

## Avaliação Cardiodinâmica Não Invasiva por Cardiografia de Impedância durante o Teste de Caminhada de Seis Minutos em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

*Non-Invasive Assessment of Cardiodynamics by Impedance Cardiography during the Six-Minute Walk Test in Patients with Heart Failure*

Leandro Franzoni,<sup>1</sup> Rafael Cechet de Oliveira,<sup>1</sup> Diego Busin,<sup>2</sup> Douglas Jean Preussler Turella,<sup>2</sup> Rochelle Rocha Costa,<sup>3</sup> Marco Aurélio Lumertz Saffi,<sup>4</sup> Anderson Donelli da Silveira,<sup>4</sup> Ricardo Stein<sup>1</sup>

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares (UFRGS),<sup>1</sup> Porto Alegre, RS – Brasil  
Universidade de Caxias do Sul,<sup>2</sup> Caxias do Sul, RS – Brasil

Universidade de Brasília - Programa de Pós-Graduação em Educação Física,<sup>3</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,<sup>4</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O Teste de Caminhada de seis Minutos (TC6M) é comumente usado para avaliar pacientes com insuficiência cardíaca. No entanto, vários fatores clínicos podem influenciar a distância percorrida pelos pacientes no teste. A cardiografia de impedância (CI) na avaliação morfológica é uma ferramenta útil para avaliar a hemodinâmica cardíaca de maneira não invasiva.

**Objetivo:** Este estudo teve como objetivo comparar as respostas de aceleração e desaceleração do Débito Cardíaco (DC), da Frequência Cardíaca (FC), e do Volume Sistólico (VS) ao TC6M de indivíduos com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida (ICFER) com as de controles saudáveis.

**Métodos:** Este é um estudo transversal observacional. O DC, a FC, o VS e o Índice Cardíaco (IC) foram avaliados antes, durante e após o TC6M por CI. O nível de significância adotado na análise estatística foi 5%.

**Resultados:** Foram incluídos 27 participantes (13 com ICFEr e 14 controles saudáveis). A aceleração do DC e da FC foi significativamente diferente entre os grupos ( $p < 0,01$  e  $p = 0,039$ , respectivamente). Encontramos diferenças significativas no VS, no DC e no IC entre os grupos ( $p < 0,01$ ). A regressão linear mostrou uma contribuição deficiente do VS à mudança no DC no grupo com ICFEr (22,9% versus 57,4%).

**Conclusão:** O principal resultado deste estudo foi o fato de que indivíduos com ICFEr apresentaram valores mais baixos de aceleração do DC e da FC durante o teste de exercício submáximo em comparação a controles saudáveis. Isso pode indicar um desequilíbrio na resposta autonômica ao exercício nessa condição.

**Palavras-chave:** Cardiografia de Impedância; Tolerância ao Exercício; Hemodinâmica.

### Abstract

**Background:** The six-minute walk test (6MWT) is commonly used to evaluate heart failure (HF) patients. However, several clinical factors can influence the distance walked in the test. Signal-morphology impedance cardiography (SM-ICG) is a useful tool to noninvasively assess hemodynamics.

**Objective:** This study aimed to compare cardiac output (CO), heart rate (HR), and stroke volume (SV) acceleration and deceleration responses to 6MWT in individuals with HF and reduced ejection fraction (HFrEF) and healthy controls.

**Methods:** This is a cross-sectional observational study. CO, HR, SV and cardiac index (CI) were evaluated before, during, and after the 6MWT assessed by SM-ICG. The level of significance adopted in the statistical analysis was 5%.

**Results:** Twenty-seven participants were included (13 HFrEF and 14 healthy controls). CO and HR acceleration significantly differed between groups ( $p < 0.01$ ;  $p = 0.039$ , respectively). We found significant differences in SV, CO and CI between groups ( $p < 0.01$ ). Linear regression showed an impaired SV contribution to CO change in HFrEF group (22.9% versus 57.4%).

**Correspondência:** Leandro Franzoni •

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Rua Itaboraí, 683. CEP 90040-060, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: lfranzoni@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 06/02/2023, revisado em 18/06/2023, aceito em 21/09/2023

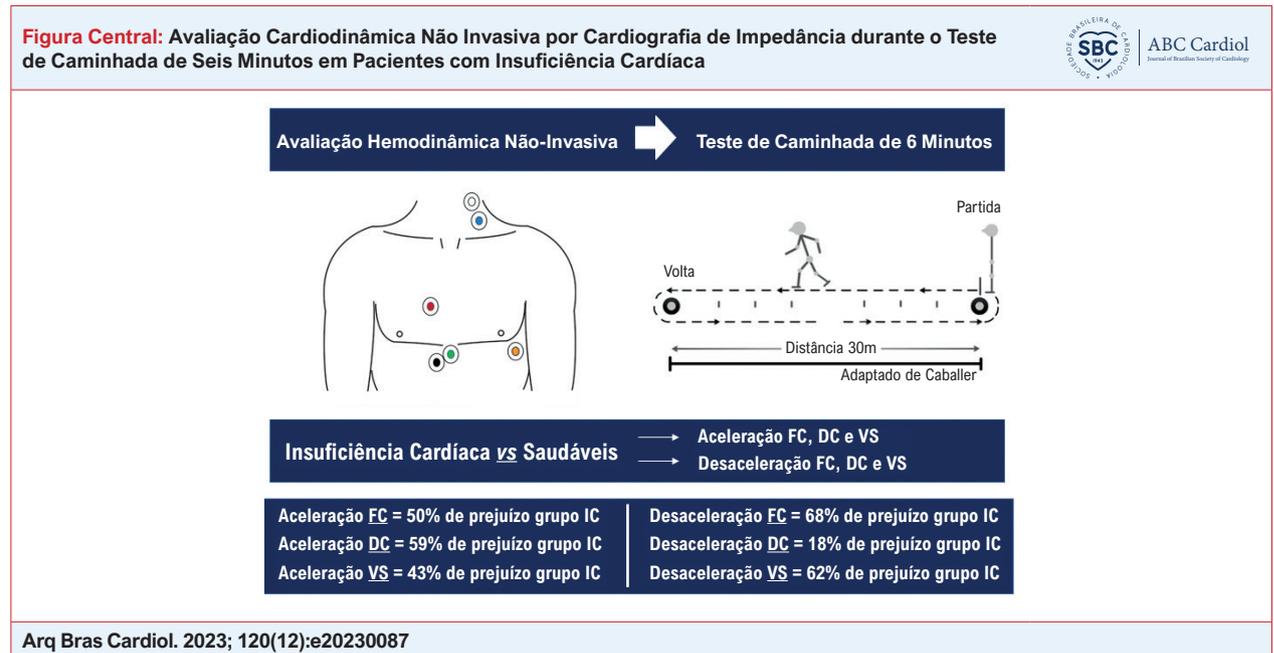
Editor responsável pela revisão: Carlos E. Rochitte

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20230087>

**Conclusion:** The main finding of the study was that individuals with HFrEF showed lower CO and HR acceleration values during the submaximal exercise test compared to healthy controls. This may indicate an imbalance in the autonomic response to exercise in this condition.

