

Denise Moreira Lima Lobo

**Controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática e do
fluxo sanguíneo muscular em pacientes com
insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono**

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

Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lobo, Denise Moreira Lima

Controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática e do fluxo sanguíneo muscular em pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono / Denise Moreira Lima Lobo. -- São Paulo, 2016.

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

Orientador: Carlos Eduardo Negrão.

Descritores: 1.Insuficiência cardíaca 2.Síndromes da apneia do sono 3.Células quimiorreceptoras 4.Fluxo sanguíneo regional 5.Sistema nervoso simpático

USP/FM/DBD-305/16

Dedicatória

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese para as pessoas mais especiais em minha vida:

*Ao meu pai, **Glauco**, por sua razão. Suas palavras sábias, práticas e objetivas me dão muita força para vencer qualquer desafio.*

*À minha mãe, **Vera**, por sua emoção. Sempre ao meu lado, vibra com minhas conquistas, sofre comigo nos momentos difíceis e tem sempre uma palavra amiga para qualquer situação.*

*À minha irmã, **Daniela**, por suas soluções. Minha irmã mais velha; meu exemplo de garra, determinação e coragem. Você tem sempre um conselho certo, na hora certa.*

*À minha irmã, **Débora**, por sua paciência. Minha irmã mais nova; meu exemplo de bondade e capacidade de ver sempre o lado bom das coisas.*

*Ao meu noivo, **Mayron**, por sua dedicação. Meu noivo, meu melhor amigo. Sua dedicação a nós foi uma das protagonistas para que os obstáculos dessa etapa fossem superados com maestria.*

*Aos meus sobrinhos, **Caio e Livia**, por seus sorrisos e risadas. Vocês enchem o meu dia de luz e alegria!*

*À minha cachorrinha, **Ianca** (in memoriam), pelos 12 anos de muita alegria. Você foi sinônimo de amor e doação. Infelizmente, você partiu antes de eu retornar para casa... Saudades eternas, minha Ianquinha...*

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

Enfim chegou o momento de expressar meus sinceros agradecimentos a tantas pessoas que contribuíram para a concretização desta tese, seja com colaboração, apoio ou torcida!

*A **Deus**, por me dar força para vencer os desafios, sensatez para entender os obstáculos e por lançar, diariamente, oportunidades em minha vida.*

*A todos os **pacientes**, protagonistas deste protocolo de pesquisa. Independente de dias chuvosos, dias frios, dias muito quentes, distância e greves no transporte público, vocês compareceram aos exames. Sem vocês, este trabalho não existiria.*

*Ao meu orientador, **Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão**, um grande exemplo de profissionalismo e dedicação científica! Obrigada pela oportunidade de desempenhar minha tese de doutorado em um centro de referência. Obrigada pela confiança, ensinamentos e por me mostrar como se faz pesquisa de ponta!*

*Ao **Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho**, por me abrir as portas do seu laboratório (Laboratório do Sono – InCor/HC-FMUSP). Seu profissionalismo, empenho e amor pelo que faz me motivaram ainda mais a explorar e aprender sobre o mundo dos distúrbios respiratórios do sono. Muito obrigada pelo apoio, ensinamentos, colaboração e participação ativa em todas as fases deste estudo!*

*Ao meu noivo, **Mayron Oliveira**, meu parceirão em todos os momentos, seja por terra, mar ou céu. Você é aquele que me ajuda a encontrar os melhores caminhos nas trilhas mais difíceis. Que navega no mesmo barco que eu e que me incentiva a remar. Que embarca na minha alegria e decola junto comigo. Incontáveis e incansáveis vezes!*

*À minha irmã **Débora Lobo**, por deixar minha tese mais bonita com as suas ilustrações. Você caprichou! As figuras ficaram lindas!*

Aos meus avôs, **Glauco** (*in memoriam*) e **Abelardo** (*in memoriam*), que com seus princípios de honestidade, ética, respeito e trabalho construíram as bases sólidas da minha família. Às minhas avós, **Artamilce** e **Regina**, verdadeiras fortalezas e os alicerces da família! Ambas, em iguais proporções, são sinônimos de força, garra, independência, determinação, e, ao mesmo tempo, de amor, dedicação, leveza e emoção! E aos meus tios, tias, primos e primas que tanto torceram por mim. **Família**, vocês representam minha torcida mais vibrante e empolgada!

À doutoranda **Patricia Trevizan**, que foi cúmplice do início ao fim dessa jornada. Paty, foi muito bom trabalhar com você durante esses quase 7 anos! Você é um exemplo de dedicação e competência!

Ao pós-doutorando **Edgar Toschi Dias**, que sempre esteve disposto a me ajudar, tornando-se também responsável pela conclusão deste trabalho.

À médica **Patricia Oliveira**, por todo apoio, incentivo e ensinamentos nos exames de ergoespirometria e de avaliação do quimiorreflexo. Você é um grande exemplo de competência, objetividade, praticidade, humildade, enfim.... A sua colaboração foi fundamental!

Ao médico **Rafael Piveta**, por sua disponibilidade e cuidado nos exames de ecocardiografia. Meus sinceros agradecimentos!

Aos Profs. Drs. **Edimar Bocchi**, **Charles Mady** e **Dirceu Almeida**, pela colaboração fundamental na triagem e recrutamento dos pacientes.

À professora **Linda Ueno Pardi**, por todas as discussões sobre apneia do sono! Você contribuiu muito para o meu aprendizado!

Às médicas da unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício **Fabiana Hodas**, **Amanda Gonzales**, **Thais Brizolla**, **Ana Maria Braga**, **Luciana Janot** e **Maria Janieire** por todo o suporte tanto nos exames de ergoespirometria, como nos exames de avaliação do quimiorreflexo.

À turma do “aquário”! Pós-doutorandos: **Luciene Azevedo, Marcelo Rodrigues, Raphaela Groehs, Lígia Antunes Corrêa, Igor Santos, Clévia Passos e Allan Sales**; doutores/doutorandos: **Thaís Santos, Daniel Martinez, Patrícia Perlingeiro, Cristiane Nunes, Ana Sayeg, Felipe Fonseca, Larissa Santos, Carlos Nascimento, Adriana Sarmiento, Francis Ribeiro, Kelly Correia, Guilherme Fonseca, Renan Guerra e Tássia Costa**; mestres/mestrandos: **Sara Rodrigues, Thúlio Andrade, Thiago Goya, Rosyvaldo Silva, Rafael Armani, Jefferson Carvalho, Akothirene Marques**, e também à nova geração do “aquário”: **Bruna Piovezani e Carlos Henrique**. Além dos doutorandos **Leandro Silva e Aida Turquetto**, que, apesar de serem alunos de outras unidades, também fazem parte da turma do aquário! Todos vocês contribuíram para o meu crescimento acadêmico e pessoal!

Às professoras **Ivani Trombetta e Maria Urbana Rondon**, por todo o apoio e ensinamentos!

Aos professores de educação física **Daniela Agostinho, Eduardo Rondon, Luciana Santos, Mayara Santos, Camila Jordão, Cris Menegassi, Newton Nunes, Ana Cláudia e Renato**, às nutricionistas **Glauce Carvalho e Tainá Carvalho**, e a todos os **aprimorandos**, por sempre se empenharem em ajudar no que fosse preciso!

Às secretárias **Sandra, Fabiana, Mônica, Rosângela, Mari e Brenda**. Vocês tornaram os meus dias melhores! Seja por me ouvir, por me ajudar ou por deixar as barreiras da burocracia mais fáceis de serem vencidas.

