

JULIANA FERNANDA CANHADAS BELLI-MARIN

**Efeito da terapêutica com β -bloqueador na resposta dos
quimiorreflexos e ergorreflexo em pacientes com
insuficiência cardíaca**

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

Programa de Cardiologia
Orientador: Dr. Guilherme Veiga Guimarães

**São Paulo
2014**

JULIANA FERNANDA CANHADAS BELLI-MARIN

**Efeito da terapêutica com β -bloqueador na resposta dos
quimiorreflexos e ergorreflexo em pacientes com
insuficiência cardíaca**

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

Departamento de Cardiologia do Instituto do
Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo

Orientador: Dr. Guilherme Veiga Guimarães

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Belli-Marin, Juliana Fernanda Canhadas

Efeito da terapêutica com β -bloqueador na resposta dos quimiorreflexos e
ergorreflexo em pacientes com insuficiência cardíaca / Juliana Fernanda
Canhadas Belli-Marin. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Guilherme Veiga Guimarães.

Descritores: 1.Reflexo/fisiologia 2.Células quimiorreceptoras
3.Pressorreceptores/efeitos de drogas 4.Insuficiência cardíaca 5.Bloqueadores beta
adrenérgicos 6.Hipóxia 7.Hipercapnia 8.Ventilação 9.Teste de esforço

USP/FM/DBD-002/14

Dedicatória

*À minha família, pelo amor, exemplo, força e apoio.
Meu passado, presente e futuro.*

Agradecimientos

A Deus, por acreditar que nossa existência pressupõe uma outra, infinitamente superior.

Ao Guilherme, meu esposo, pela força que nos une e faz do nosso amor o maior. Obrigada pela sua força, por sua dedicação, por acrescentar razão e beleza aos meus dias, pela espera paciente nos momentos de ausência, por toda a sua capacidade de compreensão, por sua confiança, pela sua presença em minha vida e simplesmente por existir. Esta vitória é nossa!

Aos meus pais, Juarez e Eni, pela grandeza do seu amor, pela sabedoria em me educar, por seus gestos solidários, pela sua espiritualidade, pelo carinho de pais que souberam me proteger e me ensinar os limites da vida, por terem investido e acreditado sempre na educação e me incentivado a trilhar os caminhos do conhecimento capaz de transformar as pessoas, sempre para melhor. Obrigada por acreditarem em mim e por compartilharem das minhas angústias e conquistas.

Ao meu irmão, Hygino, por sempre ter uma palavra de incentivo, e, por que não, risadas nas horas mais tensas. Por ser minha infância lembrada em outra mente, meu outro coração, meu exemplo de ética, bondade e justiça.

Aos meus avós, tios e primos, por todos os nossos preciosos encontros, por respeitarem minha ausência nesse período e me incentivarem a todo o instante.

Às famílias Pellizzer e Marin, que me acolheram como filha muito antes mesmo de eu pensar em me casar!

Ao querido orientador Professor Doutor Guilherme Veiga Guimarães, por sua competência teórica e seus ricos ensinamentos durante todo o doutorado, pelo auxílio, disponibilidade de tempo e material, sempre com uma simpatia contagiante. Obrigada por me receber sem nem mesmo me conhecer, ainda como estagiária e hoje, como parceira no ramo científico.

À querida Dra. Silvia Moreira Ayub, por todo trabalho, parceria e conhecimento adquirido. Pela humanidade, conhecimento técnico, paciência e profissionalismo, meus mais sinceros agradecimentos! Sem você, esse trabalho não teria sido possível!

Ao Professor Dr. Edimar Bocchi, pela acolhida em seu laboratório e pelo conhecimento transmitido.

À Técnica do laboratório, Ciça, por toda paciência e conhecimento; e à Lurdes pelo auxílio nas questões burocráticas que tornaram esse trabalho viável.

Ao Dr. Marcelo pelo excelente trabalho e disposição em nos ajudar na execução do ecocardiograma de todos os pacientes.

Ao Laboratório de Análises Clínicas do InCor e todos os seus funcionários que realizaram a coleta e análise das amostras necessárias para esse trabalho.

Aos pacientes voluntários nesse trabalho, meu muito obrigada! Pela colaboração, troca, paciência e confiança que tiveram na equipe!

A todos os médicos do Núcleo de Insuficiência Cardíaca do InCor, que carinhosamente cuidaram de cada paciente deste trabalho e me ensinaram, dentre tantas outras coisas, a maneira ética e comprometida com que praticam a Medicina.

Às queridas professoras Dra. Débora Bevilaqua Grossi, Dra. Anamaria Siriani, Dra. Thaís Chaves e Dra. Ada Clarice Gastaldi, por me despertarem interesse pela pesquisa ainda na Graduação.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da USP, por partilharem seus conhecimentos.

A todos os funcionários da Faculdade de Medicina da USP, que, com seus trabalhos cotidianos, tornaram possível a produção do presente trabalho.

Aos colegas do Núcleo de IC, pelo auxílio e ricas trocas de experiências durante esse percurso.

Aos professores da banca de qualificação, Dr. Emanuel Gomes Ciolac, Dr. Félix Ramires e José Alberto Neder, agradeço pelas suas preciosas considerações ao presente trabalho e generosas sugestões de aprimoramento.

À CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pesquisa de Ensino Superior e à FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio à pesquisa que possibilitou o desenvolvimento deste trabalho.

À Comissão de Pós-Graduação, pelo constante apoio nas questões burocráticas no decorrer do Doutorado.

À Professora Naomi, pela acolhida em seu programa PAE, que me possibilitou conhecer e aprimorar técnicas de ensino e docência.

Aos amigos Lucas, Laís, Rafael, Miguel e Aline, pelo acompanhamento do meu trabalho, tecendo valiosas considerações, e por me incentivarem a seguir a trilha do conhecimento.

Ao Dr. César Pinto e Dra. Claudia Tallerman, pela compreensão e por adaptarem meus horários para que a elaboração de meu doutorado fosse possível.

À Dra. Raquel Caserta, pela amizade, sorriso doce, humanidade, exemplo profissional e pessoal que tornou amena e viável a execução da fase mais importante deste trabalho.

Às amigas Ana e Tata, por festejarem comigo o ingresso e pela amizade sincera e de todas as horas.

Aos amigos Cecília, Beraba, Mariana, Gustavo, Renata, Thiago, Diva, Gerson, Thaís e Rafa, pela amizade e diversão que tornaram mais amena essa fase de preparação.

A todos os colegas de trabalho que deram um pouco de si e levaram um pouco de mim durante essa caminhada.

“Só enquanto eu respirar vou me lembrar de vocês”

(F. Anitelli)

Normatização adotada

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

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

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

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

Sumário

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE FIGURAS	
RESUMO	
ABSTRACT	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Hipótese testada	6
2 OBJETIVOS.....	7
2.1 Primário.....	8
2.2 Secundário.....	8
3 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	9
3.1 Casuística.....	10
3.2 Dinâmica do estudo.....	12
3.3 Método.....	14
3.3.1 Teste Ergoespirométrico.....	14
3.3.2 Teste de caminhada de seis minutos.....	15
3.3.3 Teste de sensibilização dos quimiorreceptores.....	16
3.3.3.1 Teste de sensibilização dos quimiorreceptores centrais.....	17
3.3.3.2 Teste de sensibilização dos quimiorreceptores periféricos.....	19
3.3.3.3 Teste controle	20
3.3.4 Teste para sensibilização do ergorreflexo.....	20
3.3.4.1 Teste de caminhada de seis minutos com oclusão circulatória regional.....	21
3.3.5 Amostras sanguíneas	21
3.3.5.1 Método de dosagem das catecolaminas plasmáticas.....	22
3.3.5.2 Método de dosagem do BNP	23
3.3.6 Introdução do β b e seguimento	23
3.4 Análise estatística	24
4 RESULTADOS	26
4.1 Exame Clínico e Análise antropométrica	27

4.2	Teste Ergoespirométrico.....	28
4.3	Teste de caminhada de seis minutos, teste de sensibilização dos quimiorreceptores centrais e teste de sensibilização dos quimiorreceptores periféricos.....	29
4.4	Avaliação do Ergorreflexo.....	40
4.5	Dosagens de BNP e catecolaminas plasmáticas.....	40
5	DISCUSSÃO.....	42
5.1	BNP e Catecolaminas.....	44
5.1.1	BNP	44
5.1.2	Catecolaminas.....	45
5.2	Teste de esforço máximo.....	45
5.3	Quimiorreflexos.....	49
5.4	Ergorreflexo.....	51
6	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	53
7	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....	56
8	CONCLUSÃO.....	58
9	ANEXOS.....	60
10	REFERÊNCIAS.....	66

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<	Menor que
=	Igual a
>	Maior que
A/d	Área sob a curva dividida pela distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos
AA	Ar ambiente
AAS	Ácido acetil salicílico
Bloq Ca²⁺	Bloqueadores de canais de cálcio
BNP	Peptídeo natriurético atrial do tipo B
bpm	Batimentos por minuto
BRA	Bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP
cm	Centímetros
CO₂	Dióxido de carbono
CRCO	Com oclusão circulatória regional
Dist	Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção de ventrículo esquerdo
fr	Frequência respiratória
Hb	Hemoglobina
IC	Síndrome da insuficiência cardíaca
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
lpm	Inspirações por minuto
Kg	Quilogramas

kg/m²	Quilogramas por metros quadrados
l/min	Litros por minuto
m	Metros
mg/dl	Miligramas por decilitros
min	Minuto
ml	Mililitros
ml.kg.min⁻¹	Mililitros por quilograma por minuto
mmHg	Milímetros de mercúrio
N₂	Nitrogênio
NYHA	New York Heart Association
O₂	Oxigênio
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
pg/ml	Picogramas por mililitros
RCO	Oclusão circulatória regional
RQ	Quociente respiratório (VCO ₂ /VO ₂)
SpO₂	Saturação periférica de oxigênio
SRCO	Sem oclusão circulatória regional
T6M	Teste de caminhada de seis minutos
VC	Volume corrente
VE	Ventilação
VE/VCO₂ slope	Inclinação da reta entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono
VO₂	Consumo de oxigênio
βb	β-bloqueador

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1. Caracterização da amostra.....	13
Tabela 2. Dados do teste cardiopulmonar máximo pré-introdução e pós-otimização de β -bloqueador.....	28
Tabela 3. Dados dos testes de caminhada de seis minutos em ar ambiente e com sensibilização dos quimiorreceptores central (5% CO ₂ + 95%O ₂) e periférico (12%O ₂ + 88%N ₂) pré-introdução e pós-otimização de β -bloqueador.....	33
Tabela 4. Variáveis encontradas no teste de caminhada de seis minutos com oclusão circulatória regional (com RCO) e sem oclusão circulatória regional (sem RCO) nos momentos repouso, 6 ^o minuto e 1 ^o minuto de recuperação.....	41

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Fluxograma da dinâmica do estudo.....	11
Figura 2. Sistema de entrega dos gases por <i>bag</i> conectado a cilindro contendo a mistura de gases necessária para a realização de cada teste (trocado a cada teste – não aparece na figura) com válvula unidirecional exalatória, sistema de válvula <i>pop-up</i> , clip nasal e sistema de análise de gases respiração a respiração.....	18
Figura 3. Quociente respiratório (RQ) durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente pré-introdução e pós-otimização de β -bloqueador, demonstrando a natureza submáxima do teste de caminhada de seis minutos. Não houve diferença significativa entre os momentos.....	29
Figura 4. Saturação periférica de oxigênio durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente e em hipóxia 12% pré-introdução de β -bloqueador.....	30
Figura 5. Saturação periférica de oxigênio durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente e em hipóxia 12% pós-otimização de β -bloqueador.....	31
Figura 6. Área sob a curva representativa da ventilação (VE-l/min) <i>versus</i> tempo (em minutos). Essa área foi dividida pela distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente, hipóxia e hipercapnia tanto em pré-introdução quanto em pós-otimização de β -bloqueador.....	32
Figura 7. Área sob a curva da frequência cardíaca durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente e em hipóxia a 12% (1); e em ar ambiente e em hipercapnia (CO ₂ 5% balanceado com O ₂ a 95%) (2) corrigida pela distância percorrida (A/d) nos testes nos momentos pré-introdução e pós-otimização de β -bloqueador. A análise mostra as diferenças pré e pós e de cada gás comparada com o controle (ar ambiente). Houve diferença significativa na frequência cardíaca nos dois momentos com $p < 0,01$ (Wilcoxon).....	35

- Figura 8.** Área sob a curva da ventilação (VE) durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente e em hipóxia a 12% (1); e em ar ambiente e em hipercapnia (CO₂ 5% balanceado com O₂ a 95%) (2) corrigida pela distância (A/d) percorrida (A/d) nos testes nos momentos pré-introdução e pós-otimização de β-bloqueador. A análise mostra as diferenças pré e pós de cada gás comparada com o controle (ar ambiente). Houve diferença significativa na ventilação nos dois momentos com p<0,05 (Wilcoxon)..... 37
- Figura 9.** Área sob a curva do volume corrente (VC) durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente e em hipóxia a 12% (1); e em ar ambiente e em hipercapnia (CO₂ 5% balanceado com O₂ a 95%) (2) corrigida pela distância percorrida (A/d) nos testes nos momentos pré-introdução e pós-otimização de β-bloqueador. A análise mostra as diferenças pré e pós e de cada gás comparada com o controle (ar ambiente). Houve diferença significativa na ventilação nos dois momentos com p<0,05 (Wilcoxon)..... 38
- Figura 10.** Área sob a curva da frequência respiratória durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente e em hipóxia a 12% (1); e em ar ambiente e em hipercapnia (CO₂ 5% balanceado com O₂ a 95%) (2) corrigida pela distância percorrida (A/d) nos testes nos momentos pré-introdução e pós-otimização de β-bloqueador. A análise mostra as diferenças pré e pós e de cada gás comparada com o controle (ar ambiente). Houve diferença significativa na frequência respiratória nos dois momentos com p<0,05 (Wilcoxon) 39

Resumo

RESUMO

Belli-Marin JFC. Efeito da terapêutica com β -bloqueador na resposta dos quimiorreflexos e ergorreflexo em pacientes com insuficiência cardíaca. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

A intolerância ao exercício físico na insuficiência cardíaca (IC) está relacionada a alterações hemodinâmicas e neurohumorais pela complexa interação dos reflexos cardiovasculares. Os quimiorreflexos central e periférico e o ergorreflexo estão envolvidos na hiperventilação de repouso e durante o exercício, contribuindo para intolerância ao esforço. Os objetivos do estudo foram avaliar o efeito da terapêutica com β -bloqueador (β b) na resposta dos quimiorreflexos central e periférico e do ergorreflexo por meio das alterações da resposta ventilatória durante o teste de caminhada de seis minutos (T6M); e avaliar o efeito da sua otimização também sobre as catecolaminas plasmáticas e peptídeo natriurético do tipo B (BNP). Foram estudados 15 pacientes masculinos, 49.5 ± 2.5 anos, com diagnóstico de IC há mais de 3 meses, sem histórico de tratamento com β b, com fração de ejeção (FEVE) $25.9 \pm 2.5\%$, classe funcional I-III (NYHA). Estes pacientes poderiam estar em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina II e antagonista do receptor da aldosterona. Todos os indivíduos realizaram testes: ergoespirométrico em esteira segundo o protocolo de Naughton, três T6M em esteira com controle de velocidade pelo paciente randomizados (um com sensibilização dos quimiorreceptores centrais, um com sensibilização dos quimiorreceptores periféricos e um controle em ar ambiente - AA). Também realizaram T6M com e sem oclusão circulatória regional em membro inferior. Em relação aos exames laboratoriais, foram feitas análises de catecolaminas plasmáticas em repouso e BNP. Os pacientes foram então submetidos a tratamento medicamentoso padrão da Instituição, com introdução e otimização da terapêutica com β b e, após seis meses, foram reavaliados. Após otimização

do β_b , houve melhora significativa na FEVE, de $26 \pm 2,5$ para $33 \pm 2,6$ ($p < 0,05$); diminuição de níveis de BNP (775 ± 163 para 257 ± 75 ; $p < 0,01$) e de catecolaminas plasmáticas (598 ± 104 para 343 ± 40 ; $p < 0,05$). Foi também observada diminuição significativa na frequência cardíaca de repouso, de 95.6 ± 4.5 para 69.0 ± 1.6 ($p < 0,01$), e aumento do pulso de O_2 de repouso (3.7 ± 0.3 para 4.4 ± 0.3 ; $p < 0,01$) pós β_b . Em relação ao pico do esforço, houve diminuição significativa da frequência cardíaca, de pico 144.0 ± 4.6 para 129.5 ± 4.2 ($p < 0,05$), aumento do pulso de O_2 (11.9 ± 1.1 para 15.5 ± 0.8 ; $p < 0,01$), diminuição do VE/VCO_2 slope $29.4(25.8-36.2)$ para $24.6(22.5-27.5)$; $p = 0,03$) e aumento do tempo de exercício (12.3 ± 1.3 para 16.1 ± 1.2 ; $p = 0,01$), sem, entretanto, aumento do consumo de oxigênio. Houve diferença significativa em relação à distância percorrida no T6M entre os dois momentos (pré e pós) em todas as análises, tanto controle (AA) quanto para a sensibilização dos quimiorreceptores centrais e periféricos, além de diminuição da resposta ventilatória nas sensibilizações dos quimiorreflexos quando comparados com o controle. A otimização da terapêutica medicamentosa na IC, especialmente com β_b , promove melhora hemodinâmica, metabólica e neurohormonal. O presente estudo, que examinou os efeitos da terapêutica com β_b na resposta dos quimiorreflexos e ergorreflexo em pacientes com IC, documentou que o β_b diminui a resposta dos quimiorreflexos durante o exercício em hipóxia e hipercapnia sem, entretanto, alterar a resposta dos ergorreflexos. Essa modulação reflexa pode ser responsável pelo aumento da tolerância ao esforço sem o aumento do consumo de oxigênio.