**Keywords:** Impedance Cardiography; Exercise Tolerance; Hemodynamics.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>



## Introdução

A insuficiência cardíaca é uma síndrome complexa que pode ser a última consequência da maioria das doenças cardiovasculares. A redução na contratilidade é uma das principais características da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), em que um débito cardíaco (DC) deficiente resulta em hipoperfusão sistêmica. Essa, combinada com alterações pulmonares, periféricas e neuro-humorais, contribui para uma baixa tolerância à atividade física.<sup>1,2</sup> Essa capacidade reduzida para a realização de atividades físicas é um dos marcos da doença, comum à maioria dos indivíduos com ICFEr.<sup>3</sup>

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) é um método amplamente utilizado para avaliar respostas agudas ao exercício autolimitado, em que a distância caminhada constitui um marcador prognóstico comprovado.<sup>4</sup> Trata-se de um teste simples e de baixo custo, fácil de ser realizado e que não requer treinamento especializado.<sup>5</sup> No entanto, estudos mostraram que certas comorbidades, tais como ICFEr, reduzem significativamente a distância percorrida (dependendo do desempenho cardíaco, ou seja da gravidade da doença), requerendo mais avaliações com outras ferramentas para uma melhor informação clínica e prognóstica.<sup>6</sup>

A cardiografia de impedância (CI) na avaliação morfológica é um método não invasivo que mede, com precisão, o DC, o volume sistólico (VS), a frequência

cardíaca (FC), e o índice cardíaco (IC). Pesquisadores clínicos podem usá-la para avaliar tanto indivíduos saudáveis como aqueles com condições como ICFEr durante o TC6M, obtendo diferentes informações sobre as condições de saúde.<sup>7-10</sup> Dados da literatura mostram que um aparelho de CI comercialmente disponível, o PhysioFlow® consegue avaliar, com precisão, o pico do DC (em comparação aos métodos de Fick e de termodiluição), tanto em repouso como durante o exercício.<sup>11-13</sup> Ainda, a CI na avaliação morfológica pode adicionar informação preditiva sobre o pico de consumo de oxigênio (picoVO<sub>2</sub>) com uma forte correlação entre picoVO<sub>2</sub> medido e predito ( $r = 0,931$ ;  $p < 0,001$ ) por meio dos valores de DC, VS, e de FC obtidos durante o TC6M.<sup>14</sup>

A CI fornece dados hemodinâmicos úteis durante o TC6M em diferentes condições clínicas.<sup>15</sup> No entanto, respostas de aceleração e desaceleração do DC, da FC e do VS ao TC6M ainda precisam ser demonstradas em indivíduos com ICFEr; essas variáveis podem representar desequilíbrios autonômicos no esforço e na recuperação.<sup>7,11</sup> Assim, este estudo teve como objetivo avaliar as respostas de aceleração e desaceleração do DC, da FC e do VS ao TC6M em pacientes com ICFEr e em controles saudáveis. Nosso objetivo secundário foi avaliar o comportamento hemodinâmico (pelo DC, FC, VS e IC) antes, durante e após o TC6M, que ainda não foi descrito na literatura.

### Métodos

#### Delineamento experimental

Este é um estudo transversal observacional com dois grupos, um composto de indivíduos saudáveis (grupo controle - GC), e o outro de pacientes com ICFeR (número de aprovação pelo comitê de ética institucional 180651). Nossa amostra foi selecionada por conveniência.

Os critérios de inclusão foram definidos como sinais e sintomas clínicos de IC, avaliados por ecocardiografia, e uma fração de ejeção <40% em pacientes em tratamento farmacológico padrão adequado. Os pacientes incluídos estavam estáveis por pelo menos três meses (sem internação hospitalar, atendimentos de emergência por ICFeR descompensada ou mudança na terapia medicamentosa) e eram seguidos regularmente em uma clínica especializada em IC. Os pacientes com doenças pulmonares e doenças vasculares foram excluídos da nossa amostra. Os participantes do grupo controle não apresentavam nenhuma doença cardíaca e estavam sedentários por pelo menos seis meses. Os controles incluídos foram pareados por idade com os participantes com ICFeR. Os pacientes foram convidados a participar do estudo, e os procedimentos foram explicados a eles.<sup>15</sup>

Os participantes do grupo IC foram rastreados e recrutados por busca ativa nos prontuários médicos do ambulatório de IC do hospital. O grupo controle foi composto de trabalhadores do hospital, e o contato foi feito por telefone usando uma lista pré-estabelecida. Todos os participantes que foram convidados a participar no estudo leram e assinaram um termo de consentimento antes da coleta de dados.

