCO_2}$ , PA, FC foram medidos e registrados, com o paciente em repouso na posição supina, em ambiente com temperatura controlada e frequência respiratória livre.

### **3.3.2 Protocolo experimental 2: Avaliação da ANSM e variáveis hemodinâmicas durante o exercício.**

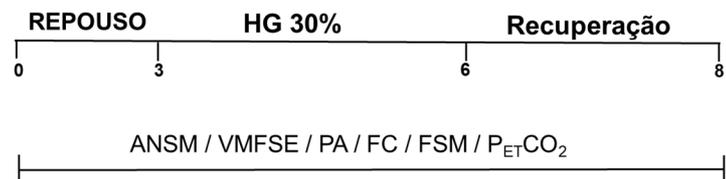
A ANSM, FSM, VFSE  $P_{ETCO_2}$ , PA, FC foram avaliados durante a manobra fisiológica de exercício isométrico, que foi realizado por meio de preensão de mãos. O exercício foi realizado com a mão dominante através de um dinamômetro. Para calcular a força aplicada pelo indivíduo durante esta manobra, os participantes foram orientados a realizar a preensão manual máxima, por três vezes, com intervalo de dez segundos entre as manobras, obtendo-se a força máxima de contração muscular. O protocolo experimental consistiu de 3 minutos de repouso, seguido de 3 minutos de exercício com esforço correspondente a 30% da força máxima de contração obtida e 2 minutos de recuperação.

O esquema dos protocolos experimentais está representado na Figura 5.

**Protocolo experimental: 1**



**Protocolo experimental: 2**



**Figura 5.** Sequência dos protocolos experimentais 1 e 2. HG 30%= Exercício isométrico de preensão de mão (Handgrip), realizado a 30% da contração voluntária máxima; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; VMFSE= velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico; PA= pressão artéria / FC= frequência cardíaca / FSM= fluxo sanguíneo muscular / P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>= pressão parcial de CO<sub>2</sub> no final da expiração

### 3.4 Análise estatística

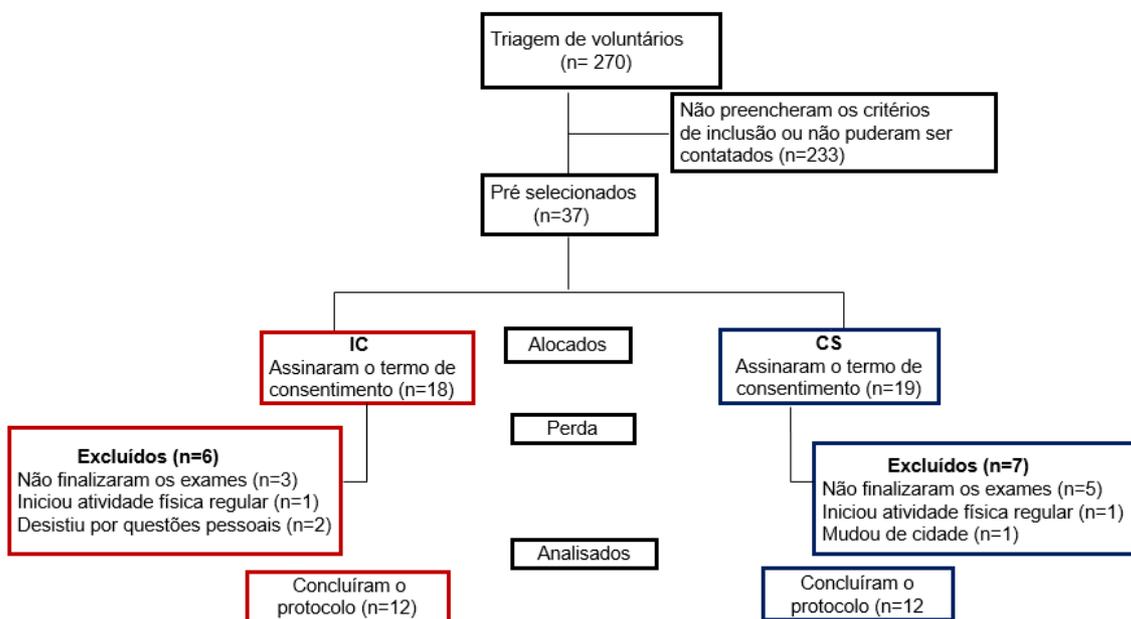
Inicialmente, o cálculo do tamanho amostral realizado para o presente estudo considerou as principais variáveis do estudo, ganho da SBR, e resposta da ANSM e VMFSE. O cálculo foi baseado em um piloto, onde foram observadas as diferenças entre o ganho da SBR em pacientes com IC e indivíduos CS e também, a diferença da VMFSE e da ANSM (variação entre a resposta ao exercício e os valores de repouso) em 5 indivíduos com IC e 5 indivíduos CS. Adotou-se um poder estatístico de 90%, com valor estimado para erro do tipo I de 5% em cada um dos cálculos<sup>95</sup>. O maior tamanho de amostra estimado nas três variáveis foi de 10 participantes. Prevendo uma possível perda de 20%, adotamos um  $N$  de 12 pacientes com IC e 12 indivíduos CS.

Os dados estão apresentados em média  $\pm$  erro padrão da média. Foram testadas a normalidade (teste de Shapiro Wilk) e homogeneidade (teste de Levene) para todas as variáveis. O teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) foi utilizado para avaliar a diferença nas proporções de distribuição dos sexos entre os grupos IC e CS. O Teste t de Student foi utilizado para testar as diferenças entre os grupos. A análise de variância (ANOVA) mista de dois fatores (estágio e grupo) foi utilizada para testar as diferenças durante o exercício entre os grupos. E, quando necessário, o teste post-hoc de Scheffé foi aplicado para determinar as diferenças. Para a comparação da resposta das variáveis durante o exercício, os dados foram expressos como área sob a curva (A.S.C.). Adicionalmente, foi realizada a correlação de Pearson para as associações entre as variáveis propostas no estudo (ganho da SBR, ANSM, RVE e VMFSE). Foi considerada diferença significativa quando  $p < 0,05$ . Para análise estatística das variáveis foi utilizado o Software IBM SPSS Statistics 22.0.

## 4. RESULTADOS

---

Para inclusão de participantes no estudo, foi realizada uma triagem inicial envolvendo 270 indivíduos, sendo eles pacientes e voluntários saudáveis. Os voluntários selecionados eram provenientes de listas anteriores de pacientes que participaram de protocolos de pesquisas já finalizados na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor - HCFMUSP, e também selecionados na comunidade. Nesta primeira análise, 233 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão. Com isso, 37 voluntários foram pré-selecionados para participar do protocolo de pesquisa, sendo 18 pacientes com IC e 19 voluntários saudáveis. Assim, 18 pacientes com IC atenderam os critérios de inclusão do estudo, concordaram em participar do protocolo de pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Dos 18 participantes com IC pré-selecionados, 3 foram excluídos porque não finalizaram os exames, 1 foi excluído porque realizava atividade física regular e 2 desistiram por questões pessoais. Desta forma, 12 pacientes com IC concluíram o estudo. Em relação aos participantes CS, 19 atenderam os critérios de inclusão no estudo, concordaram em participar do protocolo de pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Destes, 5 foram excluídos porque não finalizaram os exames, 1 foi excluído porque realizava atividade física regular e 1 mudou de cidade. Sendo assim, 12 participantes CS concluíram o estudo. Com isso, 24 voluntários concluíram todos os exames, fechando o N de 12 indivíduos em cada grupo. A seguir é apresentado um fluxograma representativo da inclusão dos participantes e os motivos diversos para exclusão (Figura 6).



**Figura 6.** Fluxograma representativo da inclusão de participantes no estudo baseado no CONSORTE<sup>104</sup>

#### 4.1 Características antropométricas e clínicas

As características antropométricas, clínicas e laboratoriais do grupo IC e do grupo CS são apresentadas na Tabela 1. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos IC e CS nas variáveis sexo, idade, peso, estatura e índice de massa corporal (IMC) (Tabela 1).

