



UNICRUZ – UNIVERSIDADE DE CRUZ ALTA

UNIJUÍ – UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
EM ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE

TAIS PAZ DA SILVA

**Sensibilidade quimiorreflexa central e periférica na
Insuficiência Cardíaca Crônica**

2016

Taís Paz da Silva

**SENSIBILIDADE QUIMIORREFLEXA CENTRAL E PERIFÉRICA NA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA**

Trabalho de Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde, em ampla associação UNICRUZ-UNIJUI, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Atenção Integral à Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a Carine Cristina Callegaro

Cruz Alta, Dezembro de 2016

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer sempre a minha família, por me apoiar e me auxiliar em todos os momentos e escolhas da minha vida. Sem vocês eu não seria nada. Ao meu namorado Marcelo, que esteve ao meu lado, me ajudou em tudo que pôde, e teve paciência de me esperar quando a prioridade era o mestrado (muitas vezes).

Aos meus colegas de mestrado, em especial a Vivian, Daiana, Fernanda, Vanessa, Carolina e Aline Romero. São amigas mais que especiais, que tive a benção de conhecer, e passar por diversos momentos nos ajudando mutuamente e apoiando. As minhas colegas do hospital Unimed, que me auxiliaram da forma como puderam: fazendo trocas de escala, ouvindo minhas reclamações sobre o asfalto para Cruz Alta, me ajudando na pesquisa. A todos os voluntários da pesquisa, por confiarem na equipe do estudo e se doarem para que pudéssemos realizar todas as avaliações.

A minha orientadora Carine Callegaro, que foi presente o tempo todo, pessoalmente e trocando centenas de e-mails e mensagens. Acreditou no meu potencial e me fazer crescer como fisioterapeuta, professora e pesquisadora. Sempre se mostrou interessada e disponível, remanejando e abdicando de interesses pessoais para auxiliar durante todas as etapas da pesquisa. Sou muito grata por tudo que fizeste por mim, e desejo que nossa amizade e parceria perdure por muito tempo!

A minha amiga, companheira, e colega da pesquisa: Katieli de Lima, uma estudante brilhante, que será uma incrível fisioterapeuta independentemente da área que escolher, pois tem duas coisas indispensáveis para o sucesso: competência e dedicação. Sem você não teria conseguido terminar o estudo, tanto pelo apoio técnico na coleta de todos os dados, quanto pelo apoio emocional. Desejo que não percamos o contato, a amizade e a parceria quando cada uma escolher o seu caminho.

Aos colegas do GREFIR: Aline, Jessica, e em especial ao João e Paloma. Muito obrigada pelos esforços que cada um fez, a Paloma vindo de outra cidade, e João por adiar seu merecido descanso após os plantões. Vocês foram muito importantes para que eu conseguisse finalizar a coleta dos dados. Aos médicos colaboradores do estudo, Dr Donaduzzi, Dr Paulo Moreira, Dr Lucas, Dra Cíntia e Dra Michele, que nos deram todo o suporte necessário para recrutar os voluntários, para gerir a pesquisa e realizar todos testes de maneira segura para os pacientes. Não tenho como agradecer a doação de tempo, recursos e conhecimento que nos concederam por todo o tempo e que estive pesquisando no laboratório.

Aos professores do curso de mestrado por agregarem conhecimento e nos estimularem a sempre buscar a ciência das mais diversas linhas da área da saúde, em especial a professora Mirna Ludwig. Ao colegiado do PPGAIS, por compreender as dificuldades da pesquisa e conceder as prorrogações de prazo que foram necessárias para finalização do estudo. A UNICRUZ e UNIJUI por pensarem e trabalharem tanto para que esse programa fosse criado, por melhorarem os processos no intuito de melhor atender as demandas dos alunos, e por darem a chance de que nós, profissionais da saúde, tivéssemos oportunidade de nos aperfeiçoar e evoluir nas profissões.

Por fim, e não menos importante, agradecer a Deus por todas as oportunidades e caminhos que abriu, por ser meu ponto forte, minha âncora. Que nos momentos difíceis trouxe conforto para meu coração, e na falta de sorte nunca me deixou desistir e tentar mais uma vez.

Obrigada a todos que tiveram participação durante esse momento da minha vida, mesmo que não estejam citados nesse texto. Sou grata a todos, pois me auxiliaram a realizar meu sonho, e assim contribuíram para que eu conseguisse muito mais do que um título de Mestre em Atenção Integral a Saúde, mas a conquista de um sonho. Apesar das dificuldades, com muito esforço e a ajuda de todos, eu cheguei aqui! Obrigada!

RESUMO

SENSIBILIDADE QUIMIORREFLEXA CENTRAL E PERIFÉRICA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

AUTOR: Tais Paz da Silva

ORIENTADORA: Carine C. Callegaro

INTRODUÇÃO: A exacerbação da sensibilidade quimiorreflexa na insuficiência cardíaca crônica (ICC) leva ao aumento da atividade nervosa simpática, o que pode elevar o número de eventos arrítmicos e mortalidade cardíaca, além de ocasionar progressão e pior prognóstico da ICC. O objetivo deste estudo foi verificar se a sensibilidade quimiorreflexa central (QC) e quimiorreflexa periférica (QP) estão alteradas em pacientes com ICC em tratamento otimizado, bem como estabelecer se a força muscular inspiratória está associada com respostas hemodinâmicas e ventilatórias induzidas pelo QC e QP. **MÉTODOS:** Participaram do estudo 9 pacientes com ICC e 9 indivíduos saudáveis pareados por sexo e idade (47 - 66 anos). Foram realizados os testes para avaliação da sensibilidade QC através da técnica de reinalação de CO₂ e da sensibilidade QP através da técnica de hipóxia transitória. **RESULTADOS:** Pacientes com ICC e força muscular inspiratória preservada apresentam sensibilidade QP e QC semelhante a indivíduos saudáveis. A sensibilidade QP ventilatória utilizando os valores basais foi de 1,79±0,39 l.min.%SatO₂ nos pacientes com ICC e de 1,83±0,34 l.min.%SatO₂ nos saudáveis (P=0,95). A sensibilidade QP ventilatória sem os valores basais foi de 1,07±0,34 l.min.%SatO₂ nos ICC e de 0,78±0,24 l.min.%SatO₂ nos saudáveis (P= 0,15). A sensibilidade QC dos pacientes com ICC foi de 1,65±0,37 l.min.mmHg e nos saudáveis de 1,45±0,37 l.min.mmHg (P= 0,78). **CONCLUSÃO:** Em pacientes com ICC e a força muscular inspiratória normal, a sensibilidade quimiorreflexa periférica e central encontram-se preservadas em comparação com indivíduos saudáveis.

PALAVRAS-CHAVE: insuficiência cardíaca; técnica de reinalação de CO₂; técnica de hipóxia transitória; ventilação, força muscular inspiratória

LISTA DE ABREVIATURAS

CO ₂	gás carbônico;
FC	frequência cardíaca;
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo;
FR	frequência respiratória;
ICC	insuficiência cardíaca crônica;
IMC	índice de massa corporal;
NYHA	New York Heart Association;
O ₂	oxigênio;
PAD	pressão arterial diastólica;
PAS	pressão arterial sistólica
PEmax	pressão expiratória máxima;
PetCO ₂	pressão parcial de CO ₂ ao final da expiração
PImax	pressão inspiratória máxima;
QC	quimiossensibilidade central;
QP	quimiossensibilidade periférica;
SatO ₂	saturação periférica de oxigênio;
VE	volume expiratório;
VM	volume minuto;

SUMÁRIO

1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	08
1.1 Definição e epidemiologia	08
1.2 Fisiopatologia da ICC.....	09
1.3 Papel do quimiorreflexo na ICC	11
1.4 Avaliação da sensibilidade quimiorreflexa	12
2 OBJETIVOS	16
3 ARTIGO CIENTÍFICO.....	17
3.1 Resumo	18
3.2 Introdução.....	18
3.3 Materiais e Métodos	19
3.5 Resultados.....	23
3.6 Discussão	27
3.6a Implicações clínicas.....	29
3.7 Conclusão	30
3.8 Referências	30
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
5 REFERÊNCIAS	35
6 ANEXOS	39
6.1 Normas da Revista.....	39
6.2 TCLE ICC	48
6.3 TCLE saudáveis.....	50

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Definição e epidemiologia

A ICC é uma doença prevalente, que atinge cerca de 10% a 20% dos idosos acima de 70 anos (DICKSTEIN *et al.*, 2008). Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a ICC é considerada “a via final comum na maioria das doenças que acometem o coração” (BOCCHI *et al.*, 2009) Alguns fatores de risco estão intimamente relacionados a ICC, como a doença arterial coronariana, hipertensão arterial, diabetes, obesidade, sobrepeso e apneia do sono (ZAMARRÓN; VALDÉS; ALVAREZ, 2013), porém é necessário considerar as diferenças populacionais para o melhor estabelecimento destes fatores (BLAIR; HUFFMAN; SHAH, 2013).

No Brasil, a ICC é responsável por 6,4% dos óbitos por ano, sendo a causa de 2,6% das internações hospitalares, a qual consome 3% do total de recursos para hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde – SUS (BOCCHI *et al.*, 2009) No estudo multicêntrico realizado por Skalska *et al.*, (2014) 11% dos indivíduos hospitalizados com mais de 65 anos apresentavam maior prevalência de condições geriátricas como transtornos de humor, deficiência auditiva e limitações funcionais, prejudicando o desempenho nas atividades de vida diária.

A mortalidade geral dos pacientes internados por ICC chega a 34%, e a mortalidade estimada em um ano pode alcançar 40% dos indivíduos acima dos 75 anos (CLELAND *et al.*, 2011). Além destes importantes dados relacionados a mortalidade e hospitalizações, a ICC pode estar associada a outras comorbidades, como a insuficiência renal crônica, diabetes, anemia, doença pulmonar obstrutiva crônica e depressão. (SKALSKA *et al.*, 2014)

A ICC historicamente era classificada através dos critérios instituídos pelo *Framingham Heart Study* (DAWBER; KANNEL; LYELL, 1963), que estabeleciam a ICC como uma doença cardíaca coronária, uma doença valvar, uma cardiopatia hipertensiva, etc. No entanto, utilizando critérios da atualização da Diretriz Brasileira de ICC (BOCCHI *et al.*, 2012) a ICC é classificada como insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER- sistólica) ou com fração de ejeção preservada (ICFEP- diastólica).

Os fatores de risco associados tanto a ICFEP quanto a ICFER são a presença de doenças cardiovasculares como diabetes, tabagismo e hipertensão, em regiões endêmicas a principal etiologia é a doença de Chagas (41% dos pacientes). A ICFER acomete mais os homens, com histórico de infarto do miocárdio, presença de bloqueio do ramo esquerdo e com

maiores níveis de potássio, já a ICFEP é mais prevalente em mulheres idosas (BOCCHI *et al.*, 2012).

A classificação dos estágios da ICC é estabelecida pela *New York Heart Association* (NYHA) de acordo com os sintomas nas atividades de vida diária. A Classe I refere-se à realização das atividades próximo do normal, com nenhuma dispneia; na Classe II já existem sintomas (dispneia) limitações das atividades cotidianas; na Classe III a dispneia surge em pequenas atividades e pequenos esforços; e a Classe IV a dispneia e limitações funcionais aparecem mesmo quando o indivíduo está em repouso (BOCCHI *et al.*, 2009)

Na avaliação clínica, sinais e sintomas como a dispneia e fadiga, podem ser indicativos de doença cardíaca, porém o diagnóstico da ICC ocorre pelo exame de ecocardiografia, capaz de quantificar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a presença ou não de disfunções sistólica ou diastólica que se traduzem em anormalidades contráteis e de relaxamento, respectivamente, além da espessura da parede ventricular, o tamanho da câmara, presença de fibrilação atrial e outras anormalidades vasculares e valvares (QUIÑONES *et al.*, 2006).

