

## O uso da frequência adaptativa na terapia de ressincronização cardíaca: revisão literária

*The use of adaptive frequency in cardiac resynchronization therapy: literature review*

*El empleo de la frecuencia adaptativa en la terapia de resincronización cardíaca: revisión literária*

Antonio da Silva MENEZES JUNIOR <sup>1</sup>, Gian Carlos COMERLATTO <sup>2</sup>,  
Luís Henrique Mendonça LOPES <sup>3</sup>

Relampa 78024-XXX

**Resumo:** Atualmente, discute-se a necessidade da associação dos sensores de frequência adaptativa à Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) em pacientes habilitados para atividade física. A aplicação de sensores para proporcionar a adaptação da frequência cardíaca (FC) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) em TRC vem sendo amplamente estudada. A TRC tem sua aplicação bem estabelecida na literatura como alternativa terapêutica não-medicamentosa na ICC. Nesse contexto, vem sendo ampliado o conhecimento sobre incompetência cronotrópica (ICr), definida como a incapacidade do coração em elevar a FC proporcionalmente ao aumento da demanda metabólica (Brubaker, 2011). Considerando o anteriormente exposto, impõe-se a necessidade do desenvolvimento de estudos com objetivo de explorar o uso de sensores para o manejo da incompetência cronotrópica na TRC e que se preocupem em minimizar as variáveis analíticas de confusão.

**Descritores:** Insuficiência Cardíaca, Terapia de Ressincronização Cardíaca, Incompetência Cronotrópica, Frequência Adaptativa, Sensores

.....

**Abstract:** Today, we discuss the need of the association of adaptive frequency sensors to Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) in patients qualified for physical activity. The application of sensors to provide the adaptation of heart rate (HR) in patients with chronic heart failure (CHF) in TRC has been widely studied. The TRC has its application well established in the literature as an alternative non-drug therapy in CHF. In this regard, there has been an expanding knowledge of chronotropic incompetence (Chr), defined as the inability of the heart to increase HR in proportion to the increased metabolic demand (Brubaker, 2011). Considering the previous statement, it is necessary to develop studies to explore the use of sensors for the management of chronotropic incompetence in the TRC that also concern minimizing analytical confounding variables.

**Keywords:** Heart Failure, Cardiac Resynchronization Therapy, Chronotropic incompetence, Frequency Adaptive Sensors

.....

**Resumen:** Actualmente se discute la necesidad de la asociación de los sensores de frecuencia adaptativa a la Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC) en pacientes habilitados para la actividad física. La aplicación de sensores para proporcionar la adaptación de la frecuencia cardíaca (FC) en pacientes con

---

**1** - Doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo (USP) - Investigador principal do Centro Goiano de Arritmia e Marcapasso (CGAM), Professor Adjunto I do Departamento de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás). **2** - Graduando do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) - Pesquisador do Centro Goiano de Arritmia e Marcapasso (CGAM). **3** - Graduando do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) - Pesquisador do Centro Goiano de Arritmia e Marcapasso (CGAM).

**Correspondência:** Antonio da Silva Menezes Junior. Departamento de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Av. Universitária 1.440, Setor Universitário, CEP: 74605-010 - Goiânia. GO. Brasil.

Trabalho submetido em 12/2011 e publicado em 09/2012.

insuficiencia cardíaca crónica (ICC) en TRC está siendo ampliamente estudiada. La TRC tiene su aplicación bien planteada en la literatura como alternativa terapéutica no medicamentosa en la ICC. En este marco se está ampliando el conocimiento acerca de la incompetencia cronotrópica (ICr), definida como la inhabilidad del corazón para elevar la FC proporcionalmente al incremento de la demanda metabólica (Brubaker, 2011). Considerando lo antes expuesto, se impone la necesidad del desarrollo de estudios a fin de explorar el empleo de sensores para el manejo de la incompetencia cronotrópica en la TRC y que se preocupen de minimizar las variables analíticas de confusión.

**Descritores:** Insuficiencia Cardíaca, Terapia de Resincronización Cardíaca, Incompetencia Cronotrópica, Frecuencia Adaptativa, Sensores

## Introdução

O progresso da pesquisa na área de estimulação cardíaca e o avanço na compreensão da aplicabilidade dos sensores a eles associados permitiu disponibilizar no mercado novos dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis - DCEI (marcapassos, cardiodesfibriladores implantáveis e resincronizadores cardíacos) que têm proporcionado a pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) selecionados obter melhora na classe funcional e no desempenho físico durante o exercício, além de aumento da sobrevida<sup>1,2</sup>. Atualmente, discute-se a necessidade da associação de sensores de frequência adaptativa à Terapia de Resincronização Cardíaca (TRC) em pacientes habilitados para a atividade física.

O presente artigo tem por finalidade revisar a literatura médica em busca de evidências que corroborem a possibilidade do emprego da resposta à frequência em resincronizadores. A fim de embasar a discussão proposta, serão resgatados conceitos acerca de insuficiência cardíaca, terapia de resincronização cardíaca, insuficiência cronotrópica e biossensores.

## Insuficiência cardíaca crônica e terapia de resincronização cardíaca

A via final comum na grande maioria das cardiopatias, a despeito de sua etiologia, é a insuficiência cardíaca. Esta é uma síndrome clínica complexa, de caráter sistêmico, caracterizada por disfunção cardíaca decorrente da falta de suprimento sanguíneo adequado para atender necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou capaz de fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento.

Em países desenvolvidos, aproximadamente 1 a 2% da população apresenta IC, cuja prevalência eleva-se a 10% ou mais entre pessoas acima dos 70 anos de idade. Pelo menos metade dos pacientes possui fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 40%. A IC também pode ter outras causas como miocardiopatia, doenças do depósito, entre outras<sup>3</sup>.

As adaptações impostas pelo organismo aos miócitos levam ao remodelamento do ventrículo esquerdo (VE), prejudicando sua dilatação e contratilidade. Contribuem para o dano funcional na disfunção ventricular esquerda e apresentam correlação direta com a progressão e o prognóstico da doença as seguintes alterações neuro-hormonais: a) aumento da atividade do sistema nervoso simpático; b) ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e c) liberação elevada de arginina-vasopressina<sup>4</sup>. Tais mecanismos contribuem para as manifestações clínicas da IC, cuja evolução inclui piora progressiva dos sintomas e declínio da capacidade funcional, episódios de descompensação aguda, com necessidade de internação hospitalar, instabilidade elétrica miocárdica e, eventualmente, morte súbita, em geral devida a falência ventricular grave ou arritmia ventricular complexa<sup>5</sup>.