Ao grupo do laboratório do sono, **Prof. Dr. Luciano Drager, Dr. Pedro Genta, Juliana Araújo, Carlos Uchôa, Franco Martins, Lunara Freitas, Sofia Furlan, Daniel Queiroz, Vivien Piccin, Raquel Pedreno** e a tantas outras pessoas, por me receberem tão bem! Obrigada por me ensinarem mais sobre os distúrbios respiratórios do sono! Aprendi muito com vocês!

Aos técnicos de polissonografia **Paulo, Robson e Fabiana**. Obrigada por tratar tão bem os pacientes, me ajudar com os laudos das polissonografias e me ensinar mais sobre o exame.

À secretária do laboratório do sono, **Vanderléa**, por todo o incentivo e colaboração imensurável nos agendamentos de polissonografia.

Ao **Cláudio**, da Bioengenharia Clínica, por sempre se empenhar em resolver os problemas técnicos que porventura ocorressem.

À comissão de Pós-Graduação em Cardiologia, **Neusa Dini**, **Juliana Lattari**, **Monica Souto** e **Valdecira Barbosa**, por tantas solicitações atendidas com presteza e distinção.

À **Iracema Umeda**, **Priscila Sperandio**, **Vanessa Marques**, **Andrea Villas-Boas**, **Maria Luiza Riscalli**, **Gustavo Perondini**, e a todos os profissionais do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia que me receberam com todo o carinho logo que cheguei a São Paulo. Vocês fazem parte do início da minha jornada na área da Reabilitação Cardiovascular.

Às minhas amigas da especialização (Turma IDPC 2009), **Aline**, **Anelise**, **Luciana**, **Renata**, **Thais** e **Vivian**. Caranguejas, vocês foram um dos melhores presentes que São Paulo me deu! Do Dante para a vida!

Às minhas amigas do século passado, **Giselle Oliveira**, **Camila Arraes**, **Ilka Dantas**, **Juliana Bandeira**, **Thais Clemente**, **Cassiane Alves**, **Glaucia Rodrigues**, **Lucília Medeiros**, **Mirela Sá**, **Monalissa Mororó**, **Natália Zaranza**, **Soraia Libório** e **Thais Machado** por me apoiarem, torcerem e entenderem minha ausência! Obrigada por serem amigas tão maravilhosas!

À amiga **Erika Treptow**, que tive o grande prazer de conhecer! Obrigada por tudo! Desde as discussões sobre vinhos até as discussões sobre os distúrbios respiratórios do sono!

Ao **CNPq** (#140265/2013-9) e à **FAPESP** (#2010/50048-1), pelo apoio financeiro para a elaboração deste trabalho.

Epígrafe

*"Viva como se você fosse morrer amanhã.
Aprenda como se você fosse viver para sempre."*

Mahatma Gandhi

“Nossa vida mais real acontece quando vivemos nossos sonhos acordados.”

Henry David Thoreau

Normalização 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

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	15
2.1 Objetivo principal.....	16
2.2 Objetivo secundário.....	16
2.3 Hipóteses.....	16
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	17
3.1 Casuística.....	18
3.2 Delineamento do estudo.....	20
3.3 Medidas e Procedimentos.....	20
3.3.1 Avaliação da capacidade funcional.....	20
3.3.2 Avaliação da função cardíaca.....	22
3.3.3 Avaliação do padrão do sono.....	23
3.3.4 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular.....	24
3.3.5 Avaliações hemodinâmicas.....	26
3.3.6 Avaliação das variáveis ventilatórias.....	30

3.3.7 Protocolo experimental.....	32
3.4 Análise estatística.....	34
4 RESULTADOS.....	36
4.1 Características antropométricas, demográficas e clínicas.....	37
4.2 Parâmetros hemodinâmicos, neurais e ventilatórios.....	39
4.3 Padrão do sono.....	41
4.4 Resposta quimiorreflexa central.....	43
4.5 Resposta quimiorreflexa periférica.....	57
5 DISCUSSÃO.....	71
6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	78
7 PERSPECTIVAS.....	81
8 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....	83
9 CONCLUSÃO.....	85
10 REFERÊNCIAS.....	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Representação dos quimiorreceptores centrais e periféricos.....	5
Figura 2.	Representação de uma tela de cinco minutos de uma polissonografia de um paciente apresentando apneias do tipo obstrutiva.....	10
Figura 3.	Representação de uma tela de cinco minutos de uma polissonografia de um paciente apresentando apneias do tipo central.....	10
Figura 4.	Efeito da apneia obstrutiva do sono no sistema cardiovascular.....	12
Figura 5.	Efeito da apneia central do sono no sistema cardiovascular.....	12
Figura 6.	Fluxograma de entrada de pacientes no estudo.....	19
Figura 7.	Avaliação da capacidade funcional pelo teste cardiopulmonar em esforço incremental máximo, em cicloergômetro.....	21
Figura 8.	Avaliação da função cardíaca pela ecocardiografia transtorácica basal.....	22
Figura 9.	Avaliação do padrão do sono pela polissonografia noturna.....	24
Figura 10.	Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia.....	25
Figura 11.	Interface do programa WinDaq [®] utilizado para aquisição e processamento dos sinais fisiológicos.....	26
Figura 12.	Avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca a cada batimento cardíaco por método não invasivo.....	27
Figura 13.	Avaliação do fluxo sanguíneo muscular do antebraço por pletismografia de oclusão venosa.....	29
Figura 14.	Avaliação do fluxo sanguíneo muscular da panturrilha por pletismografia de oclusão venosa.....	29

Figura 15.	Protocolo experimental para avaliação do controle quimiorreflexo central e periférico.....	33
Figura 16.	Sequência do protocolo experimental para avaliação do controle quimiorreflexo central e periférico.....	34
Figura 17.	Resposta de fluxo sanguíneo muscular do antebraço durante a hipercapnia.....	46
Figura 18.	Resposta de condutância vascular do antebraço durante a hipercapnia.....	47
Figura 19.	Resposta de fluxo sanguíneo muscular da panturrilha durante a hipercapnia.....	48
Figura 20.	Resposta de condutância vascular da panturrilha durante a hipercapnia.....	49
Figura 21.	Resposta de fluxo sanguíneo muscular do antebraço durante a hipercapnia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia...	50
Figura 22.	Resposta de condutância vascular do antebraço durante a hipercapnia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia...	51
Figura 23.	Resposta de fluxo sanguíneo muscular da panturrilha durante a hipercapnia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia...	52
Figura 24.	Resposta de condutância vascular da panturrilha durante a hipercapnia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia...	53
Figura 25.	Resposta de atividade nervosa simpática muscular durante a hipercapnia.....	55
Figura 26.	Resposta de fluxo sanguíneo muscular do antebraço durante a hipóxia.....	60
Figura 27.	Resposta de condutância vascular do antebraço durante a hipóxia.....	61
Figura 28.	Resposta de fluxo sanguíneo muscular da panturrilha durante a hipóxia.....	62