1.2 Fisiopatologia da ICC

A ICC de maneira geral consiste em disfunção cardíaca que leva ao suprimento sanguíneo inadequado, resposta anormal do débito cardíaco, má perfusão tecidual e congestão pulmonar. A redução da função cardíaca leva o organismo a uma série de mecanismos adaptativos que buscam reverter o quadro. Um dos primeiros mecanismos fisiológicos ativados para melhorar a função cardíaca é o mecanismo de *Frank-Starling*, que adapta o débito cardíaco conforme demanda de retorno venoso. Na ICC o retorno venoso encontra-se aumentado, e sendo assim, quanto maior o retorno venoso, maior quantidade de sangue chega ao coração, distendendo as paredes cardíacas, e dessa forma, o coração bombeia automaticamente essa quantidade para a aorta (GUYTON; HALL 2009). A distensão da parede cardíaca constante em indivíduos com ICC pode estimular o remodelamento e a dilatação das câmaras cardíacas.

A remodelação patológica do coração, devido ao agente etiológico da ICC, consiste em alterações no âmbito molecular e celular, que levam a mudanças no tamanho cardíaco, volume, geometria e principalmente na função cardíaca. Diversos marcadores podem estar ligados ao processo de remodelamento cardíaco, entre eles o aumento dos peptídeos natriuréticos, aumento da galectina-3, diminuição do GLUT-4 e aumento do GLUT-1,

alterações da cadeia pesada da miosina, com diminuição da alfa e aumento da beta-miosina, aumento da alfa-actina, aumento da caveolina, aumento na expressão da óxido nítrico sintase neuronal e aumento da enzima conversora de angiotensina (ZORNOFF *et al.*, 2009).

Os principais eventos fisiopatológicos que contribuem para a remodelação cardíaca são a morte celular (apoptose, necrose e autofagia) que leva a perda de miócitos; o déficit energético para as proteínas miocárdicas, estimulando o estresse oxidativo; processo inflamatório, principalmente em situações de isquemia miocárdica; desequilíbrio entre a síntese e degradação do colágeno, levando a fibrose e aumento da rigidez miocárdica; alterações da principal proteína contrátil – miosina; alterações no sistema de transporte de cálcio; alterações da geometria; e ativação neuro-hormonal por alterações no sistema nervoso simpático e no sistema renina angiotensina-aldosterona (AZEVEDO *et al.*, 2016).

O remodelamento cardíaco na ICC pode apresentar diferenças entre os tipos de apresentação da patologia. Na ICCF a etiologia isquêmica leva o miocárdio ao processo de remodelamento caracterizado por dilatação do ventrículo esquerdo, afinamento da parede ventricular, remodelação dos miócitos e disfunção miocárdica, resultando em disfunção cardíaca sistólica (SHARMA; KASS, 2014). Já a ICCF se caracteriza por presença de rigidez diastólica do ventrículo esquerdo, aumento do seu volume intravascular, acoplamento ventrículo-arterial anormal com o aumento da rigidez arterial, porém a atividade contrátil está preservada (BLAIR; HUFFMAN; SHAH, 2013).

Além de alterações anatômicas, histológicas e funcionais causadas pelo remodelamento cardíaco, a ICC leva também a alterações dos reflexos de controle cardiorrespiratório, responsáveis por manter a homeostasia, entre eles o barorreflexo, o metaborreflexo e o quimiorreflexo.

O barorreflexo possui ação simpatoinibitória, e é responsável pela retroalimentação negativa à circulação, reduzindo os níveis da pressão arterial e frequência cardíaca (FC). Os barorreceptores estão localizados nos corpos carotídeos, e são ativados pelo aumento na distensão da parede arterial das carótidas, e possuem resposta atenuada na ICC, favorecendo a ativação do sistema nervoso central (BRUNO *et al.*, 2012; ZUCKER 2012; PARATI; ESLER, 2012)

Os metaborreceptores e mecanorreceptores, localizados nos músculos esqueléticos e ativados durante o exercício, modulam as respostas do comando central ativando o recrutamento de unidades motoras necessárias para a realização de exercícios, aumentando a FC, a contratilidade do miocárdio, o retorno venoso e o consumo de oxigênio.⁶⁹ Na ICC a atividade metaborreflexa está aumentada, resultando em hiperventilação e vasoconstrição

periférica, e aceleração da fadiga dos músculos periféricos levando a redução da capacidade de realização de atividades físicas (GUIMARÃES *et al.*, 2011)

O quimiorreflexo também está aumentado na ICC, e é responsável pelo controle da ventilação, atuando mediante mudanças na concentração de oxigênio e gás carbônico circulantes no plasma (RIBEIRO; CHIAPPA; CALLEGARO, 2012), eleva a atividade nervosa simpática, resultando em aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Dessa forma, a exacerbação do quimiorreflexo na ICC pode piorar o prognóstico da doença.

1.3 Papel do quimiorreflexo na ICC

O quimiorreflexo central e periférico atua diante alteração dos níveis de dióxido de carbono e dos níveis de oxigênio no plasma que são detectados pelos quimiorreceptores, que atuam através de redes neurais para influenciar as funções ventilatória e cardiovascular (RIBEIRO; CHIAPPA; CALLEGARO, 2012).

Os quimiorreceptores centrais localizados no bulbo detectam em primeira instância o aumento dos níveis de dióxido de carbono (hipercapnia) e pH sanguíneo, e geram uma sequência de sinais que levam ao aumento da frequência respiratória a fim de reduzir os níveis de CO₂ e manter o equilíbrio necessário. Já nas artérias aorta e carótida, estão localizados os quimiorreceptores periféricos, que devido a sua localização detectam principalmente a queda dos níveis de oxigênio sanguíneo (hipóxia), e nessa situação estimulam o centro respiratório, levando ao aumento da ventilação, do volume minuto e da atividade nervosa simpática (CORRÊA *et al.*, 2008).

A ativação dos quimiorreceptores promove respostas ventilatórias, e também modificações no sistema cardiovascular, proporcionando a manutenção da homeostasia do PH sanguíneo, através da regulação química, mas também a adequação da perfusão sanguínea para os tecidos, através da atividade simpática. Os quimiorreceptores periféricos, influenciam na estimulação do sistema nervoso simpático, mantendo os níveis ótimos de pressão arterial e regulam a atividade tônica sobre a resistência periférica. Além disso, alterações dos reflexos pulmonares também levam a alterações do controle autonômico cardiopulmonar, o que favorece ainda mais a atividade simpática (MEHRA, 2014)

Em indivíduos com ICC, a disfunção cardíaca leva a redução do débito cardíaco e aumento do tempo de circulação, com atraso na transmissão de sangue dos pulmões para o

cérebro, e consequente atraso na detecção de alterações do O₂ e CO₂, o que prolonga a resposta periférica para o cérebro e ao aumento da sensibilidade do QC e QP, reduzindo assim a eficácia do sistema de feedback (MIRIZZI *et al.*, 2016; CONSTANZO *et al.*, 2015; GIANONI *et al.*, 2016).

O aumento da sensibilidade QC (hipercapnia) e QP (hipóxia), ocorre no intuito de compensação para manter a função cardíaca, porém, ao longo do tempo provoca desequilíbrio da ativação neuro-humoral e do sistema autonômico, das respostas ventilatórias, e favorece eventos cardíacos maiores. Por este motivo, a exacerbação do quimiorreflexo é considerada preditor independente de mortalidade na ICC, pois aumenta o número de eventos arrítmicos e mortalidade cardíaca, com uma sobrevida em 4 anos de aproximadamente 49% em comparação com aqueles com quimiorreflexo normal, que alcançam taxas de 100% de sobrevivência (GIANNONI *et al.*, 2009).

A sensibilidade quimiorreflexa representa assim, um dos principais determinantes de desequilíbrio neuro-hormonal na ICC, estando associada também à reduzida sensibilidade do barorreflexo, que levam ao aumento do fluxo simpático e respiração periódica (DESPAS *et al.*, 2012). Além disso, o aumento da sensibilidade quimiorreflexa também pode estar relacionado aos sintomas de intolerância ao exercício e dispneia (CIARKA *et al.*, 2006; YAMADA *et al.*, 2004) típicos do indivíduo com ICC.

Sendo assim, a avaliação da resposta dos quimiorreceptores centrais e periféricos em indivíduos saudáveis e com ICC, pode auxiliar na compreensão do papel fisiológico dos quimiorreceptores na função cardiorrespiratória e dessa forma, contribuir para a melhor compreensão e manejo na saúde desses indivíduos.

1.4 Avaliação da sensibilidade quimiorreflexa

Dada a importância clínica do quimiorreflexo, diversos pesquisadores ao longo do tempo têm desenvolvido e adaptado técnicas de mensuração desse reflexo. Basicamente a resposta ventilatória hipóxica estimulada pelo teste de quimiorreflexo periférico, consiste das alterações dos íons H⁺ no corpo carotídeo que estimulam os músculos respiratórios (DUFFIN, 2007). Já no teste do quimiorreflexo central, através da reinalação de CO₂, o acúmulo metabólico de CO₂ que ocorre no passar do tempo, leva ao aumento da ventilação (DOMNIK *et al.*, 2013).

No intuito de reproduzir de maneira fidedigna a quimiossensibilidade central e periférica, atualmente existe variada gama de técnicas que estimulam o quimiorreflexo de maneira contínua ou transitória.

A avaliação dos quimiorreceptores centrais pode se dar através de métodos estacionários, que utilizam mudanças na fração de CO₂ inalado, ou no final da expiração dinâmica forçada, por exemplo, permitem que o pesquisador controle a pressão parcial de CO₂ ao longo do protocolo, e obtenha as variáveis respiratórias e cerebrovasculares de acordo com a concentração de CO₂ desejada (TYMKO *et al.*, 2016). Esses testes podem ser muito complexos e trabalhosos, tendo em vista que requerem hardware, software, gases e grande controle da equipe.

A avaliação da quimiossensibilidade central pode ser realizada também, através de teste transitório, como o teste de reinalação de CO₂, desenvolvido por Read (1967), que permite acumulação de CO₂, e determina as respostas ventilatórias e cerebrais. O indivíduo deve respirar em um circuito fechado, conectado a um balão contendo gás com 7% de CO₂, e a cada respiração, as medidas de CO₂ expiradas são avaliadas. Esse teste consegue suprimir a resposta dos quimiorreceptores periféricos e elimina a capacidade de resposta cerebral ao O₂, permitindo apenas as respostas ao CO₂ e dos quimiorreceptores centrais.

Posteriormente, para reforçar ainda mais a utilidade do teste introduziu-se na técnica de reinalação, a hiperventilação antes do incremento de CO₂, a fim de atenuar os quimiorreceptores centrais antes da estimulação (CASEY; DUFFIN; MCAVOY, 1987). Porém estudos atuais demonstram que um minuto de hiperventilação é suficiente para quantificar as respostas cerebrovasculares para aumentos de CO₂ durante o teste, o que pode encurtar o tempo do protocolo e ser mais confortável para o participante (BOULET *et al.*, 2016).