Como esperado, a FEVE foi significativamente menor no grupo IC (Tabela 1). Em relação às características clínicas dos pacientes com IC, a classe funcional, a etiologia, fatores de risco e uso de medicamentos, são apresentados na (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características antropométricas dos grupos com insuficiência cardíaca e controle saudável e características clínicas dos pacientes

	CS (n=12)	IC (n=12)	P
<b>Sexo</b> (Homem/Mulher)	(5/7)	(9/3)	0,06
<b>Idade</b> (anos)	50±2	56±2	0,08
<b>Peso</b> (kg)	72±4	75±4	0,60
<b>Altura</b> (m)	1,67±0,03	1,67±0,03	1,00
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	26±1	27±1	0,47
<b>FEVE</b> (%)	60±2	28±2	0,001
<b>Classe Funcional NYHA, n (%)</b>			
I	-	6 (50%)	
II		3 (25%)	
III		3 (25%)	
<b>Etiologia, n (%)</b>			
Idiopática	-	4 (33%)	-
Isquêmica	-	8 (67%)	-
<b>Fatores de risco, n (%)</b>			
Hipertensão		4 (33%)	
Diabetes tipo 2		2 (17%)	
<b>Medicamentos, n (%)</b>			
Betabloqueador	-	12 (100%)	-
IECA/BRA	-	7 (58%)	-
Diurético	-	12 (100%)	-
Vasodilatador	-	3 (25%)	-
Estatina	-	5 (42%)	-
Digoxina	-	5 (42%)	-
AAS	-	5 (42%)	-

Valores apresentados em média ± erro padrão. CS= controle saudável; IC= insuficiência cardíaca; IMC= índice de massa corpórea; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA= *New York Heart Association*; IECA= inibidor da enzima de conversão de angiotensina; BRA= bloqueador dos receptores de angiotensina; AAS= ácido acetilsalicílico. *Teste t de Student para dados não pareados.*

#### 4.2 Características hemodinâmicas, neurais e respiratória no período basal

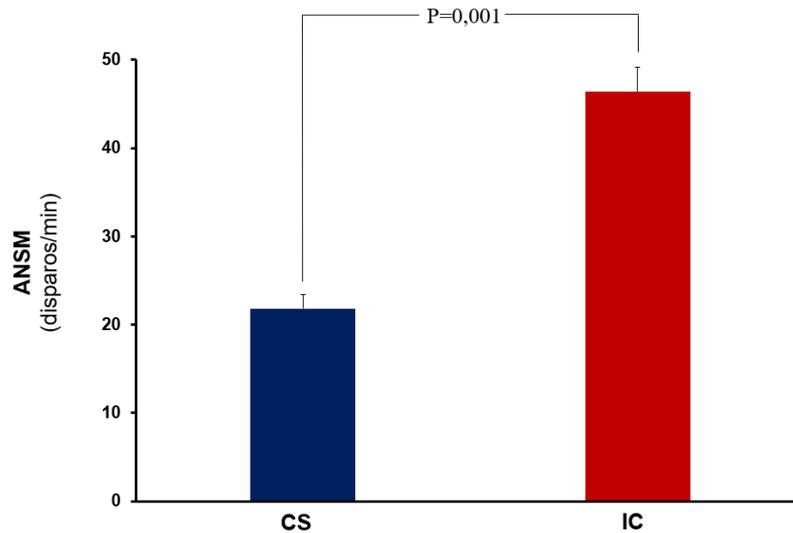
No período basal, a PAS, a pressão arterial diastólica (PAD), PAM e FC foram semelhantes entre os grupos IC e CS (Tabela 2). Contudo, a ANSM tanto em disparos por minuto (Figura 7) como corrigida por 100 batimentos cardíacos (Tabela 2) foram significativamente maiores no grupo IC quando comparado ao grupo CS.

Ao contrário, o ganho da SBR cardíaca foi significativamente menor no grupo IC em relação ao CS (Figura 8).

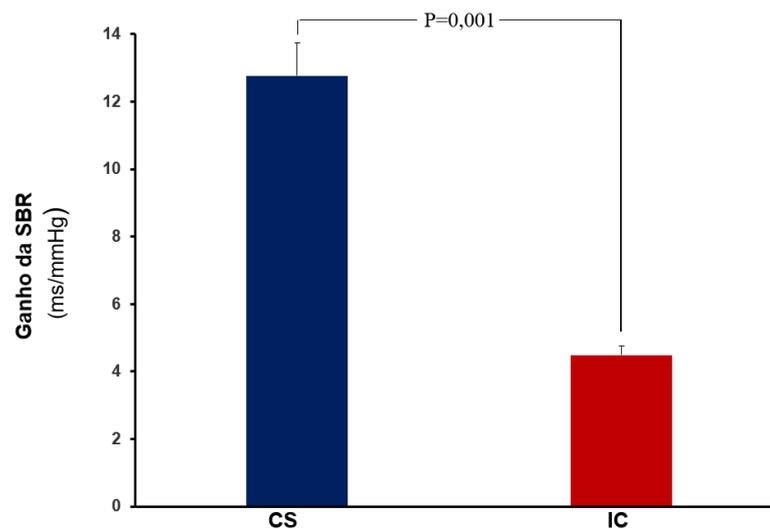
**Tabela 2.** Características hemodinâmicas, neurais e respiratória dos grupos com insuficiência cardíaca e controle saudável no período basal

	CS (n=12)	IC (n=12)	P
PAS (mm/Hg)	135±5	134±5	0,87
PAD (mmHg)	77±4	74±3	0,60
PAM (mmHg)	97±4	95±4	0,71
FC (bpm)	66±3	66±3	0,85
ANSM (disparos/100bat)	34±2	72±6	<0,001
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	42±2	43±3	0,06

Valores apresentados em média ± erro padrão. CS= controle saudável; IC= insuficiência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; FC= frequência cardíaca; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>= pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração. *Teste t de Student para dados não pareados.*



**Figura 7.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) basal, expressa em disparos por minuto, no grupo controle saudável (CS) e no grupo com insuficiência cardíaca (IC), Grupo CS, n=12; grupo IC, n=12. *Teste t de Student para dados não pareados.*



**Figura 8.** Ganho da sensibilidade barorreflexa (SBR) cardíaca basal, no grupo controle saudável (CS) e no grupo com insuficiência cardíaca (IC). Grupo CS, n=12; grupo IC, n=12. *Teste t de Student para dados não pareados.*

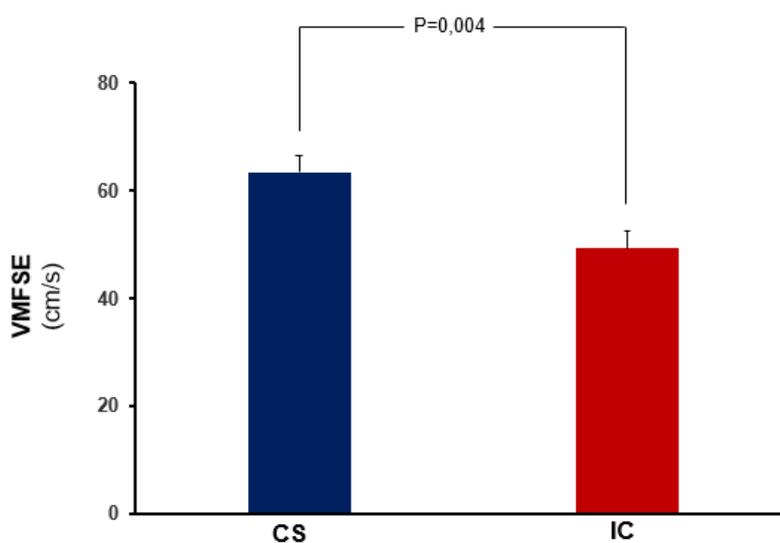
### 4.3 Velocidade do fluxo sanguíneo encefálico basal

A VFPS e a VFFD basais foram significativamente menores no grupo IC quando comparado ao grupo CS (Tabela 3). Além disso, a VMFSE basal foi significativamente menor no grupo IC (Tabela 3 e Figura 9). Ao contrário, a resistência vascular encefálica (RVE) foi significativamente maior no grupo IC em relação ao CS (Tabela 3).

**Tabela 3.** Velocidade do fluxo sanguíneo encefálico e resistência vascular encefálica dos grupos com insuficiência cardíaca e controle saudável, no período basal

	CS (n=12)	IC (n=12)	P
VFPS (cm/s)	96±6	71±5	0,004
VFFD (cm/s)	48±2	37±3	0,007
RVE (unidades)	1,58±0,10	2,00±0,13	0,02

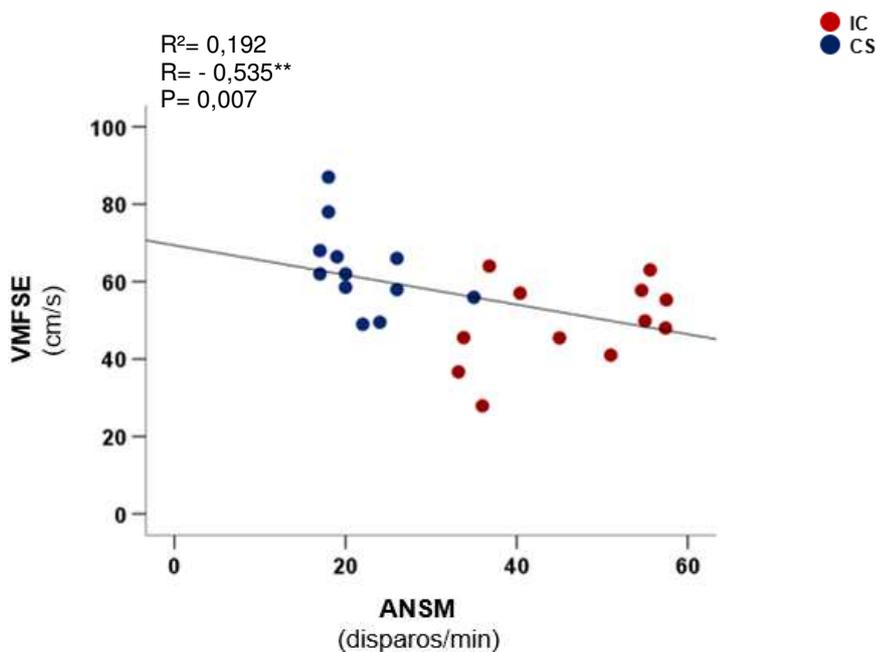
Valores apresentados em média ± erro padrão. CS= controle saudável; IC= insuficiência cardíaca; VFPS= velocidade do fluxo sanguíneo encefálico no pico sistólico; VFFD= velocidade do fluxo sanguíneo encefálico no final da diástole; RVE= resistência vascular encefálica. *Teste t de Student para dados não pareados.*