Figura 29.	Resposta de condutância vascular da panturrilha durante a hipóxia.....	63
Figura 30.	Resposta de fluxo sanguíneo muscular do antebraço durante a hipóxia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia.....	64
Figura 31.	Resposta de condutância vascular do antebraço durante a hipóxia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia.....	65
Figura 32.	Resposta de fluxo sanguíneo muscular da panturrilha durante a hipóxia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia.....	66
Figura 33.	Resposta de condutância vascular da panturrilha durante a hipóxia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia.....	67
Figura 34.	Resposta de atividade nervosa simpática muscular durante a hipóxia..	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características antropométricas, demográficas e clínicas dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono....	38
Tabela 2. Parâmetros hemodinâmicos, neurais e ventilatórios dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono.....	40
Tabela 3. Dados da polissonografia noturna dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono.....	42
Tabela 4. Respostas hemodinâmicas durante a estimulação do quimiorreflexo central dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono.....	43
Tabela 5. Respostas ventilatórias durante a estimulação do quimiorreflexo central dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono.....	56
Tabela 6. Respostas hemodinâmicas durante a estimulação do quimiorreflexo periférico dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono.....	57
Tabela 7. Respostas ventilatórias durante a estimulação do quimiorreflexo periférico dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Anidrase carbônica
Ach	Acetilcolina
ANOVA	Análise de variância
ANS	Atividade nervosa simpática
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
ARA	Antagonista do receptor da angiotensina
ATP	Adenosina trifosfato
Ca ²⁺	Íon cálcio
CF	Classe funcional
CO ₂	Dióxido de carbono
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
CV	Condutância vascular
CVab	Condutância vascular do antebraço
CVp	Condutância vascular da panturrilha
DDVE	Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<i>f</i>	Frequência respiratória
FSM	Fluxo sanguíneo muscular
FSMab	Fluxo sanguíneo muscular do antebraço
FSMp	Fluxo sanguíneo muscular da panturrilha
H ⁺	Íon hidrogênio
H ₂ CO ₃	Ácido carbônico
H ₂ O	Água
HCO ₃ ⁻	Íon bicarbonato

IAH	Índice de apneia e hipopneia
IC	Grupo insuficiência cardíaca
IC+DRS	Grupo insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
K ⁺	Íon potássio
L-NMMA	N ^G -monometil L-arginina
N1	Estágio 1 do sono não-REM
N ₂	Nitrogênio
N2	Estágio 2 do sono não-REM
N3	Estágio 3 do sono não-REM
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato reduzida
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
O ₂	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PaCO ₂	Pressão arterial de dióxido de carbono
PAM	Pressão arterial média
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
P _{ET} CO ₂	Pressão expirada final de dióxido de carbono
pH	Potencial hidrogeniônico
PSG	Polissonografia
REM	<i>Rapid eye movement</i>
SpO ₂	Saturação de pulso de oxigênio
SpO ₂ mín	Saturação de pulso de oxigênio mínima
TTS	Tempo total de sono
VE	Ventrículo esquerdo
Ṁ _E	Ventilação minuto
ṀO ₂ pico	Consumo de oxigênio no pico do exercício
vs	Versus

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Por cento
*	Asterisco
<	Menor que
=	Igual a
>	Maior que
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual que
≥	Maior ou igual que
©	<i>Copyright</i>
°C	Graus Celsius
μm	Micrometro
bits	Dígito binário
bpm	Batimentos por minuto
cm	Centímetro
disparos/min	Disparos por minuto
eventos/h	Eventos por hora de sono
Hz	Hertz
irpm	Incursões respiratórias por minuto
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
L/min	Litro por minuto
min	Minuto
mL/kg/min	Mililitro por quilograma por minuto
mL/min/100mL	Mililitro por minuto por 100 mililitros
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
MΩ	Megaohms
nm	Nanômetro
U	Unidade arbitrária
α	Alfa

β	Beta
Δ	Delta (variação)
χ^2	Chi-quadrado

LISTA DE SIGLAS

CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
InCor/HC-FMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo

Resumo

RESUMO

Lobo DML. Controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática e do fluxo sanguíneo muscular em pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: Os distúrbios respiratórios do sono são comuns em pacientes com insuficiência cardíaca. Estudos recentes mostram que pacientes com insuficiência cardíaca apresentam resposta vasoconstritora muscular paradoxal durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos e que essa resposta está associada à disfunção endotelial e à exacerbação nervosa simpática. Porém, o que não se conhece é se essa resposta está intensificada em pacientes com a coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. **Objetivos:** Testar a hipótese de que: 1) A resposta de fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante a hipercapnia e a hipóxia seria menor em pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono que em pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; e 2) A resposta vasoconstritora mais exacerbada em pacientes com a coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono estaria associada à disfunção endotelial e/ou à resposta exagerada da atividade nervosa simpática muscular (ANSM). **Métodos:** Foram avaliados, consecutivamente, 90 pacientes com insuficiência cardíaca, classe funcional II-III (*New York Heart Association*). Destes, 41 preencheram os critérios de inclusão e, após o exame de polissonografia, foram alocados em dois grupos, de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH): Grupo IC (IAH <15 eventos/hora; n=13; 46 (39-53) anos) e Grupo IC+DRS (IAH ≥15 eventos/hora; n=28; 57 (54-61) anos). O consumo de oxigênio no pico do exercício ($\dot{V}O_2$ pico) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foram avaliados pelo teste cardiopulmonar em esforço e pela ecocardiografia transtorácica basal, respectivamente. Os FSM do antebraço e da panturrilha (FSMab e FSMp, respectivamente) foram avaliados pela pletismografia de oclusão venosa e a ANSM pela técnica de microneurografia. A pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC) foram avaliadas batimento a batimento de forma não invasiva (Finometer® PRO). O quimiorreflexo central foi estimulado por meio da inalação de uma mistura gasosa hipercápnica (7% CO₂ e 93% O₂) e o quimiorreflexo periférico por

meio da inalação de uma mistura gasosa hipóxica (10% O₂ e 90% N₂), com isocapnia mantida, durante 3 minutos. **Resultados:** Os grupos foram semelhantes em relação à etiologia da insuficiência cardíaca, FEVE, $\dot{V}O_2$ pico, índice de massa corpórea e medicações. No basal, não houve diferença entre os grupos quanto ao FSMab e FSMp, condutância vascular do antebraço (CVab) e panturrilha (CVp). Entretanto, a ANSM foi maior no grupo IC+DRS ($P<0,05$). Durante a hipercapnia, as respostas vasculares (FSMab, CVab, FSMp, CVp) foram significativamente menores no grupo IC+DRS quando comparadas com o grupo IC ($P<0,001$, para todas as comparações). De forma semelhante, durante a hipóxia, as respostas vasculares (FSMab, CVab, FSMp, CVp) foram significativamente menores no grupo IC+DRS quando comparadas com o grupo IC ($P\leq 0,001$, para todas as comparações). A ANSM, em resposta à hipercapnia e à hipóxia, foi maior no grupo IC+DRS. Durante a hipercapnia, as respostas de FC e PAM não foram diferentes entre os grupos. Durante a hipóxia, as respostas de FC não foram diferentes entre os grupos, enquanto a resposta de PAM foi maior nos pacientes do grupo IC+DRS. Não houve diferença na resposta ventilatória entre os grupos estudados. **Conclusão:** Pacientes com a coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono apresentam vasoconstrição muscular paradoxal mais exacerbada que pacientes sem o distúrbio respiratório do sono, durante a hipercapnia e a hipóxia, o que parece estar associada, pelo menos em parte, à maior resposta de ANSM.

Descritores: Insuficiência cardíaca; Síndromes da apneia do sono; Células quimiorreceptoras; Fluxo sanguíneo regional; Sistema nervoso simpático.