Para testar o quimiorreflexo periférico, no método estacionário mais comumente utilizado, o indivíduo deve respirar por 3 minutos, uma mistura contendo 10% de O₂ e 90% de nitrogênio, e são avaliadas a frequência cardíaca, pressão arterial, ventilação, saturação de oxigênio, CO₂ expirado e frequência respiratória (TROMBETTA *et al.*, 2013).

Outro teste que pode ser realizado é um teste de estado estacionário, que utiliza um sistema de feedback controlado por computador, que controla a dinâmica ao final da expiração e fornece concentrações de gases mistos apropriados para o indivíduo respirar, a fim de manter a hipóxia necessária enquanto controla a exalação de CO₂. Apesar da utilidade para pesquisa, a hipóxia causada pelos testes contínuos/estacionários, podem ser desconfortáveis para o paciente, as respostas cardiovasculares e cerebrais dependem do tempo

de exposição, e pode haver maior confusão entre as respostas dos quimioceptores centrais e periféricos (PFOH *et al.*, 2016).

Ainda para testar quimiorreflexo periférico, encontra-se validada a técnica de hipóxia transitória, na qual o indivíduo inala por até 8 respirações (entre 5 e 40 segundos) o ar de um balão, contendo 100% de nitrogênio. O teste pode ser repetido por até 10 vezes, com intervalo de 5 minutos para voltar aos valores basais. O teste é interrompido se a saturação de O₂ cair abaixo de 70% (NIEWINSKI *et al.*, 2013).

A determinação da quimiossensibilidade em indivíduos saudáveis é importante, pois a atividade quimiorreflexa pode estar alterada na presença de diversas condições, por exemplo, a diminuição da atividade quimiorreflexa na prática de atividades como yoga (SPICUZZA *et al.*, 2000), e outros exercícios físicos que pode levar ao melhor balanço no sistema simpátovagal, redução da atividade nervosa simpática, aumento do tônus parassimpático (COATS *et al.*, 1992) e maior variabilidade da frequência cardíaca (TOEPFER *et al.*, 1996)

A idade é um fator que pode alterar a resposta reflexa dos quimiorreceptores periféricos e centrais. Um estudo avaliou homens saudáveis com idades entre 20 e 80 anos, excluindo fumantes, qualquer doença aguda ou crônica, alcoolismo ou dependência de drogas, e qualquer terapia medicamentosa (PALECZNY *et al.*, 2014). Houve diferença significativa entre homens com mais e com menos de 50 anos para as respostas da frequência cardíaca (0.61 ± 0.30 e 0.42 ± 0.17 bpm% respectivamente) e pressão arterial sistólica (0.55 ± 0.33 e 0.72 ± 0.22 mmHg%) no teste de quimiorreflexo periférico.

A presença de patologias também pode alterar os reflexos cardiovasculares, como na síndrome metabólica e obesidade, onde o excesso de peso e obesidade são acompanhados por resposta aumentada dos quimiorreceptores, podendo haver associação entre o aumento da resposta quimioceptora e a hiperinsulinemia ou maior resistência à insulina (PALECZNY *et al.*, 2016).

Percebe-se o mesmo resultado em outras patologias como a apneia do sono (TROMBETTA *et al.*, 2013) inclusive em condições de normalidade de O₂ e CO₂, o que explica o seu papel na piora do prognóstico de disfunção cardíaca (GUIMARÃES *et al.*, 2011). O estudo de Fung, Tipoe e Leung (2014) demonstrou que a atividade dos quimiorreceptores periféricos é aumentada em indivíduos com apneia obstrutiva do sono, o que seria uma resposta adaptativa a hipoxemia crônica, porém não há dados conclusivos sobre a atividade dos quimiorreceptores centrais (BORLAUG; PAULUS, 2011).

Além disso, segundo Ribeiro, Chiappa e Callegaro (2012), a fraqueza da musculatura inspiratória em pacientes com ICC pode alterar ainda mais o controle reflexo cardiopulmonar.

O estudo de Callegaro *et al.* (2010) indicou que a resposta quimiorreflexa periférica é significativamente aumentada em pacientes com ICC que apresentam fraqueza da musculatura inspiratória, sendo a pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}) um preditor independente do quimiorreflexo periférico. Portanto, a avaliação da sensibilidade QC e QP, bem como da força dos músculos respiratórios, torna-se um importante fator para melhor compreensão da fisiopatologia da ICC.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Comparar a sensibilidade quimiorreflexa em pacientes com ICC em relação aos indivíduos saudáveis.

2.2 Específicos

- Comparar a sensibilidade quimiorreflexa periférica em pacientes com ICC em relação aos indivíduos saudáveis.
- Comparar a sensibilidade quimiorreflexa central em pacientes com ICC em relação aos indivíduos saudáveis.
- Comparar os métodos de determinação da sensibilidade quimiorreflexa periférica, com e sem valores basais, tanto em pacientes com ICC quanto em indivíduos saudáveis.
- Verificar a associação entre força muscular inspiratória e sensibilidade quimiorreflexa periférica.
- Determinar a associação entre força muscular inspiratória e sensibilidade quimiorreflexa central.

3 ARTIGO

Sensibilidade quimiorreflexa central e periférica na Insuficiência Cardíaca Crônica

Tais Paz da Silva

Carine C. Callegaro

RESUMO

Introdução: A exacerbação quimiorreflexa na insuficiência cardíaca (ICC) leva ao aumento de eventos arrítmicos, mortalidade e pior prognóstico que pode estar associado com fraqueza muscular respiratória. O objetivo deste estudo foi verificar se a sensibilidade quimiorreflexa central (QC) e quimiorreflexa periférica (QP) estão alteradas em pacientes com ICC em tratamento otimizado, e estabelecer se há associação com a força muscular inspiratória. **Métodos:** Indivíduos com ICC (N=9) e saudáveis pareados (N=9) por sexo e idade (47 - 66 anos) foram submetidos aos testes de força muscular respiratória, avaliação da sensibilidade do quimiorreflexo central, através da técnica de reinalação de CO₂, e de sensibilidade do quimiorreflexo periférico, através da técnica de hipóxia transitória. **Resultados:** Pacientes com ICC e força muscular inspiratória preservada apresentam sensibilidade QP e QC semelhante a indivíduos saudáveis. A sensibilidade QP ventilatória utilizando os valores basais foi de 1,79±0,39 l.min.%SatO₂ nos ICC e de 1,83±0,34 l.min.%SatO₂ nos saudáveis (P=0,95) e foi associada a força muscular inspiratória apenas para os indivíduos saudáveis (ambos os grupos: r=0,67; P=0,002; apenas ICC: r=0,59; P=0,08; apenas saudáveis r=0,78, P=0,013), a sensibilidade QP ventilatória sem valores basais foi de 1,07±0,34 l.min.%SatO₂ nos ICC e 0,78±0,24 l.min.%SatO₂ nos saudáveis (P= 0,15) e não foi associada a força muscular inspiratória (ambos os grupos: r=0,30, P=0,21; apenas ICC: r=0,20 P=0,59; apenas saudáveis: r=0,55, P=0,12). A sensibilidade QC dos pacientes com ICC foi de 1,65±0,37 l.min.mmHg, e nos saudáveis de 1,45±0,37 l.min.mmHg, (P= 0,78) e não foi associada à força muscular inspiratória (ambos os grupos: r=0,38, P=0,11; apenas ICC: r=0,26, P=0,48; apenas saudáveis: r=0,45, P=0,21). **Conclusão:** Não houve diferenças entre a sensibilidade QC e QP entre saudáveis e ICC com força muscular inspiratória preservada.

PALAVRAS-CHAVE: insuficiência cardíaca; técnica de reinalação de CO₂; técnica de hipóxia transitória; força muscular respiratória;

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca crônica (ICC) é uma patologia na qual ocorre uma série de alterações anatômicas¹, histológicas² e funcionais³ causadas pelo remodelamento cardíaco e também ocorrem alterações do sistema reflexo de controle cardiorrespiratório⁴, como a exacerbação da sensibilidade quimiorreflexa periférica (QP) e central (QC)⁵. A ativação do quimiorreflexo estimula o sistema nervoso simpático, resultando em aumento da ventilação, da frequência cardíaca e da pressão arterial^{6,7}.

O quimiorreflexo exacerbado é considerado preditor independente de mortalidade na ICC⁸, pois o estímulo contínuo e crônico da atividade nervosa simpática pode elevar o número de eventos arrítmicos e mortalidade cardíaca, com taxa de sobrevivência de aproximadamente

49% em comparação com aqueles com quimiorreflexo normal, que alcançam taxas de 100% de sobrevivência no seguimento de 4 anos, além disso, pode levar a progressão e pior prognóstico na ICC⁹.

No entanto os estudos com população ICC que demonstraram exacerbação da sensibilidade QP e QC^{5,8,13} foram realizados num período em que o tratamento da ICC ainda avançava, por este motivo poucos estudos compararam a sensibilidade quimiorreflexa entre pacientes com ICC e saudáveis na era do tratamento otimizado^{14,15}, com utilização de medicamentos que podem influenciar a sensibilidade quimiorreflexa.

Embora diversos estudos demonstrem exacerbação do quimiorreflexo na ICC, um estudo recente, Paleczny *et al.* (2016)¹⁴ demonstrou que a sensibilidade QC pode estar normal em pacientes tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (I-ECA) e beta-bloqueadores. Contudo, até o presente momento desconhecemos estudos recentes que compararam as respostas da sensibilidade QP entre pacientes com ICC e saudáveis.

Além do tratamento medicamentoso, a força da musculatura respiratória também pode alterar a sensibilidade quimiorreflexa. A fraqueza da musculatura respiratória pode estar presente na ICC⁶ e pode elevar a mortalidade em até tres vezes nesses pacientes¹⁶. Interessantemente, a sensibilidade QP encontra-se exacerbada em pacientes com ICC que apresentam fraqueza da musculatura inspiratória, sendo a pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) um preditor independente do quimiorreflexo periférico^{5,6}. Apesar da força muscular inspiratória estar relacionada com a sensibilidade QP, a relação entre força muscular inspiratória e sensibilidade QC permanece sem investigação.

O objetivo deste estudo foi verificar se a sensibilidade QC e QP estão alteradas em pacientes com ICC em tratamento otimizado, bem como estabelecer se a força muscular inspiratória está associada com as respostas hemodinâmicas e ventilatórias induzidas pelo QC e QP.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostra

Os indivíduos com ICC foram rastreados a partir de exames de ecocardiografia realizados nos centros de referência locais de 2014 a 2016 conforme Figura 1. Ao total foram revisados 7823 exames de ecocardiografia, e nesta fase os pacientes foram excluídos utilizando critérios de idade, FEVE inadequada, distância maior que 200 km, impossibilidade

de contato, e em entrevista por telefone ou pessoalmente. Os 27 pacientes com ICC restantes foram submetidos a consulta com cardiologista para realização da avaliação clínica e autorização médica para participar do estudo, e exame de ecocardiografia para confirmação do diagnóstico e determinação das variáveis de FEVE, diâmetro diastólico do VE, diâmetro sistólico do VE, volume diastólico final do VE e volume sistólico final do VE. Nesta fase foram excluídos 13 pacientes. Dos 14 pacientes restantes incluídos no estudo houveram as seguintes perdas: um indivíduo por melhora clínica, um por piora clínica (necessidade de marca-passo), e 3 indivíduos não completaram todas as avaliações (2 por desistência e 1 por impossibilidade de realizar o teste).