A IC leva à redução da capacidade ao exercício físico, observando-se correlação significativa entre a diminuição do débito cardíaco (DC) em pacientes com ICC e o pico de consumo de O<sub>2</sub> (pVO<sub>2</sub>)<sup>6</sup>, com diminuição de 15 a 40% do pVO<sub>2</sub>, na comparação com indivíduos saudáveis<sup>7</sup>.

De acordo com a equação de Fick, o aumento apropriado do pVO<sub>2</sub> durante o esforço depende da elevação do DC e da ampliação concomitante da diferença arteriovenosa de oxigênio<sup>8,9</sup>. Em pacientes com ICC, são descritas anormalidades na função e na estrutura vascular (disfunção endotelial) e alterações nas respostas neuro-hormonais que limitam o suprimento e a extração de oxigênio pelo músculo esquelético, contribuindo significativamente para a intolerância ao exercício associada a essa condição<sup>10</sup>.

O tratamento farmacológico da IC tem evoluído com a adição de novas classes de medicamentos, que têm permitindo melhor manejo clínico dos pacientes. No entanto, aqueles com classe funcional avançada ainda apresentam sintomas significativos, que interferem em sua qualidade de vida. Para o suporte desses casos, a TRC vem sendo utilizada como uma importante ferramenta terapêutica<sup>11</sup>.

A dissincronia ventricular, caracteristicamente presentes em portadores de IC, possui prevalência estimada de 30 a 50% na presença de disfunção sistólica ou diastólica<sup>12</sup>. Classificada como atrio-ventricular, inter e intraventricular, pode resultar de alterações na condução ventricular (dissincronia elétrica) ou da contratilidade miocárdica (dissincronia mecânica), levando a redução de 20 a 30% do DC<sup>13</sup>. Como consequência, há agravamento da regurgitação mitral funcional, diminuição do tempo de enchimento diastólico do VE e movimentação anormal do septo interventricular.

A Terapia de Ressincronização Cardíaca é uma técnica de estimulação cardíaca que corrige a dissincronia eletromecânica dos ventrículos em pacientes com distúrbios de condução intra e interventriculares. A sincronia atrioventricular é restaurada por meio da identificação do tempo de abertura e fechamento das válvulas cardíacas, com um eletrodo endocavitário ou epicárdico localizado no VE, que possibilita o ajuste do intervalo atrioventricular (IAV). Consequentemente, há melhora da *performance* cardíaca graças à da maximização do volume sistólico<sup>14</sup>.

Estudos indicaram que pacientes submetidos a TRC apresentam aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, melhora na classe funcional segundo a classificação da NYHA e no score de pontos do questionário de qualidade de vida de Minnesota. Há ainda incremento do consumo de oxigênio no pico do exercício, do tempo total da atividade física no teste de esforço e da FEVE, assim como diminuição do diâmetro diastólico final, da regurgitação mitral ao ecocardiograma e da duração do intervalo QRS ao eletrocardiograma<sup>15-19</sup>. Entretanto, 30% dos pacientes selecionados para TRC são considerados não respondedores<sup>20</sup>.

O estudo RESPOND concluiu que a TRC é benéfica em pacientes com IC moderada a severa, com duração do QRS normal (< 120 ms)<sup>21</sup>, ou associada a CDI em pacientes com ICC classe NYHA II ou III, disfunção sistólica ventricular esquerda e complexo QRS alargado<sup>22</sup>. A indicação precoce da TRC em pacientes com ICC leve (classe NYHA I ou II) encontra fundamento em estudos recentes que constataram redução nas taxas de hospitalização por ICC<sup>23, 24</sup>.

A otimização do dispositivo de TRC pelo ajuste individualizado de variáveis como o atraso atrioventricular (AV) e o intervalo interventricular (VV) mostrou impacto positivo, evidenciado em estudos<sup>24-27</sup>. Discute-se ainda se a utilização de IAV com resposta à frequência traz benefícios para pacientes em TRC<sup>28</sup>.

## Incompetência cronotrópica

A baixa tolerância ao exercício em pacientes com IC é atribuída, entre outras causas, à incompetência cronotrópica (ICr), definida como a incapacidade do coração em elevar a FC de modo proporcional ao aumento da demanda metabólica<sup>29</sup>. A ICr traz prejuízos à qualidade de vida e é um preditor independente de eventos adversos cardiovasculares e mortalidade geral<sup>30-33</sup>.

Uma resposta cronotrópica inapropriada ao exercício reduz o consumo máximo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2máx</sub>) em 15 a 20%, reduzindo a capacidade ao exercício<sup>34</sup>. Pode acometer pacientes com doença do nó sinusal, bloqueio atrioventricular, doença arterial coronariana ou que fazem uso de medicações com efeito cronotrópico negativo<sup>35</sup>.

A falta de padronização nos critérios diagnósticos da ICr contribui para a ampla faixa de prevalência estimada na literatura (9 a 89%)<sup>36-39</sup>. Em uma avaliação com mais de 1.500 pacientes com indicação para implante de marcapasso, o uso de cinco definições diferentes de ICr resultou em prevalência de 34 a 87%<sup>40</sup>.

A ICr tem sido comumente diagnosticada quando há falha em atingir um percentual arbitrário (85, 80 e, menos habitualmente, 70%) da frequência cardíaca máxima predita para a idade (FCMPI), geralmente estimada pela fórmula de Astrand (FCMPI = 220 - idade ± 10), no teste de esforço<sup>41-43</sup>.

Outra variável utilizada no diagnóstico de ICr é a reserva de FC, definida como a diferença da FC em repouso e a FC máxima durante o esforço físico graduado. Quando avaliada em porcentagem (reserva de FC ajustada), a maioria dos estudos considera como critério de ICr valores inferiores a 80% de reserva de frequência cardíaca prevista para idade (RFCPI)<sup>44</sup>.

Reconhece-se quatro tipos de ICr, com repercussão clínica semelhante: (a) falha em atingir a FC máxima, (b) atraso para atingir a FC máxima, (c) recuperação inadequada da FC após o exercício e (d) instabilidade da FC durante o exercício (Figura 1)<sup>45</sup>.