Abstract

ABSTRACT

Lobo DML. Chemoreflex control of muscle sympathetic nerve activity and muscle blood flow in patients with heart failure and sleep disordered breathing [thesis]. “São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Background: Sleep disordered breathing is common in heart failure patients. Recent studies show that patients with heart failure have paradox muscle vasoconstriction during the central and peripheral chemoreceptors stimulation, which is associated with endothelial dysfunction and exaggerated sympathetic nerve activity. However, whether this vascular response is more pronounced in patients with the coexistence of heart failure and sleep disordered breathing is unknown. **Objectives:** To test the hypothesis that: 1) The muscle vasoconstriction responses to hypercapnia and hypoxia would be more pronounced in heart failure patients with sleep disordered breathing than in heart failure patients without sleep disordered breathing; 2) This alteration in vascular responses would be associated with endothelial dysfunction and/or exaggerated muscle sympathetic nerve activity (MSNA) responses. **Methods:** Ninety consecutive heart failure patients, functional class II-III (New York Heart Association), were screened for the study. Forty-one patients who fulfilled all the inclusion criteria were enrolled and allocated into two groups according to apnea-hypopnea index (AHI): HF (AIH <15 events/hour; n=13, 46 (39-53) years) and HF+SDB (AIH \geq 15 events/hour; n=28, 57 (54-61) years). Peak oxygen uptake (Peak $\dot{V}O_2$) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were evaluated by maximal incremental exercise test and by echocardiography, respectively. Forearm and calf blood flow (FBF and CBF, respectively) were evaluated by venous occlusion plethysmography and MSNA by microneurography technique. Mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) were evaluated by beat-to-beat noninvasive technique (Finometer[®] PRO). Central chemoreceptors were stimulated by inhalation of a hypercapnic gas mixture (7% CO₂ and 93% O₂) and peripheral chemoreceptors by inhalation of a hypoxic gas mixture (10% O₂ and 90% N₂), with maintenance of isocapnia, for 3 minutes each one. **Results:** Both groups were similar regarding to heart failure etiology, LVEF, Peak $\dot{V}O_2$, body mass index, and medications. At baseline, there were no differences in FBF and CBF, forearm and calf

vascular conductance (FVC and CVC, respectively) between groups. However, the MSNA was greater in HF+SDB group ($P<0.05$). During hypercapnia, the vascular responses (FBF, FVC, CBF, CVC) were lower in HF+SDB group when compared to HF group ($P<0.001$, to all comparisons). Similarly, during hypoxia, the vascular responses (FBF, FVC, CBF, CVC) were lower in HF+SDB group when compared to HF group ($P\leq 0.001$, to all comparisons). The MSNA in response to hypercapnia and hypoxia was greater in HF+SDB group. During hypercapnia, the HR and MBP responses were not different between groups. During hypoxia, the HR responses were similar between groups, while the MBP responses were greater in HF+SDB group. There was no difference in ventilatory response between groups. **Conclusion:** Patients with the coexistence of heart failure and sleep disordered breathing have more intense muscle vasoconstriction than patients without sleep disordered breathing, during hypercapnia and hypoxia, which seems to be due, at least in part, to increased responsiveness of MSNA.

Descriptors: Heart failure; Sleep apnea syndromes; Chemoreceptor Cells; Regional blood flow; Sympathetic nervous system.

1 Introdução

De acordo com a organização mundial da saúde, as doenças cardiovasculares lideram as estatísticas mundiais de causa de morte¹. Estima-se que mais de 85 milhões de adultos americanos apresentem um ou mais tipos de doenças cardiovasculares e que aproximadamente 50% dessa população tenha idade superior a 60 anos². Em decorrência dos avanços terapêuticos e do consequente aumento da expectativa de vida, a insuficiência cardíaca, como via final de várias doenças cardiovasculares, tem se tornado cada vez mais prevalente, acometendo mais de cinco milhões de pessoas acima de 20 anos nos Estados Unidos e mais de 23 milhões de pessoas no mundo^{2, 3}, e representa uma das maiores causas de morte em países industrializados⁴. No Brasil, esses dados também são alarmantes. Em 2015, a insuficiência cardíaca foi a causa mais frequente de internação por doença cardiovascular, compreendendo aproximadamente 20% do número total de internações por doença do aparelho circulatório, o que representa um custo total para o sistema único de saúde de aproximadamente 328 milhões de reais⁵. Dados demonstram que, apenas no ano de 2014 houve 26.783 óbitos por insuficiência cardíaca no Brasil⁶.

De acordo com o censo realizado em 2010, a população idosa brasileira tem aumentado, o que significa um crescimento de pacientes em risco ou portadores de insuficiência cardíaca⁷. Acredita-se que, com o rápido aumento do envelhecimento populacional, o Brasil terá a sexta maior população de idosos em 2025, o que resultará em aumento no número de casos de insuficiência cardíaca e, conseqüentemente, nos custos para o tratamento desta síndrome⁸.

A insuficiência cardíaca é caracterizada como uma síndrome associada à disfunção cardíaca que resulta em baixo débito cardíaco, intolerância aos esforços e

mau prognóstico^{7, 9, 10}. Evidências acumuladas mostram que a insuficiência cardíaca provoca aumento na atividade nervosa simpática^{4, 11}. Esta alteração autonômica, que num estágio inicial é benéfica para compensar o baixo débito cardíaco, torna-se extremamente deletéria em longo prazo. Ela contribui para a progressão da síndrome e para a baixa qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca^{4, 11}. Essa hiperativação simpática está presente independentemente da idade, sexo e etiologia da insuficiência cardíaca¹²⁻¹⁴.

Dentre os mecanismos envolvidos no aumento sustentado da atividade nervosa simpática muscular nos pacientes com insuficiência cardíaca, pode-se citar a hipersensibilidade dos quimiorreceptores centrais e periféricos^{15, 16}. Estes reflexos monitoram as alterações na composição química sanguínea e são os responsáveis também pelo controle químico da ventilação pulmonar^{17, 18}.

Os quimiorreceptores centrais localizam-se na superfície anterolateral do bulbo, próximo à origem dos nervos glossofaríngeo e vago, na região do núcleo retrotrapezóide (Figura 1). Eles são extremamente sensíveis às alterações do pH do líquido cefalorraquidiano e exercem papel importante na manutenção da pressão arterial de dióxido de carbono. Elevações na pressão arterial de dióxido de carbono causam aumentos semelhantes desse gás no líquido cefalorraquidiano, o que é explicado pela sua permeabilidade na barreira hematoencefálica. Nesta região, ocorre a formação dos íons hidrogênio ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$), com conseqüente queda do pH. A resposta a essa alteração é a estimulação dos quimiorreceptores centrais, o que estimula a ventilação pulmonar¹⁹.