Descritores: 1. Reflexo/fisiologia 2. Células quimiorreceptoras 3. Pressorreceptores/efeitos de drogas 4. Insuficiência cardíaca 5. Bloqueadores β adrenérgicos 6. Hipóxia 7. Hipercapnia 8. Ventilação 9. Teste de esforço

Abstract

ABSTRACT

Belli-Marin JFC. Effect of β -blocker therapeutics on the chemoreflex and ergoreflex response in heart failure patients [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

In heart failure (HF), exercise intolerance is related to hemodynamic and neurohumoral alterations by the complex interaction of cardiovascular reflexes. The central and peripheral chemoreflex and the ergoreflex are involved in hyperventilation at rest and during exercise, contributing to exercise intolerance. The aims of the study were to assess the effect of β -blocker (β b) therapy on the central and peripheral chemoreflexes and ergoreflex responses through ventilatory changes during the six-minute walk test (6MWT), and to assess the effect of β b optimized therapy on plasma catecholamines and B-type natriuretic peptide (BNP). We studied 15 male patients, 49.5 ± 2.5 years, diagnosed with HF for more than three months, never-treated with β b, ejection fraction (LVEF) $25.9 \pm 2.5\%$, functional class I-III (NYHA). These patients could be in use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and aldosterone antagonists. All subjects underwent the following tests: cardiopulmonary exercise treadmill test according to the Naughton protocol, three randomized treadmill 6MWT with speed controlled by the patient (one with sensitization of central chemoreceptors, one with an awareness of peripheral chemoreceptors and another control in ambient air - AA). Also all subjects underwent 6MWT with and without regional circulatory occlusion on the lower limb. Regarding laboratory tests, plasma catecholamines concentration at rest and BNP were also analyzed. Patients were then submitted to the institution standard drug therapy, with introduction and optimization of β b and were reassessed six months later. After optimization, there was a significant improvement in LVEF from 26 ± 2.5 to 33 ± 2.6 ($p < 0.05$); and a decrease in BNP levels (775 ± 163 to 257 ± 75 , $p < 0.01$) and plasma catecholamines (598 ± 104 to 343 ± 40 , $p < 0.05$). There was also a significant decrease in resting

heart rate from 95.6 ± 4.5 to 69.0 ± 1.6 ($p < 0.01$) but O_2 pulse at rest increased post optimization (3.7 ± 0.3 to 4.4 ± 0.3 , $p < 0.01$). Regarding the peak exercise, there was a significant decrease in peak heart rate 144.0 ± 4.6 to 129.5 ± 4.2 ($p < 0.05$) and VE/VCO_2 slope $29.4(25.8-36.2)$ to $24.6(22.5-27.5)$, $p = 0.03$; and an increase in O_2 pulse (11.9 ± 1.1 to 15.5 ± 0.8 , $p < 0.01$), and exercise time (12.3 ± 1.3 to 16.1 ± 1.2 , $p = 0.01$), without, however, increasing oxygen consumption. There was significant difference in walked distance during the 6MWT between the two time points (before and after) in all analyzes, both control (AA) and for the sensitization of central and peripheral chemoreceptors. Also, there was a decreased ventilatory response in sensitization of chemoreflexes when compared with the control. The optimization of drug therapy in HF, especially with β_b , promotes hemodynamic, metabolic and neurohormonal improvements. This study, which examined the effect of therapy with β_b on the response of the chemoreflexes and ergoreflex in HF patients, documented that β_b decreases the response of chemoreflexes during exercise in hypoxia and hypercapnia without, however, altering the ergoreflex response. This reflex modulation may be responsible for the increased exercise tolerance without increasing oxygen consumption.

Descriptors: 1. Reflex/physiology 2. Chemoreceptor cells 3. Pressoreceptors/drug effects 4. Heart failure 5. Adrenergic β -antagonists 6. Anoxia 7. Hypercapnia 8. Ventilation 9. Exercise test

1 Introdução

A síndrome da insuficiência cardíaca (IC) pode ser definida como a via final de qualquer forma de doença cardíaca,¹ na qual uma desordem estrutural, funcional e neurohormonal do coração levam à diminuição da capacidade do ventrículo de ejetar e/ou de se encher de sangue nas pressões de enchimento fisiológicas.^{1,2} Essas alterações resultam em disfunção cardíaca sistólica, diastólica ou ambas e, conseqüentemente, em perda da capacidade funcional, diminuição da qualidade de vida e aumento da morbidade e mortalidade.^{3,4}

A IC associa-se a distúrbios hemodinâmicos seguidos de alterações sistêmicas, disfunção endotelial, ativação neurohormonal, com aumento na liberação de catecolaminas, maiores níveis de peptídeo natriurético atrial do tipo B (BNP)⁵ e liberação de fatores pró-inflamatórios que contribuem para a dilatação cardíaca e menor desempenho frente ao exercício físico.^{5,6,7}

Pacientes com IC também apresentam maior ventilação para determinada carga de trabalho quando comparados a indivíduos não doentes.⁸ Esse fato gera baixa eficiência ventilatória e relaciona-se com uma alta ventilação relativa à produção de gás carbônico (CO₂) (VE/VCO_2 slope), que é forte preditor de mau prognóstico, além de ser fator limitante ao exercício.^{9,10,11}

A hiperventilação pode ocorrer por diferentes causas, dentre elas a hiperatividade dos reflexos advindos de quimiorreceptores,^{8,12} ou ainda a hiperativação dos sinais originados dos receptores localizados nos músculos

esqueléticos (mecanoceptores e metaborreceptores). Ambos relacionam-se intimamente com a hiperatividade simpática nos indivíduos com IC.¹³

Apesar de as alterações funcionais dos reflexos mencionados terem sido usadas de maneira independente para ilustrar a excitação simpática observada na IC, a interação entre esses reflexos em condições normais e patológicas, bem como a sua particular contribuição para o estado simpato-excitatório encontrado na IC, não têm sido amplamente estudados.¹³

Os quimiorreflexos são os principais mecanismos de controle e regulação das respostas ventilatórias às mudanças de concentração do oxigênio e gás carbônico arterial.¹⁴ Os quimiorreceptores periféricos localizados nos corpos carotídeos respondem primariamente à hipóxia^{15,16} enquanto os quimiorreceptores centrais, localizados na superfície ventral da medula espinhal, respondem primariamente à hipercapnia.^{17,18} Ambos os mecanismos quimiorreceptores exercem grande influência no controle neural da ventilação, especialmente em situações envolvendo mudanças marcantes na concentração arterial de oxigênio e/ou CO₂.¹⁵

A ativação do quimiorreflexo causa aumento da atividade simpática, frequência cardíaca, pressão arterial e ventilação.¹⁴ O aumento da ventilação e o aumento da pressão arterial inibem a resposta simpática à ativação do quimiorreflexo.^{14,18} Dessa forma, quimiorreflexos desencadeiam diversas respostas cardiovasculares e respiratórias, com interações complexas entre elas. Hennersdorf et al (2001),¹⁹ propuseram que o desequilíbrio da quimiossensibilidade na IC é provavelmente causado pela elevação nos

níveis séricos de catecolaminas, pela redução do fluxo sanguíneo para os quimiorreceptores e pelas alterações do ergorreflexo.¹⁹

Já o ergorreflexo muscular consiste de uma resposta autonômica e ventilatória do tronco cerebral ativada por sinais advindos de fibras aferentes musculares pertencentes aos grupos III e IV (mielinizadas e não mielinizadas).²⁰ Durante a atividade física, a estimulação mecânica muscular associada à contração pode estimular terminações nervosas eferentes e determinar um reflexo cardiovascular, o mecanorreflexo.^{20,21}

Com a progressão do esforço, metabólitos como ácido lático, adenosina, fosfato, cininas e cátions são produzidos no músculo esquelético e o aporte sanguíneo para o músculo esquelético pode não ser suficiente, prejudicando a cinética de remoção dos subprodutos do metabolismo.²¹ Essas substâncias se acumulam com o aumento do esforço e, quando a oferta de oxigênio não pode alcançar as demandas metabólicas do músculo em contração, os metaborreceptores musculares são ativados.²⁰ Isso, por sua vez, leva à regulação reflexa do sistema cardiovascular, comumente chamado de metaborreflexo.²⁰

Fibras aferentes não mielinizadas do tipo IV são sensíveis a metabólitos, especialmente à acidose.²⁰ Uma vez ativadas, estimulam diretamente o *drive* simpático, que leva ao aumento da ventilação pulmonar e à vasoconstrição nos músculos que não estão em exercício, efeito que, combinado, leva mais sangue oxigenado aos músculos esqueléticos em atividade.²²

Estudos prévios utilizaram tanto protocolos de exercícios localizados^{23,24,25} quanto protocolos com dorsiflexão de tornozelo e em cicloergômetro,^{26,27,28} e atribuíram maior ou menor atividade do ergorreflexo dependendo do grupo muscular, tipo de fibra e metabolismo envolvido no exercício.²⁹ Isso sugere que a avaliação do ergorreflexo em repouso ou com grupos musculares menores pode explicar mecanismos isolados. Entretanto, em atividades habituais, talvez outros mecanismos se entrelacem.³⁰

A terapêutica medicamentosa é fundamental para melhor prognóstico na IC. O tratamento contemporâneo da IC inclui β b, inibidores da enzima da conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA) e bloqueadores da aldosterona.⁵ A terapêutica com β b modificou de forma importante a morbidade e mortalidade dos doentes com IC, como foi evidenciado nos estudos COPERNICUS,³¹ CIBIS-II,³² e MERIT-HF.³³ Os β b diminuem a progressão da disfunção ventricular esquerda, diminuem a atividade simpática e assim melhoram o prognóstico dos pacientes com IC.³⁴ Seus efeitos benéficos são evidentes independentemente da idade ou do risco baixo, intermediário ou alto no qual os pacientes se encontram para IC.³⁵ Entretanto, isso não se traduz em melhora da capacidade de exercício tanto em esforço submáximo quanto máximo.³⁶

Apesar de a terapêutica com β b ser um tratamento efetivo para a IC, até o presente momento, apenas alguns estudos avaliaram seus efeitos na hiperventilação induzida pelo exercício.^{8,11,37} Além disso, não existem dados

a respeito do efeito dos β b durante o exercício sob condições de hipóxia, quando a hipoxemia arterial aumenta a atividade dos quimiorreceptores.³⁸

Diante do exposto, apesar de bem estabelecido o conceito de que a ativação simpática contribui para a hiperventilação, e também de haver explicações plausíveis para as anormalidades da ventilação encontradas na IC,³⁷ não há estudos que demonstrem a influência dos β b nos mecanismos mediadores da resposta ventilatória de pacientes com IC antes e após receberem a terapêutica otimizada, especialmente durante o exercício. Portanto, pretendemos com esse estudo verificar a influência da terapia medicamentosa pré-introdução e após a otimização de β b no comportamento dos quimiorreflexos central e periférico e do ergorreflexo através das alterações da resposta ventilatória, consumo máximo de oxigênio e marcadores biológicos de disfunção miocárdica em indivíduos com IC.

1.1 HIPÓTESE TESTADA

Testamos a hipótese de que a terapia com β b otimizada, ao diminuir a atividade simpática, diminuiria também a hiperatividade dos quimiorreflexos central e periférico, e do ergorreflexo nos pacientes com IC, diminuindo assim a hiperventilação e melhorando a tolerância ao esforço.

2 *Objetivos*

2.1 PRIMÁRIO

Avaliar o efeito da terapêutica com β_b na resposta dos quimiorreflexos central e periférico e do ergorreflexo por meio das alterações da resposta ventilatória durante o teste de caminhada de seis minutos (T6M).

2.2 SECUNDÁRIO

Avaliar o comportamento das variáveis hemodinâmicas, ventilatórias, catecolaminas plasmáticas e BNP pré-introdução e pós-otimização da terapêutica com β_b .

3 *Casuística e Método*

3.1 CASUÍSTICA

Foram admitidos, entre fevereiro de 2010 e dezembro de 2011, 647 novos casos de pacientes com diagnóstico de IC há mais de 3 meses, fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 45%, de ambos os gêneros, com idade entre 18 e 65 anos, classe funcional I-III, no Ambulatório do Núcleo de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Os pacientes incluídos no estudo não poderiam estar em uso de β b, entretanto já poderiam estar em uso de I-ECA, BRA e antagonista do receptor da aldosterona. Não foram incluídos no estudo pacientes portadores de doenças neuromusculares, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença de Chagas, miocardiopatia isquêmica, anemia ($Hb < 12g/dl$), limitações ortopédicas que impossibilitassem a realização do teste ergoespirométrico, intolerância a β b ($FC < 60$, história de broncoespasmo, insuficiência vascular periférica grave).

Dentre os novos casos, 94 pacientes (14,5%) eram de etiologia isquêmica, 45 (6,9%) eram de etiologia Chagásica, 409 (63,2%) já estavam em uso de β b, 17 (2,6%) apresentavam limitações ortopédicas que impediriam a realização dos testes, 57 (8,8%) apresentavam outras causas impeditivas para realização dos testes (estenose aórtica, arritmias malignas, doença infecciosa em atividade). Dessa forma, foram triados 25 pacientes que cumpriam os critérios de inclusão. Desses, houve três recusas à

participação, dois óbitos, quatro desistências e uma perda de seguimento.

(Figura 1).