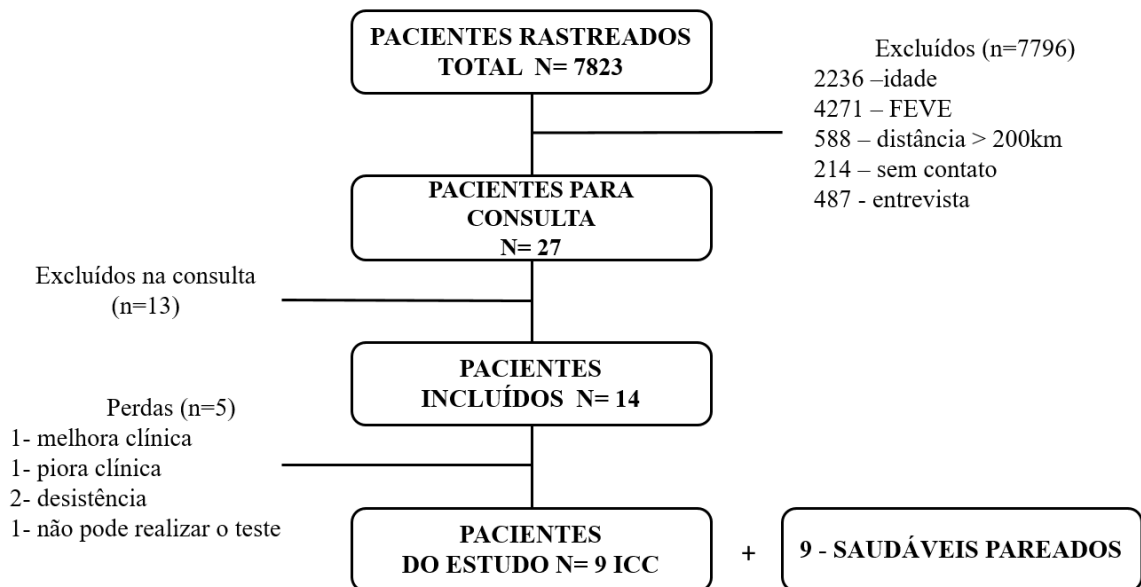


Figura 1- Rastreamento dos participantes

Participaram do estudo 9 indivíduos com ICC ($56,9 \pm 2,1$ anos) e 9 indivíduos saudáveis ($55,3 \pm 1,8$ anos). No grupo ICC foram incluídos 2 indivíduos classificados com disfunção sistólica de grau leve, 6 de grau moderado e 1 grave¹⁷, todos clinicamente estáveis, em classe funcional da NYHA I, II e III e que não apresentaram mudanças na medicação nos últimos 3 meses. Foram excluídos pacientes com angina instável, fibrilação atrial, infarto agudo do miocárdio ou cirurgia cardíaca recente (< 6 meses), obesidade severa, tabagistas, e doença pulmonar avaliada por espirometria e caracterizada por capacidade vital forçada < 80% do predito e/ou volume expiratório forçado no primeiro segundo < 70% do predito¹⁸. No grupo saudável foram incluídos indivíduos pareados por idade e sexo com os pacientes com

ICC, e foram excluídos aqueles fisicamente ativos e fumantes. Nenhum dos voluntários de ambos os grupos apresentavam risco de apneia obstrutiva do sono segundo o questionário de Berlim¹⁹.

Variáveis

O fluxo respiratório foi avaliado através de um espirômetro (Espirômetro FE141, ADInstruments, Sidney Austrália, cabeçote de fluxo de 1000 litros) calibrado com uma seringa de 3 litros. A frequência respiratória (FR) foi determinada através de cálculo da integral do fluxo respiratório, taxa de amostragem de 1ks²⁰. O volume corrente foi calculado do canal fluxo usando o "padrão integral" do traçado do fluxo da inspiração. Em canal adicional foi calculado o volume minuto, multiplicando a FR (resp/min) pelo volume corrente²¹. A frequência cardíaca foi mensurada de maneira não invasiva batimento a batimento (eletrodos ADI bioamp ML132). A pressão parcial de CO₂ ao final da expiração (PetCO₂) foi mensurada via capnógrafo (CO₂ gas Analyzer- 17630, Vacumed, Silver Edition, USA). A pressão arterial sistólica e diastólica foram mensuradas através de esfigmomanômetro de mercúrio posicionado no antebraço. A saturação arterial de oxigênio foi mensurada através de um oxímetro de pulso, posicionado no dedo médio (CONTEC CMS50C). Os dados foram coletados através do sistema PowerLab [Powerlab/16SP ML880, AD Instruments (ADI) Colorado Springs, CO, USA], e analisados utilizando o software LabChart V7.2, Pro software 7.2 ADInstruments.

Protocolo do estudo

O protocolo do estudo foi realizado no período da manhã, em sala com temperatura controlada a 20°C, e a ordem dos testes foi randomizada através de sorteio. Todos os indivíduos foram orientados a estar em jejum, evitar bebidas com cafeína e álcool por pelo menos 10 horas pré-teste e abster-se de exercício por pelo menos 48 horas.

Os indivíduos foram conectados a um sistema composto por um espirômetro, acoplada a um filtro bacteriológico e um bucal, usando um clipe nasal. A via inspiratória foi conectada a traqueia de 22 mm, e uma válvula de três vias, que permitiu respirar ar ambiente ou o gás proveniente de um balão de 30 litros.

Sensibilidade Quimiorreflexa Central

A técnica de reinalação do CO₂ expirado, o qual se acumula gerando um estímulo progressivo para a ventilação foi utilizado para determinar a sensibilidade QC²². Na posição sentada, após 15 minutos de repouso, foram registrados 5 minutos basais. Em seguida, os indivíduos inalaram uma mistura contendo 7% de CO₂ e 93% de O₂ durante 4 minutos. O teste deveria ser interrompido se a PetCO₂ excedesse 10%. A sensibilidade QC foi obtida através da inclinação da relação entre ventilação minuto (VM) e PetCO₂ calculada pela análise de regressão linear e expressa em litros por minuto por mmHg (l.min.mmHg).

Sensibilidade Quimiorreflexa Periférica

A técnica de hipóxia transitória através de várias inalações de nitrogênio puro foi utilizada para determinar a sensibilidade QP²³. Na posição sentada, após um período de estabilização de 15 minutos respirando ar ambiente, a válvula de três vias foi girada subitamente durante a fase expiratória permitindo a inalação de nitrogênio puro. O número de inalações (de 2 a 8 respirações) foi randomizado através de sorteio. O teste foi repetido de 10 à 15 vezes fornecendo uma variação da saturação arterial de oxigênio de 75% a 100%. Cada teste foi precedido por um período mínimo de 5 minutos respirando ar ambiente, até que a saturação de oxigênio e PetCO₂ retornassem aos valores basais.

O quimiorreflexo periférico foi determinado como a inclinação da relação entre a maior VM e a menor saturação arterial de oxigênio após a inalação do nitrogênio puro, calculada por análise de regressão linear e expressa em litros por porcentagem de saturação de oxigênio (L. min.%SatO₂). As respostas hemodinâmicas foram avaliadas pela relação da pressão arterial sistólica, mensurada 35 segundos após administração do nitrogênio, e do pico da frequência cardíaca, com o menor valor de SatO₂ nos 55 segundos após a administração do nitrogênio, com o uso de regressão linear²⁴. Foram considerados normais, os valores da sensibilidade quimiorreflexa correspondentes a média multiplicada por 2 vezes o desvio obtido no grupo saudável conforme proposto por Chua et al., (1997)²⁸.

Força muscular respiratória

A força muscular inspiratória e expiratória foram determinadas pela mensuração da pressão inspiratória máxima (PImax) e da pressão expiratória máxima (PEmax),

respectivamente, através de um transdutor de pressão (MVD-500V.1.1 Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brasil) conectado a um sistema composto por duas válvulas unidirecionais (DHD Inspiratory Muscle Trainer, Chicago, Illinois) acopladas a um bucal. Os pacientes foram orientados a inspirar profundamente a partir do volume residual para avaliar a P_Imax, e a expirar a partir na capacidade pulmonar total para avaliar a P_Emax, contra um circuito ocluído, mas com um pequeno escape de ar (2 mm). Essas manobras foram repetidas por até 12 vezes com o objetivo de encontrar 3 medidas com variação menor que 10%. O maior valor obtido será utilizado como P_Imax e P_Emax¹⁸. Os valores preditos foram calculados conforme descrito por Pessoa *et al.*, (2013)²⁵, (P_Imáx (cmH₂O): $63,27 - 0,55(\text{idade}) + 17,96(\text{sexo}) + 0,58(\text{peso})$; P_Emáx (cmH₂O) = $-61,41 + 2,29(\text{idade}) - 0,03(\text{idade}^2) + 33,72(\text{sexo}) + 1,40(\text{cintura})$).

Análise estatística

O tamanho amostral de 18 voluntários (9 em cada grupo) foi estimado para detectar diferenças no quimiorreflexo periférico de 57% com poder estatístico de 90%. Os dados descritivos foram apresentados como média e erro padrão. A associação entre as variáveis foi determinada através de Correlação de Pearson. Teste *t* de Student para amostras independentes que foi utilizado para comparar variáveis entre os grupos. Teste *t* de Student para amostras pareadas foi utilizado para comparar variáveis intra grupo. Análise de variância (ANOVA) de duas vias foi utilizada para avaliar a sensibilidade quimiorreflexa central. Foi aceito como significativo um $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características dos pacientes com ICC e saudáveis expressas na Tabela 1 demonstram que não houve diferença quanto a idade, peso, altura, IMC, força muscular inspiratória e expiratória máximas e previstas para o sexo e idade.

Tabela 1. Características dos indivíduos

	ICC	Saudáveis	P
Gênero	6 homens/3 mulheres	6 homens/3 mulheres	-
Idade (anos)	56,9±2,1	55,3±1,8	0,587
Peso (kg)	80,5±5,4	73,9±2,9	0,279
Altura (m)	1,7±0,02	1,7±0,03	0,522
IMC (kg/cm ²)	27,5±1,4	25,8±0,6	0,337
PAS (mmHg)	126,7±6,2	126,7±3,0	1,00
PAD (mmHg)	85,7±4,0	82,2±3,5	0,51
FC (bpm)	74±2,8	70,4±3,8	0,46
Beta-bloqueadores	8	-	-
I-ECA	7	-	-
Diuréticos	6	-	-
Anticoagulantes	3	-	-
FEVE (%)	37±1,8	-	-
DIAMDVE (mm)	56,13±2,1	-	-
DIAMSVE (mm)	41,88±2,5	-	-
VOLDFVE (ml/m ²)	74,36±5,9	-	-
VOLSFVE (ml/m ²)	47,25±4,6	-	-
PI _{max} (cmH ₂ O)	130,6±10,0	123,9±15,3	0,72
% do predito PI*	143,9±6,1	137,8±12,3	0,66
PE _{max} (cmH ₂ O)	167,8±20,0	148,9±20,1	0,51
% do predito PE*	124,2±11,1	110,7±12,1	0,42

Dados apresentados através de média e erro padrão. DIAMDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DIAMSVE - diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMC- índice de massa corporal; I-ECA – inibidores da enzima conversora da angiotensina; PI_{máx}- pressão inspiratória máxima; PE_{máx}- pressão expiratória máxima; VOLDFVE- Volume Diastólico final do ventrículo esquerdo; VOLSFE: Volume Sistólico final do ventrículo esquerdo. * Determinadas através de cálculo descrito por Pessoa *et al.*, (2014)²⁵

Comparado com o valor calculado como sensibilidade QP normal, 11% dos pacientes com ICC apresentavam exacerbação da sensibilidade QP determinada com os valores basais e pós-hipóxia, enquanto que 44% dos pacientes apresentaram exacerbação da sensibilidade QP determinada sem valores basais.