#### Cardiografia de Impedância na avaliação morfológica

A Impedância (Z) é uma medida da resistência a uma corrente elétrica. A CI é um método de medida para avaliar o fluxo do tórax. A partir da determinação da corrente e da voltagem, mudanças na impedância resultam em mudanças no volume sanguíneo que passa pelo tórax.<sup>16</sup> A variação na voltagem ( $\Delta Z$ ) é filtrada pelo programa do aparelho de CI para evitar a influência de variações no volume inspirado e expirado, e nos fluidos do tórax, ou outros fatores (tais como obesidade ou posição do eletrodo), que afetam a CI convencional.<sup>11</sup> Estudos anteriores mostraram fortes correlações entre a medida de CI e métodos invasivos de avaliação hemodinâmica<sup>17</sup> tanto em repouso como durante o exercício.<sup>11,12</sup> A CI pode ser empregada como uma ferramenta diagnóstica,<sup>18</sup> e tem sido usada como um preditor de prognóstico cardiovascular.<sup>19</sup>

O peso e a altura de cada participante foram medidos. A pele de cada participante foi preparada (depilada com uma lâmina de barbear descartável e gel abrasivo, higienizada com álcool, e seca) para o posicionamento do eletrodo. No total, seis eletrodos (nunca usados anteriormente) de monitoramento cardíaco (FS-50 Skintact, Skintact®, Áustria) foram conectados por fios a um aparelho portátil de CI (PhysioFlow® PF07 Enduro™, Paris, França; 11.5 x 8.5 x 1.8 cm; peso 200g), o qual estava conectado a um adaptador Bluetooth. Os eletrodos foram colocados na região lateral

esquerda do pescoço dos participantes, no centro do esterno, em posições padrões V1 e V6, e paralelamente à coluna vertebral, na altura do processo xifoide (Figura 1). O aparelho e os fios foram estabilizados com uma fita de nylon na cintura do paciente para se reduzir o ruído. O sistema foi calibrado com base em 30 batimentos consecutivos medidos em repouso, estabelecendo, assim, a morfologia basal do paciente e os valores hemodinâmicos de repouso.

#### Teste de Caminhada de Seis Minutos

O TC6M foi realizado de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society*.<sup>20</sup> O teste foi conduzido em um corredor de 30 metros. Os participantes foram orientados a andarem a maior distância possível no intervalo de tempo de seis minutos. A distância percorrida foi registrada e expressa em metros.

#### Medidas hemodinâmicas

Os dados da CI foram gravados continuamente a cada batimento. Valores falsos foram manualmente excluídos. O DC foi medido em litros por minuto ( $L \cdot \text{min}^{-1}$ ); o VS em mililitros (mL); a FC em batimentos por minuto (bpm), e o IC em litros por minuto por área da superfície corporal em metros ao quadrado ( $L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ).

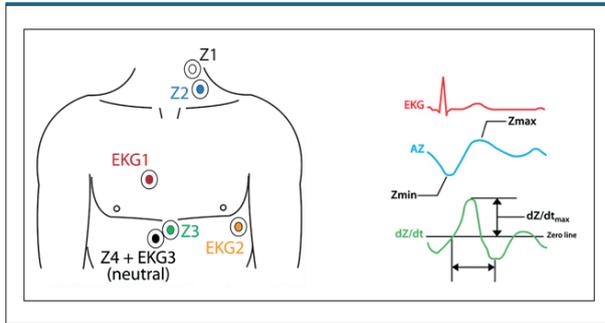
Para a análise, os valores basais (definidos como a média das medidas obtidas nos dois minutos que precederam a avaliação, com os pacientes de pé, por questões práticas), valores máximos obtidos durante o TC6M, deltas (diferença entre o valor máximo e o valor basal), e os valores no primeiro minuto de recuperação foram usados.

#### Aceleração e desaceleração do DC, FC e VS

A aceleração foi definida como a diferença entre os valores de repouso e a média de todos os valores obtidos durante o primeiro minuto do TC6M, enquanto a desaceleração foi definida como a diferença entre os valores medidos no final do teste e a média de todos os valores obtidos durante o primeiro minuto do TC6M. Essas variáveis foram coletadas durante o primeiro minuto de caminhada (aceleração) e o primeiro minuto de recuperação (desaceleração), uma vez que esses são os momentos do TC6M em que as mudanças hemodinâmicas mais acentuadas ocorrem. A variabilidade das respostas hemodinâmicas ao primeiro minuto de exercício é representada pela aceleração, isto é, demanda cardiovascular aumentada. A variabilidade da resposta imediatamente após o exercício e durante o início da recuperação é representada pela desaceleração. Todos os participantes foram monitorados por 18 minutos – seis minutos de pé, seis minutos de teste de caminhada, e seis minutos durante a recuperação.

#### Análise estatística

Os dados foram apresentados em média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ), de acordo com o teste de normalidade. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência (absoluta e relativa) e o teste do qui-quadrado foi usado para avaliar as diferenças entre os grupos quanto a essas variáveis. A distribuição dos dados



**Figura 1** – Esquema ilustrando o posicionamento dos eletrodos do PhysioFlow® e registros correspondentes.

foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para as comparações entre grupos, o teste t independente ou o teste de Mann-Whitney foi usado conforme apropriado. A correlação de Pearson foi aplicada para avaliar a força da associação entre as variáveis. Regressão linear multivariada, com as mudanças no DC como variável dependente, foi usada para identificar a contribuição das mudanças na FC e no VS. Todas as cinco premissas necessárias para o uso da análise de regressão linear foram verificadas (relação linear, normalidade multivariada, pouca ou nenhuma multicolinearidade, ausência de autocorrelação, homoscedasticidade).

O alfa foi definido como  $<0,05$  para indicar significância estatística. As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS, versão 20.0 (IBM; ARMONK, NY, EUA).