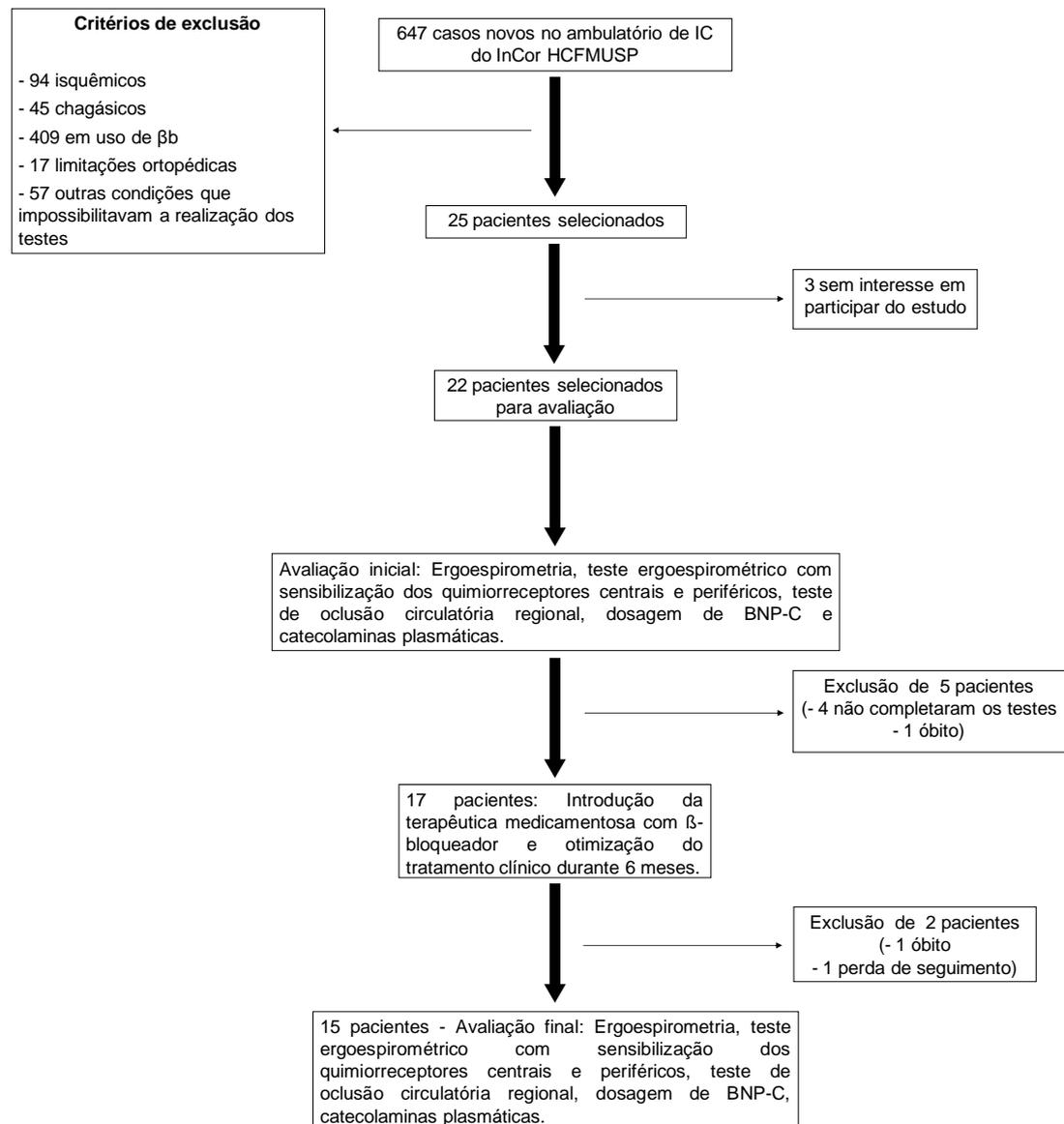


Figura 1. Fluxograma da dinâmica do estudo

3.2 DINÂMICA DO ESTUDO

Assim foram avaliados 15 pacientes, que foram submetidos a: a) Avaliação do pico de consumo de oxigênio através de ergoespirometria convencional; b) Avaliação dos quimiorreflexos através de três testes de caminhada de seis minutos em esteira com análise de gases expirados (ergoespirometria), randomizados, sendo um teste em ar ambiente (controle), um teste em hipercapnia e hiperóxia (5%CO₂ e 95%O₂) para sensibilização dos quimiorreceptores centrais e um teste em hipóxia (12%O₂, 88%N₂) para sensibilização dos quimiorreceptores periféricos; c) Avaliação do ergorreflexo através de dois testes de caminhada de seis minutos com análise de gases, sendo um teste com oclusão circulatória regional no sexto minuto de caminhada, e outro teste sem oclusão circulatória regional. Ambos os testes foram randomizados por sorteio no quinto minuto do primeiro teste em execução.

Além dos testes cardiopulmonares em esteira, foram feitas dosagens de BNP e catecolaminas plasmáticas em repouso. O primeiro momento foi realizado na inclusão do paciente no estudo. O segundo momento foi realizado 6 meses após o primeiro, com o paciente otimizado no tratamento de IC em uso contínuo das doses máximas toleradas de β b e I-ECA (ou BRA) com o intuito de observar as alterações induzidas pelo tratamento farmacológico empregado nesses pacientes.

As características basais da amostra estão apresentadas na Tabela 1. As doses das medicações em uso nos dois momentos do estudo estão

apresentadas no Anexo A. Todos os participantes do estudo foram informados sobre os objetivos da pesquisa e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pela CAPPesq. (Anexo B)

Tabela1. Caracterização da amostra

	Pré (n=15)	Pós (n=15)	p
Idade (anos)	49.5 ± 2.5	50.0 ± 2.5	ns
IMC (Kg/m ²)	27.6 ± 1.4	27.7 ± 1.4	ns
Classe funcional - NYHA I/II/III (n)	3/9/3	7/8/0	
FEVE (%)	25.9 ± 2.5	33.0 ± 2.6	<0,05
Cardiomiopatia idiopática (n)	4	4	
Cardiomiopatia hipertensiva (n)	7	7	
Cardiomiopatia alcoólica (n)	4	4	
Exames Laboratoriais			
Hb (g/dl)	15.0 ± 0.3	15.1 ± 0.4	ns
BNP (pg/ml)	775 ± 163	257 ± 75	<0,01
Catecolaminas plasmáticas (pg/ml)	598 ± 104	343 ± 40	< 0,05
Medicamentos (n; %)			
β-bloqueadores	0; 0	15;100	<0,01
IECA	12; 80	12; 80	ns
BRA	2; 13	3; 20	ns
AAS	2; 13	4; 27	ns
Digitálicos	6; 40	5; 33	ns
Diuréticos	8; 53	10; 67	ns
Antagonistas da Aldosterona	3; 20	4; 26	ns
Hidralazina	1; 6	1; 6	ns

IMC,- índice de massa corpórea; NYHA - New York Heart Association; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Hb - hemoglobina; BNP- peptídeo natriurético atrial do tipo B; IECA - inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA - bloqueador receptor AT1 da angiotensina II; AAS - ácido acetil salicílico

3.3 MÉTODO

3.3.1 TESTE ERGOESPIROMÉTRICO

Os pacientes foram submetidos a teste de esforço cardiopulmonar em esteira programável (Trackmaster Treadmill TMX22, Newton, KS, USA), segundo protocolo de Naughton modificado,³⁹ pelo menos duas horas após refeição leve, e orientados a evitar o consumo de estimulantes (café, tabaco ou álcool), bem como a prática de atividade física intensa nas 24 horas que antecederiam o exame. Os exames foram realizados em ambiente com temperatura controlada (21°C a 23°C) entre 8h e 11h da manhã.

Após dois minutos em repouso, na posição ereta, os pacientes foram encorajados a realizar exercício progressivo até serem limitados por sintomas de dispneia ou fadiga. Durante o período inicial de repouso, de exercício e de recuperação, foram submetidos a monitorização contínua de ritmo cardíaco, ventilação pulmonar, concentração de oxigênio e de dióxido de carbono no ar inspirado e expirado, e a medidas intermitentes de pressão arterial sistêmica. O ritmo cardíaco foi monitorizado continuamente através de eletrocardiograma de 12 derivações (Cardiosoft GE Healthcare). A ventilação e as concentrações de oxigênio e de dióxido de carbono foram medidas, respiração a respiração (SensorMedics, modelo Vmax 229, Yorba Linda, CA, EUA). O consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico) foi considerado como o valor mais alto atingido durante o exercício. A pressão arterial foi monitorizada pelo monitor multiparamétrico HP68S (Hewlett-Packard, EUA),

empregando transdutor oscilométrico de pressão arterial HP M1008B (Hewlett-Packard, EUA).

Os critérios de interrupção do esforço foram as indicações absolutas citadas pelo ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing,⁴⁰ ou ao se atingir critério de exaustão (quociente respiratório > 1,0).

O valor escolhido para definir um VE/VCO_2 *slope* anormal foi de 34, que é a média \pm 2DP do VE/VCO_2 *slope* em sujeitos normais, e que tem sido utilizado anteriormente para definir inclinação VE/VCO_2 anormal.¹¹

3.3.2 TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

O T6M foi realizado em esteira programável (Marquette Trackmaster Treadmill TMX22, Newton, KS, EUA). Os pacientes já monitorados permaneciam em repouso em posição ortostática durante um minuto. A ventilação e os gases inalados e exalados foram medidos, respiração a respiração, durante o teste (Sensor Medics, modelo Vmax 229, Yorba Linda, CA, EUA). A pressão arterial foi monitorizada pelo monitor multiparamétrico HP68S (Hewlett-Packard, EUA), com o emprego de transdutor oscilométrico de pressão arterial HP M1008B (Hewlett-Packard, EUA). O ritmo cardíaco foi monitorizado continuamente através de eletrocardiograma de 12 derivações (Cardiosoft GE Healthcare).⁴¹

Após o período de um minuto de repouso, os pacientes foram orientados a caminhar no ritmo de uma “caminhada habitual”, controlando a

velocidade da esteira entre um ritmo relativamente fácil e ligeiramente cansativo (Borg 11 a 13).^{42,43} A distância percorrida (em metros) foi aferida ao longo dos seis minutos. Ao final do teste, imediatamente após o sexto minuto, o teste era interrompido e o paciente permanecia em ortostatismo, durante dois minutos no período de recuperação, ainda monitorado.

3.3.3 TESTES DE SENSIBILIZAÇÃO DOS QUIMIORRECEPTORES

Para a sensibilização dos quimiorreceptores foram feitos três testes de caminhada de seis minutos em esteira programável: 1) teste com sensibilização dos quimiorreceptores centrais; 2) teste com sensibilização dos quimiorreceptores periféricos; 3) teste controle. A ordem dos testes foi randomizada por sorteio no dia do exame e o intervalo entre os testes foi de trinta minutos.

3.3.3.1 TESTE DE SENSIBILIZAÇÃO DOS QUIMIORRECEPTORES CENTRAIS

O T6M com estimulação de quimiorreceptores centrais foi feito com metodologia semelhante ao T6M. Entretanto, para sensibilização de quimiorreceptores centrais, foi necessário ofertar no gás inalado uma mistura com CO₂ a 5%, balanceado com O₂ a 95% para bloqueio concomitante do quimiorreflexo periférico através da hiperóxia.^{43,44} Essa mistura de gases foi fornecida pela central de suprimentos de gases do InCor – HC FMUSP. A Figura 2 mostra como foi feita a entrega dos gases durante o T6M, bem como a análise de gases respiração a respiração. O paciente permanecia um minuto em repouso na posição ortostática, monitorado com eletrocardiograma de 12 derivações, monitor de pressão arterial e analisador de gases inalados e exalados. O sistema fazia a entrega da mistura gasosa preconizada através de *bag* conectado a um cilindro via peça bucal, e um clip nasal assegurava a respiração exclusivamente bucal.

Após o período de um minuto de repouso, os pacientes foram orientados a caminhar de acordo com o protocolo do T6M previamente descrito. Caso o paciente julgasse o desconforto respiratório incapacitante, era permitido retirar o clip nasal, realizar uma ou duas inspirações nasais e recolocá-lo, sem entretanto interromper o teste. A distância percorrida (em metros) foi aferida ao longo dos seis minutos. Ao final do teste, imediatamente após o sexto minuto, o teste era interrompido e o paciente permanecia em ortostatismo, durante dois minutos no período de recuperação, ainda monitorado. Somente ao final da recuperação o sistema

de gases era desligado e então era permitido que o paciente respirasse fora do sistema do *bag*.

Esse teste apresentou uma particularidade em relação aos resultados que consideravam as variáveis dependentes de oxigênio (pulso de O_2 e VO_2), devido ao fato de não ser possível analisá-las, uma vez que sua metodologia exigia que fosse feito com 5% CO_2 e 95% O_2 , e que o analisador de gases não estava apto a fazer uma medida fidedigna do consumo de oxigênio e do pulso de oxigênio por estar impregnado com valores de O_2 muito acima daqueles observados na atmosfera.



Figura 2. Sistema de entrega dos gases por *bag* conectado a cilindro contendo a mistura de gases necessária para a realização de cada teste (trocado a cada teste – não aparece na figura) com válvula unidirecional exalatória, sistema de válvula *pop-up*, clip nasal e sistema de análise de gases respiração a respiração.

3.3.3.2 TESTE DE SENSIBILIZAÇÃO DOS QUIMIORRECEPTORES PERIFÉRICOS

O T6M com estimulação de quimiorreceptores periféricos foi feito com metodologia semelhante ao teste com sensibilização dos quimiorreceptores centrais. Entretanto, para a sensibilização dos quimiorreceptores periféricos foi necessária, durante todo o teste, a inalação de mistura gasosa contendo O₂ a 12% balanceado com nitrogênio a 88%, a partir de mistura fornecida pela central de suprimentos de gases do InCor – HC FMUSP. Durante esse teste, por segurança foi utilizada oximetria de pulso (Sat-trak pulse oximeter w/analog - Sensor Medics, Yorba Linda, CA, EUA) e tolerada queda da saturação periférica de oxigênio até 75%. Nesse caso, também foi permitido, caso o paciente julgasse o desconforto respiratório incapacitante e/ou queda da saturação periférica de oxigênio abaixo de 75%, retirar o clip nasal, realizar uma ou duas inspirações nasais e recolocá-lo sem, entretanto, interromper o teste. A distância percorrida (em metros) foi aferida ao longo dos seis minutos. Ao final do teste, imediatamente após o sexto minuto, o teste era interrompido e o paciente permanecia em ortostatismo, durante dois minutos no período de recuperação, ainda monitorado. Somente ao final da recuperação o sistema de gases era desligado e então permitido que o paciente respirasse fora do sistema do *bag*.

3.3.3.3 TESTE CONTROLE

De um modo que fosse possível comparar os dados obtidos nos testes com sensibilização dos quimiorreceptores centrais e periféricos com um teste em ar ambiente, foi feito um teste utilizando o mesmo mecanismo de “bag + cilindro”, porém com a mistura de ar comprimido. O T6M controle então foi feito empregando a mesma metodologia dos testes de sensibilização dos quimiorreceptores. Entretanto, a mistura inalada durante o teste foi de ar comprimido (21% de oxigênio balanceado com nitrogênio, a partir de mistura fornecida pela central de suprimentos de gases do InCor – HC FMUSP).

3.3.4 TESTE PARA SENSIBILIZAÇÃO DO ERGORREFLEXO

A avaliação do ergorreflexo incluiu dois testes de caminhada de seis minutos convencional em esteira, consecutivos, com intervalos de trinta minutos entre eles, randomizados por sorteio no dia do exame: 1) um T6M, conforme descrito anteriormente; 2) um T6M com oclusão circulatória regional.

3.3.4.1 TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS COM OCLUSÃO CIRCULATÓRIA REGIONAL

Um manguito de pressão foi posicionado no terço médio da coxa direita e, ao final do sexto minuto da caminhada, foi insuflado com uma pressão de 40 mmHg acima da pressão sistólica medida em braço esquerdo no sexto minuto do exercício. O manguito permaneceu insuflado por três minutos. Foram coletadas as variáveis: frequência cardíaca ao longo dos três minutos, pressão arterial sistólica e diastólica a cada minuto, frequência respiratória, volume corrente e volume minuto. Após o terceiro minuto, o manguito foi desinsuflado e as mesmas continuaram sendo coletadas por 2 minutos.

3.3.5 AMOSTRAS SANGUÍNEAS

As amostras sanguíneas foram coletadas para a determinação de BNP e catecolaminas plasmáticas nos dois momentos do estudo (pré-introdução e pós-otimização de β b), em repouso, seguindo as determinações do Laboratório de Análises Clínicas do InCor – HC FMUSP.

3.3.5.1 MÉTODO DE DOSAGEM DE CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS

As catecolaminas foram extraídas do plasma com óxido de Alumínio (alumina) e em seguida separadas por fase reversa e quantificadas em cromatógrafo líquido de alta pressão com detector eletroquímico. A 1 mL de plasma acrescentaram-se 10 mg de alumina, 300 µl de tampão Tris-EDTA, 2 M, pH 8,7 e 50 µl de padrão interno (solução de 10 ng/ml de DHBA em ácido acético 0,1 N), seguido de agitação por inversão durante 5 minutos. Após homogeneização, o sobrenadante foi desprezado e a alumina foi lavada com H₂O ultra pura e submetida a agitação por inversão durante 1 minuto. Este processo de lavagem foi repetido por mais uma vez e as catecolaminas foram eluídas da resina em solução de ácido acético 0,1N, EDTA a 5% e dissulfito de sódio a 10%. Este material foi centrifugado por 1 minuto e o sobrenadante filtrado através de filtro Millipore 0,45 µ. Uma parte deste filtrado (25 µl a 50 µl) foi injetada em um sistema de cromatografia de alta pressão com detector eletroquímico (HPLC). A identificação dos picos se fez por meio da verificação dos tempos de retenção e comparação com padrões conhecidos. O cálculo se baseou na altura dos picos e na sua relação com a altura do padrão interno (DHBA). Os resultados foram apresentados em pg/mL.^{45,46}

3.3.5.2 MÉTODO DE DOSAGEM DO BNP

A concentração plasmática de peptídeo natriurético atrial do tipo B (BNP) foi obtida por meio de um imunoenensaio tipo sanduíche de duas etapas, que utilizou tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais. Para isso, foi utilizado o kit comercial ADVIA Centaur[®] (Siemens Medical Solutions Diagnostic, Los Angeles, CA, EUA) em equipamento automatizado da mesma marca. Os resultados foram apresentados em pg/mL.