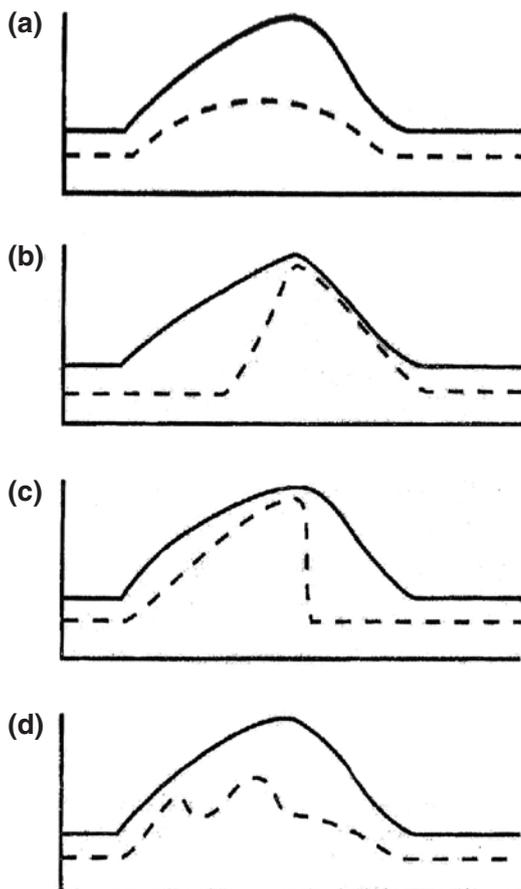
Como mecanismos implicados na fisiopatologia da ICr na ICC, destacam-se: (1) diminuição na densidade dos beta-receptores pós-sinápticos, (2) dessensibilização da via beta-adrenérgica e (3) declínio da contratilidade muscular estimulada por beta-agonismo, com redução da liberação de norepinefrina durante o exercício<sup>46,47</sup>. No estudo eletrofisiológico, também se observou remodelamento do nó sinusal em pacientes com ICC, com possível contribuição para a bradicardia e a ICr encontradas na ICC<sup>48</sup>.

A determinação da ICr pode ser dificultada pela utilização de medicamentos que interferem no cronotropismo, incluindo betabloqueadores, digitálicos, certos bloqueadores de canal de cálcio e amiodarona, entre outros, assim como a presença de fibrilação atrial<sup>29</sup>. Em pacientes com ICr e que fazem uso de betabloqueadores, definiu-se como ponto de corte a falha em atingir 62% da RFCPI. Utilizando esse ponto de corte, a prevalência de ICr no grupo de pacientes estudados foi de 22%<sup>49</sup>.

A estimulação cardíaca com resposta à frequência aumenta a capacidade funcional em pacientes com cronotropismo inadequado, melhorando a FC, o DC e, conseqüentemente, a  $VO_{2\text{máx}}$  durante o esforço<sup>29</sup>. As vantagens dessa modalidade terapêutica estão bem documentadas e sua indicação vem sendo ampliada para além da bradicardia e do bloqueio cardíaco, passando a incorporar outros DCEI.

### Sensores

O uso dos sensores foi introduzido na área da estimulação cardíaca na tentativa de mimetizar a



**Figura 01:** Tipos de Incompetência Cronotrópica: (a) Falha em atingir a FC máxima, (b) atraso para atingir a FC máxima, (c) recuperação inadequada da FC após o exercício e (d) instabilidade da FC durante o exercício.

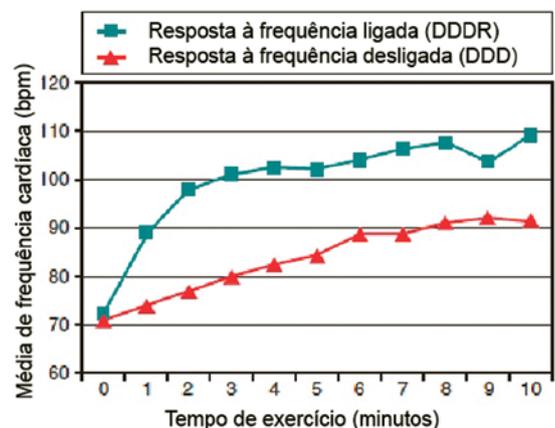
resposta fisiológica do nó sinusal, promovendo a elevação da frequência cardíaca frente ao aumento da demanda metabólica, como em condições de atividade física e estresse emocional<sup>50</sup>. Em comparação à frequência fixa, seus benefícios devem-se à melhora do status hemodinâmico, possibilitada pela restauração do DC a níveis próximos do ideal, e redução da diferença arteriovenosa de oxigênio, que se traduz em melhoria do desempenho ao exercício<sup>51</sup> e da qualidade de vida<sup>52</sup>.

Os sensores de resposta à frequência detectam alterações em parâmetros fisiológicos e, por meio de sua interpretação pelo algoritmo, geram variação na frequência cardíaca, promovendo sua elevação durante o exercício e posterior declínio gradual aos níveis de repouso (Figura 2)<sup>53</sup>.

Assim que ensaios clínicos validaram a utilidade terapêutica da associação de sensores aos DCEI, clínicos e investigadores começaram a postular a possibilidade de aproveitar sua capacidade de perceber alterações em parâmetros fisiológicos para prover informações adicionais para o monitoramento hemodinâmico da disfunção cardíaca. Dessa forma, as funções dos sensores expandiram-se, passando a abranger o manejo de taquicardia, a otimização do IAV, a proteção contra interferências, a mudança do modo de estimulação, o diagnóstico e o monitoramento da insuficiência cardíaca<sup>54</sup>.

Há uma variedade de sensores disponíveis, entre eles os que detectam alterações em: aceleração (acelerômetro)<sup>55</sup>, impedância transtorácica (volume-minuto)<sup>56,57</sup>, temperatura venosa central, pH venoso, volume de ejeção do ventrículo direito (VD), intervalo QT, pico de aceleração endocárdica (PEA)<sup>58</sup>, impedância transvalvular (TVI) e impedância ventricular unipolar (CLS)<sup>59</sup>.

Na prática clínica, os sensores mais utilizados são o acelerômetro (ACT), que monitora



**Figura 02:** Tempo de exercício versus média de FC com (DDDR) e sem (DDD) frequência adaptativa<sup>72</sup>.

variações na aceleração do indivíduo por meio de materiais piezorresistivos ou piezoelétricos, e volume-minuto (VM), que detecta mudanças na impedância torácica decorrentes do aumento da frequência respiratória e do volume-corrente<sup>55-57</sup>.