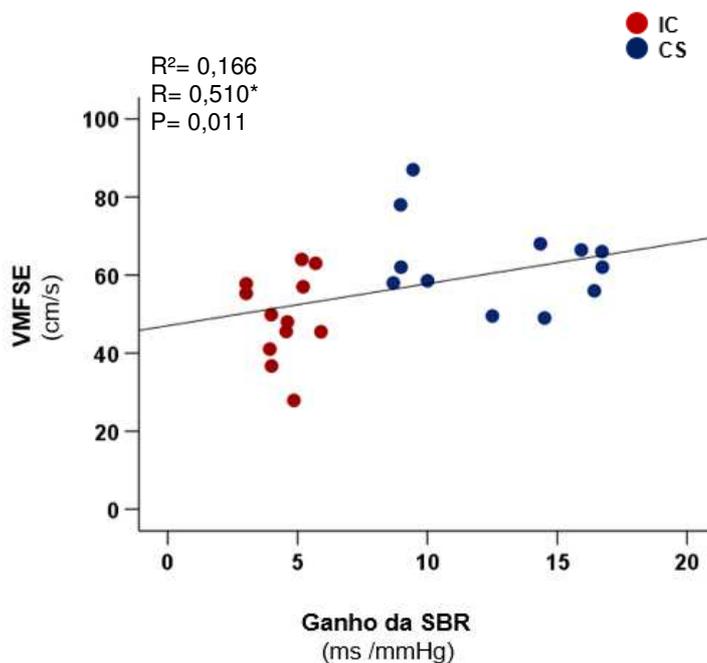
**Figura 9.** Velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE) basal no grupo controle saudável (CS) e no grupo com insuficiência cardíaca (IC). Grupo CS, n=12; grupo IC, n=12. *Teste t de Student para dados não pareados.*

#### 4.4 Associação entre a atividade nervosa simpática muscular e o ganho da sensibilidade barorreflexa e a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico no basal.

Foi observada uma associação negativa entre a ANSM e a VMFSE (Figura 10), ou seja, quanto maior o nível da ANSM basal, menor o VMFSE basal. Por outro lado, foi evidenciada uma associação positiva entre o ganho da SBR e a VMFSE basal (Figura 11), isto é, quanto maior o ganho da SBR, maior a VMFSE basal.



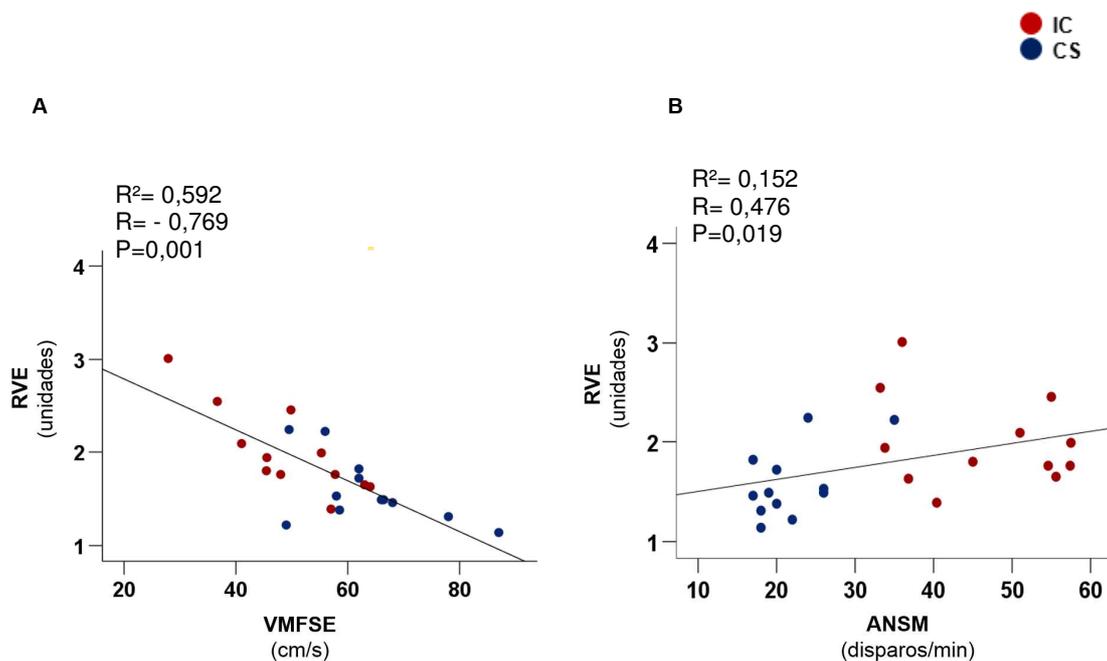
**Figura 10.** Associação entre a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE) basal, nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e nos participantes controle saudáveis (CS). Grupo CS, n=12; grupo IC, n=12.



**Figura 11.** Associação entre o ganho da sensibilidade barorreflexa (SBR) cardíaca e a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE) basal, nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e nos participantes controle saudáveis (CS). Grupo CS, n=12; grupo IC, n=12.

#### 4.5 Associação entre a resistência vascular encefálica e a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico e a atividade nervosa simpática muscular no basal

Foi observada uma associação negativa entre a RVE e a VMFSE (Figura 12 A), ou seja, conforme a RVE aumenta, observa-se menor VMFSE. Por outro lado, foi evidenciada uma associação positiva entre a RVE e a ANSM (Figura 12B), isto é, à medida que a ANSM aumenta, a RVE também tende de aumentar.



**Figura 12.** Associação entre resistência vascular encefálica (RVE) e a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE) basal (Painel A) e, a associação entre a RVE e a atividade nervosa simpática muscular (ANSM, Painel B) basal, nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e nos participantes controle saudáveis (CS). Grupo CS, n=12; grupo IC, n=12.

#### 4.6 Características hemodinâmicas, neurais e respiratória durante o exercício

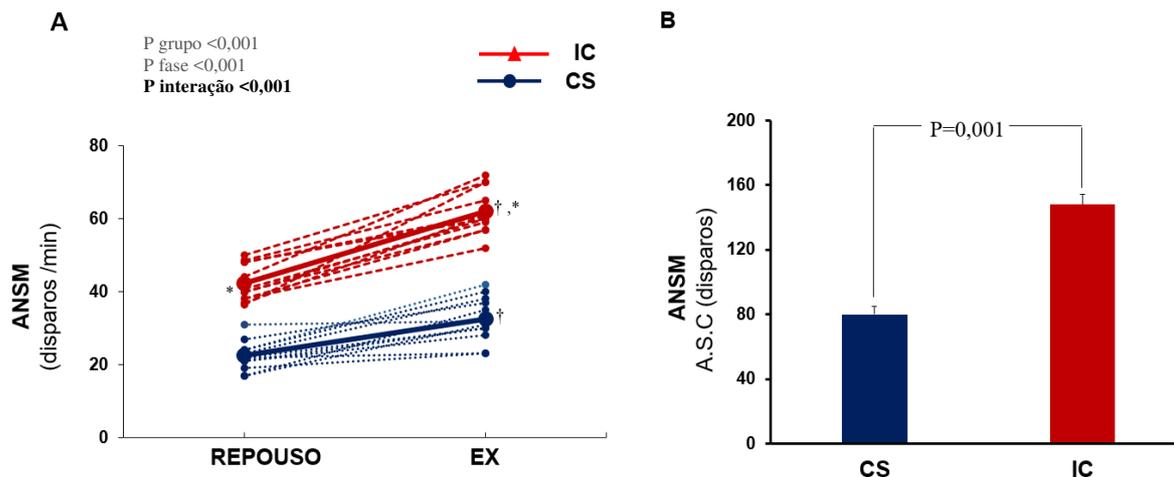
As características hemodinâmicas, neurais e respiratórias durante o exercício de preensão de mão realizado a 30% da contração voluntária máxima são apresentadas na Tabela 4. A PAD, PAM e FC aumentaram significativamente e de forma semelhante durante o exercício em relação ao repouso, nos grupos IC e CS (Tabela 4). Porém, a PAS aumentou somente no grupo CS. Já, a ANSM, tanto em disparos por minuto (Figura 13A), como corrigida por 100 batimentos cardíacos (Tabela 4) aumentou significativamente durante o exercício em relação ao repouso, em ambos os grupos. Contudo, os níveis da ANSM em repouso e durante o exercício tanto em disparos por minuto como corrigida por 100 batimentos cardíacos foram significativamente maiores no grupo IC quando comparado ao grupo CS (Figura 13A e Tabela 4, respectivamente). Ainda, em análise adicional, a resposta da ANSM durante o exercício, tanto em disparos por minuto (Figura 13B) como corrigida por 100 batimentos cardíacos (Tabela 4), foi significativamente maior no grupo IC quando comparado ao grupo CS. A  $P_{ETCO_2}$  não foi significativamente

alterada durante o exercício e foi semelhante entre os grupos em repouso e durante o exercício (Tabela 4).

**Tabela 4.** Características hemodinâmicas, neural e respiratória dos grupos com insuficiência cardíaca e controle saudável em repouso e durante o exercício.