## Resultados

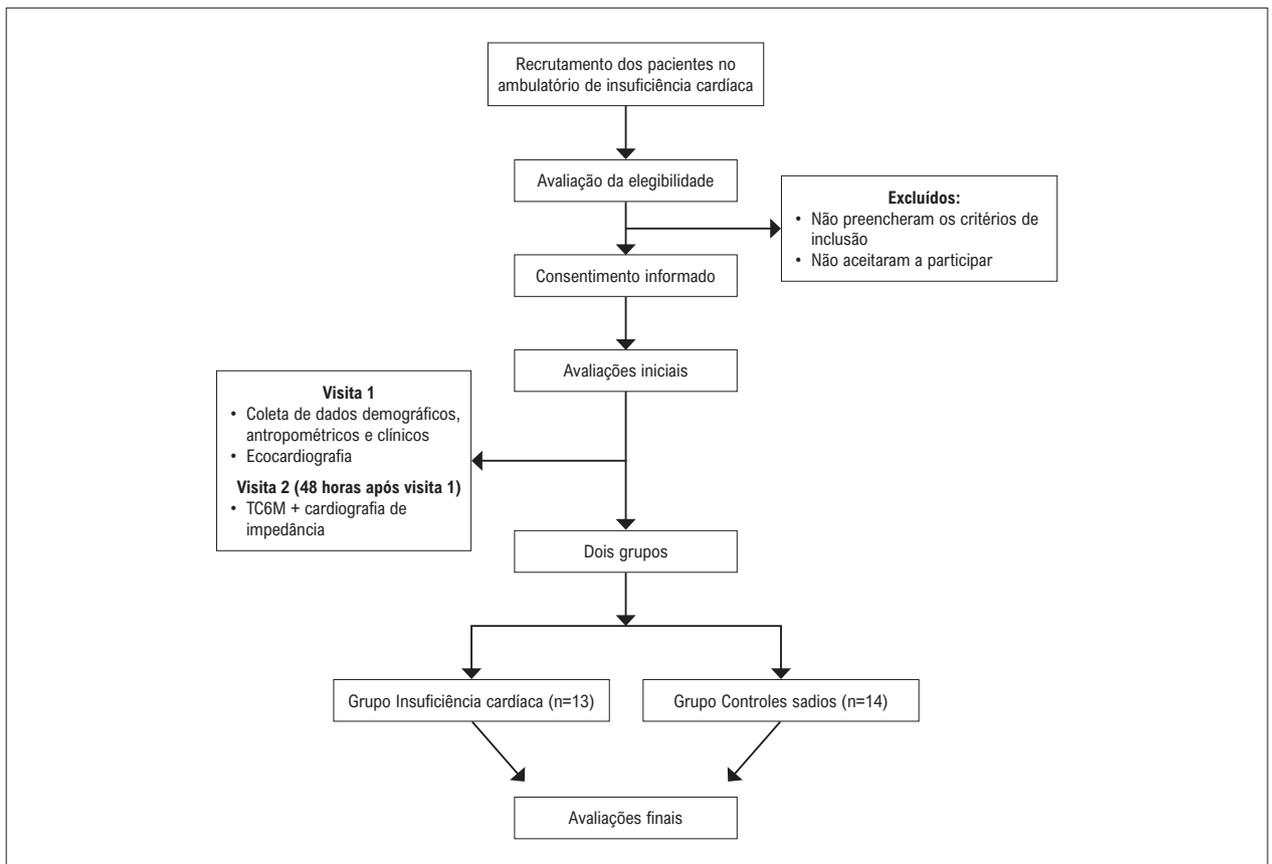
### Caracterização da amostra

O fluxograma de rastreamento, elegibilidade, e avaliação dos pacientes está ilustrado na Figura 2. A Tabela 1 apresenta as características basais dos participantes.

### Teste de caminhada de seis minutos

#### Aceleração e desaceleração – DC, FC e VS

A aceleração do DC foi significativamente diferente entre os grupos (ICFER  $1,89 \pm 1,39$  l.min<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>; GC:  $4,59 \pm 2,75$  l.min<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>,  $p < 0,01$ ). Em contraste, a desaceleração do DC não foi diferente entre os grupos (ICFER:  $0,62 \pm 1,39$  l.min<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>; GC:  $1,94 \pm 2,11$  l.min<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>,  $p = 0,07$ ). (Figure 3). Ainda, a aceleração da FC foi significativamente diferente entre os grupos (ICFER:  $12 \pm 12$  bpm.s<sup>-1</sup>; GC:  $24 \pm 15$  bpm.s<sup>-1</sup>,  $p = 0,039$ ), e a desaceleração da FC não foi diferente entre os grupos ( $9 \pm 8$  bpm.s<sup>-1</sup>; GC  $11 \pm 9$  bpm.s<sup>-1</sup>,  $p = 0,385$ ) (Figura 4). Em contraste, tanto a aceleração como a desaceleração do VS não foram



**Figura 2** – Fluxograma do estudo.

**Tabela 1 – Características basais do grupo de pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção reduzida (ICFER) e do Grupo Controle (GC)**

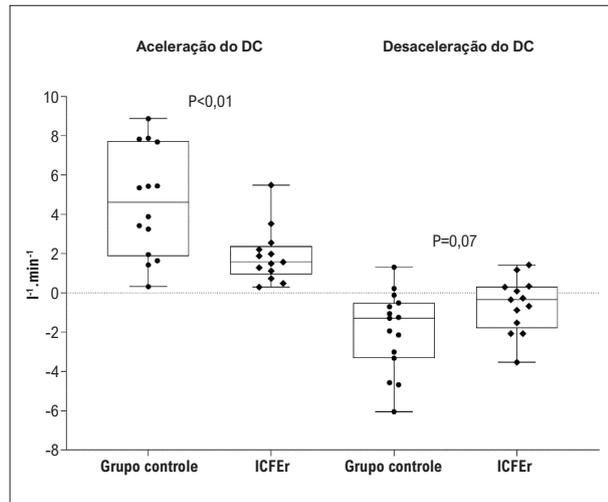
Características	GC = 14	ICFER = 13	p
Idade (anos)	65 ± 5	64 ± 8	0,66
Altura (cm)	167 ± 11	171 ± 12	0,28
Peso (kg)	72 ± 15	79,5 ± 9	0,45
Faço de ejeção (%)	63,4 ± 6,23	32,7 ± 5,25	0,17
Mulheres	0 (0)	2 (15,4)	0,78
<b>Etnia, n (%)</b>			
Negra	3 (21,4)	3 (23)	1,00
Branca	11 (78,6)	10 (77)	0,87
<b>Classe NYHA, n (%)</b>			
I	-	1 (7,7)	-
II	-	9 (69,2)	-
III	-	3 (23)	-
<b>Etiologia da IC, n (%)</b>			
Isquêmica	-	4 (30,8)	-
Não-isquêmica	-	9 (69,2)	-
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	-	32,7 ± 5,2	-
<b>Medicamentos, n (%)</b>			
Varfarina	-	1 (7,7)	-
Inibidores de ECA/BRAs	-	13 (100)	-
Betabloqueadores	-	13 (100)	-
Diuréticos	-	7 (53,7)	-
Digoxina	-	7 (53,8)	-
Isossorbida	-	2 (15,4)	-
Antidiabéticos	-	4 (30,7)	-
Aspirina	-	3 (23)	-
Sinvastatina	-	4 (30,7)	-

NYHA: New York Heart Association; ECA: enzima conversora de angiotensina; BRAs: bloqueadores do receptor da angiotensina; dados são apresentados em média e desvio padrão ou frequência (absoluta e relativa).