3.3.6 INTRODUÇÃO DO β b E SEGUIMENTO

Após avaliação clínica os pacientes foram orientados iniciar a terapia com β b. Em nosso estudo, utilizamos o Carvedilol como β b de escolha, por ser a medicação disponível na Instituição, ser amplamente utilizado na IC e de baixo custo.

A dose inicial para todos os pacientes foi de 3,125mg, duas vezes ao dia. Todos os pacientes passaram por consultas médicas quinzenais para titulação e otimização da medicação. A dose ótima foi estabelecida de acordo com a maior dose tolerada no período de titulação com FC entre 50 e 60bpm ou 50mg/dia para peso inferior a 85Kg ou 100mg/dia para peso superior a 85kg.⁴⁷

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente a hipótese de normalidade foi testada com o uso do teste de Shapiro-Wilk. Assim, os resultados que apresentaram distribuição gaussiana foram apresentados com uso da média \pm erro padrão, e aqueles que não apresentaram foram descritos com o uso da mediana e seu intervalo interquartil. A ANOVA de Friedman foi utilizada para comparar as variáveis entre os três grupos (Ar ambiente, Hipóxia e Hipercapnia) e quando encontrada significância o teste de Wilcoxon foi aplicado para fazer as comparações em pares adotando a correção de Bonferroni para o nível de significância ($p < 0,016$) para evitar o erro do tipo I.

O índice da área sob a curva pela distância do T6M para a frequência cardíaca, ventilação, volume corrente, frequência respiratória, pulso de O₂ e consumo de oxigênio durante as situações de ar ambiente, hipóxia e hipercapnia foi calculado dividindo a área sob a curva pela distância (A/d), e posteriormente comparadas com o teste de Wilcoxon adotando o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

O teste *t* de student para amostras pareadas foi utilizado para investigar as diferenças nas variáveis antropométricas, hemodinâmicas e no tempo e distância percorrida nos testes.

O cálculo do tamanho da amostra do presente estudo foi realizado esperando-se melhora de 25% da FEVE após otimização terapêutica da IC. Este cálculo foi realizado utilizando-se o programa Study Size Determination Version 7.3 (Haugesund, Noruega).

Foram considerados significativos os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) apresentaram-se inferiores a 0,05. O poder da amostra foi de 80%.

4 Resultados

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação pré-introdução e pós-otimização de β b composta por: a) exame clínico e análise antropométrica; b) teste cardiopulmonar (espirométrico); c) testes de caminhada de seis minutos com sensibilização dos quimiorreceptores centrais (5%CO₂ + 95% de O₂), periféricos (12%O₂ + 88%N₂) e controle (ar ambiente); d) avaliação do ergorreflexo através de dois testes de caminhada de seis minutos com análise de gases, sendo um teste com oclusão circulatória regional no sexto minuto de caminhada, e outro teste sem oclusão circulatória regional; e) dosagens de BNP e catecolaminas plasmáticas em repouso.

4.1 EXAME CLÍNICO E ANÁLISE ANTROPOMÉTRICA

Após intervenção houve aumento significativo da FEVE e melhora da classe funcional (Tabela 1). Não foram encontradas diferenças quanto ao uso das medicações pré-introdução e pós-otimização do β b (Anexo A). Assim, apesar de não podermos isolar o efeito do β b, consideramos razoável extrapolar os achados de nosso estudo ao seu efeito.

4.2 TESTE ERGOESPIROMÉTRICO

Após a otimização do β b, houve diminuição significativa na frequência cardíaca de repouso, pico e recuperação, bem como aumento do pulso de oxigênio de repouso e pico. Adicionalmente, observou-se diferença significativa no VE/VCO_2 *slope* e no tempo de exercício, entretanto o consumo de oxigênio se manteve após a otimização. Os dados do teste de esforço máximo estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2. Dados do teste cardiopulmonar máximo pré-introdução e pós-otimização de β -bloqueador

	Pré (n=15)	Pós (n=15)	p
Repouso			
PAS (mmHg)	126.6 \pm 4.4	122.3 \pm 5.6	ns
PAD (mmHg)	90.1 \pm 4.1	80.2 \pm 3.9	ns
FC (bpm)	95.6 \pm 4.5	69.0 \pm 1.6	<0,01
Pulso O ₂ (ml/bpm)	3.7 \pm 0.3	4.4 \pm 0.3	<0,01
Máximo			
PAS (mmHg)	150.8 \pm 7.0	149.5 \pm 8.6	ns
PAD (mmHg)	89.6 \pm 3.8	83.3 \pm 4.0	ns
FC (bpm)	144.0 \pm 4.6	129.5 \pm 4.2	<0,05
Pulso O ₂ (ml/bpm)	11.9 \pm 1.1	15.5 \pm 0.8	<0,01
VO ₂ (ml.kg.min ⁻¹)	21.8 \pm 1.7	24.7 \pm 1.9	ns
VE/VCO ₂ <i>slope</i>	29.4(25.8-36.2)	24.6 (22.5-27.5)	0,03 †
Tempo (min)	12.2 \pm 1.3	16.1 \pm 1.2	0,01
RQ	1.1 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1	ns
Recuperação			
PAS (mmHg)	148.9 \pm 6.4	142.7 \pm 8.2	ns
PAD (mmHg)	93.9 \pm 4.0	86.6 \pm 3.4	ns
FC (bpm)	121.4 \pm 4.1	95.0 \pm 2.5	<0,01

PAS e PAD, pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg); FC, frequência cardíaca (bpm); Pulso O₂, VO₂/FC (ml/bpm); VO₂, consumo de oxigênio (ml/kg/min); VE/VCO₂ *slope*, inclinação da reta entre ventilação (VE) e produção de dióxido de carbono (VCO₂), Tempo de exercício (min); RQ, quociente respiratório (VCO₂/VO₂). Os dados de distribuição normal estão apresentados em média \pm erro padrão e analisados com teste t de student pareado, os dados não paramétricos estão apresentados em mediana e intervalo interquartil (†) e foram analisados com Wilcoxon signed rank test. ns- não significativo.

4.3 TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS, TESTE DE SENSIBILIZAÇÃO DOS QUIMIORRECEPTORES CENTRAIS E TESTE DE SENSIBILIZAÇÃO DOS QUIMIORRECEPTORES PERIFÉRICOS

Em relação aos testes de caminhada de seis minutos com sensibilização dos quimiorreceptores foi importante que fosse assegurada a natureza submáxima dos testes. Assim, a Figura 3 mostra quociente respiratório durante o teste em ar ambiente. Não foi encontrada diferença entre os momentos (pré vs pós).

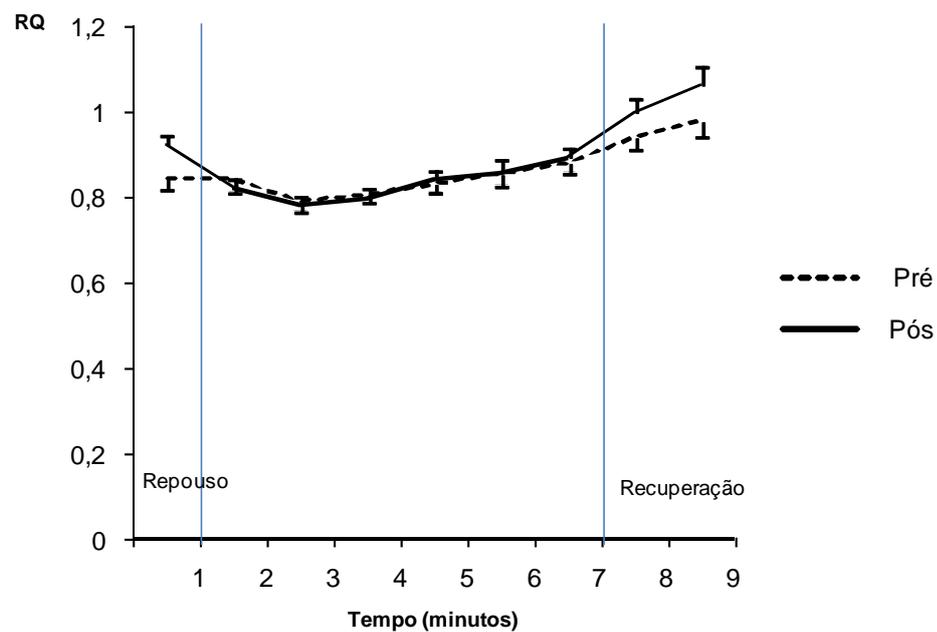


Figura 3. Quociente respiratório (RQ) durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente pré-introdução e pós-otimização de β -bloqueador, demonstrando a natureza submáxima do teste de caminhada de seis minutos. Não houve diferença significativa entre os momentos.

Para a sensibilização dos quimiorreceptores periféricos era importante que houvesse queda da PaO_2 em relação ao T6M com ar ambiente. Além da análise dos gases exalados, foi feita medida de SpO_2 . As Figuras 4 e 5 mostram a saturação periférica de oxigênio, tanto no teste em ar ambiente quanto em hipóxia, pré-introdução e pós-otimização de βb , mostrando queda da SpO_2 até 80%.

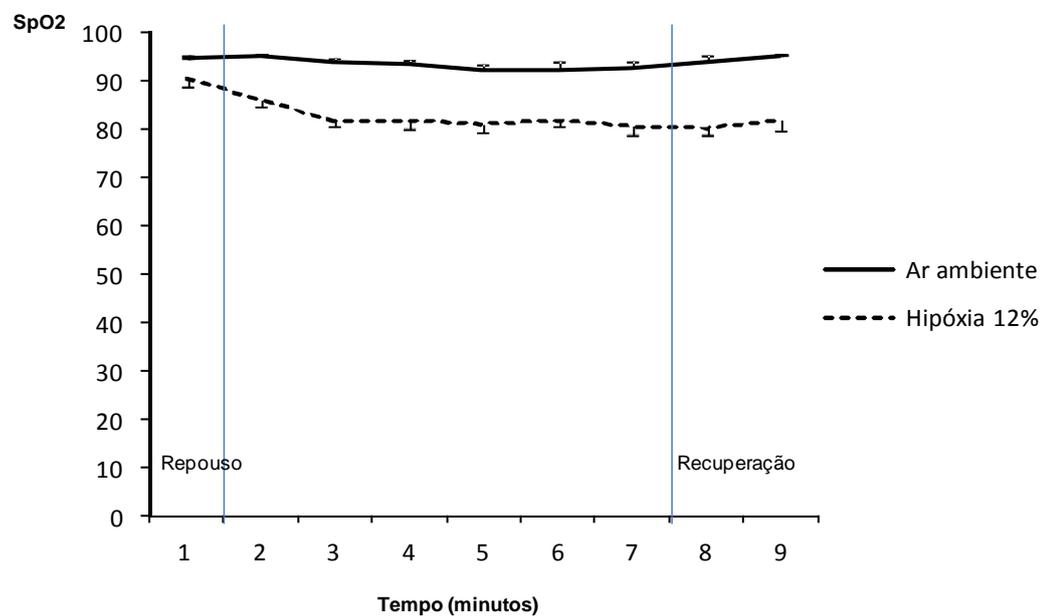


Figura 4. Saturação periférica de oxigênio durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente e em hipóxia 12% pré-introdução de β -bloqueador.

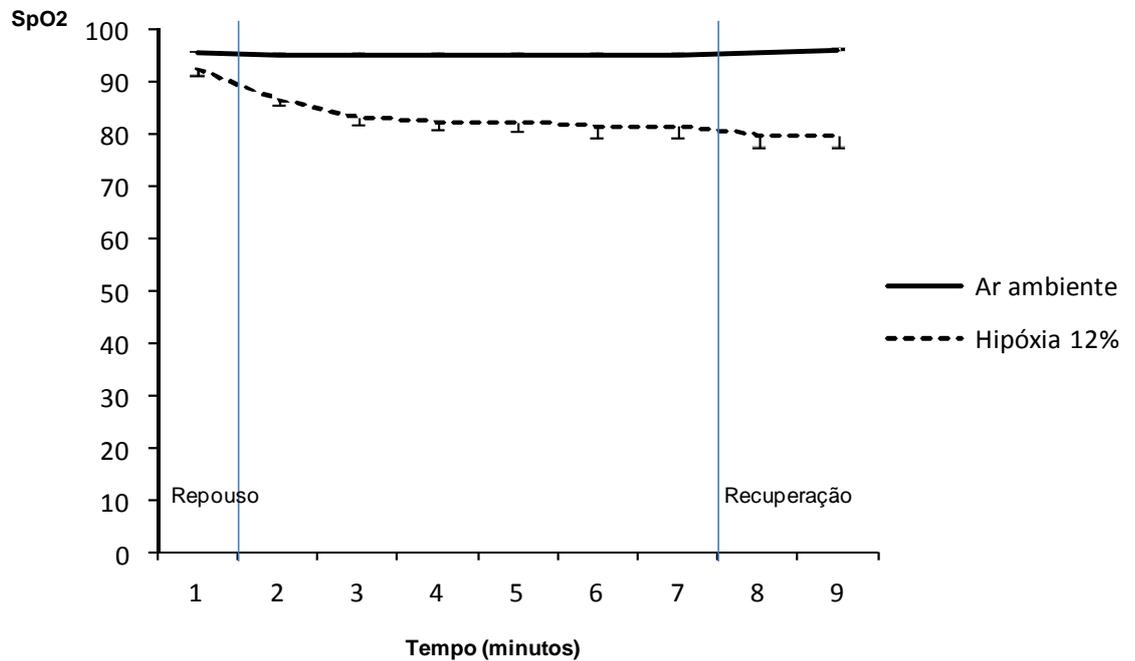


Figura 5. Saturação periférica de oxigênio durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente e em hipóxia 12% pós-otimização de β -bloqueador.

Quando analisada a distância percorrida nos testes de caminhada de seis minutos, houve diferença significativa entre os dois momentos (pré vs pós) em todas as análises, tanto controle em ar ambiente (202 ± 26 vs 246 ± 25 m; $p < 0,05$) quanto para a sensibilização dos quimiorreceptores centrais (157 ± 28 vs 228 ± 28 m ; $p < 0,01$) e quimiorreceptores periféricos, (148 ± 25 vs 202 ± 27 m ; $p < 0,01$). Dessa forma, para que fossem comparáveis os dados pré e pós, foi medida a área sob a curva das variáveis frequência cardíaca, consumo de oxigênio (VO_2), pulso de oxigênio (O_2p), ventilação (VE), volume corrente (VC) e frequência respiratória (fr), e essa área foi dividida pela distância percorrida no T6M. A Figura 6

exemplifica o cálculo da área sob a curva para uma das variáveis, no caso a ventilação, durante o teste (repouso, seis minutos e recuperação).

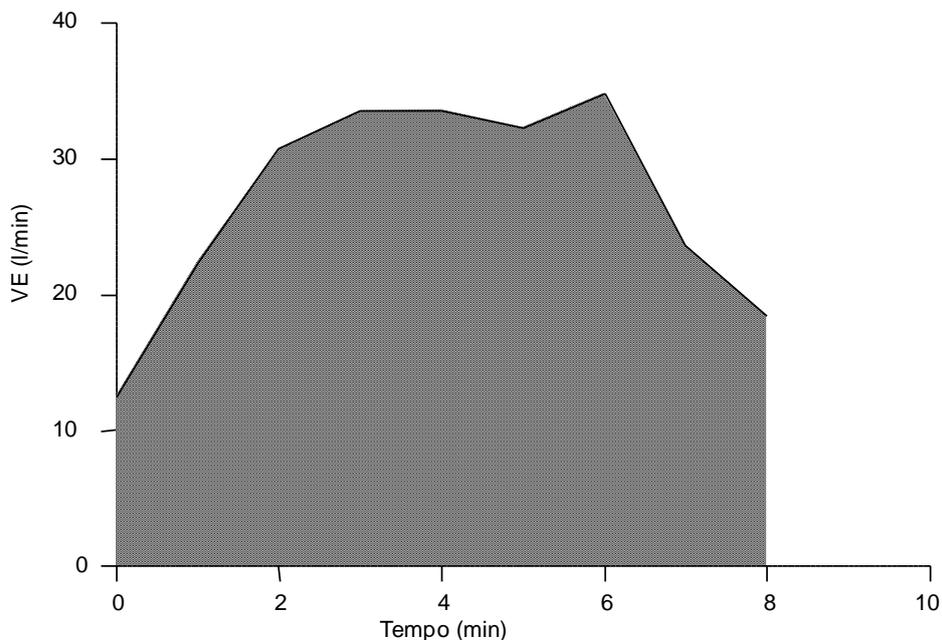


Figura 6. Área sob a curva representativa da ventilação (VE- l/min) versus tempo (em minutos). Essa área foi dividida pela distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em AA, hipóxia e hipercapnia, tanto em pré-introdução quanto em pós-otimização de β -bloqueador.