Os sensores hemodinâmicos detectam variações em parâmetros do sistema circulatório parcialmente dependentes da regulação inotrópica das fibras miocárdicas induzidas pelo sistema nervoso autônomo. Em condições fisiológicas, as propriedades cronotrópicas e inotrópicas são controladas para modular sinergicamente o DC de acordo com a demanda metabólica. Uma vez atingida a compensação hemodinâmica necessária, o sistema recebe *feedback* negativo, o que o define como um sistema de malha fechada. Graças a esse mecanismo intrínseco, em caso de incompetência cronotrópica, a avaliação da contratilidade cardíaca permite a adaptação precisa de frequência cardíaca sem os riscos da estimulação excessiva<sup>60</sup>. Os principais sensores intracardíacos que utilizam a análise de parâmetros hemodinâmicos incluem o PEA (*Peak Endocardial Acceleration*), o TVI (*Transvalvular Impedance*) e o CLS (*Closed Loop Stimulation*).

**PEA** (Sorin-ELA Biomedical®): utiliza um acelerômetro incorporado à ponta de um eletrodo ventricular unipolar para avaliar indiretamente o estado contrátil do coração por meio da vibração endocárdica gerada durante a fase de contração isovolumétrica cardíaca, em um parâmetro conhecido como pico de aceleração endocárdica. O PEA é significativamente aumentado por estresse emocional, exercício e estimulação inotrópica. Seu monitoramento dinâmico fornece respostas rápidas à variação da frequência cardíaca com *performance* favorável em longo prazo, mesmo em pacientes com insuficiência cardíaca e complexos QRS alargados. Também está disponível como sensor de monitoramento da ICC<sup>61</sup>.

**TVI** (*Transvalvular Impedance*): detecta a impedância entre o átrio e o ventrículo direitos (impedância transvalvular). O valor mínimo de TVI, registrado próximo ao enchimento ventricular máximo, é sensível às condições que modificam a pré-carga. Já o valor máximo de TVI é obtido na sístole ventricular completa e corresponde ao enchimento ventricular mínimo (volume sistólico final), sendo sensível a variações da contratilidade cardíaca. A análise de parâmetros volumétricas define um índice inotrópico totalmente independente de variações na pré-carga, que é uma expressão direta da regulação cardíaca pelo sistema nervoso autônomo.<sup>61</sup>

**CLS** (Biotronik®): os dispositivos que se utilizam do sensor de estimulação de malha fechada

detectam variações na impedância ventricular unipolar, medida entre a ponta ventricular de um eletrodo convencional bipolar e o corpo do dispositivo. Durante a contração miocárdica, a proporção de sangue varia próxima à ponta do eletrodo. Tais variações refletem a dinâmica da contratilidade cardíaca que, dessa forma, pode ser mensurada com segurança (Figura 3)<sup>62</sup>. O inotropismo aumenta durante a estimulação por catecolaminas, como ocorre durante o estresse físico e emocional, e o sensor leva ao aumento da FC. Com isso, reduz-se o estímulo inotrópico, em uma relação de *feedback* negativo, que leva a um novo estado contrátil<sup>63,64</sup>.

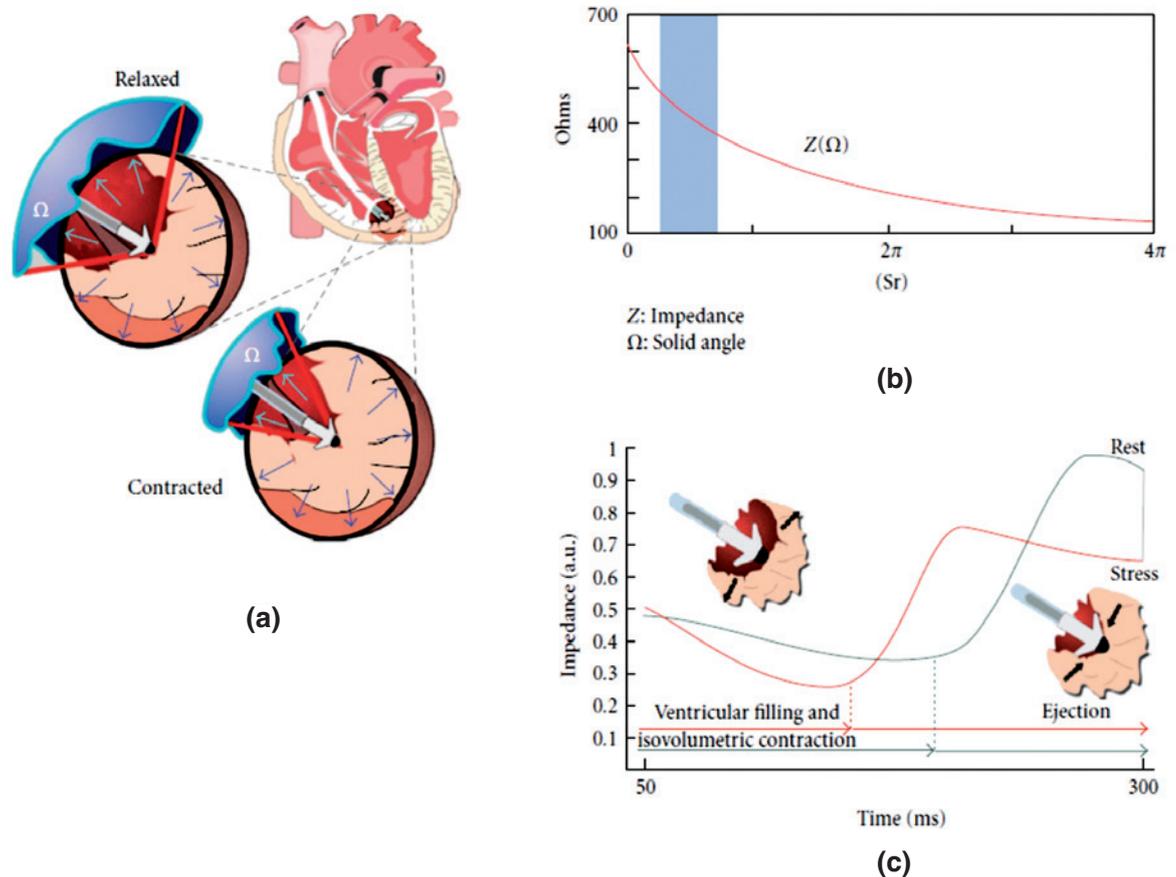
Em uma população de pacientes com incompetência cronotrópica, foi demonstrado que dispositivos de estimulação cardíaca que utilizam do sistema CLS permitem respostas cardiovasculares comparáveis às de indivíduos saudáveis em um protocolo de incremento de exercício. Além disso, o dispositivo proporcionou elevações da frequência cardíaca apropriadas até o nível de limiar anaeróbico e a diminuição adequada da frequência cardíaca na fase inicial após o término do exercício físico<sup>65</sup>.