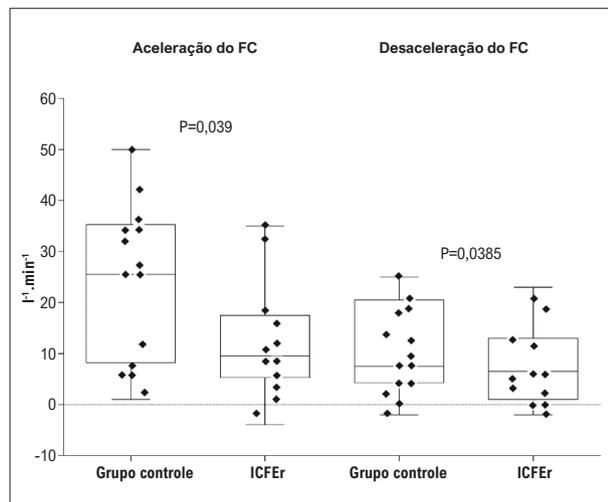
diferentes entre os grupos (ICFER: 15,51 ± 14,38 ml.s<sup>-1</sup>; GC: 25,12 ± 15,65 ml.s<sup>-1</sup>, p=0,110 e ICFeR 3,29 ± 9,01 ml.s<sup>-1</sup>; GC: 8,85 ± 16,98 ml.s<sup>-1</sup>, p=0,304).

### Medidas convencionais

A Tabela 2 apresenta os desfechos tradicionalmente medidos durante o TC6M. Em comparação aos participantes do GC, os pacientes com ICFeR caminharam uma distância mais curta, com uma FC similar em repouso e durante o teste, mas mostraram uma FC mais baixa durante o primeiro minuto de recuperação. Os pacientes com ICFeR apresentaram picos de VS e IC significativamente mais baixos (Tabela 3).



**Figura 3 – Comparação das respostas de aceleração e desaceleração do Débito Cardíaco (DC) ao teste de caminhada de seis minutos entre pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção reduzida (ICFeR) e indivíduos sadios (grupo controle).**



**Figura 4 – Comparação das respostas de aceleração e desaceleração da Frequência Cardíaca (FC) ao teste de caminhada de seis minutos entre pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção reduzida (ICFeR) e indivíduos sadios (grupo controle).**

### Distância percorrida no TC6M, variáveis hemodinâmicas e classe funcional

Quanto maior foi a aceleração do DC, maior foi a distância percorrida durante o TC6M (r=0,49, p=0,01). IC basal (r=0,60, p<0,01), pico do IC (r=0,67, p<0,01), ΔCI (r=0,63, p<0,01), IC durante o primeiro minuto de recuperação (r=0,68, p<0,01), bem como o VS durante o primeiro minuto de recuperação (r=0,50, p<0,01) foram significativamente correlacionados com a distância percorrida durante o TC6M.

A distância percorrida durante o TC6M correlacionou-se com a FC no primeiro minuto de recuperação (r=0,68, p<0,01) e classe NYHA (r=0,62, p<0,01). Além disso, o VS basal e o pico do VS correlacionaram-se significativamente

com a distância percorrida durante o teste ( $r=0,51$ ,  $p=0,01$ ,  $r=0,60$ ,  $p<0,01$ , respectivamente). O DC basal, o pico do DC e  $\Delta$ CO também se correlacionaram significativamente com a distância percorrida no TC6M ( $r=0,52$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,67$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,61$ ,  $p<0,01$ , respectivamente).

### Contribuição das variáveis para a alteração no débito cardíaco

Mudanças na FC explicaram 64,3% da  $\Delta$ CO no grupo controle e 70,3% nos pacientes com ICFEr. A contribuição da  $\Delta$ VS foi de 57,4% no grupo controle e somente 22,9% no grupo com ICFEr. De acordo com coeficientes de regressão  $\beta$ , para cada unidade de FC alterada, houve uma mudança na  $\Delta$ CO de 1,121 unidades no grupo controle e de 0,92 unidade no grupo ICFEr. Em relação à  $\Delta$ VS, cada unidade de FC alterada, houve uma mudança na  $\Delta$ SV de 1,162 unidades no grupo controle e de 0,91 unidade no grupo ICFEr.

### Discussão

No presente estudo, comparamos respostas cardiodinâmicas ao TC6M entre pacientes com ICFEr e indivíduos saudáveis. Nosso principal achado é que os pacientes com ICFEr mostraram respostas hemodinâmicas diminuídas ao TC6M, principalmente a aceleração do DC e da FC (em comparação aos controles). Além disso, encontramos diferenças significativas na distância caminhada durante o TC6M entre os grupos, reforçando a esperada redução na capacidade funcional dos indivíduos com ICFEr. Ainda, durante a recuperação, a resposta da FC foi mais baixa no grupo de pacientes com ICFEr, sugerindo uma deficiência no sistema nervoso autônomo parassimpático que realmente ocorre nesses pacientes (Figura Central).

Um desequilíbrio autonômico, caracterizado pela predominância simpática, é uma característica clássica da ICFEr, com consequências clinicamente relevantes. Essas incluem progressão da doença, desenvolvimento ou deterioração da intolerância ao exercício, remodelamento ventricular e arritmias, e morte prematura. Os mecanismos subjacentes desses processos e sua ocorrência ao longo do tempo ainda necessitam ser descritos.

Em nosso conhecimento, vários estudos avaliaram o perfil hemodinâmico de diferentes doenças durante o TC6M.<sup>15,21-23</sup> Um estudo<sup>22</sup> avaliou a aceleração e a desaceleração do DC (mas não do VS) na hipertensão pulmonar. Essas variáveis são importantes para a ICFEr, uma vez que elas representam um desequilíbrio nas respostas autonômicas ao esforço e à recuperação.<sup>24,25</sup> Encontramos uma diferença significativa na aceleração do DC entre os grupos ( $p<0,01$ ) mas não na sua desaceleração ( $p=0,07$ ), e um comportamento similar na aceleração ( $p=0,039$ ) e na desaceleração ( $p=0,385$ ). A aceleração e a desaceleração tanto do DB como da FC foram mais baixas no grupo com ICFEr em comparação aos controles; esses pacientes apresentam um déficit cronotrópico devido à doença em si, e ao efeito farmacológico dos betabloqueadores (todos os pacientes estavam recebendo tratamento com betabloqueadores).