Os valores obtidos para cada área sob a curva de VO_2 , O_{2p} , VE, VC e fr dividido pela distância percorrida no T6M (A/d) estão apresentados na Tabela 3. Os dados são não paramétricos e estão apresentados em mediana (intervalo interquartil).

A área sob a curva/distância em relação aos dois momentos (pré vs pós) apresentou diferença significativa para as variáveis frequência cardíaca, VO_2 , VE e fr, tanto em AA quanto nas sensibilizações de quimiorreceptores centrais e periféricos. (Tabela 3)

Tabela 3. Dados dos testes de caminhada de seis minutos em ar ambiente e com sensibilização dos quimiorreceptores central (5%CO₂ + 95%O₂) e periférico (12%O₂ + 88%N₂) pré-introdução e pós-otimização de β-bloqueador

	Ar ambiente			12%O ₂ + 88% N ₂			5% CO ₂ e 95% O ₂		
	Pré (n=15)	Pós (n=15)	p	Pré (n=15)	Pós (n=15)	p	Pré (n=15)	Pós (n=15)	p
Repouso									
PAS (mmHg)	129 ± 5	123 ± 4	ns	138 ± 7	128 ± 7	ns	128 ± 6	127 ± 6	ns
PAD (mmHg)	92 ± 5	87 ± 3	ns	94 ± 5	90 ± 3	ns	94 ± 5	92 ± 3	ns
FC (bpm)	94 ± 5	72 ± 2	<0,001	93 ± 4	76 ± 2	<0,01	96 ± 5	72 ± 2	<0,001
6° minuto									
PAS (mmHg)	142 ± 6	143 ± 6	ns	143 ± 7	136 ± 6	ns	144 ± 6	145 ± 7	ns
PAD (mmHg)	96 ± 3	88 ± 3	<0,05	94 ± 4	87 ± 3	ns	98 ± 5	95 ± 2	ns
FC (bpm)	111 ± 5	91 ± 3	<0,001	110 ± 6	92 ± 4	<0,01	114 ± 5	90 ± 3	<0,01
Recuperação									
PAS (mmHg)	141 ± 6	136 ± 7	ns	140 ± 6	139 ± 8	ns	146 ± 5	145 ± 7	ns
PAD (mmHg)	96 ± 3	87 ± 3	<0,05	95 ± 4	85 ± 3	ns	101 ± 4	95 ± 3	ns
FC (bpm)	101 ± 5	72 ± 2	<0,001	101 ± 5	78 ± 3	<0,001	107 ± 6	77 ± 2	<0,001
Dist (m)	202 ± 26	246 ± 25	<0,05	148 ± 25	202 ± 27	<0,01	157 ± 28	228 ± 28	<0,01
Área sob a curva/distância									
A/d FC	5.48 (2.72 – 15.01)	3.28 (2.33 – 6.19)	<0,01	6.42 (3.14 – 21.47)	4.70 (2.98 – 11.17)	<0,01	7.11 (3.00 – 82.07)	3.33 (2.72 – 7.57)	<0,01
A/d VO ₂	0.59 (0.31 – 1.65)	0.37 (0.26 – 0.49)	0,05	0.65 (0.29 – 1.54)	0.23 (0.17 – 0.47)	<0,01	--	--	NA
A/d O _{2p}	0.28 (0.23 – 0.57)	0.36 (0.23 – 0.60)	ns	0.39 (0.19 – 0.98)	0.23 (0.17 – 1.11)	ns	--	--	NA
A/d VE	1.57 (0.62 – 3.83)	0.78 (0.50 – 1.92)	<0,01	1.30 (0.92 – 5.95)	1.54 (0.64 – 8.13)	<0,01	4.74 (1.04 – 24.70)	1.10 (0.80 – 5.05)	<0,05
A/d VC	40.36 (32.83 – 122.53)	35.94 (27.76 – 62.49)	ns	70.07 (43.31 – 186.71)	46.45 (35.05 – 109.05)	<0,05	70.77 (46.04 – 591.11)	43.56 (28.41 – 81.42)	ns
A/d fr	0.83 (0.57 – 2.77)	0.56 (0.41 – 0.99)	<0,01	1.03 (0.59 – 1.86)	0.77 (0.55 – 1.63)	<0,01	1.09 (0.64 – 12.04)	0.67 (0.52 – 1.56)	<0,01

PAS e PAD, pressão arterial sistólica e diastólica; Dist, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em esteira com análise de gases; A/d, área sob a curva para as variáveis FC (frequência cardíaca); VE (ventilação); VC (volume corrente), e fr (frequência respiratória) durante os 8 minutos de teste (um minuto de repouso, 6 minutos de teste e um minuto de recuperação) dividida pela distância percorrida no teste. Os dados de distribuição normal estão apresentados em média ± erro padrão e analisados com teste t de student pareado, os dados não paramétricos estão apresentados em mediana e intervalo interquartil e foram analisados com Wilcoxon signed rank test. NA: Não avaliado; ns: não significativo.

Quando foram feitas comparações em relação ao controle (ar ambiente - AA), para que de fato fossem verificadas a influência dos quimiorreflexos nas respostas ventilatórias durante o exercício, foram encontradas respostas diferentes para cada situação.

Em relação à A/d da frequência cardíaca quando feita estimulação dos quimiorreflexos periféricos, através da hipóxia 12%, se comparados com o controle (AA) observamos diferenças significativas da A/d FC tanto no pré-introdução quanto no pós-otimização com β b, além da diminuição, também significativa, quando comparados, isoladamente, hipóxia 12% pré vs pós; e AA pré vs pós.

Quando feita a estimulação dos quimiorreflexos centrais, através da hiperóxia e hipercapnia (5% CO₂ + 95% O₂), se comparados com o controle (AA) observamos diferenças significativas da A/d FC apenas no pré-introdução de β b (Figura 7).

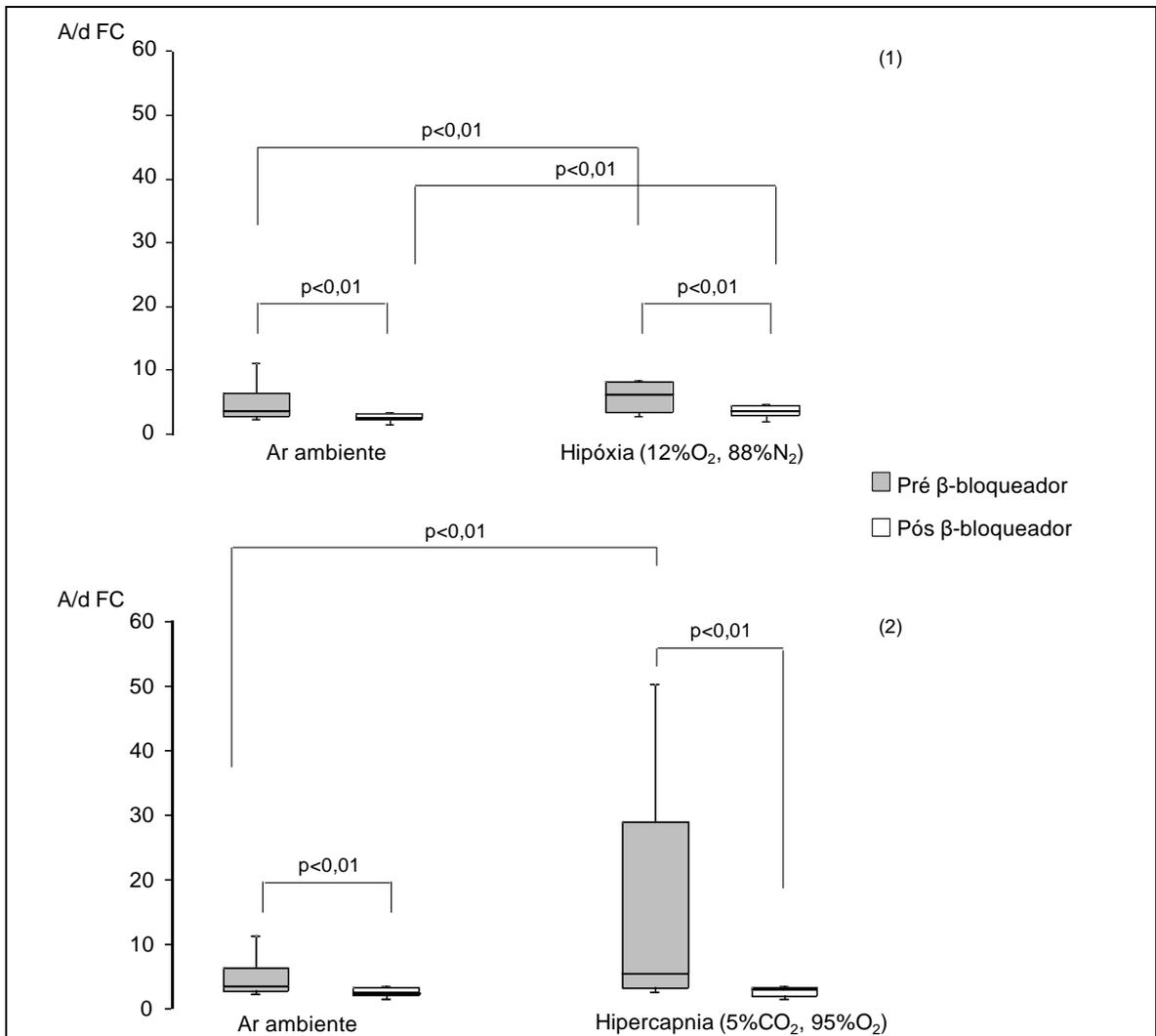


Figura 7. Área sob a curva da frequência cardíaca durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente e em hipóxia a 12% (1); e em ar ambiente e em hipercapnia (CO₂ 5% balanceado com O₂ a 95%) (2) corrigida pela distância percorrida (A/d) nos testes nos momentos pré-introdução e pós-otimização de β-bloqueador. A análise mostra as diferenças pré e pós e de cada gás comparada com o controle (ar ambiente). Houve diferença significativa na frequência cardíaca nos dois momentos com $p < 0,01$ (Wilcoxon).

As Figuras 8, 9 e 10 apresentam as variáveis ventilatórias avaliadas. Quando analisamos a A/d da ventilação, quando comparados os resultados obtidos em hipóxia 12%, hiperóxia e hipercapnia (5%CO₂ + 95%O₂), com o controle em ar ambiente, observamos diferenças significativas tanto no pré-introdução quanto no pós-otimização com βb, mostrando ativação deste reflexo em exercício submáximo, apesar da diminuição, também significativa, quando comparados, isoladamente, hipóxia 12% pré vs pós; hiperóxia e hipercapnia (5%CO₂ + 95%O₂) pré vs pós e AA pré vs pós. Esses resultados estão apresentados na Figura 8.

Na análise da A/d do volume corrente (VC) ventilação, quando comparados os resultados obtidos em hipóxia 12%, hiperóxia e hipercapnia (5%CO₂ + 95%O₂), com o controle em ar ambiente observamos diferenças significativas tanto no pré-introdução quanto no pós-otimização com βb. Observamos diminuição significativa, quando comparados isoladamente, apenas da hipóxia 12% pré vs pós (Figura 9).

Em relação à análise da A/d da frequência respiratória, quando comparados os resultados obtidos em hipóxia 12%, hiperóxia e hipercapnia (5%CO₂ + 95%O₂), com o controle em ar ambiente, observamos diferenças significativas tanto no pré-introdução quanto no pós-otimização com βb, apesar da diminuição, também significativa, quando comparados, isoladamente hipóxia 12% pré vs pós; hiperóxia e hipercapnia (5%CO₂ + 95%O₂) pré vs pós e AA pré vs pós. Esses resultados estão apresentados na Figura 10.

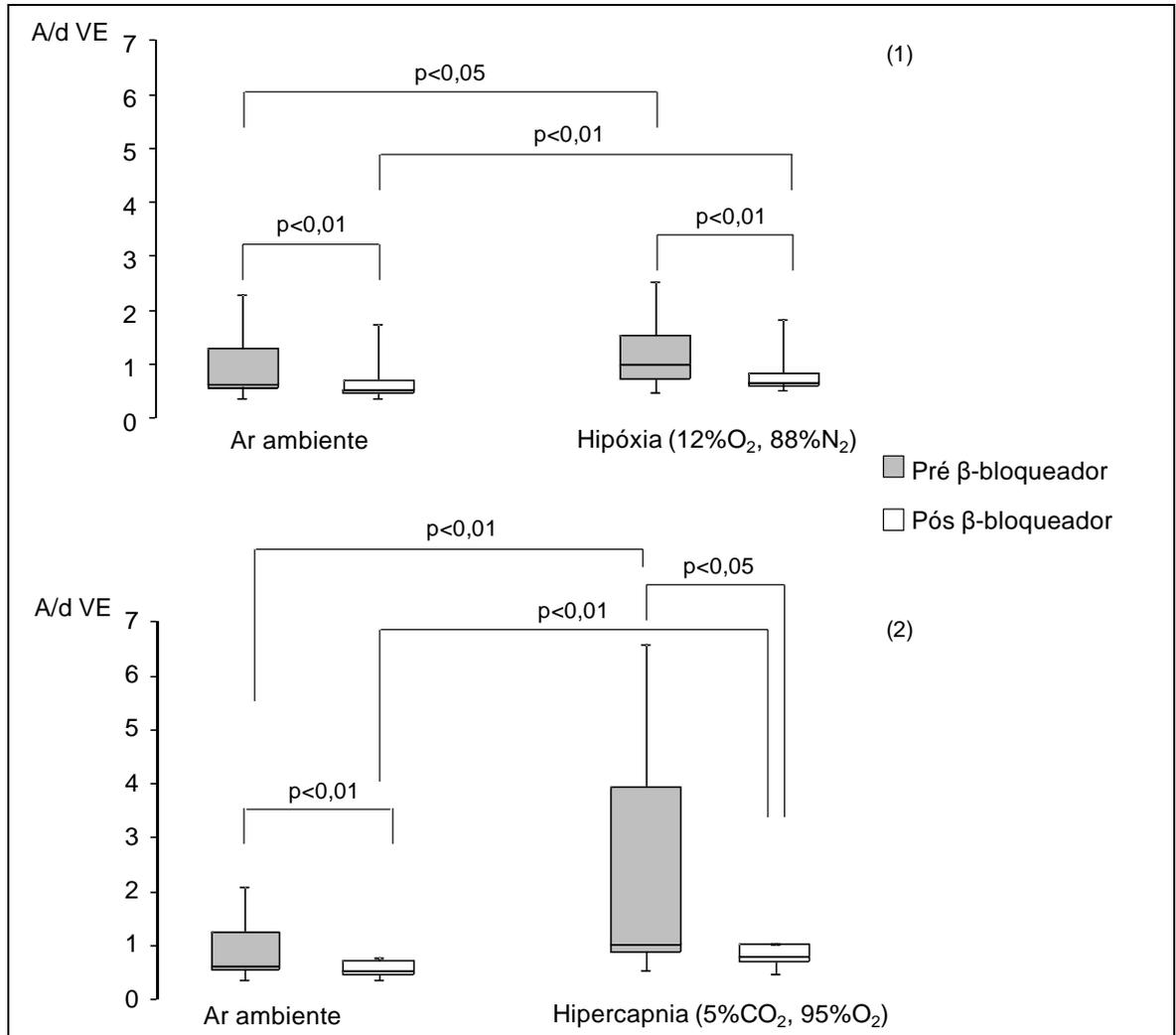


Figura 8. Área sob a curva da ventilação (VE) durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente e em hipóxia a 12% (1); e em ar ambiente e em hipercapnia (CO₂ 5% balanceado com O₂ a 95%) (2) corrigida pela distância percorrida (A/d) nos testes nos momentos pré-introdução e pós-otimização de β-bloqueador. A análise mostra as diferenças pré e pós e de cada gás comparada com o controle (ar ambiente) A. Houve diferença significativa na ventilação nos dois momentos com p<0,05 (Wilcoxon).