O CLS vem sendo usado em várias modalidades de DCEI, como marcapassos DDDR<sup>66</sup>, TRC associada ao manejo da fibrilação atrioventricular após ablação do nó atrioventricular<sup>67</sup>, bem como na prevenção da síncope vasovagal<sup>68</sup>). Seu emprego em associação à TRC ainda não está disponível, embora apresente potencial para a otimização hemodinâmica e o monitoramento do coração<sup>69</sup>.

### Associação de sensores à TRC

Em pacientes com ICC, a contribuição do átrio esquerdo ao DC durante o exercício é reduzida, principalmente na presença de função ventricular esquerda comprometida<sup>70</sup>. Além disso, a habilidade em manter o volume ejetado pelo VE durante o exercício com o aumento da contratilidade miocárdica é atenuada em pacientes com IC. Assim, nessas condições, o principal determinante do DC e, portanto, da capacidade ao exercício, é o aumento da frequência cardíaca<sup>53</sup>. Por isso, vem crescendo o uso de sensores na TRC com o objetivo de ajustar a FC frente ao aumento da demanda metabólica.

Tse et al.<sup>71</sup> realizaram um ensaio com 20 pacientes portadores de IC classes III e IV, com ICr e submetidos TRC, comparando os modos DDD com intervalo atrioventricular (IAV) fixo (DDD-OFF), DDD com IAV otimizado (DDD-ON) e DDDR com IAV otimizado (DDDR-ON). Consideraram incompetência cronotrópica a falha em atingir 85% da FCMPI e 80% da RFCPI durante o teste cardiopulmonar. Ao correlacionar



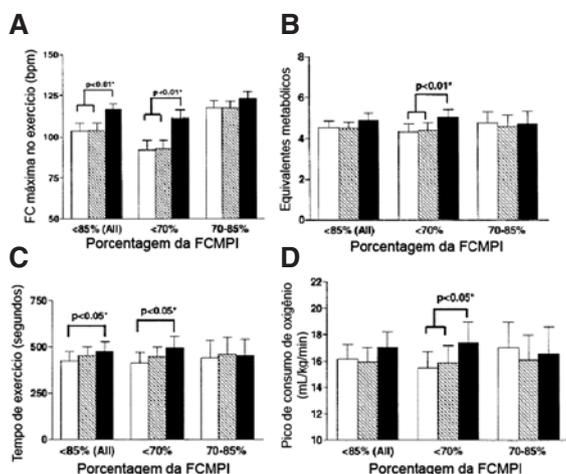
**Figura 03:** Mecanismo do sensor CLS: (a) Mudanças na impedância intracárdica estão intimamente relacionadas ao volume sanguíneo miocárdico ao redor do eletrodo. (b) O aumento do volume sanguíneo produz uma diminuição da impedância intracárdica. (c) Uma contratilidade aumentada leva ao aumento da impedância ao redor do eletrodo<sup>60</sup>.

a severidade da ICr e a resposta à frequência adaptativa, os autores evidenciaram que, nos pacientes que não atingiram 70% da FCMPI (ICr severa), o modo DDDR-ON aumentou significativamente a FC máxima durante exercício, o tempo de duração, MET e  $VO_{2max}$ , quando comparado aos modos DDD-OFF e DDD-ON. Já em pacientes com FCMPI maior que 70%, o modo DDDR-ON não alterou significativamente tais parâmetros em relação aos outros dois modos de estimulação, sem que também houvesse o mesmo entre os modos DDD-OFF e DDD-ON.

Observaram ainda melhora do  $pVO_2$  no modo DDDR-ON com ICr severa (82%). Em pacientes com FCMPI maior que 70%, entretanto, o  $pVO_2$  permaneceu inalterado (44%) ou até reduziu-se (33%). Nos que apresentaram melhora na *performance* ao exercício no modo DDDR-ON, o  $pVO_2$  aumentou  $2,5 \pm 0,5$  ml/kg/min em comparação ao modo DDD-OFF. Contudo, naqueles em que não ocorreu melhora no desempenho ao exercício com a estimulação com frequência adaptativa, houve diminuição do  $pVO_2$  de  $1,4 \pm 0,4$  ml/kg/min na comparação com o modo DDD-OFF (Figura 4).

Concluíram que, de forma geral, a TRC com resposta à frequência aumentou o tempo de duração do exercício e o pico da FC, porém não trouxe benefícios para a capacidade ao exercício. Em pacientes com ICr severa, frequência cardíaca baixa durante o repouso e percentual baixo de reserva de FC, a TRC com frequência adaptativa melhorou os parâmetros de desempenho hemodinâmico. Para 82% dos pacientes, a melhora na resposta da frequência cardíaca no modo DDDR-ON associou-se ao aumento de aproximadamente 20% no  $VO_{2max}$  comparativamente aos modos com frequência fixa.

Após a análise do  $pVO_2$  e dos equivalentes metabólicos (MET) obtidos por meio de teste ergoespiométrico, concluíram que o uso apropriado de estimulação com resposta à frequência associado à TRC melhora a capacidade física ao exercício em pacientes com ICr severa. Estes, equivalentes a 55% da amostra, obtiveram melhora aguda no  $pVO_2$ , de  $2,5$  ml/kg/min, na estimulação DDDR quando comparada à DDD. Também observaram correlação positiva entre a variabilidade da FC durante o exercício e a capa-



**Figura 04:** Mudanças em (A) FC máxima no exercício, (B) tempo de exercício, (C) metabólitos equivalentes e (D) pico de consumo de oxigênio, durante estimulação em modo DDD-OFF (barras brancas), DDD-ON (barras listradas) e DDDR-ON (barras pretas), em pacientes que alcançaram <85%, <70% e 70-85% da FCMP1<sup>71</sup>.

cidade ao mesmo, como determinado pelo  $pVO_2$ . Considerando esses dados, os autores sugerem que o uso da TRC com resposta à frequência gera benefícios para pacientes com IC e ICr grave. Porém, naqueles com ICr moderada, seu uso não melhora a *performance* física, podendo inclusive ser prejudicial.

Mais recentemente, Sims et. al.<sup>72</sup> desenvolveram um estudo piloto duplo-cego cruzado, com uma amostra de 13 pacientes portadores de ICC classe III ou IV ambulatorial de NYHA, ICr severa (< 70% APMHR) e que faziam uso de dispositivo de TRC. Os pacientes foram randomizados para estimulação no modo DDD (controle) ou DDDR. Foi realizado o teste de caminhada de seis minutos (TC6M) com medida do consumo de oxigênio no limiar anaeróbio ( $VO_2@LA$ ) e do  $pVO_2$ . Uma semana depois, o teste foi repetido no modo alternativo ao programado na primeira aferição.