Uma vez que a aceleração e a desaceleração podem representar uma ativação simpática e parassimpática, respectivamente, a ICFEr apresenta uma maior ativação

**Tabela 2 – Parâmetros tradicionais medidos durante o teste de caminhada de seis minutos**

	GC (n= 14)	ICFEr = 13	P
	Média $\pm$ DP ou Mediana (IIQ)	Média $\pm$ DP ou Mediana (IIQ)	
Distância percorrida (m)	559,50 $\pm$ 61,36	395,50 $\pm$ 87,63	< 0,01
FC basal (bpm)	72 $\pm$ 8	71 $\pm$ 9	0,927
FC máxima (bpm)	112 (108;138)	116 (91;146)	0,607
Mudança na FC (bpm)	43 (31;67)	48 (23;65)	0,837
Recuperação na FC em 1 minuto (bpm)	15 $\pm$ 9	8 $\pm$ 11	0,097

Bpm: batimentos por minuto; FC: frequência cardíaca; GC: grupo controle; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IIQ: intervalo interquartil.

**Tabela 3 – Parâmetros hemodinâmicos medidos por cardiografia de impedância durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6M)**

	GC (n= 14)	ICFEr = 13	P
	Média $\pm$ DP ou Mediana (IIQ)	Média $\pm$ DP ou Mediana (IIQ)	
VS basal (mL)	83,77 $\pm$ 16,48	51,28 $\pm$ 13,78	< 0,01
Máximo VS (mL)	147,03 $\pm$ 28,16	100,13 $\pm$ 27,96	< 0,01
Mudança no VS (mL)	60,36 (47,41; 69,82)	41,76 (30,76; 67,90)	0,13
Recuperação do VS em 1 min (mL)	18,49 $\pm$ 13,38	5,34 $\pm$ 7,55	< 0,01
DC basal (l.min <sup>-1</sup> )	5,94 $\pm$ 1,05	3,64 $\pm$ 1,03	< 0,01
DC Máximo (l.min <sup>-1</sup> )	16,35 (15,20; 17,70)	10,30 (7,31; 14,83)	< 0,01
Mudança do DC (l.min <sup>-1</sup> )	10,15 (8,82; 12,20)	7,10 (3,64; 10,90)	0,05
IC basal (l.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )	2,97 (2,70; 3,41)	1,99 (1,68; 2,19)	< 0,01
IC máximo (l.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )	8,67 $\pm$ 2,46	6,12 $\pm$ 1,90	< 0,01
Mudança no IC (l.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )	5,61 $\pm$ 2,54	4,09 $\pm$ 2,03	0,09
Recuperação do IC em 1 min (l.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )	1,77 $\pm$ 0,92	0,58 $\pm$ 0,70	< 0,01

IC: índice cardíaco; VS: volume sistólico; DC: débito cardíaco, GC: grupo controle; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IIQ: intervalo interquartil; min: minuto.

simpática e um desequilíbrio simpátovagal, o que corrobora os achados de nosso estudo, mostrando uma aceleração tanto do DC como da FC no grupo de pacientes com ICFEr.<sup>26,27</sup> Modelos animais mostraram que a estimulação simpática e um reflexo cardiovascular anormal contribuem para ativar o sistema nervoso simpático na ICFEr.<sup>28</sup> Por outro lado, pouco se

sabe sobre o papel da atividade nervosa parassimpática nessa condição. Hu et al.<sup>26</sup> mostraram que a desaceleração da FC é um preditor independente de infarto agudo do miocárdio e morte súbita na ICFEr, constituindo um preditor mais forte que a fração de ejeção ventricular esquerda e medidas convencionais da variabilidade da FC. Ainda, os mesmos autores<sup>26</sup> avaliaram somente as respostas de aceleração e desaceleração da FC. Assim, nosso estudo é o primeiro a avaliar a aceleração e a desaceleração do DC, da FC, e do VS na ICFEr. Apesar de não termos conseguido demonstrar uma diferença significativa na desaceleração do DC entre os grupos, encontramos uma nítida tendência ( $p=0,07$ ) de perda nas respostas no grupo ICFEr.

Quanto à regulação da FC, uma disfunção ventricular na ICFEr pode desencadear mecanismos compensatórios distintos, que inicialmente aumenta a ativação neuro-hormonal do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona.<sup>29</sup> Contudo, uma exposição prolongada à ativação simpática pode inibir a atividade de receptores beta-adrenérgicos, contribuindo para respostas inotrópicas, que podem prejudicar a recuperação da FC após o exercício.<sup>30</sup> Esses dados são corroborados pelos nossos resultados.<sup>2</sup>

Encontramos valores de VS basal e de pico mais baixos nos pacientes com ICFEr em comparação aos controles. Tanto o comportamento em repouso como no exercício no grupo com ICFEr representam uma perda na contração ventricular, isto é, uma redução no VS em cada sístole.<sup>31</sup> Nos indivíduos saudáveis, o princípio de Frank-Starling descreve um mecanismo fisiológico que aumenta o VS para compensar a redução inicial da contração ventricular.<sup>32</sup> Por outro lado, os indivíduos com ICFEr apresentam falhas nesse mecanismo. A consequente redução na reserva cardiovascular prejudica e reduz a contratilidade ventricular, diminuindo o VS.<sup>33</sup> Esse fenômeno também corrobora os achados de nosso estudo.