	CS (n=12)			IC (n=12)		
	Repouso	3 min	A.S.C.	Repouso	3 min	A.S.C.
<b>PAS</b> (mmHg)	138±5	161±5 <sup>†</sup>	448±14	136±5	142±5	419±17
<b>PAD</b> (mmHg)	79±3	90±4 <sup>†</sup>	255±12	75±3	84±4 <sup>†</sup>	238±12
<b>PAM</b> (mmHg)	99±4	115±4 <sup>†</sup>	322±12	96±4	103±4 <sup>†</sup>	301±13
<b>FC</b> (bpm)	66±3	76±3 <sup>†</sup>	217±9	69±3	78±3 <sup>†</sup>	223±9
<b>ANSM</b> (disparos/100bat)	36±3	44±4 <sup>†</sup>	113±7	66±3 <sup>*</sup>	81±4 <sup>*†</sup>	203±11 <sup>‡</sup>
<b>P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub></b> (mmHg)	45±3	46±3 <sup>†</sup>	136±9	43±3	45±3 <sup>†</sup>	130±7

Valores apresentados em média ± erro padrão. CS= controle saudável; IC= insuficiência cardíaca; A.S.C.= área sob a curva; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; FC= frequência cardíaca; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>= pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração. <sup>†</sup>= diferença vs. repouso, P<0,05; <sup>\*</sup>= diferença entre os grupos no estágio, <sup>‡</sup>= diferença na resposta vs. CS, P<0,05. ANOVA mista de dois fatores: PAS, PAM e ANSM= interação; FC, PAD e P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>= Fase. Teste t de Student para dados não pareados: Comparação da A.S.C. das variáveis.



**Figura 13.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) expressa em disparos por minuto, no repouso e no 3º minuto de exercício de preensão de mão realizado a 30% da contração voluntária máxima (EX, Painel A) e resposta da ANSM durante o exercício (A.S.C., Painel B), no grupo controle saudável (CS) e no grupo com insuficiência cardíaca (IC). †= diferença vs. repouso,  $P < 0,05$ ; \*= diferença vs. CS,  $P < 0,05$ . Grupo CS,  $n=12$ ; grupo IC,  $n=12$ . Painel A= ANOVA mista de dois fatores; Painel B= Teste *t* de Student para dados não pareados.

#### 4.7 Velocidade do fluxo sanguíneo encefálico e fluxo sanguíneo muscular durante o exercício

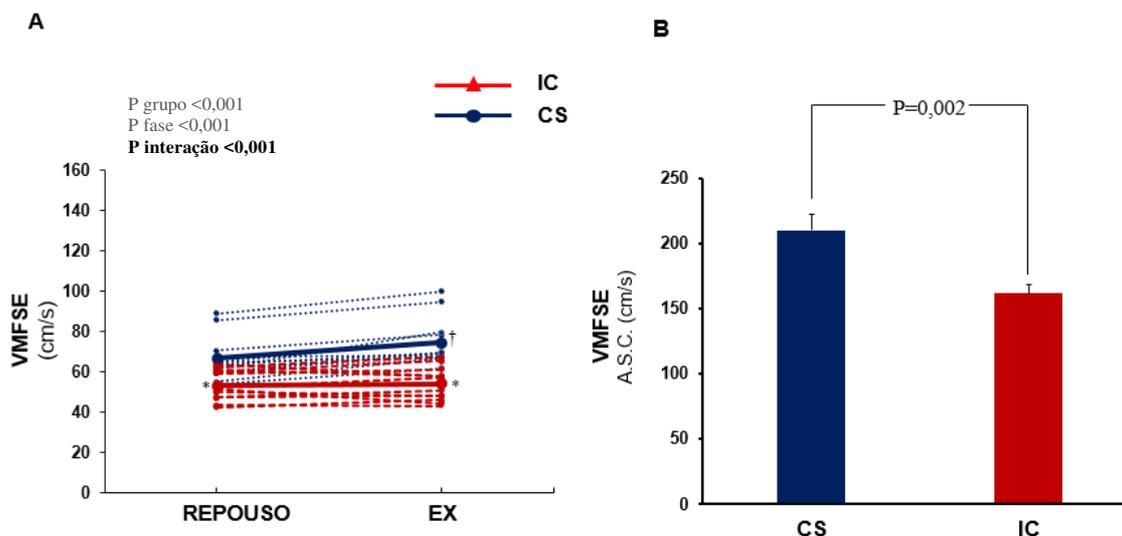
Durante o exercício, a VFPS e a VFFD (Tabela 5), assim como, a VMFSE (Figura 14A) aumentaram significativamente em relação ao repouso, somente no grupo CS. Além disso, os níveis de VFPS e VFFD (Tabela 5) e, VMFSE (Figura 14A) em repouso e durante o exercício foram significativamente menores no grupo IC quando comparado ao grupo CS. Ainda, em análise adicional, a resposta da VFPS e VFFD (Tabela 5) e, VMFSE (Figura 14B) durante o exercício foram significativamente menores no grupo IC quando comparado ao grupo CS.

De forma semelhante, o FSM aumentou significativamente durante o exercício em relação ao repouso, somente no grupo CS (Tabela 5). Além disso, tanto os níveis de FSM em repouso e durante o exercício, como a resposta ao exercício foram significativamente menores no grupo IC quando comparado ao CS (Tabela 5). Já, em relação à RVP, o grupo IC apresentou níveis de repouso e durante o exercício maiores e resposta aumentada durante o exercício, em relação ao CS (Tabela 5).

**Tabela 5.** Velocidade do fluxo sanguíneo encefálico, resistência vascular encefálica, fluxo sanguíneo muscular e resistência vascular periférica dos grupos de pacientes com insuficiência cardíaca e controle saudável em repouso e durante o exercício.

	CS (n=12)			IC (n=12)		
	Repouso	3 min	A.S.C.	Repouso	3 min	A.S.C.
<b>VFPS</b> (cm/s)	99±4	109±5 <sup>†</sup>	309±18	78±4 <sup>*</sup>	79±5 <sup>*</sup>	237±11 <sup>‡</sup>
<b>VFFD</b> (cm/s)	52±2	58±3 <sup>†</sup>	164±8	40±2 <sup>*</sup>	41±3 <sup>*</sup>	123±8 <sup>‡</sup>
<b>VMFSE</b> (cm/s)	66±3	74±3 <sup>†</sup>	210±12	53±3 <sup>*</sup>	54±3 <sup>*</sup>	162±7 <sup>‡</sup>
<b>RVE</b> (unidades)	1,53±0,09	1,56±0,09	4,62±0,30	1,83±0,09 <sup>*</sup>	1,95±0,10 <sup>*</sup>	5,65±0,30 <sup>‡</sup>
<b>FSM</b> (ml/min/100ml)	2,60±0,12	3,08±0,13 <sup>†</sup>	8,50±0,4	1,39±0,12 <sup>*</sup>	1,58±0,13 <sup>*</sup>	4,40±0,3 <sup>‡</sup>
<b>RVP</b> (unidades)	3865±360	3743±271	11483±456	7271±360 <sup>*</sup>	6797±271 <sup>*</sup>	21497±1103 <sup>‡</sup>

Valores apresentados em média ± erro padrão. CS= controle saudável; IC= insuficiência cardíaca; A.S.C.= área sob a curva; VFPS= velocidade do fluxo no pico sistólico; VFFD= velocidade do fluxo no final da diástole; VMFSE= velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico; RVE= resistência vascular encefálica; FSM= fluxo sanguíneo muscular; RVP= resistência vascular periférica. <sup>†</sup>= diferença vs. repouso,  $P<0,05$ ; <sup>\*</sup>= diferença entre os grupos no estágio,  $P<0,05$ ; <sup>‡</sup>= diferença na resposta vs. CS,  $P<0,05$ . ANOVA mista de dois fatores: VFPS, VFFD, VMFSE, FSM= Interação; RVP= Grupo. Teste t de Student para dados não pareados: Comparação da A.S.C. das variáveis.

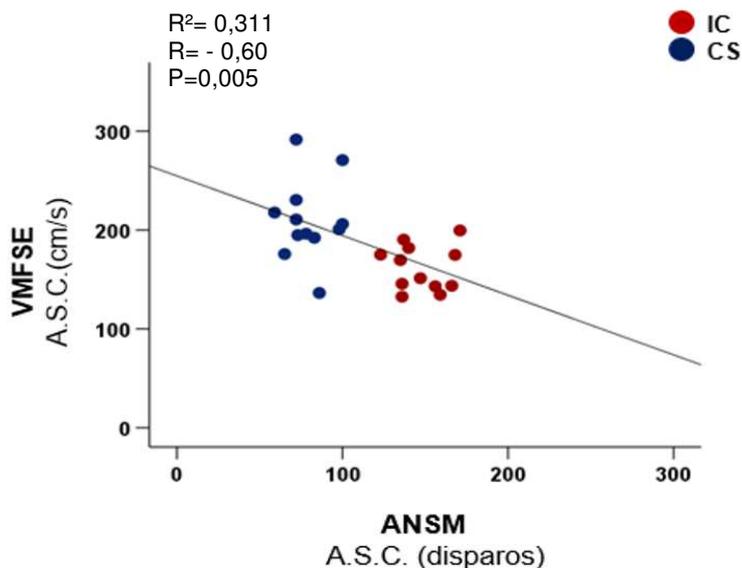


**Figura 14.** Velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE), no repouso e no 3º minuto de exercício de prensão de mão realizado a 30% da contração voluntária máxima (EX, Painel A) e resposta da VMFSE durante o exercício (A.S.C., Painel B), no grupo controle saudável (CS) e no grupo com insuficiência cardíaca (IC†= diferença vs. repouso,  $P < 0,05$ ; \*= diferença vs. CS,  $P < 0,05$ ). Grupo CS,  $n=12$ ; grupo IC,  $n=12$ . Painel A= ANOVA mista de dois fatores; Painel B= Teste *t* de Student para dados não pareados.