Os quimiorreceptores periféricos estão localizados nos corpúsculos carotídeos, na região da bifurcação da artéria carótida e nos corpúsculos aórticos, na região do arco da aorta, respectivamente, e respondem, principalmente, à redução na pressão arterial de

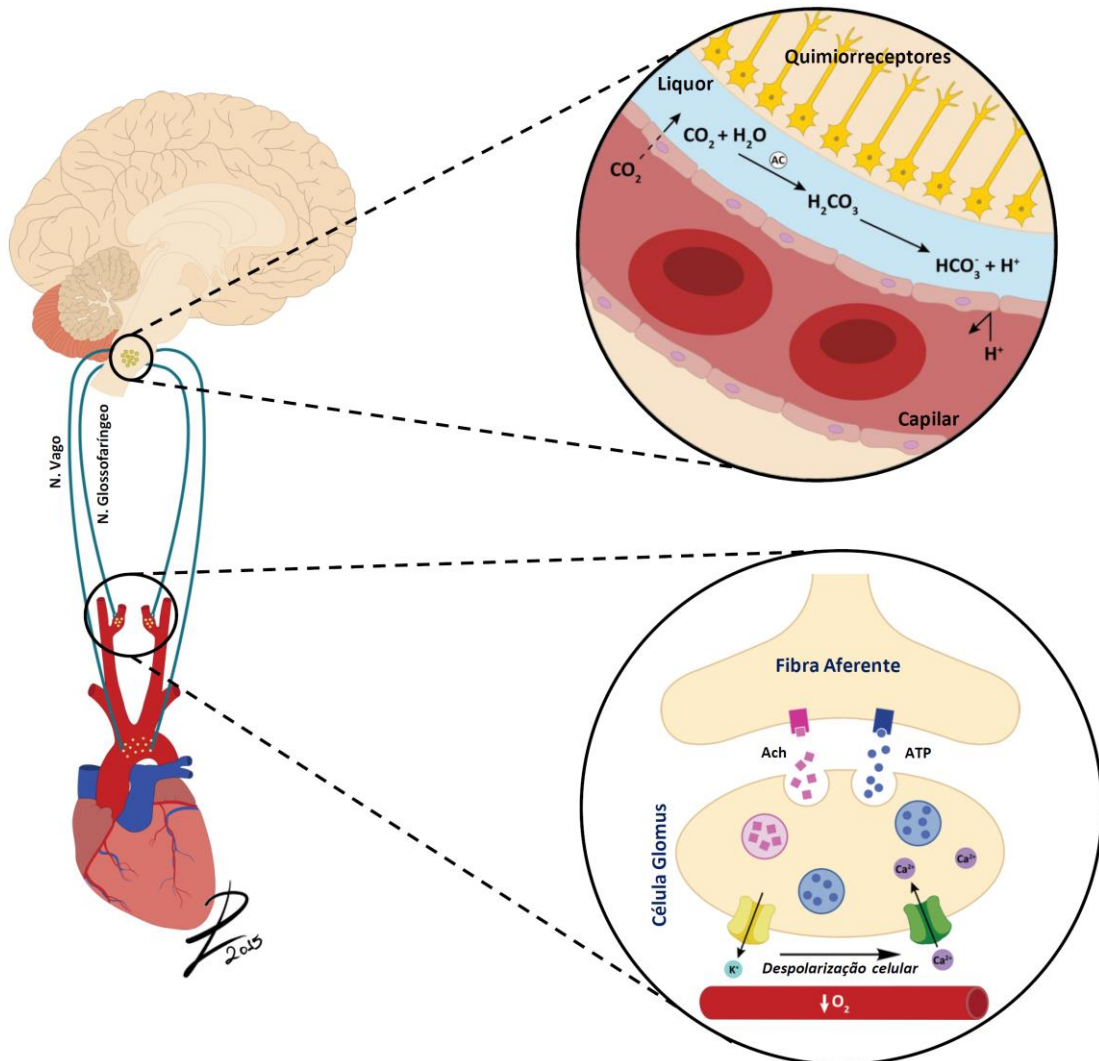
oxigênio (Figura 1). Sabe-se também que elevações na pressão arterial de dióxido de carbono e na concentração de íons hidrogênio também podem estimular os quimiorreceptores periféricos¹⁹.

Os corpúsculos carotídeos representam uma das estruturas mais irrigadas do corpo e são os principais componentes de monitoramento das tensões gasosas arteriais; os corpúsculos aórticos desempenham um papel secundário^{20, 21}. As principais células dos corpúsculos carotídeos são as do tipo I (células glomus) que fazem sinapse com as terminações nervosas do nervo glossofaríngeo. Na presença de hipóxia, os canais de potássio dessas células são inibidos, o que altera o potencial de membrana celular e estimula a abertura dos canais de cálcio, permitindo a liberação de neurotransmissores. A acetilcolina e a adenosina trifosfato parecem ser os principais neurotransmissores de ativação envolvidos entre as células do tipo I e os nervos aferentes^{19, 21}. As informações geradas por essas alterações químicas são encaminhadas ao núcleo do trato solitário, no centro respiratório bulbar, o que provoca aumento na ventilação pulmonar. As células do tipo I são envoltas por células de sustentação do tipo II, cuja função ainda não está completamente esclarecida. Segundo alguns pesquisadores, elas são células dormentes que na presença de hipóxia podem gerar novas células do tipo I²⁰.

Além disso, tem sido proposto que o óxido nítrico, um importante vasodilatador, exerce função neurotransmissora no sistema nervoso, atuando como modulador inibitório do processo quimiossensivo do corpo carotídeo²². Estudos apontam que concentrações fisiológicas de óxido nítrico exercem efeito tônico inibitório da quimiossensibilidade do corpo carotídeo em condições de normóxia e reduzem as respostas quimiossensíveis à hipóxia²².

A resposta dos quimiorreceptores periféricos ao aumento do dióxido de carbono representa apenas 1/6 da resposta nos quimiorreceptores centrais. Esta estimulação é

dependente da anidrase carbônica presente nas células do tipo I e tanto o aumento da pressão de dióxido de carbono, como a diminuição do pH arterial agem por meio do aumento da concentração intracelular de íons de hidrogênio, em um processo semelhante àquele dos quimiorreceptores centrais¹⁹.



Fonte: Adaptado de © Pearson Education Inc²³ e Teppema LJ, 2010²¹
 Ilustração: Débora Lobo

Figura 1 – Representação dos quimiorreceptores centrais e periféricos. Os quimiorreceptores centrais localizam-se na superfície anterolateral do bulbo e são sensíveis às alterações do pH do líquor cefalorraquidiano. Os quimiorreceptores periféricos localizam-se nos corpúsculos carotídeos e nos corpúsculos aórticos, e respondem, principalmente, às alterações na pressão arterial de oxigênio. AC: anidrase carbônica; Ach: acetilcolina; ATP: adenosina trifosfato; Ca^{2+} : íon cálcio; CO_2 : dióxido de carbono; H^+ : íon hidrogênio; H_2CO_3 : ácido carbônico; H_2O : água; HCO_3^- : íon bicarbonato; K^+ : íon potássio; O_2 : oxigênio.

Esses receptores químicos exercem fortes influências, não somente na respiração, mas também no controle cardíaco e vascular²⁴. No bulbo se concentram também importantes estruturas envolvidas no controle cardiovascular. O núcleo do trato solitário é o principal local de integração reflexa. Ele é ricamente innervado por regiões do sistema nervoso central, envolvidas direta ou indiretamente no controle cardiorrespiratório²⁵. Ele recebe aferências dos quimiorreceptores periféricos e desencadeia projeções excitatórias para os neurônios pré-motores simpáticos do bulbo ventro-lateral rostral, reconhecidos como geradores do tônus vasomotor simpático²⁶. Neste local, também chegam projeções excitatórias dos quimiorreceptores centrais, de onde são desencadeadas projeções excitatórias para os neurônios da coluna celular intermediolateral²⁶. Quando os quimiorreceptores são estimulados, eles reflexamente provocam aumento na atividade nervosa simpática, frequência cardíaca e pressão arterial¹⁶.