Ainda, observamos diferenças significativas nos valores basais e de pico do IC e do DC entre os grupos, que pode ser explicado por mecanismos compensatórios da FC e do VS.<sup>21</sup> Encontramos que a disfunção ventricular reduziu a IC e o DC em pacientes com ICFEr, levando a mecanismos que inicialmente aumentam essas variáveis para manter a perfusão no órgão-alvo.<sup>34</sup> Contudo, após uma longa exposição a eles, o miocárdio sofre remodelamento, reduzindo a capacidade inotrópica ventricular e o VS, consequentemente afetando tanto o IC como o DC.<sup>2</sup>

Quando submetidos ao exercício submáximo, indivíduos com ICFEr mostram respostas diminuídas tanto para o aumento como para a diminuição no VO<sub>2</sub> em indivíduos saudáveis.<sup>35</sup> Esses pacientes também podem apresentar hipertensão pulmonar leve, o que pode explicar o comportamento do DC e do VS.<sup>22,36</sup> O comportamento do DC pode então ser devido ao desequilíbrio nas respostas autonômicas, afetando o VS.<sup>37</sup>

Nós testamos se os parâmetros hemodinâmicos, avaliados pela CI, tinham correlação com a distância percorrida durante o TC6M, e encontramos que quanto maior a aceleração do DC, maior a distância percorrida ( $r=0,49$ ;  $p=0,01$ ). Ainda, os indivíduos com a recuperação mais rápida na FC após o teste foram aqueles que caminharam distâncias mais longas.

Embora esse não tenha sido o principal objetivo do estudo, encontramos que a avaliação hemodinâmica pela CI durante o TC6M pode fornecer resultados interessantes que refletem diretamente a capacidade funcional. Além da distância no TC6M, encontramos que a classe funcional NYHA teve uma boa associação com o DC máximo, a desaceleração do DC, e a FC durante o primeiro minuto de recuperação após o teste.<sup>38</sup> Conforme o esperado, encontramos diferenças nas distâncias percorridas no TC6M entre os grupos ( $p<0,01$ ), corroborando um estudo prévio.<sup>39</sup>

Finalmente, a regressão linear mostrou uma contribuição deficiente do VS (22,9%) às mudanças no DC em pacientes com ICFEr, e valores normais nos controles saudáveis (57,4% de contribuição do VS à mudança no DC). De fato, o pulso de oxigênio, um indicador do VS, foi mais baixo nos pacientes com ICFEr (em comparação aos controles saudáveis), conforme descrito em estudos prévios. A disfunção no VS, como representado pelo baixo pulso de oxigênio, pode refletir uma distribuição sistêmica insuficiente de oxigênio durante o exercício e/ou uma utilização deficiente de oxigênio devido à uma redução na função mitocondrial.<sup>40,41</sup>

O estudo teve algumas limitações. Primeiro, o tamanho pequeno da amostra pode ter limitado a capacidade de detectarmos diferenças significativas. No entanto, o principal objetivo deste estudo fisiológico foi avaliar o comportamento hemodinâmico de indivíduos com ICFEr durante o TC6M, compará-lo com o de indivíduos saudáveis, e determinar a contribuição relativa das variações do DC, do VS, e da FC durante as fases do teste de caminhada. Segundo, nosso estudo não foi delineado para realizar testes de correlação ou associação dos parâmetros de CI com a distância percorrida, classe funcional NYHA ou fração de ejeção.

Embora o TC6M seja seguro, de baixo custo, e facilmente usado para avaliar a capacidade funcional em pacientes com ICFEr,<sup>20,39</sup> (por exemplo, o teste não fornece dados diretos do comportamento hemodinâmico). Assim, novas tecnologias seriam importantes para adicionar informações aos achados do TC6M e ajudar no tratamento dessa terrível síndrome. Ainda, avanços tecnológicos permitiram o desenvolvimento de um aparelho portátil para medir, de maneira não invasiva e em tempo real, uma ampla gama de parâmetros hemodinâmicos, tais como DC, VS, FC e IC.

## Conclusão

Este é o primeiro estudo que demonstra as respostas hemodinâmicas de aceleração e desaceleração do DC, FC, e VS por meio da CI em pacientes com ICFEr durante o TC6M. Indivíduos com ICFEr apresentaram aceleração do DC e da FC deficiente durante exercícios submáximos em comparação a controles saudáveis, o que pode representar um desequilíbrio na resposta autonômica ao esforço. Mais estudos são necessários para testar se mudanças no DC, na FC, no VS e no IC durante o TC6M podem fornecer informações sobre o prognóstico da doença.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira RC, Stein R; Obtenção de dados: Oliveira RC; Análise e interpretação dos

dados: Franzoni L, Busin D, Turella DJP; Análise estatística: Franzoni L, Busin D, Costa RR; Redação do manuscrito: Franzoni L, Busin D, Saffi MAL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa RR, Saffi MAL, Silveira AD, Stein R.

#### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

#### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por FIPE – Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## Referências