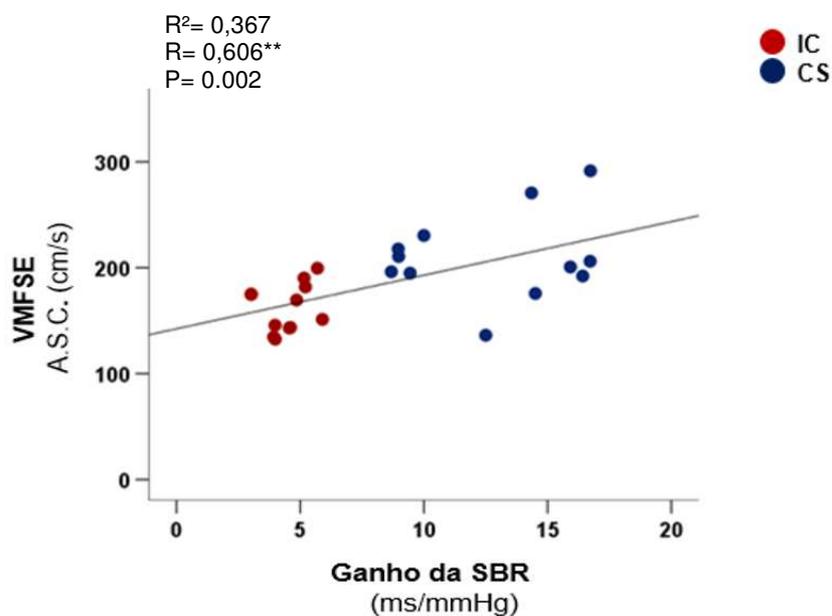
#### 4.8 Associação entre a atividade nervosa simpática muscular e o ganho da sensibilidade barorreflexa e a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico durante o exercício.

Foi observada uma associação negativa e significativa entre a resposta da ANSM e a resposta da VMFSE durante o exercício de prensão manual a 30% da contração voluntária máxima (Figura 15).

Além disso, foi observada uma associação positiva e significativa entre o ganho da SBR e a resposta da VMFSE durante o exercício (Figura 16).



**Figura 15.** Associação entre a resposta (A.S.C., área sob a curva) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e a resposta (A.S.C.) da velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE) durante o exercício de prensão manual a 30% da contração voluntária máxima, nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e nos participantes controle saudáveis (CS). Grupo CS, n=12; grupo IC, n=12.

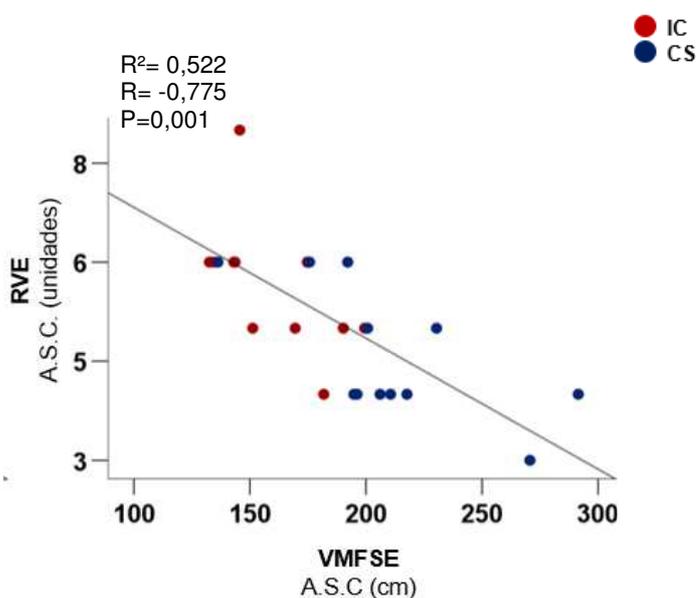


**Figura 16.** Associação entre o ganho da sensibilidade barorreflexa (SBR) cardíaca e resposta (A.S.C., área sob a curva) da velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE) durante o exercício de prensão manual a 30% da contração voluntária máxima, nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e nos participantes controle saudáveis (CS). Grupo CS, n=12; grupo IC, n=12.

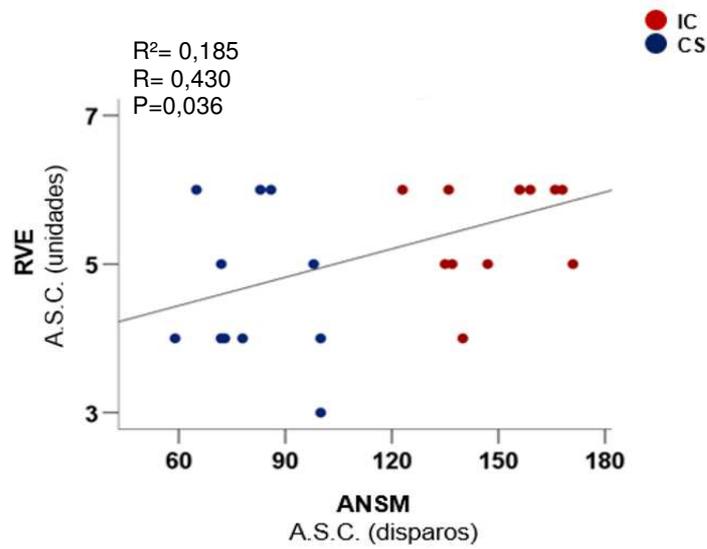
#### 4.9 Associação entre a resistência vascular encefálica e a atividade nervosa simpática muscular e a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico durante o exercício

Foi observada uma associação negativa e significativa entre a resposta da RVE e a resposta da VMFSE durante o exercício de preensão manual a 30% da contração voluntária máxima (Figura 17).

Além disso, foi observada uma associação positiva e significativa entre a resposta da RVE e a resposta da ANSM durante o exercício (Figura 18).



**Figura 17.** Associação entre a resposta (A.S.C., área sob a curva) da resistência vascular encefálica (RVE) e a resposta (A.S.C.) da velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VMFSE) durante o exercício de preensão manual a 30% da contração voluntária máxima, nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e nos participantes controle saudáveis (CS). Grupo CS, n=12; grupo IC, n=12.



**Figura 18.** Associação entre a resposta (A.S.C., área sob a curva) da resistência vascular encefálica (RVE) e a resposta (A.S.C.) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante o exercício de prensão manual a 30% da contração voluntária máxima, nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e nos participantes controle saudáveis (CS). Grupo CS, n=12; grupo IC, n=12.

## 5. DISCUSSÃO

---

Os principais achados do presente estudo evidenciam que pacientes com IC e FEVE reduzida apresentam: 1) VMFSE diminuída no basal e resposta abolida durante o exercício; 2) associação positiva entre a VMFSE e o ganho da SBR em repouso e durante o exercício; 3) associação negativa entre a VMFSE e a ANS em repouso e em resposta ao exercício e; 4) associação positiva entre a RVE e a ANSM e inversa em relação à VMFSE.

Conforme descrito anteriormente o presente estudo teve como objetivo avaliar o FSE através da VMFSE em repouso e durante o exercício em paciente com IC e FEVE reduzida. Nós observamos que a VMFSE está diminuída nos pacientes com IC quando comparado aos seus pares saudáveis em repouso. Até onde sabemos, essa resposta é pouco documentada na literatura. De fato, um estudo realizado por Gruhn et al. (2001)<sup>105</sup> em pacientes com IC avançada (Classe Funcional da NYHA III/IV) e com indicação de transplante cardíaco, demonstrou que o fluxo sanguíneo cerebral era 31% menor em relação ao grupo controle. Contudo, os mecanismos responsáveis pela diminuição do FSE nos pacientes com IC não estão totalmente esclarecidos.

Diversos mecanismos podem influenciar na regulação do FSE nesses pacientes<sup>36,37</sup>. Em relação aos mecanismos neurogênicos especificamente, sabe-se que a ANS pode ter uma contribuição importante nessa regulação. Estudo realizado por Zhang et al. (2002)<sup>51</sup> observaram, em indivíduos saudáveis, que após o bloqueio autonômico ocorreu um aumento da VMFSE. Esses autores sugeriram que o controle autonômico da circulação cerebral desempenha um papel significativo na regulação do FSE. Em nosso estudo, corroborando com dados anteriores do grupo e da literatura<sup>83,84,106</sup>, evidenciamos que os pacientes com IC apresentam aumento da ANSM basal. Interessantemente, mostramos uma associação negativa entre a ANSM e VMFSE, o que pode explicar a reduzida VMFSE observada nesses pacientes na condição basal. Até onde sabemos, esse resultado é inédito e mostra que a ANSM pode ser um mecanismo importante na regulação do FSE em repouso nos pacientes com IC.