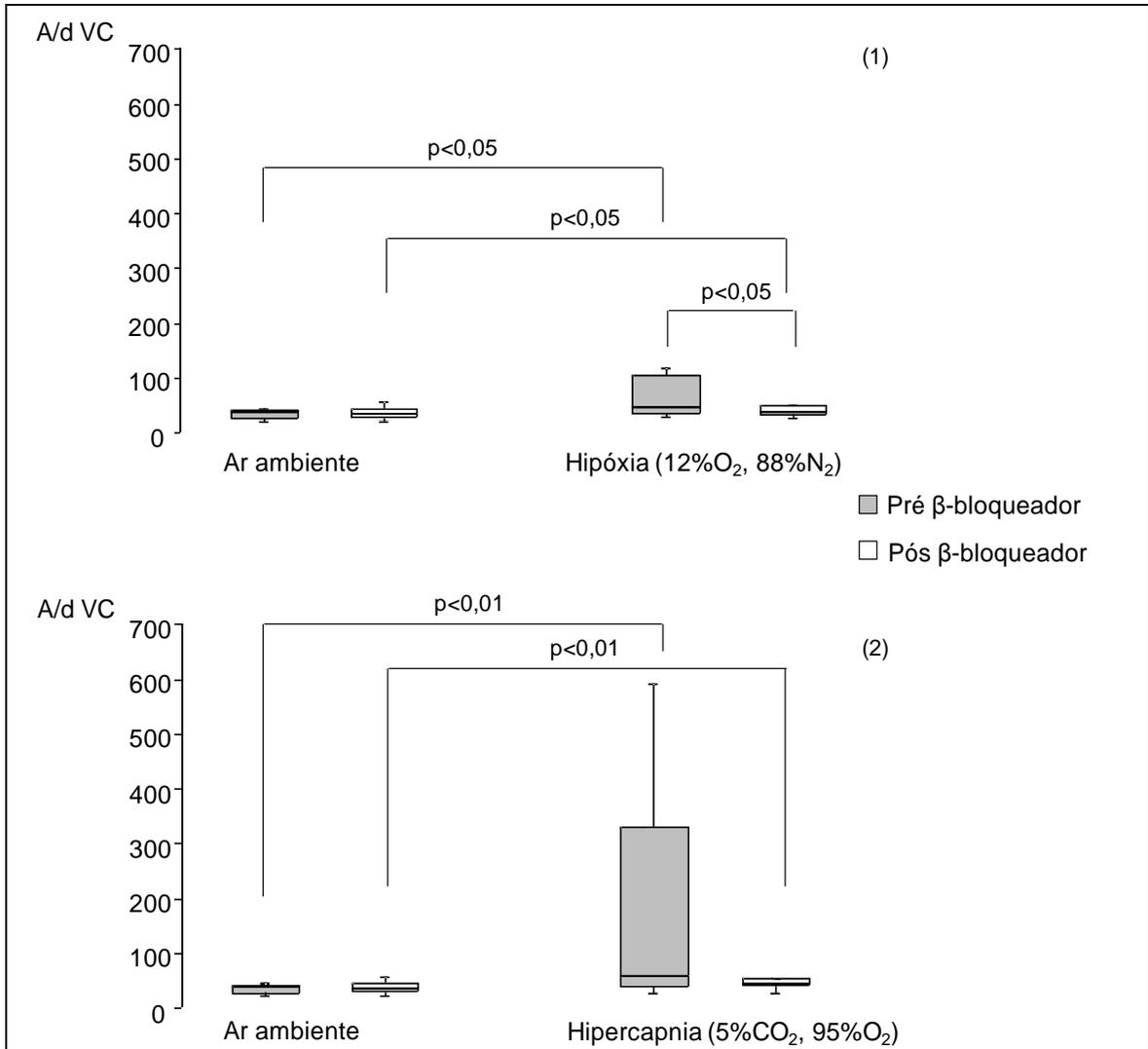


Figura 9. Área sob a curva do volume corrente (VC) durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente e em hipóxia a 12% (1); e em ar ambiente e em hipercapnia (CO₂ 5% balanceado com O₂ a 95%) (2) corrigida pela distância percorrida (A/d) nos testes nos momentos pré-introdução e pós-otimização de β-bloqueador. A análise mostra as diferenças pré e pós e de cada gás comparada com o controle (ar ambiente). Houve diferença significativa na ventilação nos dois momentos com $p < 0,05$ (Wilcoxon).

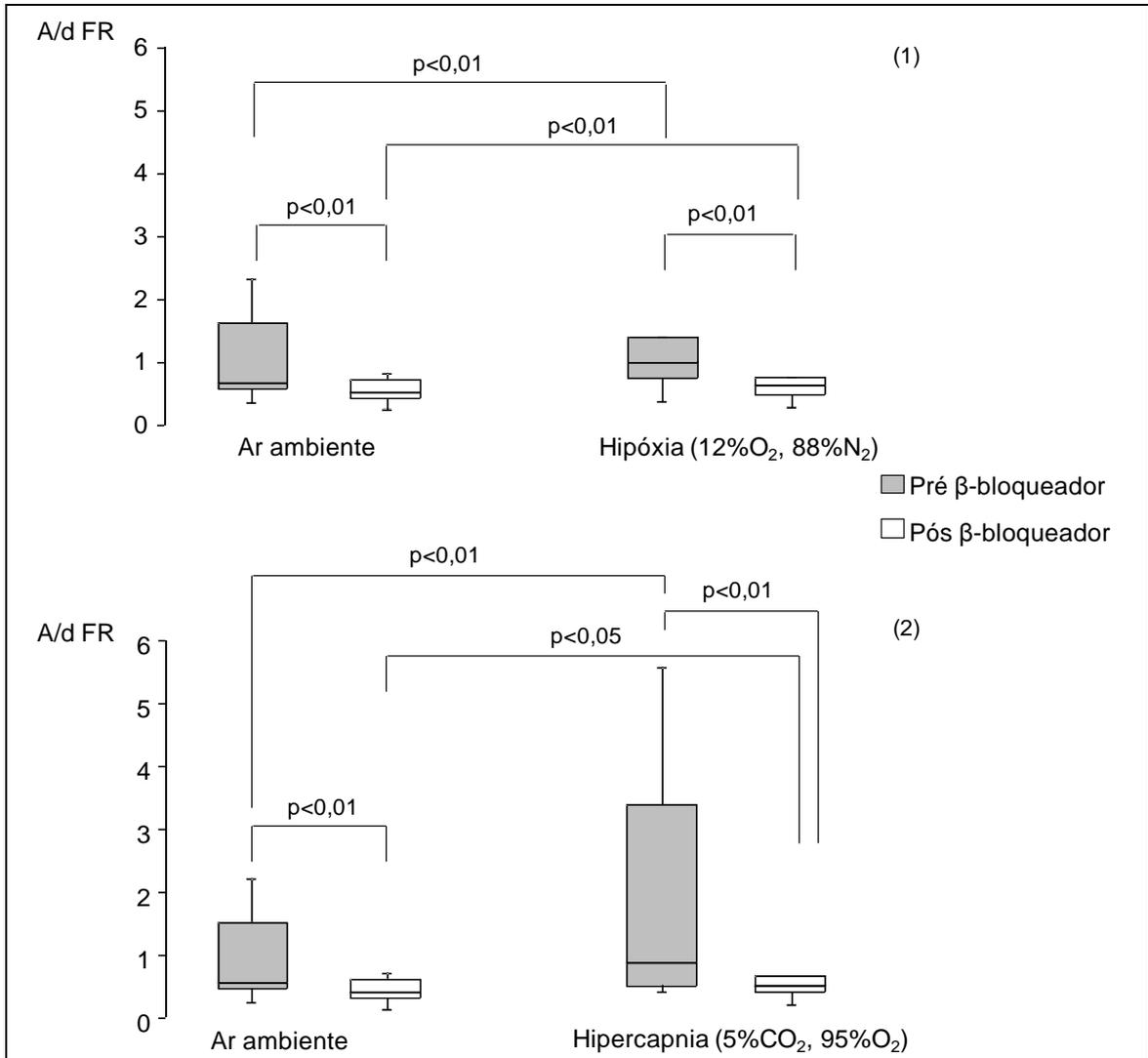


Figura 10. Área sob a curva da frequência respiratória durante o teste de caminhada de seis minutos em ar ambiente e em hipóxia a 12% (1); e em ar ambiente e em hipercapnia (CO₂ 5% balanceado com O₂ a 95%) (2) corrigida pela distância percorrida (A/d) nos testes nos momentos pré-introdução e pós-otimização de β-bloqueador. A análise mostra as diferenças pré e pós e de cada gás comparada com o controle (ar ambiente). Houve diferença significativa na frequência respiratória nos dois momentos com p < 0,05 (Wilcoxon).

4.4 AVALIAÇÃO DO ERGORREFLEXO

A ativação do ergorreflexo em condição submáxima foi avaliada através de testes de caminhada de seis minutos com e sem oclusão circulatória do membro inferior. As variáveis hemodinâmicas do repouso, sexto minuto e primeiro minuto da recuperação estão descritas na Tabela 4. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dados de ativação de ergorreflexo no esforço submáximo nos pacientes com IC em nenhum dos momentos.

4.5 DOSAGENS DE BNP E CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS

Em relação aos níveis de BNP e catecolaminas plasmáticas em repouso, houve diminuição significativa de ativação de ambos, quando comparados pré-introdução vs pós-otimização de β b, conforme resultados apresentados na Tabela 1.

Tabela 4. Variáveis encontradas no teste de caminhada de seis minutos com oclusão circulatória regional (com RCO) e sem oclusão circulatória regional (sem RCO) nos momentos repouso, 6º minuto e 1º minuto de recuperação

	Com RCO			Sem RCO		
	Pré (n=15)	Pós (n=15)	p	Pré (n=15)	Pós (n=15)	p
Repouso						
PAS	131 ± 15	118 ± 20	0,03	130 ± 18	118 ± 15	0,03
PAD	92 ± 12	82 ± 13	0,03	92 ± 12	84 ± 12	0,04
FC	94 ± 17	70 ± 6	<0,01	95 ± 17	70 ± 9	<0,01
VO ₂	4,7 ± 0,6	4,3 ± 1,1	ns	4,8 ± 1,1	4,2 ± 1,9	ns
6º minuto						
PAS	143 ± 23	140 ± 25	ns	136 ± 20	128 ± 17	ns
PAD	95 ± 11	88 ± 8	0,01	88 ± 14	83 ± 12	ns
FC	120 ± 19	87 ± 9	<0,01	117 ± 22	89 ± 10	<0,01
RQ	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	ns	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	ns
VO ₂	13,3 ± 2,3	12,3 ± 2,7	ns	13 ± 3	12 ± 2	ns
Dist	239 ± 85	295 ± 93	ns	237 ± 79	320 ± 81	<0,01
VE/VCO ₂ slope	34 ± 8	29 ± 9	ns	34 ± 9	27 ± 7	<0,01
1º minuto recuperação						
PAS	149 ± 18	137 ± 22	ns	130 ± 18	128 ± 14	ns
PAD	98 ± 10	90 ± 11	0,02	89 ± 10	83 ± 10	0,02
FC	112 ± 19	77 ± 10	<0,01	108 ± 25	78 ± 10	<0,01
VE	24 ± 9	20 ± 7	ns	32 ± 10	19 ± 7	ns

PAS e PAD, pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg); FC, frequência cardíaca (bpm); VE, ventilação pulmonar (l/min); RQ, quociente respiratório (VCO₂/VO₂); VO₂, consumo de oxigênio (ml/kg/min); Dist, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (m), VE/VCO₂ slope, inclinação da reta entre ventilação (VE) e produção de dióxido de carbono. Os dados de distribuição normal estão apresentados em média ± erro padrão e analisados com teste t de student pareado. ns- não significativo.

5 *Discussão*

Esse estudo pode ser considerado inovador em sua metodologia ao comparar pacientes sem histórico de tratamento com β b em relação às respostas da ativação de quimiorreflexos durante atividade submáxima. Além disso, nosso estudo inovou ao comparar o mesmo paciente em dois momentos, o que pode ter eliminado alguns vieses.

Os principais achados desse estudo foram a diminuição da atividade de quimiorreflexos centrais e periféricos, evidenciada pela diminuição da resposta ventilatória em exercício submáximo, aproximando-se das respostas observadas em ar ambiente.^{9,11,12,31,48,49}

A redução de hiperventilação é um evento positivo, pois seu aumento se relaciona diretamente com maior trabalho respiratório,¹¹ sintomas como dispneia, e mau prognóstico.^{9,24} Neste estudo, como em vários relatórios anteriores,^{31,48,49} o tratamento da IC com Carvedilol melhorou o estado clínico e reduziu as dimensões do ventrículo esquerdo, sem afetar o VO_2 pico. A descoberta consistente de ventilação diminuída em pacientes tratados com β b, tanto em repouso e em diferentes níveis de exercício, mas com semelhantes níveis de VO_2 pico, sugere que as diferenças observadas entre os dois grupos de tratamento, pode estar relacionada com a terapia com β b.

O tratamento medicamentoso da IC passou por uma transição notável nos últimos 20 anos. A abordagem mudou o paradigma de uma estratégia hemodinâmica/farmacológica de curta duração para uma estratégia de mais longo prazo, que visa alterar favoravelmente as

propriedades biológicas da do coração insuficiente.^{33,34,35} Isto é ilustrado pelo sucesso recente no tratamento da IC leve a moderada, com agentes bloqueadores β adrenérgicos.^{31,32,33}

Cinco estudos anteriores relataram os efeitos da terapia com β b na eficiência ventilatória em pacientes com IC.^{8,11,50,51,52} Desses, três estudos sugeriram o aumento da eficiência ventilatória^{8,11,52} enquanto os outros dois estudos não relataram mudanças.^{50,51} A provável explicação para os diferentes resultados foi o tempo diferente de uso de β b (2 semanas a 4 meses) além de não contarem exclusivamente com indivíduos sem histórico de tratamento com a medicação.^{11,52} Quatro desses estudos contam com grupos de 15 a 21 indivíduos,^{8,11,50,51} e um estudo com 614 indivíduos.⁵² Por outro lado, o presente estudo foi realizado comparando o mesmo indivíduo pré-introdução e pós-otimização de β b, sendo que todos os indivíduos nunca haviam feito uso da medicação em estudo. Nosso estudo sugere que neste grupo de pacientes com IC, a terapia β b associou-se à diminuição da ventilação. Além disso, melhoram a função sistólica intrínseca,^{53,54} retardam a deterioração da função e progressão do remodelamento.⁵⁵

5.1 BNP E CATECOLAMINAS

5.1.1 BNP

Em nosso estudo houve diminuição significativa dos níveis de BNP quando comparados pré-introdução e pós-otimização de β b, sugerindo

melhora da função e diminuição da distensão do miocárdio. Nossos resultados concordam com estudos anteriores, os quais mostraram que os níveis plasmáticos de peptídeo natriurético aumentam de acordo com o aumento do volume e tensão miocárdica na IC, e são preditores independentes de mau prognóstico.^{56,57,58,59}

5.1.2 CATECOLAMINAS

Em relação às catecolaminas plasmáticas, proporcionais à atividade simpática, observamos em nosso estudo diminuição de seus níveis basais, concordando com os resultados obtidos por estudos anteriores.^{60,61,62} O sistema nervoso simpático tem um papel conhecidamente importante na resposta ao stress cardiovascular,⁶³ no entanto, a sinalização adrenérgica crônica é um mecanismo compensatório e prejudicial ao miocárdio, podendo agravar várias manifestações de doenças cardiovasculares.^{63,64} Assim, nossos resultados concordam com estudos anteriores sugerindo diminuição da atividade simpática após a otimização de β b.

5.2 TESTE DE ESFORÇO MÁXIMO

A literatura aponta que os β b melhoram as propriedades biológicas e funcionais do coração, bem como as características clínicas e evolução na

IC.⁵¹ Entretanto, mudanças no consumo de oxigênio e desempenho físico máximo não parecem ser substratos para estes benefícios.⁵¹ A ausência de melhora na tolerância ao exercício tem sido atribuída à contenção na resposta da frequência cardíaca no pico do exercício.⁶⁵ Essa explicação, no entanto, não é totalmente convincente, considerando que a maioria dos pacientes com IC não chega à frequência cardíaca máxima prevista em uso de β b, sendo que a dispneia e fadiga são os motivos para o término prematuro do exercício.⁶⁶ Um conjunto de fatores não cardíacos, como alterações musculares, ventilatórias e vasculares em exercício, causam deficiência e limitação ao esforço⁶⁶ e a influência do β b nesses fatores não cardíacos envolvidos na limitação do exercício na IC ainda não foi elucidada.

Observamos, em nosso estudo, aumento da FEVE em 28% em repouso quando comparada à FEVE pré-introdução de β b, em concordância com resultados obtidos em metanálise prévia.⁶⁷ Em relação ao teste de esforço máximo, observamos em nosso estudo diminuição da frequência cardíaca de repouso, pico e recuperação, como efeito primário do β b.⁶⁸

O pulso de O_2 , um indicador não invasivo do volume sistólico e da diferença arterio-venosa de O_2 ,⁶⁹ aumentou em repouso, pico e recuperação após a otimização de β b. Isso provavelmente se relaciona com o efeito cronotrópico negativo da medicação, além de expressar aumento do volume sistólico e melhor distribuição do fluxo sanguíneo para o território muscular em atividade.