1. Inamdar A, Alnamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J Clin Med*. 2016;5(7):62. doi: 10.3390/jcm5070062.
2. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17058. doi: 10.1038/nrdp.2017.58.
3. Poole DC, Richardson RS, Haykowsky MJ, Hirai DM, Musch TI. Exercise limitations in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985). 2018;124(1):208-224. doi: 10.1152/jappphysiol.00747.2017.
4. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:505969. doi: 10.1155/2014/505969.
5. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. 2019;13:1753944719870084. doi: 10.1177/1753944719870084.
6. Chialà O, Vellone E, Klompstra L, Ortali GA, Strömberg A, Jaarsma T. Relationships between exercise capacity and anxiety, depression, and cognition in patients with heart failure. *Heart Lung*. 2018;47(5):465-470. doi: 10.1016/j.hrtng.2018.07.010.
7. Leão RN, Silva PMD. Impedance Cardiography in the Evaluation of Patients with Arterial Hypertension. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2019;32(61-69). doi: 10.5935/2359-4802.20180048.
8. Nederend I, Ten Harkel ADJ, Blom NA, Berntson GGD, Geus EJC. Impedance cardiography in healthy children and children with congenital heart disease: Improving stroke volume assessment. *Int J Psychophysiol*. 2017;136-147. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2017.07.015.
9. Gordon N, Abbiss CR. Single-leg cycling increases limb-specific blood flow without concurrent increases in normalised power output when compared with double-leg cycling in healthy middle-aged adults. 2020;20(2):202-210. doi: 10.1080/17461391.2019.1617789.
10. Myers J, Christle JW, Tun A, Yilmaz B, Moneghetti KJ, Yuen E, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing, Impedance Cardiography, and Reclassification of Risk in Patients Referred for Heart Failure Evaluation. *J Card Fail*. 2019;25(12):961-968. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.08.013.
11. Charloux A, Lonsdorfer-Wolf E, Richard R, Lampert E, Oswald-Mammosser M, Mettauer B, et al. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the “direct” Fick method. *Eur J Appl Physiol*. 2000;82(4):313-20. doi: 10.1007/s004210000226.
12. Richard R, Lonsdorfer-Wolf E, Charloux A, Doutreleau S, Buchheit M, Oswald-Mammosser M, et al. Non-invasive cardiac output evaluation during a maximal progressive exercise test, using a new impedance cardiograph device. *Eur J Appl Physiol*. 2001;85(3-4):202-7. doi: 10.1007/s004210100458.
13. Dupuis M, Noel-Savina E, Prévot G, Tétu L, Pillard F, Rivière D, et al. Determination of Cardiac Output in Pulmonary Hypertension Using Impedance Cardiography. *Respiration*. 2018;96(6):500-506. doi: 10.1159/000486423.
14. Liu FT, Sang RCC. Cardiodynamic variables measured by impedance cardiography during a 6-minute walk test are reliable predictors of peak oxygen consumption in young healthy adults. 2021;16(5):e0252219. doi: 10.1371/journal.pone.0252219.
15. Liu F, Jones Aa-OX, Tsang Ra-O, Wang Y, Zhou J, Zhou M, et al. Noninvasive investigation of the cardiodynamic response to 6MWT in people after stroke using impedance cardiography. 2020;15(6):e0233000. doi: 10.1371/journal.pone.0233000.
16. Patterson RP. Fundamentals of impedance cardiography. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 1989; 8(1):35-8. doi: 10.1109/51.32403.
17. Woltjer HH, Bogaard HJ, Scheffer GJ, Van Der Spoel HI, Huybregts MAD, Vries PM. Standardization of non-invasive impedance cardiography for assessment of stroke volume: comparison with thermodilution. *Br J Anaesth*. 1996;77(6):748-52. doi: 10.1093/bja/77.6.748.
18. Vorwerk C, Jeyanithi H, Coats TJ. Thoracic electrical bioimpedance: a tool to determine cardiac versus non-cardiac causes of acute dyspnoea in the emergency department. *Emerg Med J*. 2010;27(5):359-63. doi: 10.1136/emj.2009.07343.
19. Sadauskas S, Naudžiūnas A, Unikauskas A, Mašanauskienė E, Ališkauskas A, Bakšytė G, et al. Diagnostic and Outcome Prediction Value of Transthoracic Impedance Cardiography in Heart Failure Patients During Heart Failure Flare-Ups. *Med Sci Monit*. 2018;24(6573-6578). doi: 10.12659/MSM.910754.
20. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
21. Someya F, Mugii NO, Ohata S. Cardiac hemodynamic response to the 6-minute walk test in young adults and the elderly. *BMC Res Notes*. 2015;8:355. doi: 10.1186/s13104-015-1331-5.
22. Tonelli AR, Alkukhun L, Arelli V, Ramos J, Newman J, McCarthy K, et al. Value of impedance cardiography during 6-minute walk test in pulmonary hypertension. *Clin Transl Sci*. 2013; 6(6):474-80. doi: 10.1111/cts.12090.
23. Hargens TA, Aron A, Newsome LJ, Austin JL, Shafer BM. Effects of obstructive sleep apnea on hemodynamic parameters in patients entering cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35(3):181-5. doi: 10.1097/HCR.000000000000102.
24. Vasilopoulou MK, Vogiatzis I, Nasis I, Spetsioti S, Cherouveim E, Koskolou M, et al. On- and off-exercise kinetics of cardiac output in response to cycling and walking in COPD patients with GOLD Stages I-IV. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012; 181(3):351-8. doi: 10.1016/j.resp.2012.03.014.

25. Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, Carrascosa C, Oliveira CC, Maia J, et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(5):1341-50. doi: 10.1152/japplphysiol.01364.2007.
26. Hu W, Jin X, Zhang P, Yu Q, Yin G, Lu Y, et al. Deceleration and acceleration capacities of heart rate associated with heart failure with high discriminating performance. *Sci Rep*. 2016;6(23617). <https://doi.org/10.1038/srep23617>.
27. Arsenos P, Manis G, Gatzoulis KA, Dilaveris P, Gialernios T, Angelis A, et al. Deceleration Capacity of Heart Rate Predicts Arrhythmic and Total Mortality in Heart Failure Patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21(5):508-18. doi: 10.1111/anec.12343.
28. Wang H, Huang BS, Ganten D, Leenen FH. Prevention of sympathetic and cardiac dysfunction after myocardial infarction in transgenic rats deficient in brain angiotensinogen. *Circ Res*. 2004;94(6):843. doi: 10.1161/01.res.0000120864.21172.5a.
29. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):30-38. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163.
30. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(1):62-9. doi: 10.5935/abc.20160005.
31. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W, Van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P, et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1081-1090. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.050.
32. Chaui-Berlinck JG, Monteiro LHA. Frank-Starling mechanism and short-term adjustment of cardiac flow. *J Exp Biol*. 2017; 220(Pt 23):4391-4398. doi: 10.1242/jeb.167106.
33. Konstam MA, Abboud FM. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). *Circulation*. 2017;135(8):717-719. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025795.
34. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(2):167-176. doi: 10.1002/ehfj.656.
35. Silva Lopes B, Craveiro N, Firmino-Machado J. Hemodynamic differences among hypertensive patients with and without heart failure using impedance cardiography. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019; 13:1753944719876517. doi: 10.1177/1753944719876517.
36. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):286-94. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001825.
37. Ali A, Holm H, Molvin J, Bachus E, Tasevska-Dinevska G, Fedorowski A, et al. Autonomic dysfunction is associated with cardiac remodelling in heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2018;5(1):46-52. doi: 10.1002/ehf2.12223.
38. Arslan S, Erol MK, Gundogdu F, Sevimli S, Aksakal E, Senocak H, et al. Prognostic value of 6-minute walk test in stable outpatients with heart failure. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(2):166-9. PMID: 17622362.
39. Morais ERD, Rassi S. Determinants of the Distance Covered During a Six-Minute Walk Test in Patients with Chronic Heart Failure. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2019;32(134-142). doi: 10.5935/2359-4802.20180088.
40. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):487-92. doi: 10.1164/ajrccm.161.2.9906015.
41. Tuder RM, Davis LA, Graham BB. Targeting energetic metabolism: a new frontier in the pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):260-6. doi: 10.1164/rccm.201108-1536PP.