Quando a resposta à frequência foi ativada (modo DDDR), a frequência adaptativa foi iniciada em apenas 9 (69%) dos 13 pacientes, com as configurações iniciais. Esses casos apresentaram melhor desempenho no TC6M (de  $358,6 \pm 40,7$  para  $376,8 \pm 24,5$  metros). O  $VO_2@LA$  também tendeu a melhorar em DDDR ( $10,8 \pm 2,9$  mL/kg/min), em comparação ao modo DDD ( $9,6 \pm 1,8$  mL/kg/min). Foi observada uma relação linear entre a elevação na frequência cardíaca e o  $VO_2@LA$ .

A melhora acentuada no  $pVO_2$  verificada por Tse et al.<sup>70</sup> não foi reproduzida por Sims et al.<sup>71</sup>, que encontraram uma média de  $pVO_2$  de  $14 \pm$

$3,2$  mL/kg/min para a estimulação DDDR e de  $13,9 \pm 3$  mL/kg/min no modo DDD ( $P=0,69$ ). A diferença de resultados pode ser atribuída ao fato de os pacientes deste estudo terem sido aleatoriamente programados nos modos DDD ou DDDR para o primeiro teste ergoespirométrico, com o teste subsequente sendo realizado no modo alternativo. Já na investigação conduzida por Tse et al., todos os pacientes foram submetidos a dois testes no modo DDD antes do teste no modo DDDR, o que pode ter produzido um efeito de condicionamento e consequente aumento significativo no  $pVO_2$ .

Van Thielen et al.<sup>73</sup> realizaram estudo em que analisaram 14 pacientes com ICr severa em TRC. A amostra foi submetida a testes ergoespirométricos e ecodopplercardiografia em repouso e no pico de exercício, tendo sido comparado o emprego do sensor de frequência adaptativa e a função desligada. Observaram aumento da FC ( $127 \pm 3$  versus  $106 \pm 5$  bpm) e do DC ( $7,4 \pm 0,41$  versus  $6,4 \pm 0,4$ /min/m<sup>2</sup>) com a utilização de frequência adaptativa. Por outro lado, o índice de volume sistólico, o  $pVO_2$  e o atraso mecânico inter e intraventricular não se alteraram, enquanto as velocidades sistólicas do segmento basal da parede septal e do segmento basal da parede lateral do VD permaneceram inalteradas ou foram reduzidas. Ou seja, o aumento do DC às custas da elevação da FC não repercutiu na capacidade ao exercício agudamente, o que reforça a importância dos fatores periféricos (disfunção endotelial e musculoesquelética) como determinantes do desempenho ao exercício em pacientes com ICC. Além disso, os autores acreditam que, na vigência da frequência adaptativa, apesar da TRC, ocorre uma atenuação da relação força-frequência, o que é evidenciado pela manutenção ou redução das velocidades sistólicas miocárdicas.

Um estudo de seguimento em longo prazo<sup>74</sup> objetivou estudar se a estimulação com resposta à frequência e IAV hemodinamicamente otimizado é benéfica para pacientes com ICC e em terapia medicamentosa ideal, com betabloqueador e amiodarona. De 225 candidatos a transplante cardíaco, 77 foram selecionados por não apresentar bradicardia sintomática, fibrilação atrial e não ter previsão de transplante nos três meses subsequentes. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos - um estimulado no modo VVI (modo inibido), o outro em DDDR com IAV otimizado hemodinamicamente - e acompanhados por dez anos.

Ao contrário do esperado, observaram que a estimulação com resposta à frequência e IAV otimizado não trouxe benefícios e sim efeitos dele-

térios para os portadores de ICC e ICr. O grupo otimizado apresentou FC médias de repouso e em 24 horas significativamente maiores. Após um ano de seguimento, o grupo de pacientes não otimizado mostrou FEVE maior ( $+10,6 \pm 8$  versus  $+21 \pm 10\%$ ), ao passo que a otimização não demonstrou qualquer benefício na regurgitação mitral (Figura 5). Foi encontrada ainda correlação inversa entre a FC e a FEVE.

Pacientes com estimulação cardíaca não obtiveram melhoria na classe funcional NYHA, nem redução do tempo livre de transplante cardíaco e ainda sofreram um número significativamente maior de eventos clínicos adversos. Dois mecanismos principais podem estar implicados nesses resultados: a frequência cardíaca aumentada e os efeitos negativos diretos na estimulação do VD no grupo otimizado.

### Considerações finais

Encontrada em aproximadamente um terço dos pacientes com ICC, a ICr é um predictor independente de eventos cardiovasculares adversos e mortalidade associada, sendo uma causa importante de sintomas durante o exercício e de redução na qualidade de vida<sup>29-33</sup>. Os mecanismos fisiopatológicos implicados na ICr não são totalmente conhecidos, porém sugerem um papel importante da redução da densidade e da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos secundária a um aumento da carga simpática<sup>75</sup>.

Não está claro se a ICr é um fator causal ou simplesmente um marcador de doença avançada e se seu tratamento melhoraria o estado funcional de pacientes com FEVE diminuída. O estudo RESET<sup>76</sup> está sendo desenvolvido para avaliar o impacto da restauração da competência cronotrópica em pacientes com ICC e FEVE normal, podendo trazer novos dados para o entendimento dessa condição.

A aplicação dos sensores vem sendo estudada com o intuito de restaurar o cronotropismo em pacientes com ICC e ICr. Alguns mecanismos que

podem contribuir para tal são a sensibilização e a melhora da função dos receptores beta-adrenérgicos, além da proteção aos efeitos tóxicos das catecolaminas e da sobrecarga de cálcio<sup>77</sup>. Seu benefício é ampliado em pacientes com maior prejuízo cronotrópico (FCMPI < 70%)<sup>71</sup>.

Controvérsias sobre os benefícios clínicos da estimulação baseada em sensores, sobretudo em relação à falta de benefício sintomático observado em alguns estudos comparativos, podem receber influência de alguns fatores como: (1) multiplicidade de definições de incompetência cronotrópica, (2) programação do sensor (amplitude da resposta à frequência), (3) população de pacientes e suas comorbidades, (4) tamanho da amostra, (5) modos de estimulação e (6) local de estimulação ventricular<sup>78</sup>.

Questiona-se se a elevação da FC proporcionada pela TRC com resposta à frequência traria prejuízos, devidos, provavelmente, à relação inversa entre a FC e a FEVE demonstrada em estudo<sup>73</sup>.