Em relação à classe funcional (NYHA), observamos mudança de classe funcional no sentido de melhora, o que concorda com metanálise prévia.⁶⁷

O tempo de exercício durante o teste cardiopulmonar aumentou significativamente sem que houvesse, entretanto, aumento do pico de consumo de oxigênio. Nossos resultados concordam com os observados em estudos prévios.³⁶ Metanálise dos estudos sobre a tolerância ao exercício, que incluiu 2625 pacientes (1384 atribuídos a β b, ante 1241 para placebo), não demonstrou efeito significativo de β b no VO_2 pico ou T6M, mas houve um efeito significativo no tempo de tolerância ao exercício.³⁶ O principal resultado deste estudo é que a metanálise abrangente sobre os ensaios clínicos randomizados disponíveis demonstrou que a terapia com β b está associada a melhora significativa na classe funcional e tempo de tolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca.³⁶

Os β b reduzem a frequência cardíaca máxima ao exercício e seria esperado talvez até mesmo reduzir a capacidade máxima de exercício.^{36,70} Por outro lado, encontrar um efeito positivo no tempo de exercício mostra que esta variável foi sensível na detecção de alterações na capacidade de exercício. O aumento da tolerância ao exercício está de acordo com a melhora da classe funcional (NYHA) e com o efeito favorável conhecido dos β b na sobrevida.³⁶

A administração de β b em pacientes com insuficiência cardíaca diminuiu o VE/VCO_2 *slope* no pico do exercício, e nossos resultados concordam com estudos prévios.^{11,37,52,71} Isso dá sustentação à suposição

de que a hiperpneia no exercício em pacientes com IC é, pelo menos em parte, mediada pelo receptor β adrenérgico.^{11,37,52}

A função cardíaca deteriorada leva a alterações secundárias na periferia, que por sua vez podem limitar o desempenho ao exercício. Por outro lado, existe uma fraca relação entre os índices da função hemodinâmica central, capacidade de exercício e capacidade do músculo em extrair oxigênio.⁶⁶ As alterações histológicas e bioquímicas do músculo esquelético na IC são bem conhecidas, com redução de fibras do tipo I e predomínio de fibras do tipo IIb, com predomínio do metabolismo glicolítico sobre o oxidativo, que leva à baixa tolerância ao exercício.^{72,73,74}

A massa muscular diminuída pode explicar muitas das anomalias observadas nos membros inferiores observados na IC, tais como aumento da fadiga e uma diminuição da tolerância ao exercício, como resultado de um aumento de carga por unidade de miofibrilas e uma diminuição proporcional do fluxo de sangue em membros inferiores.⁶⁶ Quando se trata de um pequeno grupo muscular, a capacidade de exercício pode ser determinada pela capacidade metabólica do músculo *per se*, enquanto que com o exercício até a exaustão, outros fatores limitantes, tais como o débito cardíaco, fluxo sanguíneo muscular e resposta ventilatória, podem tornar-se determinantes mais importantes da capacidade de exercício.⁷³

De acordo com Poole et al (2013)⁷⁵, os principais mecanismos responsáveis pelo aumento na capacidade de difusão do O₂ no músculo induzido pelo exercício são: o recrutamento de superfície capilar adicional para troca ao longo do comprimento dos capilares (isto é, o recrutamento

longitudinal); e o aumento da proporção de capilares que contribuem substancialmente com o fluxo de sangue para miócitos. Dessa forma, podemos atribuir o aumento do tempo de exercício ao melhor aproveitamento do oxigênio na periferia, e à diminuição da fadiga de membros inferiores.⁷⁵

O perfil ventilatório no exercício submáximo está de acordo com o descrito por outros pesquisadores, e anormalidades nos níveis de ventilação são fatores limitantes importantes em pacientes com disfunção ventricular esquerda.⁷⁶ A análise da troca gasosa em nosso estudo mostrou que houve aumento na ventilação total e volume corrente e diminuição na frequência respiratória, evidenciando melhor eficiência ventilatória após a otimização do β b, o que pode explicar também o aumento no tempo de exercício (maior tolerância ao esforço).

5.3 QUIMIORREFLEXOS

O presente estudo demonstrou que o β b diminuiu a resposta ventilatória, tanto no exercício máximo quanto no T6M na IC, e reduziu a resposta dos quimiorreflexos central e periférico sem, entretanto, inibi-los. O aumento da eficiência ventilatória observada após otimização de β b parece ser também de origem hemodinâmica.

A diminuição da hiperventilação é um evento positivo, pois esta traduz-se também em diminuição do trabalho respiratório,^{11,77} diminuição de

sintomas de IC como dispneia, e melhor prognóstico.^{9,78} No entanto, quando um aumento na ventilação é necessário, como no exercício em hipóxia, a resposta ventilatória reduzida pode afetar negativamente a capacidade de exercício.^{9,78} Isso pode ser expresso pela menor distância percorrida observada no T6M quando em hipóxia se comparado ao AA.

Os nossos resultados sugerem a diminuição da atividade dos quimiorreflexos durante o exercício após otimização com β_b concordando com estudos prévios, que demonstraram que isoproterenol ou dobutamina aumentam as respostas ventilatórias à hipóxia ou hipercapnia, e que este efeito pode ser inibido pela administração de um β_b .^{79,80} Além disso, em estudo experimental, norepinefrina e epinefrina aumentaram ventilação e descarga nervosa no seio carotídeo, e este efeito pode ser reduzido ou abolido com propranolol.⁸¹

A diminuição da atividade simpática esperada em uso de β_b adrenérgicos parece produzir a diminuição da atividade quimiorreflexa evidenciada pela redução da resposta ventilatória após a administração do fármaco. Essa modulação dos quimiorreflexos com diminuição da resposta ventilatória talvez seja a responsável pela maior tolerância ao exercício sem aumento do VO_2 pico.

5.4 ERGORREFLEXO

A hipótese de nosso estudo era que a terapia com β b otimizada, ao diminuir a atividade simpática, diminuiria também a hiperatividade do ergorreflexo nos pacientes com IC, quer diretamente, quer pela redução do sinal de ativação metabólica dos ergorreceptores. Nossos resultados demonstraram que após a otimização do β b não houve diferença na ativação do ergorreflexo. Algumas explicações foram postuladas para esse achado.

A primeira seria acerca do método empregado na avaliação, através de T6M e oclusão em membro inferior. Diversos estudos que avaliaram o ergorreflexo na IC utilizaram metodologias diferentes daquela utilizada em nosso estudo, com uso de exercício isométrico ou em bicicleta.^{82,83,84} O racional do uso do T6M deve-se ao fato de ser submáximo e simular atividades quotidianas.⁴³

A segunda explicação postulada seria pelo fato de termos utilizado a oclusão regional circulatória no membro inferior, pois este representa o membro em atividade no caso do T6M, além de apresentar maior massa muscular em relação ao membro superior. Tem sido atribuído um papel importante às anormalidades da musculatura esquelética no desempenho limitado ao exercício na IC.^{85,86,87,88}

Inicialmente, foi demonstrada uma redução do fluxo sanguíneo para os membros em exercício durante o esforço tanto submáximo quanto máximo.⁸⁵ Subsequentemente, foram descritas alterações morfológicas e de

metabolismo.⁸⁶ E, posteriormente, a ideia de que o volume muscular do membro inferior se correlacionaria com limitação ao exercício na IC.⁸⁷

Piepoli et al (2006)⁸⁸ sugeriram que a deterioração clínica na IC seria acompanhada por alterações musculares periféricas e controle reflexo autonômico alterado. A perda de massa muscular periférica se associaria ao aumento da atividade do ergorreflexo e limitação ao exercício na IC, em especial no estado mais grave.⁸⁸ Essa diferença do T6M associada à oclusão do membro inferior difere dos estudos que utilizaram exercícios isométricos em membros superiores, ou exercícios submáximos em bicicleta.^{12,25,82,83,88,89} Estes estudos sugeriram que a alteração no próprio músculo pode ser uma das principais causas de intolerância ao exercício. Aferentes sensíveis ao trabalho do músculo esquelético parecem ser responsáveis pelas alterações hemodinâmicas, autonômicas e de ventilação durante o exercício em modelos animais e em humanos.^{89,90,91}

Em nosso estudo não observamos alterações hemodinâmicas ou ventilatórias quando comparados indivíduos pré-introdução e pós otimização de β b, na evocação do ergorreflexo. Entretanto, encontramos essas alterações tanto em esforço máximo quanto na evocação dos quimiorreflexos, o que poderia reforçar a hipótese de que as alterações ventilatórias observadas são devidas, principalmente, à melhora da FEVE associada à menor atividade dos quimiorreflexos.

6 Limitações do Estudo

Nosso estudo apresentou três principais limitações. A primeira consiste no fato de não ser placebo-controlado. Os β b são utilizados desde a década de 90 no tratamento da IC e, atualmente, as diretrizes de tratamento de IC preconizam seu uso nestes pacientes.⁵ Dessa forma, não seria ético privar os pacientes do tratamento correto em detrimento da pesquisa, tampouco retirar o tratamento uma vez instituído.

A segunda limitação que consideramos importante foi em relação ao tamanho da amostra. A seleção dos pacientes foi cautelosa, e o perfil dos pacientes que poderia ser incluído era de pacientes mais graves, apresentando classe funcional IV, em franca descompensação, muitas vezes impossibilitados de realizar os testes. Entretanto, a amostra de 15 indivíduos apresentou poder de 80%.

A terceira limitação foi em relação ao uso de um único β b. Utilizamos o Carvedilol por ser um fármaco de terceira geração, padronizado para tratamento de IC e distribuído pela rede pública no InCor HC FMUSP.

7 Implicações Clínicas

A relevância clínica de nossas observações reside em quatro aspectos.

Em primeiro lugar, a melhora das FEVE, concordando com estudos prévios, causa melhora hemodinâmica, melhor distribuição do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, melhor aproveitamento do débito cardíaco.⁶⁷

A segunda implicação diz respeito à relação VE/VCO_2 *slope* como fator prognóstico em pacientes com IC, frequentemente proposto como auxiliar na tomada de decisão clínica.^{5,9,92,93,94} A utilidade clínica e prognóstica do VE/VCO_2 *slope* foi estabelecida antes de os β b se tornarem tratamento padrão. Os resultados descritos aqui sugerem que os β b podem alterar diretamente VE/VCO_2 *slope*.

Em terceiro lugar, um melhor controle ventilatório durante o esforço pode explicar a observação de que os pacientes com IC tratados com β b apresentam melhora da classe funcional sem que ocorra melhora da capacidade física expressa pelo VO_2 pico. Assim, para além dos efeitos cardiovasculares favoráveis, os β b podem produzir uma melhora sintomática, diminuindo ventilação excessiva durante o exercício. A conseqüente redução do trabalho ventilatório pode permitir um maior fluxo sanguíneo para os músculos,⁵² reduzindo ainda mais os sintomas relacionados ao exercício na IC.

Finalmente, a avaliação da sensibilidade do quimiorreflexo em pacientes com IC vem despertando cada vez mais interesse uma vez que

estudos recentes demonstraram que o aumento da quimiossensibilidade dos
é fator preditor independente de mortalidade.^{95,96}

8 Conclusão

O principal sintoma de IC é a intolerância ao exercício. Apesar dos efeitos benéficos bem documentados do β bloqueio sobre o prognóstico, melhora da FEVE e diminuição da frequência cardíaca, não há nenhuma evidência de melhora na capacidade de exercício. Observamos a diminuição de catecolaminas plasmáticas e de BNP, apontando para a diminuição da ativação simpática e melhor desempenho do miocárdio.

O presente estudo que examinou os efeitos da terapêutica com β b na resposta dos quimiorreflexos e ergorreflexo em pacientes com IC documentou que o β b diminui a resposta dos quimiorreflexos durante o exercício em hipóxia e hipercapnia sem, entretanto, alterar a resposta dos ergorreflexos. Os resultados de nosso estudo nos permitem compreender o funcionamento de alguns mecanismos envolvidos na melhor tolerância ao esforço. A modulação reflexa da resposta ventilatória pode ser responsável pelo aumento da tolerância ao esforço sem o aumento do consumo de oxigênio.

ANEXO A. Doses de medicações utilizadas por cada paciente pré-introdução e pós-otimização de beta-bloqueador.

#	Pré-Introdução (n=15)									Pós-otimização (n=15)								
	βb (mg)	BRA (mg)	IECA (mg)	AAS (mg)	Digitálicos (mg)	Furosemida (mg)	Antagonistas			βb (mg)	BRA (mg)	IECA (mg)	AAS (mg)	Digitálicos (mg)	Furosemida (mg)	Antagonistas		
							da aldosterona (mg)	HTCZD (mg)	Hidralazina (mg)							da aldosterona (mg)	HTCZD (mg)	Hidralazina (mg)
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50	-	40	-	-	-	-	-	-
2	-	-	10	-	-	-	-	-	-	50	-	40	-	0.125	20	25	-	-
3	-	-	50	100	-	-	-	-	-	50	-	150	100	-	40	-	-	-
4	-	-	20	-	-	-	-	-	-	18.75	-	60	-	-	-	-	-	-
5	-	-	20	-	-	80	-	20	-	62.5	-	40	100	-	80	-	25	-
6	-	100	-	-	0.25	80	-	-	75	50	100	-	-	-	-	-	25	150
7	-	-	25	-	0.25	80	-	-	-	25	-	25	-	0.25	40	-	-	-
8	-	-	10	-	-	-	-	-	-	12.5	-	50	-	-	-	-	-	-
9	-	-	10	-	0.25	80	25	-	-	50	-	40	-	0.25	80	25	25	-
10	-	50	-	100	-	-	-	25	-	50	50	-	100	-	-	-	25	-
11	-	-	40	-	0.25	40	-	-	-	50	-	40	-	-	40	-	-	-
12	-	-	50	-	-	40	-	-	-	25	-	40	-	-	20	25	-	-
13	-	-	10	-	0.25	40	-	-	-	25	100	10	-	0.25	80	-	-	-
14	-	-	10	-	-	40	25	-	-	100	-	40	100	-	20	25	-	-
15	-	-	40	-	0.25	-	25	25	-	50	-	80	-	0.25	80	-	-	75

Bb- beta-bloqueador; BRA- bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II; IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina; AAS – ácido acetil salicílico; HTCZD - hidroclorotiazida. Todas as medicações estão apresentadas em miligramas na dose diária para cada indivíduo no momento da inclusão do estudo e no momento da reavaliação.

ANEXO B. Termo de consentimento livre e esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:.....

BAIRRO:CIDADE

CEP:.....TELEFONE:(.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Resposta dos quimiorreflexos e ergorreflexo pré-introdução e após otimização terapêutica com beta-bloqueador em pacientes com insuficiência cardíaca. PESQUISADOR: Juliana Fernanda Canhadas Belli CARGO/FUNÇÃO: Fisioterapeuta INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 107038-F

2. UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade Clínica de Insuficiência Cardíaca

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

O(A) senhor(a) tem uma doença no coração que provoca diminuição da capacidade física e falta de ar. O(A) senhor(a) iniciará o tratamento com remédios que o médico do InCor irá prescrever. O objetivo desse estudo é avaliar as causas dessa falta de ar e observar a evolução diante do tratamento com remédios.

Caso aceite participar do estudo, o(a) senhor(a) será submetido a uma avaliação de sua doença no início e após 6 (seis) meses, e fará os seguintes exames: 1. Teste de esforço em esteira com análise do ar respirado (cardiopulmonar) para avaliarmos sua capacidade física; 2. Teste de caminhada de seis minutos. Serão realizados dois testes. a) Um para avaliar quanto (em metros) o senhor consegue caminhar no seu ritmo durante seis minutos. b) No outro teste, será colocado na sua coxa um aparelho de medir pressão após a caminhada; 3. Teste de caminhada de seis minutos com estímulos diferentes para sua respiração. Serão realizados três testes. a) Em um deles testaremos a resposta ao caminhar com ar ambiente. b) Em seguida, testaremos a mesma resposta ao caminhar com uma quantidade menor de oxigênio do que tem no ar que respiramos. c) E por fim, será realizado outro teste para sabermos como é a sua respiração ao caminhar com uma quantidade de gás carbônico maior do que a que respiramos normalmente. Além disso, realizaremos uma coleta de sangue de uma veia do antebraço antes do início do tratamento e após 6 (seis) meses de tratamento, para avaliarmos o estágio de sua doença.