Investigações em animais e em humanos mostram que o controle quimiorreflexo central e periférico está alterado na insuficiência cardíaca^{15, 27}. Entretanto, os mecanismos responsáveis pela hipersensibilidade quimiorreflexa central e periférica nos pacientes com insuficiência cardíaca ainda não estão completamente elucidados. O aumento da leptina tem sido apontado como um mecanismo responsável por essa hipersensibilidade quimiorreflexa central. Estudo em animais de experimentação corrobora essa ideia. Níveis baixos de leptina reduzem a resposta ventilatória hipercapnica²⁸. Entretanto, estudo recente coloca em dúvida esse mecanismo dependente de leptina²⁹, uma vez que não foi encontrada correlação entre os níveis da leptina e a sensibilidade quimiorreflexa central. Outros mecanismos, como os neurônios serotoninérgicos que ativam o quimiorreflexo central por meio da estimulação de

neurônios do núcleo retrotrapezóide³⁰, podem estar envolvidos no aumento da quimiossensibilidade central na insuficiência cardíaca.

Segundo alguns pesquisadores, a angiotensina II, via canais de potássio nas células tipo I do corpo carotídeo, aumenta a atividade do quimiorreceptor periférico³¹. Esta modulação da angiotensina II pode ser comprovada pelo bloqueio farmacológico da ação desse peptídeo. Antagonistas dos receptores de angiotensina reduzem a resposta quimiorreflexa à hipóxia em coelhos com insuficiência cardíaca³². O aumento da quimiossensibilidade periférica mediada pelo angiotensina II parece envolver também a NADPH oxidase e anion superóxido³³. Há evidência também de que a redução da via do óxido nítrico sintase neuronal-óxido nítrico diminui o efeito tônico inibitório do óxido nítrico na atividade do quimiorreceptor do corpo carotídeo³¹. Finalmente, a redução crônica de fluxo sanguíneo, em consequência do baixo débito cardíaco, provoca alterações na função endotelial e nas vias de sinalização no corpo carotídeo³¹. Estudo recente sugere que um importante fator de transcrição para a transdução dos efeitos do *shear-stress* na função endotelial, conhecido como *kruppel-like factor 2*, está diminuído na insuficiência cardíaca, o que pode contribuir para as alterações na função quimiorreflexa periférica nessa síndrome³⁴.

Evidências mostram também que há interdependência dos quimiorreceptores centrais e periféricos e que a sensibilidade dos quimiorreceptores centrais é criticamente determinada por impulsos provenientes dos quimiorreceptores do corpo carotídeo³⁵.

Na insuficiência cardíaca, essa hipersensibilidade quimiorreflexa leva a alterações neurais, vasculares e ventilatórias. Evidências acumuladas mostram que a ativação dos quimiorreceptores centrais por hipercapnia, em pacientes com insuficiência cardíaca, provoca elevação mais acentuada na atividade nervosa simpática muscular e na ventilação pulmonar que em indivíduos saudáveis^{16, 36, 37}. A alteração no controle do

quimiorreflexo periférico também tem sido documentada. A estimulação dos quimiorreceptores periféricos, por meio de hipóxia, provoca aumento exagerado na atividade nervosa simpática muscular nesses pacientes³⁸⁻⁴⁰. Além disso, a estimulação quimiorreflexa desencadeia importante alteração hemodinâmica, demonstrada pela vasoconstrição muscular paradoxal à hipercapnia e à hipóxia. Durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos, ao contrário do indivíduo saudável, provoca diminuição no fluxo sanguíneo muscular em pacientes com insuficiência cardíaca³⁸.

Alguns mecanismos podem explicar essa resposta vasoconstritora. A infusão intra-arterial de fentolamina (antagonista α -adrenérgico) reverte a vasoconstrição muscular paradoxal e aumenta significativamente o fluxo sanguíneo muscular em pacientes com insuficiência cardíaca durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos, demonstrando que o aumento exagerado da atividade nervosa simpática muscular pode ser um dos mecanismos que explicam essa resposta⁴¹. Por outro lado, a infusão intra-arterial de fentolamina associada a um bloqueador do óxido nítrico (L-NMMA) provoca redução significativa na resposta de fluxo sanguíneo muscular em indivíduos saudáveis. Ao contrário, essa resposta permanece inalterada em pacientes com insuficiência cardíaca, demonstrando que a disfunção endotelial contribui de forma importante na resposta vasoconstritora paradoxal⁴¹.

Já está bem estabelecido na literatura que o óxido nítrico desempenha importante papel na vasodilatação endotélio-dependente. Entretanto, na insuficiência cardíaca, a redução do débito cardíaco leva a um menor *shear stress* endotelial, causando alteração na expressão gênica da isoforma óxido nítrico sintase e consequente redução na biodisponibilidade do óxido nítrico. Paralelamente, há redução adicional na biodisponibilidade do óxido nítrico causada por degradação direta pelas espécies reativas de oxigênio, mediada, em parte, pelo aumento da angiotensina II e da atividade

da aldosterona⁴². Essas alterações resultam em prejuízo na vasodilatação endotélio-dependente da microcirculação desses pacientes. E essa alteração hemodinâmica tem importantes implicações clínicas, uma vez que alterações vasculares intrínsecas têm sido associadas com a progressão da insuficiência cardíaca, com importante impacto nos desfechos clínicos⁴³⁻⁴⁵. Estudo prévio demonstrou que o fluxo sanguíneo muscular é um preditor independente de mortalidade na insuficiência cardíaca⁴.

Embora o conhecimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca tenha avançado substancialmente na última década, a importância das comorbidades não podem ser subestimadas. Estudos recentes mostram que as comorbidades estão mais presentes em indivíduos com insuficiência cardíaca que em indivíduos sem insuficiência cardíaca pareados por idade⁴⁶. Nesse contexto, a apneia do sono emerge como uma comorbidade prevalente na insuficiência cardíaca e que, apesar de muitas vezes sub-diagnosticada⁴⁷, contribui para a progressão da síndrome⁴⁸. A apneia do sono é definida como episódios repetitivos de diminuição (hipopneia) ou ausência do fluxo respiratório (apneia) durante o sono, com frequente queda da saturação de oxigênio e fragmentação do sono^{49,50}.

Dois principais tipos de apneia do sono podem ser observados em pacientes com insuficiência cardíaca: 1) apneia obstrutiva, a qual é caracterizada pelo colapso das vias aéreas superiores durante a inspiração, acompanhada por esforços respiratórios vigorosos (Figura 2); e 2) apneia central, que ocorre pela redução ou ausência dos movimentos respiratórios toraco-abdominais, como consequência da disfunção no controle respiratório central (Figura 3)⁵¹⁻⁵³.

A apneia obstrutiva do sono atinge 11-60%^{50, 54-60} da população com insuficiência cardíaca sistólica e tem como fator responsável a obstrução da via aérea superior durante o sono. A apneia central do sono, principalmente na forma da respiração de

Cheyne-Stokes, caracterizada por um padrão respiratório crescendo-decrescendo seguida de um período de apneia, está presente em 09-46%^{50, 54-60} desses pacientes. Acredita-se que a concentração sanguínea de dióxido de carbono, abaixo do limiar de apneia, seja o responsável pela respiração de Cheyne-Stokes, uma vez que a inalação de