Outro mecanismo que aparentemente participa da regulação do FSE são os barorreceptores arteriais. Estudo realizado em humanos saudáveis demonstrou uma menor perfusão encefálica no grupo de indivíduos que apresentaram menor SBR<sup>71</sup>. Em nosso estudo, assim como documentado na literatura<sup>73</sup>, observamos uma redução da SBR

nos pacientes com IC. Além disso, evidenciamos que existe, de fato, uma associação positiva entre o ganho da SBR e a VMFSE, ou seja, quanto menor o ganho da SBR, menor a VMFSE. Esse resultado adiciona novos conhecimentos sobre a participação de mais um mecanismo neurogênico na regulação do FSE em paciente com IC.

Por outro lado, durante o exercício isométrico, realizado a 30% da contração voluntária máxima, observamos que os pacientes com IC não aumentaram a VMFSE e, apresentaram uma menor resposta da VMFSE em comparação aos CS. Até onde sabemos, esses dados são inéditos, já que investigamos a resposta da VMFSE durante o exercício simultaneamente à resposta da ANSM nesses pacientes.

Sabe-se que os pacientes com IC apresentam FSM reduzido e RVP aumentada durante o exercício<sup>107</sup>. Esses achados foram replicados em nosso estudo e sugerem que esses pacientes possuem reduzida vasodilatação periférica. O prejuízo na vasodilatação desses pacientes pode ser explicado, em parte, pela disfunção endotelial bem conhecida nessa população<sup>107</sup>. Outro mecanismo que pode influenciar a resposta vasodilatadora nos pacientes com IC é a hiperatividade simpática, que representa um marcador importante na fisiopatologia da IC. De fato, estudo já realizado no grupo demonstrou que o bloqueio farmacológico dos receptores alfa adrenérgicos com fentolamina, ou seja, inibidor da ANS periférica, aumentou significativamente o FSM durante o exercício em pacientes com IC<sup>107</sup>. Esse resultado demonstra, portanto, que a ANS tem um papel importante na regulação do FSM nessa população. Entretanto, o papel da ANS na regulação do FSE durante o exercício, até onde sabemos, não havia sido documentado.

Nesse sentido, nosso estudo evidenciou que os pacientes com IC apresentam um aumento da ANSM e da PAM, no entanto, não observamos um aumento na VMFSE durante o exercício nesses pacientes. Sabe-se que PAM está relacionada à regulação do FSE<sup>21</sup>, mas os mecanismos miogênicos influenciados pela mudança nos níveis pressóricos só ocorrem quando esses níveis ultrapassam valores inferiores a 50 mmHg e/ou 150 mmHg<sup>21</sup>, o que não ocorreu no nosso estudo. Por outro lado, há evidências na literatura de que a ANS também tem um papel na regulação do FSE durante o exercício<sup>25</sup>. De fato, alguns autores têm sugerido que durante o exercício há um aumento da perfusão encefálica em áreas corticais por vias autonômicas, evidenciando a participação da ANS na regulação do FSE<sup>25, 83,84</sup>.

Em nosso estudo tanto os níveis quanto a resposta da PAM durante o exercício foram semelhantes entre os grupos com IC e CS. Entretanto, a resposta da ANSM foi significativamente maior no grupo com IC durante o exercício, nos levando a acreditar

que esse maior aumento da ANSM, pode ter proporcionado uma vasoconstrição importante na vasculatura cerebral, a ponto de inibir o esperado aumento do VMFSE nos pacientes com IC, assim como observamos nos indivíduos do grupo CS. De fato, nossos resultados demonstraram que a RVE estava aumentada no grupo de pacientes com IC em relação ao CS no basal e durante o exercício. Ainda, em análise adicional, verificamos uma associação positiva entre a ANSM e a RVE, ou seja, quanto maior a ANSM maior a RVE e uma relação inversa entre a resposta de RVE e a resposta da VMFSE durante o exercício. Esses resultados reforçam que a hiperatividade simpática presente nos pacientes com IC durante o exercício pode ser responsável pela ausência do aumento na VMFSE observada nessa condição.

Interessantemente, um dos principais achados do presente estudo foi que houve uma associação negativa entre a ANSM e a VMFSE, ou seja, a ANS pode, de fato, ser um mecanismo de regulação do FSE. Nos pacientes com IC, esse resultado sugere que a hiperatividade simpática presente nessa síndrome pode ser responsável, pelo menos em parte, pela má regulação da VMFSE durante o exercício. Nossos achados adicionam novos e importantes conhecimentos, pois evidenciam que esse importante mecanismo de regulação do FSE durante o exercício, está alterado nos pacientes com IC e FEVE reduzida.

Por outro lado, alguns estudos têm evidenciado a participação também dos barorreceptores arteriais na regulação do FSE<sup>19,89,91</sup>. De fato, estudos em humanos<sup>19</sup> e modelos animais<sup>89,91</sup> demonstram que o bloqueio do mecanismo barorreflexo causa aumento da ANS com conseqüente diminuição da vasodilatação encefálica o que pode sugerir a participação desse mecanismo da regulação do FSE. Nesse sentido, outro achado interessante do nosso estudo, foi a correlação positiva encontrada entre o ganho da SBR e a VMFSE, ou seja, quanto menor for o ganho da SBR menor será a VMFSE. Assim, o menor ganho da SBR observada nos pacientes com IC, possivelmente contribui para o ineficiente controle da PA em curto prazo. Tal prejuízo em detectar a distensão arterial em resposta as alterações na PA têm relevância clínica, visto que está associada com maior risco cardiovascular. Já está bem documentado que pacientes com IC apresentam hiperatividade simpática e diminuição da SBR<sup>73,106</sup>. Desta forma, nossos dados sugerem que a SBR reduzida nos pacientes com IC podem intensificar a redução do FSE nesses pacientes. É possível também, que uma menor complacência das artérias carótídeas já verificada nesses pacientes<sup>108</sup>, esteja influenciando a capacidade de deformação do vaso, afetando diretamente a sensibilidade dos barorreceptores em conduzir os sinais aferentes

para o sistema nervoso central e, conseqüentemente, potencializando as alterações no fluxo encefálico.

Contudo, fica evidenciado que a ANSM e o ganho da SBR são mecanismos que participam efetivamente da regulação do FSE, durante o exercício em pacientes com IC

## 6. CONCLUSÕES

---

As principais conclusões deste estudo são:

- 1- Pacientes com IC possuem VMFSE diminuído no basal e em resposta ao exercício em comparação ao grupo controle saudável, o que pode representar um risco adicional para esses pacientes;
- 2- O ganho da SBR está diretamente associado e a ANSM inversamente associada à VMFSE, tanto no basal como durante o exercício;
- 3- A RVE está diretamente associada à ANSM e inversamente associada à VMFSE, tanto no basal, como em resposta ao exercício;
- 4- Pacientes com IC possuem FSM diminuído e RVP aumentada no basal e em resposta ao exercício em comparação ao grupo controle saudável
- 5- A FC, PA e  $P_{ETCO_2}$ , foram semelhantes entre os grupos IC e CS, no repouso e em resposta ao exercício

Com base nas conclusões do presente estudo, podemos sugerir que a VMFSE diminuída no grupo IC pode representar um risco adicional para esses pacientes e que, o mecanismo neural explica, pelo menos em parte, essa resposta deprimida nos pacientes, tanto em condição basal, como durante o exercício.

## 7. Limitações

---

O presente estudo apresenta algumas limitações.

Uma possível limitação está relacionada a técnica para medir o FSE. O DTC não permite realizar medidas absolutas do FSE e as medidas de velocidade de fluxo baseiam-se na suposição de que o diâmetro da artéria cerebral permanece constante. No entanto, esta técnica e a medida da VMFSE nas grandes artérias cerebrais tem sido amplamente utilizada e aceita como um índice do FSE.

Outra possível limitação técnica do estudo está relacionada ao ângulo de insonação. As diferenças anatômicas internas de cada indivíduo podem levar a uma insonação de outras artérias, além da artéria cerebral média. Contudo, todos os procedimentos foram realizados por um especialista da área com grande experiência na técnica.

Outro aspecto que deve ser considerado é que os resultados do presente estudo relacionados ao exercício, respondem às condições estabelecidas no presente protocolo. A transposição desses resultados para outros tipos e intensidades de exercício deverão ser testadas.

## 8. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVA

---

Há um interesse clínico em compreender o papel que o comprometimento do FSE pode desempenhar na progressão e risco de doenças debilitantes como a IC. Os resultados do nosso estudo confirmam que pacientes com IC são mais propensos a terem o fluxo sanguíneo cerebral reduzido principalmente durante o exercício isométrico em comparação com controles saudáveis. Esse resultado tem implicação clínica importante no cuidado e acompanhamento desses pacientes dado ao número diário de atividades realizadas que requerem uma contração isométrica. Também, é importante mencionar as melhorias que o treinamento físico produz na saúde geral em pacientes com IC, como na aptidão cardiorrespiratória, e melhor qualidade de vida. Entretanto, se faz necessário estudos para avaliar o efeito do treinamento físico ou outras formas de exercício físico no FSE de pacientes com IC com FEVE reduzida, assim como, os mecanismos envolvidos. Essas investigações poderiam nos conduzir para uma melhor orientação aos pacientes, além disso, reduziria, o risco de complicações neurológicas eminentes em pacientes com IC.