Este estudo está associado a um risco muito baixo de complicações, uma vez que o(a) senhor(a) realizará exames para podermos verificar sua capacidade física. Durante o teste em que colocaremos o aparelho de medir pressão em sua coxa, exercerá uma pressão local durante três minutos, o que poderá ser desconfortável durante esse período.

É provável que o(a) senhor(a) se canse um pouco mais do que o habitual quando realizar os testes com uma quantidade menor de oxigênio e maior de gás carbônico, podendo sentir tonturas ou dor de cabeça, que são pouco comuns, mas podem acontecer. Caso sinta muito desconforto, o teste será interrompido imediatamente e o desconforto cessará.

O tratamento com os remédios que o(a) senhor(a) irá tomar é rotineiro no tratamento de sua doença, e se sentirá melhor após o ajuste correto de todas as medicações, com menos cansaço e falta de ar para as mesmas atividades que normalmente realiza, melhorando a sua qualidade de vida. Os testes que estamos

propondo lhe beneficiarão, uma vez que poderemos acompanhar seu problema mais detalhadamente, e eles poderão servir para outros pacientes que ainda não realizaram estes testes, mas têm a mesma doença.

Os pacientes que participarem do estudo usufruirão dos exames para um melhor ajuste de drogas ou outras terapêuticas necessárias.

Em qualquer etapa do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Guilherme Veiga Guimarães, que pode ser encontrado no endereço Rua Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44 1º andar, Bloco A Telefone: 3069-5307. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e a de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

O(A) senhor(a) tem o direito de ser mantido(a) atualizado(a) sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se houver qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo *“Resposta dos quimiorreflexos e ergorreflexo pré-introdução e após otimização terapêutica com beta-bloqueador em pacientes com insuficiência cardíaca”*

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Eu discuti com o Dr. Guilherme Veiga Guimarães sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do paciente/representante legal

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

10 Referências

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG *et al.* ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc. Disponível em: www.acc.org.
2. Felker GM, Adams Jr KF, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiade M. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J.* 2003;145 (Suppl 2):18–25.
3. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003;348:2007–18.
4. Ramos RB, Fabri Jr J, Mansur AP. A insuficiência cardíaca no Brasil e no mundo e avaliação de sua influência socioeconômica in: Nobre F, Serrano Jr CV. *Tratado de Cardiologia SOCESP.* São Paulo: Manole, 2005.
5. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98(1 supl. 1): 1-33
6. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJS. Contribution of muscle afferents to hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1996;93:940–52.
7. Piepoli MF, Dimopoulos K, Concu A, Crisafulli A. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: Role of muscle reflexes. *Int J Cardiol.* 2008;130:3–10.
8. Agostoni P, Contini M, Magini A, Apostolo A, Cattadori G, Bussotti M, Veglia F, Andreini D, Palermo P. Carvedilol reduces exercise-induced hyperventilation: A benefit in normoxia and a problem with hypoxia. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:729-35.
9. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, Sperfeld A, Gläser S. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation.* 2000; 101:2803–9.
10. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation.* 1997; 96:2586– 94.
11. Agostoni P, Pellegrino R, Conca C, Rodarte J, Brusisico V. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relation to lung stiffness and exercise flow limitation. *J Appl Physiol.* 2002;92:1409– 16.
12. Ponikowski P, Chua TP, Francis DP, Capucci A, Coats AJS, Piepoli MF. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation.* 2001; 104:2324-30.

-
13. Wei-Zhong W, Lie Gao, Han-Jun W, Zucker IH and Wei W. Interaction between cardiac sympathetic afferent reflex and chemoreflex is mediated by the NTS AT1 receptors in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H1216–H1226.
 14. Narkiewicz K, Pesek CA, Van de Borne PJH, Kato M, Somers VK. Enhanced Sympathetic and Ventilatory Responses to Central Chemoreflex Activation in Heart Failure. *Circulation*. 1999;100:262-7.
 15. Wade JG, Larson CP Jr, Hickey RF, Ehrenfeld WK, Severinghaus JW. Effect of carotid endarterectomy on carotid chemoreceptor and baroreceptor function in man. *N Engl J Med*. 1970;282:823– 9.
 16. Lugliani RB, Whipp BJ, Seard C, Wasserman K. Effect of bilateral carotid-body resection on ventilatory control at rest and during exercise in man. *N Engl J Med*. 1971;285:1105–11.
 17. Gelfand R, Lambertsen CJ. Dynamic respiratory response to abrupt change of inspired CO₂ at normal and high PO₂. *J Appl Physiol*. 1973; 35:903–13.
 18. Guimarães GV, Belli JF, Bacal F, Bocchi EA. Behavior of central and peripheral chemoreflexes in heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96:161-7.
 19. Hennersdorf MG, Hillebrandt S, Perings C, Strauer BE. Chemoreflex sensitivity in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3:679-84.
 20. Andreani CM, Hill JM, Kaufman MP. Responses of group III and IV afferents to dynamic exercise. *J Appl Physiol*. 1997;82:1811–1817.
 21. Piepoli M, Ponikowski P, Clark AL, Banasiak W, Capucci A, Coats AJS. A neural link to explain the “muscle hypothesis” of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J*. 1999;137:1050-6.
 22. Ainslie PN, Duffin J. Invited review: Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296:R1473-95.
 23. Scott AC, Wensel R, Davos CH, Kemp M, Kaczmarek A, Hooper J et al. Chemical Mediators of the Muscle Ergoreflex in Chronic Heart Failure: A Putative Role for Prostaglandins in Reflex Ventilatory Control. *Circulation*. 2002;106:214-20.
 24. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, Florea V, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Anker SD. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance. Marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation*. 2001;103:967-72.
 25. Scott AC, Wensel R, Davos CH, Georgiadou P, Davies LC, Coats AJS, Francis DP, Piepoli MF. Putative contribution of prostaglandin and bradykinin to muscle reflex hyperactivity in patients on Ace-inhibitor therapy for chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25:1806-13.

-
26. Grieve DAA, Clark AL, Mc Cann GP, Hillis WS. The ergoreflex in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1999; 68:157-64.
 27. Scott AC, Francis DP, Davies LC, Ponikowski P, Coats AJS, Piepoli MF. Contribution of skeletal muscle 'ergoreceptors' in the human leg to respiratory control in chronic heart failure. *J Physiol.* 2000;529:863-70.
 28. Scott AC, Francis DP, Coats AJS, Piepoli MF. Reproducibility of the measurement of the muscle ergoreflex activity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:453-61.
 29. Carrington CA, Fisher JP, Davies MK, White MJ. Muscle afferents inputs to cardiovascular control during isometric exercise vary with muscle group in patients with chronic heart failure. *Clin Sci.* 2004; 107:197-204.
 30. Belli JF, Bacal F, Bocchi EA, Guimarães GV. Ergoreflex activity in heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97:171-8.
 31. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation.* 2002;106:2194-9.
 32. CIBIS-II, Investigators and Committees. The Cardiac Insuficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) a randomised trial. *Lancet*, 1999;353:9-13.
 33. MERIT-HF, Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
 34. Greenberg B. Nonselective versus selective beta-blockers in the management of chronic heart failure: clinical implications of the carvedilol or metoprolol European Trial. *Rev Cardiovasc Med.* 2004;5 (Suppl 1):S10-17.
 35. Remme WJ. Beta-blockade as First-line Therapy in the Elderly Heart Failure Patient—the Proper Approach or Asking for Trouble? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2008; 22:347–350
 36. AbdullaJ, Køber L, Christensen E, Torp-Pedersen C. Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure — A meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8:522 –31.
 37. Witte KKA, Thackray SRD, Nikitin NP, Cleland JGF, Clark AL. The effects of α and β blockade on ventilatory responses to exercise in chronic heart failure. *Heart.* 2003;89:1169– 73.
 38. Nanduri RP, Peng YJ. Peripheral chemoreceptors in health disease. *J Appl Physiol.* 2004;96:359– 66.
 39. Smart N, Fang ZY, Marwick TH. A practical guide to exercise training for heart failure patients. *J Card Failure.* 2003; 9: 49-58.

-
40. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1531–40.
41. Carvalho VO, Guimarães GV. Is the 6-min walking test a sub-maximal exercise test in heart failure patients? *Eur J Appl Physiol.* 2009;107:623-4
42. Carvalho VO, Bocchi EA, Guimarães GV. The Borg scale as an important tool of self-monitoring and self-regulation of exercise prescription in heart failure patients during hydrotherapy. A randomized blinded controlled trial. *Circ J.* 2009;73:1871-6.
43. Bocchi EA, Moura LZ, Issa VS, Cruz F, Carvalho VO, Guimarães GV. Effects of the recombinant form of the natural human B-type natriuretic peptide and levosimendan on pulmonary hyperventilation and chemosensitivity in heart failure. *Cardiovasc Ther.* 2013;31:100-7.
44. Moura LZ, Guimarães GV, Pires PV, Cruz F, Stopa G, Bocchi EA. Exercise chemosensitivity in heart failure: ventilatory, chronotropic and neurohormonal responses. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95:381-91.
45. Davies CL and Moulyneux SC. Routine determination of plasma catecholamines using reversed-phase, ion-pair high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatography.* 1982;231: 41-51.
46. Bouloux P, Perret D, and Besserg GM. Methodological considerations in the determination of plasma catecholamines by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Ann Clin Biochem.* 1985; 22: 194 – 203.
47. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 supl.1):1-71
48. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349–55.
49. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation.* 1996;94:2800–6.
50. Guazzi M, Agostoni P, Matturri M, Pontone G, Guazzi MD. Pulmonary function, cardiac function, and exercise capacity in a follow-up of patients with congestive heart failure treated with carvedilol. *Am Heart J.* 1999;138:460–7.
51. Guazzi M, Agostoni PG. Monitoring gas exchange during a constant work rate exercise in patients with left ventricular dysfunction treated with carvedilol. *Am J Cardiol.* 2000;85:660–4.

-
52. Wolk R, Johnson BD, Somers VK, Allison TG, Squires RW, Gau GT, Olson LJ. Effects of beta-blocker therapy on ventilatory responses to exercise in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2005;11:333-9.
53. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, Hatfield B, Deitchman D, Brown M, Willard JE, Grayburn PA. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure: improvements in hemodynamic, contractile, and diastolic performance with bucindolol. *Circulation.* 1990;82:473-83.
54. Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH, Alvarez LG, Fass SM, Grayburn PA, Hatfield BA, Marcoux LG, Malloy CR. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1310-20.
55. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, Lardoux H, Witchitz S, Henneman JA, Maisch B, Hetzel M, Jaillon P, Boissel J-P, Mallet A. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation.* 1997; 96:2197-205.
56. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:997-1003.
57. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1943-50.
58. Pfister R, Diedrichs H, Schiedermaier A, et al. Prognostic impact of NT-proBNP and renal function in comparison to contemporary multi-marker risk scores in heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:315-20.
59. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care. A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J.* 2012;33:2001-6.
60. Mattioli AV, Mattioli G. [Neurohumoral changes in patients with heart failure treated chronically with beta-blockers. *Cardiologia.* 1991;36:549-56.
61. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, Larrabee P, Bristow MR. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation.* 1996;94(11):2817-25.
62. Frankenstein L, Nelles M, Slavutsky M, Schellberg D, Doesch A, Katus H, Remppis A, Zugck C. Beta-blockers influence the short-term and long-term prognostic information of natriuretic peptides and catecholamines in chronic heart failure independent from specific agents. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:1033-9.

-
63. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G IV. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992;85: 790–804.
64. Bristow, MR. β -Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure *Circulation*. 2000;101:558-69.
65. Metra M, Nodari S, D'Altoia A, Madureri A, Rosselli F, Bontempi L, Zanini R, Dei Cas L. Effects of neurohormonal antagonism on symptoms and quality-of-life in heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl B:B25-35.
66. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1092–102.
67. Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of beta adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta analysis of double blind, placebo controlled randomised trials. *Circulation*. 1998;98:1184-91.
68. Carvalho VO, Bocchi EA, Guimarães GV. The carvedilol's beta-blockade in heart failure and exercise training's sympathetic blockade in healthy athletes during the rest and peak effort. *Cardiovasc Ther*. 2010;28:87-92.
69. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR. Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;93:588-93.
70. Ismail H, McFarlane J, Smart NA. Is exercise training beneficial for heart failure patients taking β -adrenergic blockers? A systematic review and meta-analysis. *Congest Heart Fail*. 2013;19:61-9.
71. Beloka S, Gujic M, Deboeck G, Niset G, Ciarka A, Argacha JF, Adamopoulos D, Van de Borne P, Naeije R. Beta-adrenergic blockade and metabo-chemoreflex contributions to exercise capacity. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40:1932-8.
72. Ralston MA, Merola AJ, Leier CV. Depressed aerobic enzyme activity of skeletal muscle in severe chronic heart failure. *J Lab Clin Med*. 1991;117: 370-2.
73. Sullivan MJ, Green H J, Cobb FR. Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure: relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. *Circulation*. 1991;84:1597-607.
74. Broqvist M, Dahlström U, Karlsson E, Larsson J. Muscle energy metabolism in severe chronic congestive heart failure--effect of treatment with enalapril. *Eur Heart J*. 1992;13:1217-24.
75. Poole DC, Copp SW, Ferguson SK, Musch TI. Skeletal muscle capillary function: contemporary observations and novel hypotheses. *Exp Physiol*. 2013; 98:1645-58.
76. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol*. 1981;47:33-9.

-
77. Jonhson BD, Beck KC, Olson LJ, O'Malley KA, Allison TG, Squires RW. Ventilatory constraints during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest*. 2000;117:321–32.
78. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation*. 1997; 96:2586–94.
79. Wasserman K, Whipp BJ, Castagna K. Cardiodynamic hyperpnea secondary to cardiac output increase. *J Appl Physiol*. 1974;36:457–64.
80. Pathak A, Velez-Roa S, Xhaet O, Najem B, Van de Borne P. Dose-dependent effect of dobutamine on chemoreflex activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62:272–9.
81. Folgering H, Ponte J, Sadig T. Adrenergic mechanisms and chemoreception in the carotid body of the cat and rabbit. *J Physiol (Lond)*. 1982;325:1–21.
82. Goodwin GM, McCloskey DI, Mitchell JH. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol*. 1972;226:173-90.
83. Lykidis CK, Kumar P, Balanos GM. The respiratory responses to the combined activation of the muscle metaboreflex and the ventilatory chemoreflex. *Adv Exp Med Biol*. 2009;648:281-7.
84. Piepoli M, Clark AL, Coats AJS. Muscle metaboreceptor in the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in men. *Am J Physiol.Heart Circ Physiol*. 1995;38:H1428-H1436.
85. Zelis R, Longhurst J, Capone RJ, Mason DT. A comparison of regional blood flow and oxygen utilization during dynamic forearm exercise in normal subjects and patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1974;50:137-43.
86. Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, Yonge R, Frostick S, Ledingham J, Sleight P, Radda G. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure: evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation*. 1988;78:320-6.
87. Volterrani M, Clark AL, Ludman PF, Swan JW, Adamopoulos A, Piepoli M, Coats AJS. Predictors of exercise capacity in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1994;14:801-9.
88. Piepoli MF, Kaczmarek A, Francis DP, Davies LC, Rauchhaus M, Jankowska EA, Anker SD, Capucci A, Banasiak W, Ponikowski P. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation*. 2006;114:126-34.
89. Piepoli M, Clark AL, Coats AJS. Muscle metaboreceptor in the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in men. *Am J Physiol.Heart Circ Physiol*. 1995;38:H1428-H1436.

90. Tibes U. Reflex inputs to the cardiovascular and respiratory centers from dynamically working canine muscles: some evidence for involvement of group III or IV fibers. *Circ Res.* 1977;41:332-41.
91. Stratton JR, Dunn JF, Adamopoulos S, Kemp GJ, Coats AJS, Rajagopalan B. Training partially reverses skeletal muscle metabolic abnormalities during exercise in heart failure. *J Appl Physiol.* 1994;76:1575-82.
92. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1585–90.
93. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, Snader CE, Hoercher K, Young JB, et al. Ventilatory and heart rate responses to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation.* 1999;100:2411–7.
94. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleeman T, Kilkowski A, Bangert M, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation.* 2002;106:3079–84.
95. Giannoni A, Emdin M, Bramanti F, Iudice G, Francis D P, Barsotti A, Piepoli M and Passino C. Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53:1975–80.
96. Maestri R, Bruschi C, Olmetti F, La Rovere MT, Pinna GD. Assessment of the peripheral ventilatory response to CO₂ in heart failure patients: reliability of the single-breath test. *Physiol Meas.* 2013;34:1123-32.