A necessidade de teste de esforço em pacientes com ICr para otimização dos parâmetros do DCEI, de modo a garantir a ativação da frequência adaptativa, deve ser considerada e pode resultar na melhor resposta à TRC<sup>72</sup>.

Considerando o acima exposto, impõe-se a necessidade do desenvolvimento de estudos com o objetivo de explorar o uso de sensores no manejo da incompetência cronotrópica na TRC, mas que se preocupem em minimizar as variáveis analíticas de confusão<sup>69, 78, 79</sup>.

### Referências

1. Bristow MR, Saxow LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marcot, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Eng J Med*, 2004;350: 240-50.
2. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Cardiac Resynchronization Heart Failure (CAREHF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Eng J Med*, 2005;352:1539-49.
3. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1 supl.1):171.
4. Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, et al.: Betaadrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1990, 82:122-5.

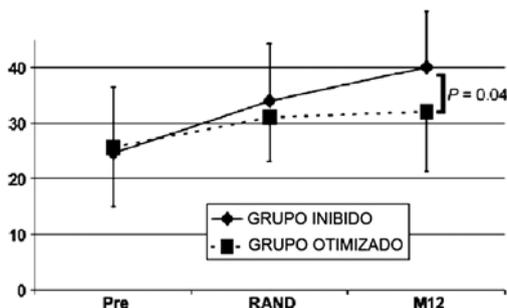


Figura 05: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF) nos grupos inibido (n=38) e otimizado (n=39)<sup>73</sup>.

5. McMurray JJV. Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2010;362:228-38.
6. Higginbotham MB, Morris KG, Conn EH, et al.: Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983, 51:526-0.
7. Sullivan MJ, Hawthorne MH. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995;38:122.
8. Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, et al.: Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 1984, 69:1079-1087.
9. De Cort SC, Innes JA, Barstow TJ, Guz A: Cardiac output, oxygen consumption and arteriovenous oxygen difference following a sudden rise in exercise level in humans. *J Physiol* 1991, 441:501-512.
10. Myers J, Froelicher VF: Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Int Med* 1991, 115:337-386.
11. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-40.
12. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace* 2009;1 (5):1014.
13. Barold SS, Zipes DP. Cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992.
14. Adaptive Cardiac Resynchronization Therapy Device: A Simulation Report. *PACE*, 2005;28: 201-204.
15. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845-1853.
16. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Longterm benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1111-18
17. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 1837-1846.
18. Stellbrink C, Auricchio A, Butter C, Sack S, Vogt J, et al. Pacing therapies in congestive heart failure II study. *Am J Cardiol* 2000;86(9):138-143.
19. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longterm effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization Heart Failure (CAREHF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27(16): 1928-1932.
20. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-16.
21. Foley PWX, Patel K, Irwin N, Sanderson JE, Frenneaux MP, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a normal QRS duration: the RESPOND study. *Heart* 2011;94:101-105.
22. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, et al. Cardiac Resynchronization Therapy for Mild to Moderate Heart Failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-2395.
23. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-43.
24. Hayes DL, Forman S. Cardiac pacing. How it started, where we are, where we are going. *J Cardiovas Electrophysiol* 2004;15:619-627.
25. Braunschweig F, et al. Optimization of cardiac resynchronization therapy by continuous hemodynamic monitoring: A case report. *J Cardiovas Electrophysiol* 2004;15:94-96.
26. Levine DS. *Introduction to Neural and Cognitive Modeling*, 2nd Ed. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ, 2000.
27. Scharf C, Li P, Muntwyler J, Chugh A, Oral H, et al. Rate-dependent AV delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(4):279-84.
28. Melzer C, Bondke H, Körber T, Nienaber CA, G Baumann, Ismer Bruno. Should we use the rate adaptive AV delay in cardiac resynchronization therapy pacing?. *Europace* 2008;10:53-58

29. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic Incompetence Causes, Consequences, and Management. *Circulation* 2011;123:1010-1020.
30. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise: prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;93:1520-1526.
31. Lauer MS. Autonomic function and prognosis. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76:S18-S22.
32. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*. 1999;281:524-529.
33. Garcia LI, Sims DB, Mignatti A, Colombo PC, Karlin P, Holleran S et al. Chronotropic incompetence is an independent predictor of mortality in patients with advanced CHF. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:A194.
34. Brubaker PH, Kitzman DW. Prevalence and Management of Chronotropic Incompetence in Heart Failure. *Curr Cardiol Rep* 2007;9(3): 229-35.
35. Orso F, Baldasseroni S, Maggioni A. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*.2009;52:38-45.
36. Corbelli R, Masterson M, Milkoff BL. Chronotropic response to exercise in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1990; 13:179-187.
37. Coyne JC, Rohrbaugh MJ, Shoham V, Sonnega JS, Nicklas JM, Cranford JA. Prognostic importance of marital quality for survival of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2001;88: 526-529.
38. Gwinn N, Leman R, Kratz J, White JK, Gillette P. Chronotropic incompetence: a common and progressive finding in pacemaker patients. *Am Heart J*. 1992;123:1216 -1219.
39. Lamas GA, Knight JD, Sweeney M, Miannulli M, Jorapur V, Khalighi K, Cook JR, Silverman R, Rosenthal L, ClappChanning N, Lee KL, Mark DB. Impact of ratemodulated pacing on quality of life and exercise capacity: evidence from the Advanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial (ADEPT). *Heart Rhythm*. 2007;4:1125-1132.
40. Coman J, Freedman R, Koplán BA, Reeves R, Santucci P, Stolen KQ, Kraus SM, Meyer TE; LIFE Study Results. A blended sensor restores chronotropic response more favorably than an accelerometer alone in pacemaker patients: the LIFE study results. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;11:1442.
41. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*. 1999;281:524-529.
42. Dresing TJ, Blackstone EH, Pashkow FJ. Usefulness of impaired chronotropic response to exercise as a predictor of mortality, independent of the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000;86:602-609.
43. Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Nierop PR, Geleijnse ML, Ibrahim MM, Roelandt JR. The functional significance of chronotropic incompetence during dobutamine stress test. *Heart*. 1999;81:398-403.
44. Okin PM, Lauer MS, Kligfield P. Chronotropic response to exercise: improved performance of STdepression criteria after adjustment for heart rate reserve. *Circulation*. 1996;94:3226-3231.
45. Lukl J, Doupal V, Sovava E, et al. Incidence and significance of chronotropic incompetence in patients indicated for primary pacemaker implantation or pacemaker replacement. *PACE*. 1999; 22:1284-1291.
46. Bristow MR, Hershberger RE, Port JD. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation*. 1990; 82:1225.
47. Jorde UP, Vittorio TJ, Kasper ME, Arezzi E, Colombo PC, Goldsmith RL, et al. Chronotropic incompetence, betablockers, and functional capacity in advanced congestive heart failure: Time to pace?. *Eur J of Heart Failure* 2008;10:961-01
48. Sanders P, Kistler PM, Morton JB, Spence SJ, Kalman JM. Remodeling of sinus node function in patients with congestive heart failure: reduction in sinus node reserve. *Circulation*. 2004;110: 897-903.
49. Khan ME, Pothier CE, Lauer MS: Chronotropic incompetence as a predictor of death among patients with normal electrocardiograms taking beta blockers. *Am J Cardiol* 2005, 96:1328-1333.
50. Barold SS, Ritter P. *Devices for Cardiac Resynchronization*. Springer: 2008. [Cap 18 Hemodynamic sensors in heartfailure devices (Chun-Pak Lau, Hung-Fat Tse)]
51. DellOrto S, Valli P, Greco EM. Sensors for rate responsive pacing. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2004;4(3):137-145.