A determinação da sensibilidade QP ventilatória, utilizando os valores basais não foi significativamente diferente entre os grupos (apenas ICC= 1,79±0,39 l.min.%SatO₂; apenas saudáveis= 1,83±0,34 l.min.%SatO₂; P=0,95). Entretanto, a determinação da sensibilidade QP sem a utilização dos valores basais, apesar de não ter sido significativamente diferente entre os grupos apresentou uma tendência a ser maior no grupo ICC (apenas ICC 1,07±0,34 l.min.%SatO₂; apenas saudáveis 0,78±0,24 l.min.%SatO₂; P= 0,15). A sensibilidade QP ventilatória com dados basais foi associada com a força muscular inspiratória quando analisada toda a amostra (r=0,67; P=0,002), já na análise de grupo a significância manteve-se apenas para os indivíduos saudáveis (apenas ICC: r=0,59; P=0,08; apenas saudáveis r=0,78,

P=0,013). A sensibilidade QP ventilatória sem dados basais não foi associada à força muscular inspiratória quando analisada toda a amostra ($r=0,30$, $P=0,21$) e nem quando realizada a análise de grupo (apenas ICC: $r=0,20$ $P=0,59$; apenas saudáveis: $r=0,55$, $P=0,12$).

A sensibilidade QP ventilatória utilizando os valores basais não foi associada à porcentagem dos valores previstos para a força muscular inspiratória ($r=0,47$, $P=0,053$). Da mesma forma, não houve associação quando analisada utilizando apenas o estímulo após hipóxia ($r=0,30$, $P=0,23$).

A determinação da sensibilidade QP hemodinâmica também não mostrou diferença significativa entre os grupos em relação à FC determinada com os valores basais (apenas ICC= $1,32\pm 0,30$ bpm.%SatO₂; apenas saudáveis= $1,61\pm 0,42$ bpm.%SatO₂; $P= 0,95$) e somente com valores após a indução de hipóxia (apenas ICC= $0,54\pm 0,21$ bpm.%SatO₂; apenas saudáveis= $1,14\pm 0,82$ bpm.%SatO₂; $P= 0,15$). A sensibilidade QP hemodinâmica para FC com dados basais foi associada à força muscular inspiratória quando analisada toda a amostra ($r=0,51$, $P=0,02$), porém na análise de grupo não houve associação significativa (apenas ICC: $r=0,43$, $P=0,23$; apenas saudáveis: $r=0,57$, $P=0,10$). No entanto, a sensibilidade QP em relação à FC sem considerar os valores basais, não demonstrou associação com a P_{Imáx} quando analisada toda a amostra ($r=0,42$, $P=0,08$), bem como na análise de grupo (apenas ICC: $r=0,36$, $P=0,33$; apenas saudáveis $r=0,51$, $P=0,15$). Não houve associação da sensibilidade QP para a FC com a porcentagem do previsto para P_{Imáx} utilizando os valores basais ($r=0,41$, $P=0,09$) e sem utilizá-los ($r=0,43$, $P=0,08$).

No entanto, pode-se observar que as respostas ventilatórias analisadas com valores basais repercutiram em maior sensibilidade QP comparada a análise sem valores basais, para indivíduos com ICC (com basal= $1,79\pm 0,39$ l.min.%SatO₂; sem basal= $1,07\pm 0,34$ l.min.%SatO₂; $P=0,04$), e indivíduos saudáveis (com basal= $1,83\pm 0,34$ l.min.%SatO₂; sem basal= $0,78\pm 0,24$ l.min.%SatO₂; $P=0,01$).

As respostas hemodinâmicas induzidas pela sensibilidade QP demonstrou diferença significativa entre os resultados com e sem os valores basais para a FC apenas no grupo ICC (ICC com basal= $1,32\pm 0,3$ bat.min.%SatO₂, sem basal $0,54\pm 0,21$ bat.min.%SatO₂, $P=0,01$; Saudáveis com basal= $1,61\pm 0,4$ bat.min.%SatO₂, sem basal= $1,61\pm 0,42$ bat.min.%SatO₂, $P=0,73$).

Tabela 2- Sensibilidade quimiorreflexa periférica

Variável	ICC (n=9)	Saudável (n=9)
QP VM com basal (l.min.%SatO ₂)	1,79±0,39 [†]	1,83±0,34 [†]
QP VM sem basal (l.min.%SatO ₂)	1,07±0,34 [†]	0,78±0,24 [†]
QP FC com basal (bat.min.%SatO ₂)	1,32±0,30 [†]	1,61±0,42
QP FC sem basal (bat.min.%SatO ₂)	0,54±0,21 [†]	1,44±0,82

Dados apresentados através de média e erro padrão. QP- quimiossensibilidade periférica. FC – frequência cardíaca com basal: P=0,95, sem basal P=0,15; VM – ventilação minuto com basal P=0,95, sem basal 0,50; Teste t para amostras independentes. Teste t para amostras pareadas, [†] P < 0,05 comparado a sensibilidade quimiorreflexa analisada com valores basais.

Na avaliação da sensibilidade QC, 11% dos pacientes apresentavam sensibilidade QC exacerbada. Os indivíduos com ICC apresentaram valor de 1,65±0,37 l.min.mmHg e indivíduos saudáveis de 1,45±0,37 l.min.mmHg, não havendo diferença significativa entre os grupos (P= 0,78). A sensibilidade QC não foi associada à força muscular inspiratória quando analisada toda a amostra (r=0,38, P=0,11), e se manteve quando realizada a análise de grupo (apenas ICC: r=0,26, P=0,48; apenas saudáveis: r=0,45, P=0,21). Também não houve associação entre a sensibilidade QC e porcentagem do valor previsto para PImáx (r=0,27, P=0,28).

O protocolo de avaliação da sensibilidade QC, induziu em ambos os grupos, aumento progressivo do VM, VC e da PetCO₂, observados no 1º, 2º, 3º e 4º minutos de administração de CO₂. Houve aumento da FR semelhante entre os dois grupos, observando-se diferenças apenas no 4º minuto em relação ao 1º e 2º minutos. O aumento da FC também não foi diferente entre os grupos, com aumento significativo observado no 3º e 4º minutos em relação ao basal, 1º e 2º minutos.

Em ambos os grupos houve aumento progressivo da PAS no 1º, 2º, 3º e 4º minutos da administração do CO₂ comparados ao basal, de todos os minutos comparados ao 1º e 2º minutos. Houve aumento da PAD observado no 2º, 3º e 4º minutos em relação ao basal, do 3º e 4º minutos em relação ao 1º e 2º minutos (Tabela 3).

Tabela 3- Sensibilidade quimiorreflexa central

	GRUPO	Basal	1º min	2º min	3º min	4º min
VM	ICC	21,15±2,0	26,85±2,6	33,56±3,9	39,36±5,5	47,29±6,6
	SAU	21,12±1,8	23,84±1,8	28,09±2,4	32,33±3,2	38,03±4,8
PetCO ₂	ICC	49,1±3,0	55,2±3,3	59,6±3,7	61,2±3,9	62,8±3,8
	SAU	51,3±2,3	57,5±2,5	61,6±3,0	63,5±3,0	65,0±3,3
FR	ICC	16,4±1,3	16,1±1,4	16,2±1,6	17,6±2,1	18,2±1,9
	SAU	15,9±1,0	15,8±1,2	16,1±1,4	16,5±1,4	17,9±1,6
VC	ICC	1,3±0,07	1,7±0,12	2,1±0,13	2,2±0,15	2,5±0,20
	SAU	1,4±0,15	1,6±0,13	1,8±0,16	2,0±0,16	2,2±0,23
FC	ICC	70,7±2,0	70,6±2,2	73,0±2,6	75,4±3,3	78,3±4,3
	SAU	66,6±3,3	66,3±3,5	66,2±3,7	67,2±3,8	69,3±4,1
PAS	ICC	124,6±4,5	127,1±6,2	134,4±5,2	141,6±5,6	136,9±4,7
	SAU	128,1±4,8	131,8±5,2	137,3±4,8	140,7±5,7	149,8±5,2
PAD	ICC	86,1±2,5	93,6±5,2	96,4±6,3	102,6±6,2	101,7±6,8
	SAU	90,0±2,7	88,9±2,8	96,7±4,3	101,6±5,4	99,6±6,1

Dados apresentados através de média e erro padrão. ANOVA: VM (volume minuto): tempo=0,001; grupo=0,294; tempo*grupo=0,241; PetCO₂: tempo= 0,001; grupo= 0,62 tempo*grupo=0,99; FR (frequência respiratória): tempo= 0,008; grupo= 0,82; tempo*grupo=0,96; VC (volume corrente): tempo= 0,001; grupo= 0,41; tempo*grupo=0,08; FC (Frequência Cardíaca): tempo= 0,001; grupo= 0,18; tempo*grupo=0,13; PAS (pressão arterial sistólica): tempo= 0,001; grupo= 0,51; tempo*grupo=0,07; PAD (pressão arterial diastólica): tempo= 0,001; grupo= 0,90; tempo*grupo=0,69

DISCUSSÃO

Este estudo buscou verificar se a sensibilidade QC e QP estão elevadas em indivíduos com ICC sob tratamento otimizado, bem como estabelecer a associação entre força muscular inspiratória e sensibilidade QC e QP para respostas hemodinâmicas e ventilatória. Neste estudo, pacientes com ICC e força muscular inspiratória preservada apresentam sensibilidade QP e QC semelhante a indivíduos saudáveis.

Os resultados do presente estudo contrastam com estudo prévio²⁶, o qual demonstrou exacerbação da sensibilidade QP na ICC, assim como o estudo de Ponikoswski *et al.*,²⁷ onde 34% dos pacientes com ICC apresentaram sensibilidade QP aumentada, e no estudo de Giannoni *et al.*, (2009)⁸ 12% dos pacientes com ICC apresentaram exacerbação da sensibilidade QP, 21% da sensibilidade QC e 28% possuíam exacerbação de ambas. Observamos no presente estudo que 11% dos pacientes com ICC apresentavam exacerbação da sensibilidade QP determinada com os valores basais e pós-hipóxia, enquanto que 44% dos pacientes apresentaram exacerbação da sensibilidade QP determinada sem valores basais. Em relação a sensibilidade QC observamos que 11% dos pacientes apresentavam sensibilidade QC exacerbada. Apesar de 44 % dos pacientes com ICC do presente estudo, apresentarem uma exacerbação da sensibilidade QP, houve apenas uma tendência de sensibilidade QP maior do que os saudáveis, possivelmente devido ao tamanho amostral.

Por outro lado, o tratamento otimizado dos pacientes com ICC do presente estudo pode ter interferido nos resultados. Contini *et al.* (2013)¹⁵ demonstraram que o uso de diferentes betabloqueadores poderia reduzir a sensibilidade QC e QP. Além disso, Paleczny *et al.* (2016)¹⁴ reportou que o uso de I-ECA, receptores de angiotensina e betabloqueadores, pode auxiliar no controle da sensibilidade quimiorreflexa, e os resultados da sensibilidade QC do presente estudo corroboram com estes achados uma vez que 88% da amostra de pacientes com ICC faziam uso de medicações com ação betabloqueadora e 77% de I- ECA.

Outro fator que pode estar associado à exacerbação da sensibilidade quimiorreflexa é a força muscular respiratória. Conforme Callegaro *et al.* (2010)⁵, indivíduos com ICC e fraqueza da musculatura inspiratória apresentam exacerbação da sensibilidade QP, sendo a P_{Imáx} um preditor independente do quimiorreflexo periférico. Sendo assim, a preservação da força muscular respiratória dos indivíduos com ICC do presente estudo talvez possa explicar a sensibilidade quimiorreflexa preservada em relação aos saudáveis.