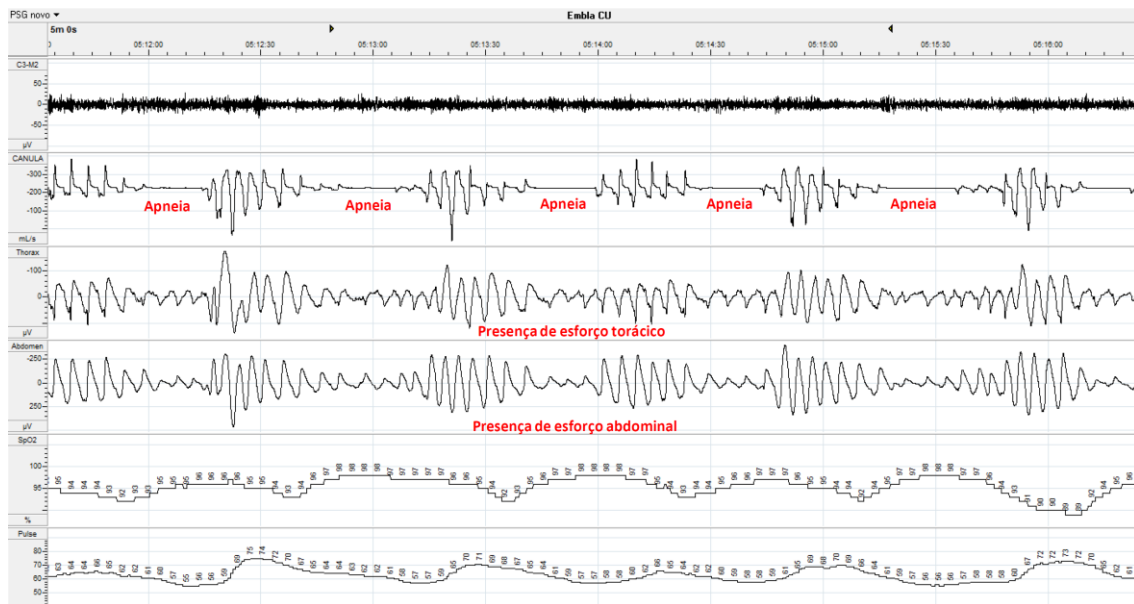


Figura 2 - Representação de uma tela de cinco minutos de uma polissonografia de um paciente apresentando apneias do tipo obstrutiva.

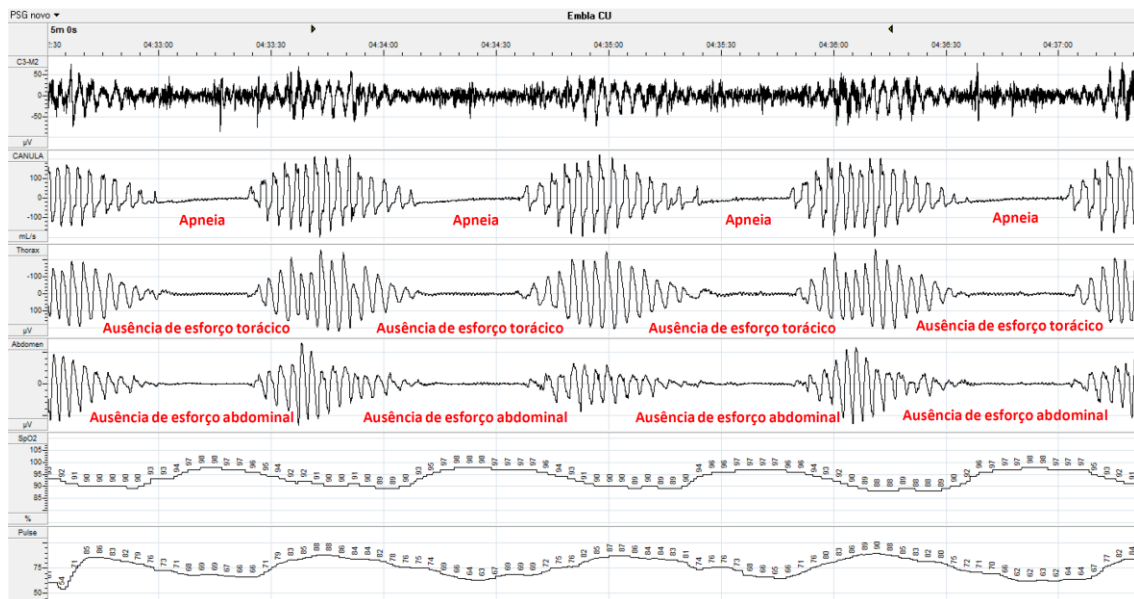
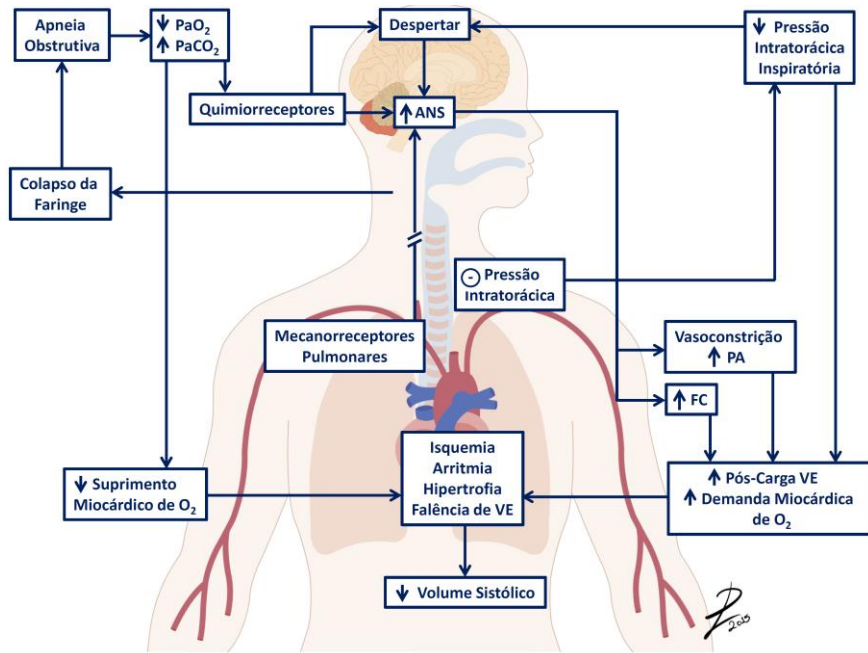


Figura 3 - Representação de uma tela de cinco minutos de uma polissonografia de um paciente apresentando apneias do tipo central.

pequenas quantidades desse gás elimina a apneia central em pacientes com insuficiência cardíaca⁶¹. Evidências acumuladas sugerem que o aumento da sensibilidade quimiorreflexa central, assim como a hiperventilação, levam a instabilidade do sistema respiratório, o que contribui para a patogênese da apneia central, em pacientes com insuficiência cardíaca⁶².

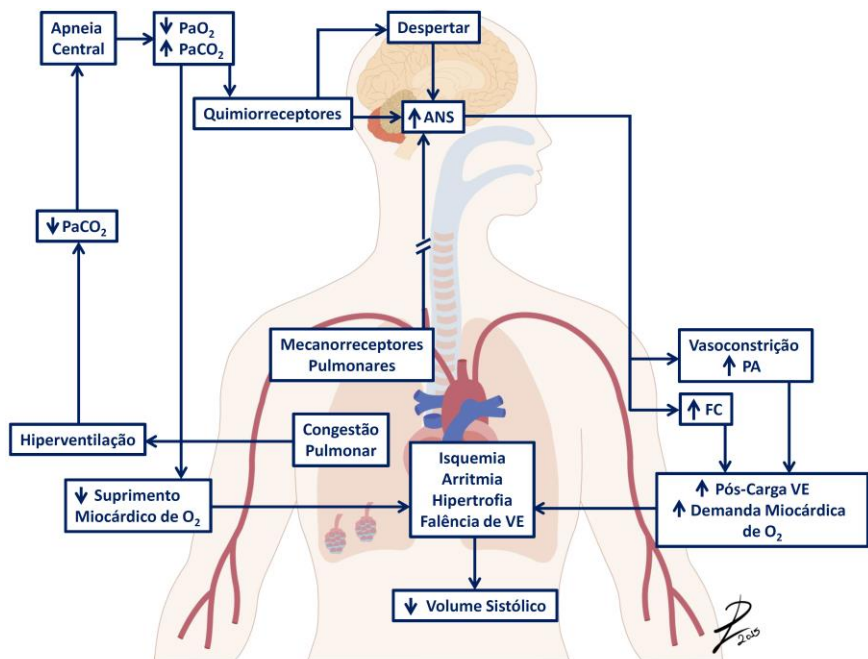
Apesar de apresentarem fisiopatologias distintas, as apneias do sono do tipo obstrutiva e central exercem efeitos deletérios no sistema cardiovascular (Figura 4 e Figura 5). A hipóxia intermitente, em decorrência dos períodos de apneia, é um importante fator de contribuição para o aumento da sensibilidade quimiorreflexa⁶³. A hipóxia e a hipercapnia que ocorrem durante os períodos de apneia do sono atuam sinergicamente para o aumento da atividade nervosa simpática^{52, 53}.