52. Mitro P, Kotianova P, Bodnar J, Skorodensky M, Valocik G. Quality of life and psychological wellbeing in patients with various pacing modes. *Bratisl Lek Listy* 2008;109(6):260-66.
53. Lau CP. *Rate Adaptive Cardiac Pacing: Single and Dual Chamber*. Futura Publishing 1993. [Capítulo 2 Normal exercise cardiopulmonary physiology and chronotropic incompetence]
54. Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Kay GN. *Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy*. 3a ed. Elsevier: 2007. [Cap 5 Sensors for implantable devices: ideal characteristics, sensor combinations and automaticity (HungFat Tse, ChuPak Lau)]
55. Anderson KM, Moore AA. Sensors in pacing. *PACE* 9:954-959, 1986.
56. Mond H, Strathmore N, Kertes P, et al. Rate responsive pacing using a minute ventilation sensor. *PACE* 1988;11:1866-74.
57. Lau CP, Antoniou A, Ward DE, Camm AJ. Initial clinical experience with a minute ventilation sensing rate modulated pacemaker: Improvements in exercise capacity and symptomatology. *PACE* 11: 1998;1815-1822.
58. Benditt DG, Mianulli M, Lurie K, Sakaguchi S, Adler S. Multiple sensor systems for physiologic cardiac pacing. *Ann Intern Med* 1994;121:960-8.
59. Schaldach M, Urbaszek A, Strobel JP, Heublein B. Rate adaptive pacing using a closed loop, autonomic nervous system controlled pacemaker. *J HK Coll Cardiol* 1995;3:110.
60. Occhetta E, Bortnik M, Marino P. Usefulness of Hemodynamic Sensors for Physiologic Cardiac Pacing in Heart Failure Patients. *Cardiology Research and Practice* 2011.
61. Braunschweig F. Therapeutic and diagnostic role of electrical devices in acute heart failure. *Heart Fail Rev* 2007;12(2):157-66.
62. Osswald S, Cron T, Grädel C, Hiltl P, Lippert M, Ströbel J, et al. Closed loop stimulation using intracardiac impedance as a sensor principle: Correlation of right ventricular dP/dt max and intracardiac impedance during dobutamine stress test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(Pt.II): 1502-8.
63. Schaldach M, Hutten H. Intracardiac impedance to determine sympathetic activity in rate responsive pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1778-1786.
64. Martinelli M, Nishioka SD, Lopes H, et al. Cardiac pacemakers controlled by autonomic nervous system driven sensor and related neuro-humoral aspects. *Progress in biomedical research* 2001;6:312-7.
65. Cook L, Tomczak C, Busse E, Hiroshi T, Tsang J, et al. Impact of a Right Ventricular Impedance Sensor on the Cardiovascular Responses to Exercise in Pacemaker Dependent Patients. *Indian Pacing Electrophysiology Journal* 2005;5(3): 160-74.
66. Menezes Júnior AS. Avaliação do sensor de malha fechada durante atividades físicas e psicológicas programadas. *Reblampa* 2001;14(4): 223-226.
67. Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, Bess RL, Cohen G, Bailey W, Plumb V, Flathmann H, de Metz K. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J*. 2010;159(2):264-70.
68. Occhetta E, Dell'Era G, Bortnik M, et al. A longterm followup in a selected population implanted with DDDR closed loop stimulation (CLS) for vasovagal syncope prevention. *Europace* 2008;10(1):72.
69. Lau CP, Tse HF, Camm AJ, Barold SS. Evolution of pacing for bradycardias: sensors. *Eur Heart J Suppl* 2007;9(I):1122.
70. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, et al. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J* 1979;98:742-51.
71. Tse HF, Siu CW, Lee KL, Fan K, Chan HW, Tang MO, Tsang V, Lee SW, Lau CP. The incremental benefit of rate adaptive pacing on exercise performance during cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2292-2297.
72. Sims DB, Mignatti A, Colombo PC, Uriel N, Garcia LI. Rate responsive pacing using cardiac resynchronization therapy in patients with chronotropic incompetence and chronic heart failure. *Europace* 2011;13:1459-1463.
73. Van Thielen G, Paelinck BP, Beckers P, Vrints CJ, Conraads VM. Rate response and cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure: higher cardiac output does not acutely improve exercise performance: a pilot trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:197-202.
74. Nagele H, Rodiger W, Castel MA. Rate responsive pacing in patients with heart failure:

longterm results of a randomized study. *Europace*. 2008;10:118-28.

**75.** Kawasaki T, Kalmoto S, Sakatani T, Miki S, Kamitani T, Kuribayashi T, Matsubara H, Sugihara II. Chronotropic incompetence and autonomic dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace*. 2010;12:561-566

**76.** Kass DA, Kitzman DW, Alvarez GE. The Restoration of Chronotropic Competence in Heart Failure Patients with Normal Ejection Fraction (RESET) Study: Rationale and Design. *J Card Fail* 2010;16(1):17.

**77.** Singh K, Communal C, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res*. 2000;45:713-719.

**78.** AlAhmad A. Pacemakers and Implantable Cardioverter Defibrillators: An Experts Manual. *Cardiotext*; 2010.

**79.** Passman R, Banthia S, Galvez D, Sheldon T, Kadish A. The Effects of RateAdaptive Atrial Pacing Versus Ventricular Backup Pacing on Exercise Capacity in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2009;32(1):1-6.