A ausência de fraqueza muscular inspiratória da amostra do presente estudo também pode explicar o resultado da não associação entre a sensibilidade QC e força muscular respiratória, bem como, com a porcentagem dos valores previstos para P_{Imáx}. A sensibilidade QP ventilatória mostrou correlação direta com a P_{Imax} fato que discorda do estudo de Callegaro *et al.* (2010)⁵ no qual a correlação foi inversa, demonstrando que quanto menor a P_{Imax}, maior a sensibilidade QP. No entanto, Callegaro *et al.* (2010)⁵ avaliou a sensibilidade QP através do protocolo de uma única inalação de gás contendo 13% de CO₂^{29,30}, enquanto no presente estudo, foi utilizada a técnica de hipóxia transitória, na qual o indivíduo inala de 2 a 8 respirações nitrogênio puro²⁶. Chua e Coats (1995)²² demonstraram

que os dois protocolos não apresentam correlação significativa ($r=0,23$), sugerindo que apesar de ambos serem reprodutíveis, as respostas ventilatórias ocorrem por vias independentes.

Outro ponto deste estudo é a diferença significativa demonstrada entre os resultados da sensibilidade QP utilizando os valores basais e sem utilizá-los. A maioria dos estudos^{8,27} determinou a sensibilidade QP sem considerar os valores basais, segundo método proposto e validado por Chua e Coats (1995)²². Em contrapartida, alguns estudos recentes^{26,24} determinaram a sensibilidade QP através de análise de regressão linear com valores basais e após a hipóxia transitória, porém aparentemente não há estudos sobre a reprodutibilidade dessa técnica. Independente do método de determinação da sensibilidade quimiorreflexa, o presente estudo mostra uma sensibilidade QC e QP elevada em pacientes com ICC e nos indivíduos saudáveis comparado aos estudos prévios^{8,31}.

Conforme esperado, durante o protocolo de avaliação da sensibilidade QC houve elevação progressiva do VM, VC, PetCO₂. Porém apesar da elevação da FR, FC, PAS e PAD não ter sido homogênea em todos os momentos, o incremento pôde ser observado em ambos os grupos, exceto no 4º minuto do protocolo de reinalação de CO₂, no qual dois indivíduos com ICC apresentaram queda da PAS. A queda da PAS poderia ser explicada pelo efeito da hipercapnia sobre a vasodilatação, demonstrado no estudo de Geijer *et al.* (2016)³² no qual a hipercapnia ocasionou um efeito vasodilatador. Esse dado contrasta com os achados de Geijer *et al.* (2016)³³ que falhou em demonstrar vasodilatação arterial em indivíduos saudáveis após hipercapnia.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os resultados do presente estudo sugerem que a manutenção da força muscular respiratória dos pacientes com ICC, aliada a ausência de fibrilação atrial e manejo clínico adequado com fármacos betabloqueadores e I-ECA, contribuem possivelmente, para a preservação da sensibilidade quimiorreflexa. A elevação da sensibilidade quimiorreflexa pode aumentar a pressão arterial e frequência cardíaca e conseqüentemente ocasionar piora clínica da ICC²⁶, com exacerbação dos sintomas de dispneia e fadiga ao exercício¹¹, assim como eleva o risco de apresentar eventos cardíacos e reduz a sobrevida⁸. Dessa forma, pacientes com sensibilidade quimiorreflexa normal, poderiam apresentar melhor prognóstico clínico. Sugere-se que os achados do presente estudo sejam confirmados em pesquisas futuras com maior tamanho amostral.

CONCLUSÃO

Em pacientes com ICC e força muscular inspiratória preservada, a sensibilidade quimiorreflexa periférica e central encontra-se semelhante aos indivíduos saudáveis. Este estudo levanta a hipótese de que pacientes sob tratamento farmacológico com betabloqueadores e I-ECA, sem fibrilação atrial e com força muscular inspiratória preservada podem apresentar melhor prognóstico, relacionado com sensibilidade quimiorreflexa normal. Sugere-se a realização de estudos para testar essas hipóteses com maior tamanho amostral e acompanhamento prolongado para determinar prognóstico e sobrevida.

REFERÊNCIAS

- 1- Quiñones MA, Zile MR, Massie BM, Kass DA; Writing Committee of the Dartmouth - Diastolic Discourses. Chronic heart failure: a report from the Dartmouth Diastole Discourses. *Congest Heart Fail.* 2006;12:162-65.
- 2- Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. *Circ Res.* 2014;115:79-96.
- 3- Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106:62-69.
- 4- Mehra R. Sleep apnea ABCs: Airway, breathing, circulation. *Cleve Clin J Med.* 2014;81:479-89.
- 5- Callegaro CC, Martinez D, Ribeiro PA, Brod M, Ribeiro JP. Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;171:31-35.
- 6- Ribeiro JP, Chiappa GR., Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16:261-67.
- 7- Corrêa LMA, Santos TSNP, Moura THP, Negrão CE. Alterações Autonômicas na Insuficiência Cardíaca: benefícios do exercício físico. *Rev SOCERJ.* 2008;21:106-11.
- 8- Giannoni A, Emdin M, Bramanti F, Iudice G, Francis DP, Barsotti A, *et al.* Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1975-80.
- 9- Skalska A, Wizner B, Więcek A, Zdrojewski T, Chudek J, Klich-Rączka A, *et al.* Reduced functionality in everyday activities of patients with self-reported heart failure hospitalization - Population-based study results. *International Journal of Cardiology.* 2014;176:423-29.

- 10- Despas F, Lambert E, Vaccaro A, Labrunee M, Franchitto N, Lebrin M, et al. Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure. *Journal of Hypertension*. 2012;30:753-60.
- 11- Ciarka A, Cuylits N, Vachiere JL, Lamotte M, Degaute JP, Naeije R, *et al*. Increased peripheral chemoreceptors sensitivity and exercise ventilation in heart transplant recipients. *Circulation*. 2006;113:252-57.
- 12- Yamada K, Asanoi H, Ueno H, Joho S, Takagawa J, Kameyama T, *et al*. Role of central sympathoexcitation in enhanced hypercapnic chemosensitivity in patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2004;148: 964-70.
- 13- Giannoni A, Emdin M, Poletti R, Bramanti F, Prontera C, Piepoli M, *et al*. Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: influence on neurohormonal derangement, Cheyne-Stokes respiration and arrhythmias. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114:489-97.
- 14- Paleczny B, Olesińska M, Siennicka A, Niewiński P, Jankowska EA, Ponikowska B, et al. Central Chemoreceptor Sensitivity is Not Enhanced in Contemporary Patients with Chronic Systolic Heart Failure Receiving Optimal Treatment. *J Card Fail*. 2016;1071-9164:31230-31.
- 15- Contini M, Apostolo A, Cattadori G, Paolillo S, Iorio A, Bertella E, *et al*. Multiparametric comparison of CARvedilol, vs. NEbivololol, vs. BIsoprolol in moderate heart failure: the CARNEBI trial. *Int J Cardiol*. 2013;168:2134-40.
- 16- Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kübler W, *et al*. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103:2153-58.
- 17- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.
- 18- American Thoracic Society/European Respiratory Society. Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:518-624.
- 19- Vaz AP, Drummond M, Mota PC, Severo M, Almeida J, Winck JC. Translation of Berlin Questionnaire to Portuguese language and its application in OSA identification in a sleep disordered breathing clinic. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2011;7:59-65.
- 20- Boulet LM, Tymko MM, Jamieson AN, Ainslie PN, Skow RJ, Day TA. Influence of prior hyperventilation duration on respiratory chemosensitivity and cerebrovascular reactivity during modified hyperoxic rebreathing. *Exp Physiol*. 2016;101:821-35.
- 21- MacKay CM, Skow RJ, Tymko MM, Boulet LM, Davenport MH, Steinback CD, et al. Central respiratory chemosensitivity and cerebrovascular CO₂ reactivity: a rebreathing demonstration illustrating integrative human physiology. *Adv Physiol Educ*. 2016;40:79-92.

- 22- Chua TP, Coats AJ. The reproducibility and comparability of tests of the peripheral chemoreflex: comparing the transient hypoxic ventilatory drive test and the single-breath carbon dioxide response test in healthy subjects. *Eur J Clin Invest.* 1995;25:887-92.
- 23- Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Piepoli M, *et al.* Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J.* 1997;18:480-86.
- 24- Paleczny B, Niewiński P, Rydlewska A, Piepoli MF, Borodulin-Nadzieja L, Jankowska EA, *et al.* Age-related reflex responses from peripheral and central chemoreceptors in healthy men. *Clin Auton Res.* 2014;24:285-96.
- 25- Pessoa IM, Houri Neto M, Montemezzo D, Silva LA, Andrade AD, Parreira VF. Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. *Braz J Phys Ther.* 2014;18:410-18.
- 26- Niewinski P, Engelman ZJ, Fudim M, Tubek S, Paleczny B, Jankowska EA, *et al.* Clinical predictors and hemodynamic consequences of elevated peripheral chemosensitivity in optimally treated men with chronic systolic heart failure. *J Card Fail.* 2013;19:408-15.
- 27- Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, *et al.* Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2001;104:544-49.
- 28- Chua TP, Harrington D, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:147-52.
- 29- Martinez, D. Effects of aging on peripheral chemoreceptor CO₂ response during sleep and wakefulness in healthy men. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;162:138-43.
- 30- McClean, P.A., Phillipson, E.A., Martinez, D., Zamel, N., 1988. Single breath of CO₂ as a clinical test of the peripheral chemoreflex. *J Appl Physiol* (1985). 1988;64:84-89.
- 31- Mirizzi G, Giannoni A, Ripoli A, Iudice G, Bramanti F, Emdin M, *et al.* Prediction of the Chemoreflex Gain by Common Clinical Variables in Heart Failure. *PLoS One.* 2016;11:1-15.
- 32- Geijer JR, Evanoff NG, Kelly AS, Chernin MA, Stoltman MG, Dengel DR. Reproducibility of Brachial Vascular Changes with Alterations in End-Tidal Carbon Dioxide. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42:1450-56.
- 33- Geijer JR, Hultgren NE, Evanoff NG, Kelly AS, Chernin MA, Stoltman MG, *et al.* Comparison of brachial dilatatory responses to hypercapnia and reactive hyperemia. *Physiol Meas.* 2016;37:380-86.
- 34- Calegari L, Mozzaquattro BB, Rossato DD, Quagliotto E, Ferreira JB, Rasia-Filho A, *et al.* Exercise training attenuates the pressor response evoked by peripheral chemoreflex in rats with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94: 979-86.

35- Di Vanna A, Braga AM, Laterza MC, Ueno LM, Rondon MU, Barretto AC, *et al.* Blunted muscle vasodilatation during chemoreceptor stimulation in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H846-52.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em pacientes com ICC e força muscular inspiratória preservada, a sensibilidade quimiorreflexa periférica e central encontra-se semelhante aos indivíduos saudáveis. Este estudo levanta a hipótese de que pacientes sob tratamento farmacológico com betabloqueadores e I-ECA, sem fibrilação atrial e com força muscular inspiratória preservada podem apresentar melhor prognóstico, relacionado com sensibilidade quimiorreflexa normal. Sugere-se a realização de estudos para testar essas hipóteses com maior tamanho amostral e acompanhamento prolongado para determinar prognóstico e sobrevida.