## 9. REFERÊNCIAS

---

- 1- Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR. [III Brazilian guidelines on chronic heart failure]. *Arq Bras Cardiol.*2009;93(1Suppl 1):3-70.
- 2- DataSUS. Estatísticas vitais. Mortalidade de 1996 a 2010: Mortalidade geral; 2013 [Citado 22.02.2013]. Disponível em [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br).
- 3- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005. Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the american college of cardiology foundation/American heart association. Task force on practice. Guidelines developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):1-90.
- 4- Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1747-62.
- 5- Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol.*1996;28:1092-102.
- 6- Pina IL. Exercise and Heart Failure: A Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation.* 2003;107:1210-1225.
- 7- Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* 6.ed. Philadelphia. Elsevier; 2001.P.503-34.
- 8- Middlekauff HR. Mechanisms and implications of autonomic nervous system dysfunction in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 1997;12(3):265-75.
- 9- Polidori MC, Mariani E, Mecocci P, Nelles G. Congestive heart failure and Alzheimer's disease. *Neurol Res.* 2006;28(6):588-94.
- 10- Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Massaro JM, Seshadri S, et al. Cardiac index is associated with brain aging: The framingham heart study. *Circulation.* 2010;122(7):690-7.
- 11- Trojano L, Antonelli IR, Acanfora D, Picone C, Mecocci P, Rengo F, et al. Cognitive impairment: A key feature of congestive heart failure in the elderly. *J Neurol.* 2003;250(12):1456-63.
- 12- Berne & Levy. *Fisiologia.* 7.ed. Elsevier; 2018.
- 13- Gray, D.J. Círculo arterial de Willis. En: *Tratado de Anatomía Humana, Editorial Interamericana.* 1 ed.; 1985.
- 14- Rocha M, Jr.S. *Fisiologia da circulação.* 2.ed. São Paulo: Edart; 1973.
- 15- Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica.* 11.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
- 16- Bor-Seng-Shu E, Kita WS, Figueiredo EG, Paiva WS, Fonoff ET, Teixeira MJ, Panerai RB. Cerebral hemodynamics: Concepts of clinical importance. *Arq Neuropsiquiatria.* 2012;70(5):352-6.
- 17- Panerai RB. Cerebral autoregulation: From models to clinical applications. *Cardiovasc Eng.* 2008;8(1):42-59.
- 18- Mizumoto N. Regulação do fluxo sanguíneo cerebral. In: Stávale MA. *Bases da terapia intensiva neurológica.* São Paulo: Santos, 1996. p:1-12.
- 19- Ogoh S, Brothers RM, Eubank WL, Raven PB. Autonomic neural control of the cerebral vasculature: acute hypotension. *Stroke.*2008 39: 1979–1987, 2008 ol 267: H1183-H1189

- 20- Lassen NA. Control of cerebral circulation in health and disease. *Circ Res* 34: 749–760, 1974.
- 21- Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev.* 1959; 39(2):183-238.
- 22- Globus M, Melamed E, Keren A, Tzivoni D, Granot C, Lavy S, Stern S. Effect of exercise on cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983; 3: 287–290, 1983.
- 23- Madsen PL, Sperling BK, Warming T, Schmidt JF, Secher NH, Wildschiodtz G, Holm S, Lassen NA. Middle cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow and O<sub>2</sub> uptake during dynamic exercise. *J Appl Physiol.* 1993; 74: 245–250
- 24- Jorgensen LG, Perko G, Payne G, Secher NH. Effect of limb anesthesia on middle cerebral response to handgrip. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1993; 264: H553–H559,
- 25- Linkis P, Jorgensen LG, Olesen HL, Madsen PL, Lassen NA, Secher NH. Dynamic exercise enhances regional cerebral artery mean flow velocity. *Journal of Applied Physiology.* 1995;78(1):12-6.
- 26- Querido SJ, William Sheel WA. Regulation of Cerebral Blood Flow During Exercise *Sports Med.* 2007; 37 (9): 765-782.
- 27- Kety SS, Schmidt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* 1948; 27: 476-483
- 28- Obrist WD, Thompson HK Jr, King CH, Wang HS. Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of 133-Xenon. *Circ Res.* 1967; 20: 124-135
- 29- Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbely K, Dillon WP, Eastwood JD, Glenn TC, Grandin CB, Pedraza S, Soustiel JF, Nariai T, Zaharchuk G, Caille JM, Dousset V, Yonas H. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol.* 2005; 32: 294–314.
- 30- Poulin MJ, Syed RJ, Robbins PA. Assessments of flow by transcranial Doppler ultrasound in the middle cerebral artery during exercise in humans. *J Appl Physiol.* 1999. 86: 1632–1637.
- 31- Aaslid R, Markwalder TM, Normes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57(6):769-74.
- 32- Friedman DBL, Friberg JHM, SECHER NH. Effect of axillary blockade on regional cerebral blood flow during static handgrip. *J Appl. Physiol.* 1991;71(2): 651-656.
- 33- Kahn RA, Slogoff FB, Reich DL, Konstadt SN. Transcranial Doppler ultrasonography: what is its role in cardiac and vascular surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995 Oct;9(5):589-97.
- 34- Saleem S, Teal PD, Kleijn WB, Ainslie PN, Tzeng YC. Identification of human sympathetic neurovascular control using multivariate wavelet decomposition analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 3(11): H837-H848.
- 35- Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2009; 296(5):1473.
- 36- Roman, G.C. Brain hypoperfusion: A critical factor in vascular dementia. *Neurol. Res.* 2004, 26, 454–458. Pullicino, P.M.; McClure, L.A.; Wadley, V.G.; Ahmed, A.; Howard, V.J.; Howard, G.; Safford, M.M. Blood pressure and stroke in heart failure in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Stroke* 2009; 40, 3706–3710.
- 37- Haeusler, K.G.; Laufs, U.; Endres, M. Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke* 2011, 42, 2977–2982.

- 38- Writing Group, M.; Lloyd-Jones, D.; Adams, R.J.; Brown, T.M.; Carnethon, M.; Dai, S.; De Simone, G.; Ferguson, T.B.; Ford, E.; Furie, K.; et al. Heart disease and stroke statistics–2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010, 121, e46–e215
- 39- Hirasawa, A.I.; Sato, K.; Yoneya, M.; Sadamoto, T.; Bailey, D.M.; Ogoh, S. Heterogeneous Regulation of Brain Blood Flow during Low-Intensity Resistance Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2016**, 48, 1829–1834
- 40- Ogoh, S.; Washio, T.; Paton, J.F.R.; Fisher, J.P.; Petersen, L.G. Gravitational effects on intracranial pressure and blood flow regulation in young men: A potential shunting role for the external carotid artery. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2020, 129, 901–908.
- 41- Ogoh, S.; Lericollais, R.; Hirasawa, A.; Sakai, S.; Normand, H.; Bailey, D.M. Regional redistribution of blood flow in the external and internal carotid arteries during acute hypotension. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014; 306, R747–R751.
- 42- Hartupee, J.; Mann, D.L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017, 14, 30–38.
- 43- Ohyama, Y.; Ambale-Venkatesh, B.; Noda, C.; Chugh, A.R.; Teixido-Tura, G.; Kim, J.Y.; Donekal, S.; Yoneyama, K.; Gjesdal, O.; Redheuil, A.; et al. Association of Aortic Stiffness with Left Ventricular Remodeling and Reduced Left Ventricular Function Measured by Magnetic Resonance Imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2016; 9, e004426.
- 44- Mchedlishvili G. Physiological mechanisms controlling cerebral blood flow. *Stroke*. 1980; 11(3):240-8.
- 45- Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol.* 2014; 592(Pt 5):841-59.
- 46- Knot HJ, Nelson MT. Regulation of arterial diameter and wall [Ca<sup>2+</sup>] in cerebral arteries of rat by membrane potential and intravascular pressure. *J Physiol.* 1998; 508 (Pt 1):199-209.
- 47- Moosmang S, Schulla V, Welling A, Feil R, Feil S, Wegener JW, Feil R, Feil S, Wegener JW, Hofmann F, Klugbauer N. Dominant role of smooth muscle L-type calcium channel Cav1.2 for blood pressure regulation. *EMBO J.* 2003; 22(22):6027-6034.
- 48- Bevan JA, Hwa JJ. Myogenic tone and cerebral vascular autoregulation: the role of a stretch-dependent mechanism. *Ann Biomed Eng.* 1985; 13(3-4):281-6.
- 49- Kirber MT, Jr JW, Singer JJ. Stretch-activated ion channels in smooth muscle: a mechanism for the initiation of stretch-induced contraction. *Pflugers Arch.* 1988; 412(4):339-45.
- 50- Edvinsson L, Hardebo JE, Owman C. Influence of the cerebrovascular sympathetic innervation on regional flow, autoregulation, and blood-brain barrier function. *Ciba Found Symp.* 1978; (56):69-95.
- 51- Zhang R, Zuckerman JH, Iwasaki K, Wilson TE, Crandall CG, Levine BD. Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation.* 2002; 106(14):1814-20.
- 52- Patel S, Huang DL, Sagher O. Sympathetic mechanisms in cerebral blood flow alterations induced by spinal cord stimulation. *J Neurosurg.* 2003; 99(4):754-61.
- 53- Laan M ter, Dijk JM van, Elting JW, Staal MJ, Absalom AR. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review. *Br J Anaesth.* 2013; 111(3):361-7.
- 54- Ingvar DH; Söderberg U. Cortical Blood Flow Related to EEG Patterns Evoked by Stimulation of the Brain Stem. *Acta physiol.* 1958; 42:130-143.