5 REFERÊNCIAS

- AZEVEDO PS., *et al.* Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, n. 1, p. 62-69, 2016.
- BLAIR JE, HUFFMAN M, SHAH SJ. Heart failure in North America. **Current Cardiology Reviews**, v. 9, n. 2, p.128-146, 2013.
- BOCCHI EA., *et al.* III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.93, n.1, sup.1, p. 3-70, 2009.
- BOCCHI EA, *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, supl 1, p. 1-33, 2012.
- BORLAUG BA, PAULUS WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. **European Heart Journal**, v.32, n. 6, p.670-679, 2011.
- BOULET LM., *et al.* Influence of prior hyperventilation duration on respiratory chemosensitivity and cerebrovascular reactivity during modified hyperoxic rebreathing. **Experimental Physiology**, v. 101, n. 7, p. 821-835, 2016.
- BRUNO RM., *et al.* Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. **Frontiers in Physiology**, v.3, n. 284, 2012.
- CALLEGARO CC., *et al.* Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 171, n. 1, p. 31-35, 2010.
- CASEY K., DUFFIN J., MCAVOY GV. The effect of exercise on the central-chemoreceptor threshold in man. **The Journal of Physiology**, v. 383, p. 9–18, 1987.
- CIARKA A., *et al.* Increased peripheral chemoreceptors sensitivity and exercise ventilation in heart transplant recipients. **Circulation**, v. 113, p. 252–257, 2006.
- CLELAND JG., *et al.* National Heart Failure Audit Team for England and Wales. The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009. **Heart Failure**, v.97, n.11, p.876-886, 2011.
- COATS AJ., *et al.* Controlled trial of physical training in chronic heart failure Exercise performance, hemodynamics, ventilation and autonomic function. **Circulation**, v. 85, n. 6, p. 2119-2131, 1992.
- CORRÊA LMA., *et al.* Alterações Autonômicas na Insuficiência Cardíaca: benefícios do exercício físico. **Revista SOCERJ**, v. 21, n. 2, p. 106-111, 2008.

CONSTANZO MR, *et al.*, Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 1, p. 72-84, 2015.

DAWBERT TR, KANNEL WB, LYELL LP. An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham Study. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 107, p.539–556, 1963.

DESPAS F. Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure. **Journal of Hypertension**, v.30, p. 753-760, 2012.

DICKSTEIN K., *et al.* ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). **European Heart Journal**, v.29, n.19, p. 2388-2442, 2008.

DOMNIK NJ., *et al.* CO₂ rebreathing: an undergraduate laboratory to study the chemical control of breathing. **Advances in Physiology Education**, v. 37, n. 4, p. 361-369, 2013.

DUFFIN J. Measuring the ventilatory response to hypoxia. **The Journal of Physiology**, v. 584, p. 285-293, 2007.

FUNG ML, TIPOE GL, LEUNG PS. Mechanisms of maladaptive responses of peripheral chemoreceptors to intermittent hypoxia in sleep-disordered breathing. **Sheng Li Xue Bao**, v.66, n.1, p.23-29, 2014.

GIANNONI A., *et al.* Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 21, p. 1975–1980, 2009.

GIANNONI A., *et al.* Influence of central apneas and chemoreflex activation on pulmonary artery pressure in chronic heart failure. **International Journal of Cardiology**, v. 202, p. 200-206, 2016.

GUIMARÃES GV. *et al.* Comportamento dos quimiorreflexos central e periférico na insuficiência cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v.96, n.2, p.161-167, 2011.

GUYTON, A.C., HALL, J.E Tratado De Fisiologia Médica 9. Ed. Rj . Guanabara Koogan, 1997.

MEHRA R. Sleep apnea ABCs: Airway, breathing, circulation. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 81, n. 8, p. 479-489, 2014.

MIRIZZI G, *et al.* Prediction of the Chemoreflex Gain by Common Clinical Variables in Heart Failure. **PLoS One**, v.11, n.4, p. 1-15, 2016.

NIEWINSKI P., *et al.* Clinical predictors and hemodynamic consequences of elevated peripheral chemosensitivity in optimally treated men with chronic systolic heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 19, n. 6, p. 408-415, 2013.

PARATI G, ESLER M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. **European Heart Journal**, v.33, n.9, p.1058–1066, 2012,

PALECZNY B., *et al.* Age-related reflex responses from peripheral and central chemoreceptors in healthy men. **Clinical Autonomic Research**, v. 24, n. 6, p. 285-296, 2014.

PALECZNY B., *et al.* Increased body fat is associated with potentiation of blood pressure response to hypoxia in healthy men: relations with insulin and leptin. **Clinical Autonomic Research**, v. 26, n. 2, p. 107-116, 2016.

PFOH JR., *et al.* Comparing and characterizing transient and steady-state tests of the peripheral chemoreflex in humans. **Experimental Physiology**, v. 101, n.3, p. 432-447, 2016.

QUIÑONES MA., *et al.* Chronic heart failure: a report from the Dartmouth Diastole Discourses. **Congestive Heart Failure**, v. 12, n. 3, p. 162-165, 2006.

READ DJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. **Australasian Annals of Medicine**, v. 16, p. 20–32, 1967.

RIBEIRO JP., CHIAPPA GR., CALLEGARO CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 16, n.4, p.261-267, 2012.

SHARMA K, KASS DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. **Circulation Research**, v. 115, n.1, p.79-96, 2014.

SKALSKA A., *et al.* Reduced functionality in everyday activities of patients with self-reported heart failure hospitalization - Population-based study results. **International Journal of Cardiology**, v.176, n.2, p. 423-429, 2014.

SPICUZZA L, *et al.* Yoga and chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia. **Lancet**, v. 356, n. 9240, p. 1495-1496, 2000.

TOEPFER M., *et al.* Influence of exercise training and restriction of activity on autonomic balance in patients with severe congestive heart failure. **Clinical Science**, v. 91, suppl. 116, 1996.

TROMBETTA IC., *et al.* Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. **Sleep**, v. 36, n. 1, p. 41-49, 2013.

TYMKO MM., *et al.* Measuring the human ventilatory and cerebral blood flow response to CO₂: A technical consideration for the end-tidal-to-arterial gas gradient. **Journal of Applied Physiology**, v. 120, n. 2, p. 282–296, 2016.

YAMADA K, *et al.* Role of central sympathoexcitation in enhanced hypercapnic chemosensitivity in patients with heart failure. **American Heart Journal**, v. 148, n. 6, p. 964-970, 2004.

ZAMARRÓN C., VALDÉS CL., ALVAREZ-SALA R. Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. **Pulmonary Medicine**, v. 2013, 2013.

ZORNOFF LA *et al.* Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 2, p. 157-164, 2009.

ZUCKER IH. Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. **Hypertension**, v.48, n.6, p.1005-1011, 2006.

6 ANEXOS

6.1 ANEXO 1

NORMAS DA REVISTA JOURNAL OF CARDIAC FAILURE

Your Paper Your Way

We now differentiate between the requirements for new and revised submissions. You may choose to submit your manuscript as a single Word or PDF file to be used in the refereeing process. Only when your paper is at the revision stage, will you be requested to put your paper in to a 'correct format' for acceptance and provide the items required for the publication of your article. To find out more, please visit the Preparation section below.

Introduction

The Journal of Cardiac Failure publishes peer-reviewed manuscripts of interest to clinicians and researchers in the field of heart failure and related disciplines. These include original communications of scientific importance and review articles involving clinical research, health services and outcomes research, animal studies, and bench research with potential clinical applications to heart failure. The Journal also publishes manuscripts that report the design of ongoing clinical trials and editorial perspectives that comment on new developments pertinent to the field of heart failure or manuscripts published in other journals.

Contact details

Authors may send queries concerning the submission process, manuscript status, or journal procedures to the Editorial Office, aleong@hfsa.org.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address

- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- Relevant declarations of interest have been made
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our Support Center.

Ethics in publishing

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

Human and animal rights

Published research must be in compliance with human studies guidelines and animal welfare regulations. Authors should indicate in the manuscript that human subjects have given informed consent and that the institutional committee on human research has approved the study protocol. Similarly, they should indicate that studies involving experimental animals conform to institutional standards.

Conflict of interest

If a potential conflict exists, its nature should be stated for each author and the information should be outlined in the Disclosure section of the manuscript. When there is a stated potential conflict of interest and the editors consider that it may have relevance to the accompanying paper, a footnote will be added indicating the author(s)' equity interest in or other affiliation with the identified commercial firms.

All potential conflicts of interest must be identified within the text of the manuscript, under the conflicts with interest heading. This includes relationships with pharmaceutical and biomedical device companies or other corporations whose products or services are related to the subject matter of the article. Such relationships include, but are not limited to, employment by an industrial concern, equity or stock ownership by authors or family member, membership on a standing advisory council or committee, being on the board of directors or publicly associated with the company or its products. Other areas of real or perceived conflict of interest could include receipt of honoraria or consulting fees or receiving grants or funds from such corporations or individuals representing such corporations. See also External link <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>. Further information and an example of a Conflict of Interest form can be found at: External link http://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/286/supporthub/publishing. If there are "none" this should be stated in the Disclosure section.

Submission declaration

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' section of our ethics policy for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere including electronically in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the copyright-holder.

Submission form

Original works will be accepted with the understanding that they are contributed solely to the Journal of Cardiac Failure, are not under review by another publication, and have not previously been published except in abstract form. Accepted manuscripts become the sole

property of the journal and may not be published elsewhere without the consent of the Journal of Cardiac Failure. A form stating that the authors transfer all copyright ownership to the journal will be sent from the publisher when the manuscript is accepted; this form must be signed by all authors of the article.

The submission form includes three statements: (1) that there has been no duplicate publication or submission elsewhere of any part of the work (excluding abstracts), (2) that all authors have read and approved the manuscript, and (3) that there are no financial or other relations that could lead to a conflict of interest. This form must be downloaded, signed by all authors, and faxed to the editorial office.

Contributors

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors before submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only before the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the corresponding author: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors after the manuscript has been accepted. While the Editor considers

the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see more information on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases.

For open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' (more information). Permitted third party reuse of open access articles is determined by the author's choice of user license.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. More information.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Role of funding sources

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to describe briefly the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such

involvement then this should be stated. Please see External link <http://www.elsevier.com/funding>.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the Open Access Publication Fee. Details of existing agreements are available online.

After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.
- An open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

Subscription

- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our universal access programs.
- No open access publication fee payable by authors.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following Creative Commons user licenses:

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The open access publication fee for this journal is USD 2500, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: External link <http://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our green open access page for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. Find out more.

This journal has an embargo period of 12 months.

Elsevier Publishing Campus

The Elsevier Publishing Campus (www.publishingcampus.com) is an online platform offering free lectures, interactive training and professional advice to support you in publishing your research. The College of Skills training offers modules on how to prepare, write and structure your article and explains how editors will look at your paper when it is submitted for publication. Use these resources, and more, to ensure that your submission will be the best that you can make it.

Language (usage and editing services)

Manuscripts should be written in good English. Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop External link <http://webshop.elsevier.com/languageediting/> or visit our customer support site External link <http://support.elsevier.com> for more information.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases

must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author and copies of the consents or evidence that such consents have been obtained must be provided to Elsevier on request. For more information, please review the Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

The Journal of Cardiac Failure uses an online, electronic submission system. By accessing the website External link <http://ees.elsevier.com/cardfail> authors will be guided stepwise through the creation and uploading of the various files. When submitting a manuscript to the Elsevier Editorial System, authors need to provide an electronic version of their manuscript. For this purpose original source files, not PDF files, are preferred. The author should specify a category designation for the manuscript (original investigation, review article, brief communication, etc.) and choose a set of classifications from the prescribed list provided online. Once the submission files are uploaded, the system automatically generates an electronic (PDF) proof, which is then used for reviewing. All correspondence, including the editor's decision and request for revisions, will be by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via External link <http://ees.elsevier.com/cardfail>.

NEW SUBMISSIONS

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts your files to a single PDF file, which is used in the peer-review process.

As part of the Your Paper Your Way service, you may choose to submit your manuscript as a single file to be used in the refereeing process. This can be a PDF file or a Word document, in any format or lay-out that can be used by referees to evaluate your manuscript. It should contain high enough quality figures for refereeing. If you prefer to do so, you may still

provide all or some of the source files at the initial submission. Please note that individual figure files larger than 10 MB must be uploaded separately.

References

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct.

Formatting requirements

There are no strict formatting requirements but all manuscripts must contain the essential elements needed to convey your manuscript, for example Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusions, Artwork and Tables with Captions.

If your article includes any Videos and/or other Supplementary material, this should be included in your initial submission for peer review purposes.

Divide the article into clearly defined sections.

New manuscript submission categories added

Research Letters: Brief communication of preliminary research findings, novel observations, or additional analyses relevant to prior publications in the Journal (limits: 750 words of text, 1 graphic, 10 references)

Brief Reports: These are short communications of research findings, including pilot studies, preliminary observations in a small sample of subjects, or reports of novel assessment tools, diagnostic or treatment methodologies, or approaches to health care delivery. (Limits: 1500 words of text, 3 graphics, 15 references)

Figures and tables embedded in text

Please ensure the figures and the tables included in the single file are placed next to the relevant text in the manuscript, rather than at the bottom or the top of the file.

6.2 ANEXO 2 - TCLE PACIENTES COM ICC

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O senhor (a) está sendo convidado (a) para participar de um estudo a respeito da presença de problemas de respiração durante a noite, e as alterações que ela causa em indivíduos com insuficiência cardíaca.

Inicialmente, o senhor responderá um questionário chamado Questionário De Berlim para saber seu risco para apresentar problemas de respiração durante o sono, e logo após receberá explicações para fazer em casa um exame chamado “Polissonografia”, onde o senhor terá que usar durante a noite um monitor portátil, uma cânula no nariz e uma cinta em torno do tórax que vai acompanhar seu sono e avaliar se o senhor possui problemas para respirar enquanto dorme.

No segundo dia o senhor irá responder a dois questionários, o primeiro avaliará o senhor possui uma boa memória, e consegue aprender e se concentrar normalmente, e o segundo a qualidade do seu sono. Em seguida o senhor fará um teste utilizando as mãos, semelhante a uma contagem, onde deve realizar os movimentos na ordem que for solicitada. Também realizará um teste onde o senhor terá que soprar em um bucal, conectado a um aparelho.

No terceiro dia o senhor fará um teste onde precisará ligar com uma caneta uma série de pontos com números e letras em ordem crescente, responderá a outro questionário, e logo após um teste de respiração, onde será solicitada a realização de vários esforços máximos durante a respiração para verificarmos quanta força o senhor (a) gera. Em seguida, pediremos para o senhor (a) respirar utilizando um aparelho que progressivamente dificultará sua respiração até que o senhor (a) não consiga realizar o exercício.

No quarto dia o senhor(a) responderá a outro questionário e fará um teste ergométrico que fornece uma avaliação do funcionamento do coração durante o exercício. Para isto, serão instalados eletrodos em seu peito e o (a) senhor (a) iniciará um teste com aumento progressivo da intensidade (velocidade e inclinação) em esteira rolante, sendo registrado o eletrocardiograma (sinal que traduz as batidas do coração) continuamente. A pressão arterial também será medida a cada 2 minutos. O esforço do exercício será elevado até um limite máximo, compatível com a sua capacidade, estabelecida pela literatura médica (livros-pesquisas), ou até o momento em que o pesquisador decidir interromper o Exame.

No quinto dia o senhor (a) primeiramente descansará sentado (a) por 10 minutos. Após descansar por alguns minutos, o senhor inspirará um gás nitrogênio 2 a 8 vezes. Esse gás acarretará uma redução na quantidade de oxigênio que o senhor (a) inspira (puxar o ar). Por isso, as respostas do seu organismo serão monitoradas para a sua segurança e o teste será interrompido se for necessário (queda da saturação de oxigênio de 70%). O teste será repetido de 10 a 15 vezes. Em seguida, pediremos para o senhor (a) respirar o ar contido dentro de um balão. Esse ar contém 7% de CO₂ (gás carbônico) e o restante de oxigênio. Dessa forma, estará garantido que não faltará oxigênio para o senhor (a)

Riscos e Desconfortos

Este estudo oferece um risco mínimo para sua saúde. O teste ergométrico é considerado de baixo risco, sendo a mortalidade de 1 em cada 10.000 exames. Porém, o senhor (a) também está suscetível a esse risco quando faz exercício na rua. O teste ergométrico será realizado em ambiente hospitalar, com monitorização cardíaca constante e na presença de médico Cardiologista. Se qualquer alteração importante for detectada, o teste será interrompido e o senhor (a) será socorrido imediatamente.

O gás carbônico é um gás natural produzido no nosso corpo, portanto, não causa envenenamento ou qualquer malefício nas doses em que iremos administrar. A inalação de nitrogênio puro causa redução da quantidade de oxigênio que o senhor (a) respira. Por isso, as respostas do seu organismo serão monitoradas para a sua segurança e o teste será interrompido se for necessário (queda da saturação de oxigênio de 70%). De qualquer forma, está garantido o socorro imediato em caso de alguma intercorrência.

Benefícios Esperados:

Para o senhor (a): saber se possui problemas para respirar enquanto dorme, se consegue realizar exercícios físicos da mesma forma que outras pessoas com problemas de coração, se seu pulmão se enche de ar e tem força para puxar e soltar o ar, entre outros benefícios;

Para os Pesquisadores: Este estudo nos ajudará a compreender como os problemas de respiração durante a noite afetam a vida das pessoas, e se eles dificultam a vida, e o tratamento de pessoas com problemas de coração.

Responsabilidades dos Pesquisadores: Estará garantido o acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para sanar eventuais dúvidas. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência fisioterapêutica ou médica. A identidade dos participantes do estudo será preservada e será mantido sigilo sobre os resultados obtidos nas avaliações que serão informados apenas para cada paciente. Estará garantida a disponibilidade de assistência médica, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa. O Termo de Consentimento será entregue em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra com o pesquisador responsável.

Contato com o Pesquisador: Caso o senhor (a) tenha novas perguntas sobre este estudo ou acredite estar sendo prejudicado de alguma forma, poderá entrar em contato a qualquer hora com a pesquisadora responsável Dra. Carine Callegaro pelos Fones: (055) 9914-6712 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Cruz Alta pelo Fone: (055) 3321-1618.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e de ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar do presente estudo.

Cruz Alta, ____ de _____ de 2014.

assinatura do voluntário
ou representante legal

assinatura do pesquisador

6.3 ANEXO 3 - TCLE SAUDÁVEIS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O senhor (a) está sendo convidado (a) para participar do estudo intitulado “Estudo da reprodutibilidade das avaliações da sensibilidade quimiorreflexa e controle autonômico em indivíduos saudáveis”, que irá avaliar os reflexos que regulam a respiração e os batimentos do coração em indivíduos saudáveis. Esta pesquisa será realizada no laboratório de fisiologia da UNICRUZ, e sua participação é voluntária. Primeiramente serão coletados seu peso, altura e idade. Serão aplicados dois questionários, para saber o seu nível de atividade física, e para saber se você possui risco de apresentar problemas de respiração durante o sono.

Em sequência, você primeiramente descansará deitado por 15 minutos, logo após precisará respirar de maneira normal, conectado a um bucal, com o nariz fechado por um clipe nasal por 10 minutos, em seguida, será solicitado que o senhor (a) respire de forma controlada em 12 respirações por minuto, ou seja, puxe e solte o ar de acordo com um som, que vai ajudar a controlar a sua respiração.

Em seguida, o senhor (a) ficará sentado (a) e após descansar por 15 minutos irá realizar os dois testes a seguir, porém sortearmos qual teste o senhor (a) realizará primeiro. O senhor (a) inspirará um gás nitrogênio 2 a 8 vezes. O número de vezes que o senhor (a) inspirará o nitrogênio será sorteado. Esse gás acarretará uma redução na quantidade de oxigênio que o senhor (a) inspira (puxar o ar). Por isso, as respostas do seu organismo serão monitoradas para a sua segurança e o teste será interrompido se for necessário (queda da saturação de oxigênio de 70%). O teste será repetido de 10 a 15 vezes. No outro teste, pediremos para o senhor (a) respirar o ar contido dentro de um balão. Esse ar contém 7% de CO₂ (gás carbônico) e o restante de oxigênio. Dessa forma, estará garantido que não faltará oxigênio para o senhor (a)

Em outro momento o senhor (a) realizará um teste de respiração, onde será solicitada a realização de vários esforços máximos durante a respiração para verificarmos quanta força o senhor (a) gera para puxar e soltar o ar. Também realizará um teste onde o senhor terá que soprar em um bucal, conectado a um aparelho, para ver o quanto de ar você consegue soprar.

Riscos e Desconfortos

Este estudo oferece um risco mínimo para sua saúde. O gás carbônico é um gás natural produzido no nosso corpo, portanto, não causa envenenamento ou qualquer malefício nas doses em que iremos administrar. A inalação de nitrogênio puro causa redução da quantidade de oxigênio que o senhor (a) respira. Por isso, as respostas do seu organismo serão monitoradas para a sua segurança e o teste será interrompido se for necessário (queda da

saturação de oxigênio de 70%). De qualquer forma, está garantido o socorro imediato em caso de alguma intercorrência.

Este estudo será desenvolvido respeitando a Resolução 466/12, que estabelece normas e ética para as pesquisas em seres humanos, e reforça a proteção aos voluntários da pesquisa, minimizando os riscos.

Benefícios Esperados:

Para o senhor (a): saber se possui reflexos normais para a regulação da respiração e batimento cardíacos, se tem força para puxar e soltar o ar como outras pessoas da sua idade, entre outros benefícios;

Para os Pesquisadores: Este estudo nos ajudará a melhorar a técnica para verificar os reflexos cardiorrespiratórios para futuras pesquisas em pacientes com patologias, e se fatores como a força dos músculos da respiração podem afetar esses reflexos.

Responsabilidades dos Pesquisadores: Estará garantido o acesso às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para sanar dúvidas. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência fisioterapêutica ou médica. A identidade dos participantes será preservada e será mantido sigilo sobre os resultados obtidos nas avaliações que serão informados apenas para cada paciente. Estará garantida a disponibilidade de assistência médica, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa. O Termo de Consentimento será entregue em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra com o pesquisador responsável.

Contato com o Pesquisador: Caso o senhor (a) tenha novas perguntas sobre este estudo ou acredite estar sendo prejudicado de alguma forma, poderá entrar em contato a qualquer hora com a pesquisadora responsável Dra. Carine Callegaro pelos Fones: (055) 9914-6712, com a aluna responsável pela pesquisa Tais Paz da Silva pelo fone (055)9177-4345, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Cruz Alta pelo Fone: (055) 3321-1618.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e de ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar do presente estudo.

_____, ____ de _____ de 201__.

assinatura do voluntário
ou representante legal

assinatura do pesquisador