- 55- Meyer JS, Teraida T, Salamoto K, Kondo A, Central neurogenic control of cerebral blood flow. *Neurology*. 1971;21:247-262.
- 56- Stone HL, Rouchle ME, Hernandez M. Sympathetic innervation and carbon dioxide sensitivity. *Cerebral circulation e metabolism*. 1975; 428-430.
- 57- Mchedeishvile GI, Mitagvaria NP, vascular mechanism controlling a constant blood supply to the brain. *Stroke*. 1973; 4: 472-750.
- 58- Gothh F, Muramatsu F, Fukunchi Y, Amato T. Dual control of cerebral circulation: separate sites of action in vascular tree in autoregulation and chemical control. *Cerebral circulation e metabolism*. 1975; 43-43.
- 59- Biancardi VC, Son SJ, Ahmadi S, Filosa JA, Stern JE. Circulating angiotensin II gains access to the hypothalamus and brain stem during hypertension via breakdown of the blood-brain barrier. *Hypertension*. 2014;63(3):572-9.
- 60- Zuccalà G, Onder G, Pedone C, Carosella L, Pahor M, Bernabei R and Cocchi A. Hypotension and cognitive impairment: Selective association in patients with heart failure. *Neurology*. 2001;57:1986-92.
- 61- Caldas JR et al. Dynamic cerebral autoregulation is impaired during submaximal isometric handgrip in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 315: H254–H261.
- 62- Stone HL, Rouchle ME, Hernandez M. Sympathetic innervation and carbon dioxide sensitivity. *Cerebral circulation e metabolism*. 1975; 428-430.
- 63- Roy CS, Sherrington CS. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*. 1890;11(1-2):158.17.
- 64- Haibara AS, Santos RAS. Descobrimiento e importância dos barorreceptores. *Rev Bras Hipertens*. 2000;7(2):113-15.
- 65- Kougiass P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit*. 2010;16(1):1-8.
- 66- Shepherd JT; Mancia G. Reflex control of the human cardiovascular system. *Rev Biochem Pharmacol*. 1986;105:3-100.
- 67- Dampney RAL. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev*. 1994;74(2):323-64.
- 68- Zago AS, Zanesco A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(6):264-70.
- 69- Kashihara K. Roles of Arterial Baroreceptor Reflex During Bezold-Jarisch Reflex. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(4):263-7.
- 70- Pilowsky PM, Goodchild AK. Baroreceptor reflex pathway and neurotransmitters: 10 years on. *J Hypertens*. 2002;20(9):1675-88.
- 71- Laosiripisan J, Tarumi T, Gonzales MM, Haley AP, Tanaka H. Association between cardiovascular baroreflex sensitivity and baseline cerebral perfusion of the hippocampus. *Clin Auton Res*. 2015;25(4):213-8.
- 72- Ueno LM et al. Day–night pattern of autonomic nervous system modulation in patients with heart failure with and without sleep apnea. *Int J Cardio*. 2011; 148: 53-58.
- 73- Grassi G, Seravalle G et al. Sympathetic and baroreflex alterations in congestive heart failure with preserved, midrange and reduced ejection fraction. *J Hypertens*. 2019;37(2):443-448.
- 74- Wang W, Zhu GQ, GAO L, et al. Baroreceptor reflex in heart failure. *Acta Physiol Sinica*. 2004;56(3):269-81.
- 75- DiBona GF, Jones SY, Brooks VL. ANG II receptor blockade and arterial baroreflex regulation of renal nerve activity in cardiac failure. *Am J Physiol*. 1995;269:R1189-196.

- 76- Liu JL, Irvine S, Reid IA, et al. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: a role for angiotensin II. *Circulation*.2000;102:1854-862.
- 77- Zanzinger J, Czachurski J. Chronic oxidative stress in the RVLM modulates sympathetic control of circulation in pigs. *Pflugers Arch*. 2000;439:489-94.
- 78- Zucker IH. Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension*. 2006;48:1005-1011.
- 79- Heistad DD, Marcus ML, Gross PM. Effects of sympathetic nerves on cerebral vessels in dog, cat, and monkey. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.1978; 235: H544-H552.
- 80- Rutland MD, Lee TY, Nimmon CC, Granowska M, Britton KE. Measurement of the effects of a single dose of prazosin on the cerebral blood flow in hypertensive patients. *Postgrad Med J*.1980;56: 818-822.
- 81- Edwards MR, Martin DH, Hughson RL. Cerebral hemodynamics and resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*.2000; 34: 1207-1211.
- 82- Moraine JJ, M. Lamotte BJ, Niset AGL, Naeije R. Relationship of Middle cerebral artery blood flow velocity to intensity during dynamic exercise in normal subjects J. *J. Eur J Appl Physiol*. 1993; 67:35-38.
- 83- Sander M, Macefield VG, Henderson LA. Cortical and brain stem changes in neural activity during static handgrip and postexercise ischemia in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2010;108(6):1691-700.
- 84- Vianna LC, Araujo CGS, Fisher JP. Influence of central command and muscle afferent activation on anterior cerebral artery blood velocity responses to calf exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2009;107(4):1113-20.
- 85- Rogers HB, Torben S, Niels HS, Jere HM. Cerebral blood flow during static exercise in humans. *J Appl. Physiol*. 1990;68(6): 2358-2361.
- 86- Alm A, Bill A. The effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on retinal oxygen tension and on uveal, retinal and cerebral blood flow in cats. *Acta Physiol Scand*.1973; 88:84-94.
- 87- Harper AM, Deshmukh VD, Rowan JO, Jennett WB. The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. *Arch Neurol*. 1972; 27:1-6.
- 88- Iadecola C, Nakai M, Mraovitch S, Ruggiero DA, Tucker LW, Reis DJ. Global increase in cerebral metabolism and blood flow produced by focal electrical stimulation of dorsal medullary reticular formation in rat. *Brain Res* 1983; 272: 101
- 89- Maeda M. Changes in intracranial pressure elicited by electrical stimulation of the brainstem reticular formation in spinal cats with vagotomy. *J Auton Nerv Syst*.1988;25: 155-164.
- 90- Ishitsuka T, Iadecola C, Underwood MD, Reis DJ. Lesions of nucleus tractus solitarii globally impair cerebrovascular autoregulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.1986 251: H269–H281.
- 91- Talman WT, Dragon DN, Ohta H. Baroreflexes influence autoregulation of cerebral blood flow during hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physi* .1994;267:1183-1189.
- 92- Tafil-Klawe M, Klawe J, Majcherczyk S, Trzebski A. Sympathoinhibitory baroreflex in conscious rabbits: simultaneous recordings of sympathetic and aortic nerve activity. *J Auton Nerv Syst*.1989; 28: 227-232.
- 93- Ogoh S, Brothers RM, Eubank WL, Raven PB. Autonomic neural control of the cerebral vasculature: acute hypotension. *Stroke*.2008 39: 1979–1987, 2008 ol 267: H1183-H1189

- 94- Ide K, Boushel R, Sorensen HM, Fernandes A, Cai Y, Pott F, Secher NH. Middle cerebral artery blood velocity during exercise with beta-1 adrenergic and unilateral stellate ganglion blockade in humans. *Acta Physiol Scand*. 2000; 170: 33-38.
- 95- Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJ, et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*. 2011;58(6):1049-56.
- 96- Trombetta IC, Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Alves MJ, Rondon MU, Cepeda FX, Drager LF, Braga AM, Lorenzi-Filho G, Negrão CE. Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Sleep*. 2013;36(1):41-9.
- 97- Toschi-Dias E, Trombetta IC, Dias da Silva VJ, Maki-Nunes C, Cepeda FX, Alves MJ, et al. Time delay of baroreflex control and oscillatory pattern of sympathetic activity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(7):1038-44.
- 98- Badilini F, M Pagani M, Porta A. HeartScope: a Software Tool Addressing Autonomic Nervous System Regulation. *Computers in Cardiology*. 2005;32:259-262.
- 99- Baselli G, Porta A, Rimoldi O, Pagani M, Cerutti S. Spectral decomposition in multichannel recordings based on multivariate parametric identification. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1997;44:1092-101.
- 100-Cevese A, Gulli G, Polati E, Gottin L, Grasso R. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by alpha-blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. *J Physiol*. 2001;531:235-44.
- 101-Vallbo AB, Hagbarth KE, Wallin BG. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* (1985). 2004;96(4):1262-9.
- 102-D'Andrea A et al. Transcranial Doppler Ultrasound: Physical Principles and Principal Applications in Neurocritical Care Unit. *J Cardiovasc Echogr*. 2016;26(2):28-41.
- 103-Panerai RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res*. 2009;19(4):197-211.
- 104-Campbell AK, Piaggio G, Elbourn DRe, Altman GA, for the CONSORT Group. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ* 2012; 345;345.
- 105-Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen MG, Svend AM, Gerda T, Jan A. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke*. 2001;32:2530-33.
- 106-Negrão CE, Middlekauff HR, Gomes-Santos IL, Antunes-Correa LM. Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 308: H792–H802
- 107-Alves MJ, Rondon MUPB, Santos AC, Dias RG, Barretto ACP, Krieger EM, Middlekauff HR, Negrão CE. Sympathetic nerve activity restrains reflex vasodilatation in heart failure. *Clinical Autonomic Research*. 2007; 17364-369.
- 108-Kitzman DW, Herrington DM, Brubaker PH, Moore JB, Eggebeen J, Haykowsky MJ. Carotid arterial stiffness and its relationship to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Hypertension*. 2013;61:112-19.