Além disso, os despertares e a supressão do efeito simpático-inibitório dos receptores de estiramento pulmonar durante a apneia contribuem para a hiperatividade nervosa simpática^{52, 53, 64}. A resposta a essa alteração autonômica é o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, o qual leva à vasoconstrição, com consequente aumento de pós-carga de ventrículo esquerdo. A combinação do aumento da pós-carga com o aumento da frequência cardíaca resulta em maior demanda de oxigênio pelo miocárdio frente à reduzida oferta de oxigênio, o que predispõe o paciente agudamente a isquemia cardíaca e arritmias, e cronicamente pode contribuir para a hipertrofia e falência do ventrículo esquerdo. Na apneia obstrutiva do sono, mais um mecanismo tem influência direta no coração. A redução abrupta da pressão intratorácica, em detrimento aos esforços inspiratórios contra a faringe ocluída, leva ao aumento da pressão transmural do ventrículo esquerdo, e, conseqüentemente, ao aumento da sua pós-carga. Paralelamente a isso, ocorre aumento do retorno venoso resultando em distensão do ventrículo direito e deslocamento do septo interventricular para a esquerda,



Fonte: Adaptado de Bradley TD, 2003⁵²
 Ilustração: Débora Lobo

Figura 4 - Efeito da apneia obstrutiva do sono no sistema cardiovascular. ANS: atividade nervosa simpática; PaCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; VE: ventrículo esquerdo.



Fonte: Adaptado de Bradley TD, 2003⁵³
 Ilustração: Débora Lobo

Figura 5 - Efeito da apneia central do sono no sistema cardiovascular. ANS: atividade nervosa simpática; PaCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; VE: ventrículo esquerdo.

o que prejudica o enchimento do ventrículo esquerdo. Desta forma, o resultado do somatório do aumento da pré-carga de ventrículo direito e do aumento da pós-carga de ventrículo esquerdo é a redução do volume sistólico^{52, 53}.

A apneia do sono também desempenha importante influência na função vascular periférica. Episódios repetitivos de hipóxia e reoxigenação diminuem a produção de óxido nítrico endotelial e causam maior estresse oxidativo⁶⁵. O resultado dessas respostas é a menor disponibilidade de óxido nítrico⁶⁵, acarretando prejuízo na vasodilatação endotélio-dependente^{66, 67}. Estudos mostram que pacientes com apneia obstrutiva do sono apresentam piora no relaxamento vascular dependente do endotélio, além de resposta vasoconstritora muscular paradoxal à hipóxia⁶⁸⁻⁷².

Para entender melhor as implicações desta doença altamente prevalente, é fundamental compreender suas repercussões fisiológicas. Em estudo prévio, demonstramos que a estimulação dos quimiorreceptores levou a uma redução significativa do fluxo sanguíneo muscular em pacientes com insuficiência cardíaca com disfunção sistólica em comparação com indivíduos saudáveis pareados por idade³⁸. Mais recentemente, demonstramos que a disfunção endotelial e a atividade nervosa simpática muscular exacerbada são responsáveis pela redução do fluxo sanguíneo muscular nesses pacientes⁴¹. Entretanto, se essas alterações fisiológicas consequentes da estimulação dos quimiorreceptores estão presentes na subpopulação com apneia do sono não é conhecida, mas é crítica, uma vez que é essa subpopulação que está sob repetidas ativações dos quimiorreceptores durante os recorrentes episódios de apneia do sono.

Em conjunto, estes conhecimentos nos levaram a levantar as hipóteses de que:

- 1) Pacientes com a coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono apresentam menor resposta de fluxo sanguíneo muscular à hipercapnia e à hipóxia do que pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; e

2) Essa resposta vasoconstritora estaria associada à disfunção endotelial e/ou à resposta exagerada da atividade nervosa simpática muscular.

2 Objetivos e Hipóteses

2.1 Objetivo principal

Avaliar a resposta de fluxo sanguíneo muscular durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos, em pacientes com a coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar a resposta de atividade nervosa simpática muscular durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos, em pacientes com a coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono.

2.3 Hipóteses

1. A resposta de fluxo sanguíneo muscular durante a hipercapnia e a hipóxia será menor em pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono que em pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono.

2. A resposta vasoconstritora mais exacerbada em pacientes com a coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono está associada à disfunção endotelial e/ou à resposta exagerada da atividade nervosa simpática muscular.

3 Casuística e Métodos

3.1 Casuística

Foram selecionados, consecutivamente, 90 pacientes com insuficiência cardíaca dos ambulatórios de Miocardiopatias e de Insuficiência Cardíaca e Transplante, do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HC-FMUSP) e do ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), no período de janeiro de 2012 a março de 2015. Todos estavam sob tratamento com medicações consideradas ideais para o seu estado clínico, em classe funcional II e III, segundo os critérios da *New York Heart Association* (NYHA), fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$, consumo de oxigênio no pico do exercício $\leq 20\text{mL/kg/min}$, de ambos os sexos, com idade entre 30 e 65 anos. Foram excluídos pacientes com infarto agudo do miocárdio recente (menos de três meses) ou angina instável, insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência renal crônica, doença pulmonar, marcapasso, cardiodesfibrilador implantável, neuropatia periférica, história de acidente vascular cerebral, índice de massa corpórea $\geq 30\text{kg/m}^2$, hiper/hipotireoidismo não tratado.

Após o diagnóstico baseado no laudo do exame de polissonografia, os pacientes foram alocados em dois grupos: ausência de apneia do sono (Grupo IC) e presença de apneia do sono (Grupo IC+DRS).

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do InCor sob o número SDC 3656/11/074 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP sob o número 0672/11.

Dos 90 pacientes recrutados consecutivamente para este estudo, 49 foram excluídos pelos seguintes motivos: consumo de oxigênio no pico do exercício $>20\text{mL/kg/min}$ ($n = 23$), fração de ejeção do ventrículo esquerdo $>40\%$ ($n = 8$), índice de massa corpórea $>30\text{kg/m}^2$ ($n = 4$), fibrilação atrial ($n = 2$), doença pulmonar ($n = 1$), arritmias ($n = 1$), sob o uso de ansiolítico ($n = 1$), problemas técnicos na aquisição da polissonografia ($n = 1$), não aceitou participar ($n = 1$) e não concluiu as avaliações ($n = 7$). Portanto, 41 pacientes participaram do estudo. Destes, 13 pacientes foram alocados no Grupo IC e 28 foram alocados no Grupo IC+DRS (Figura 6).

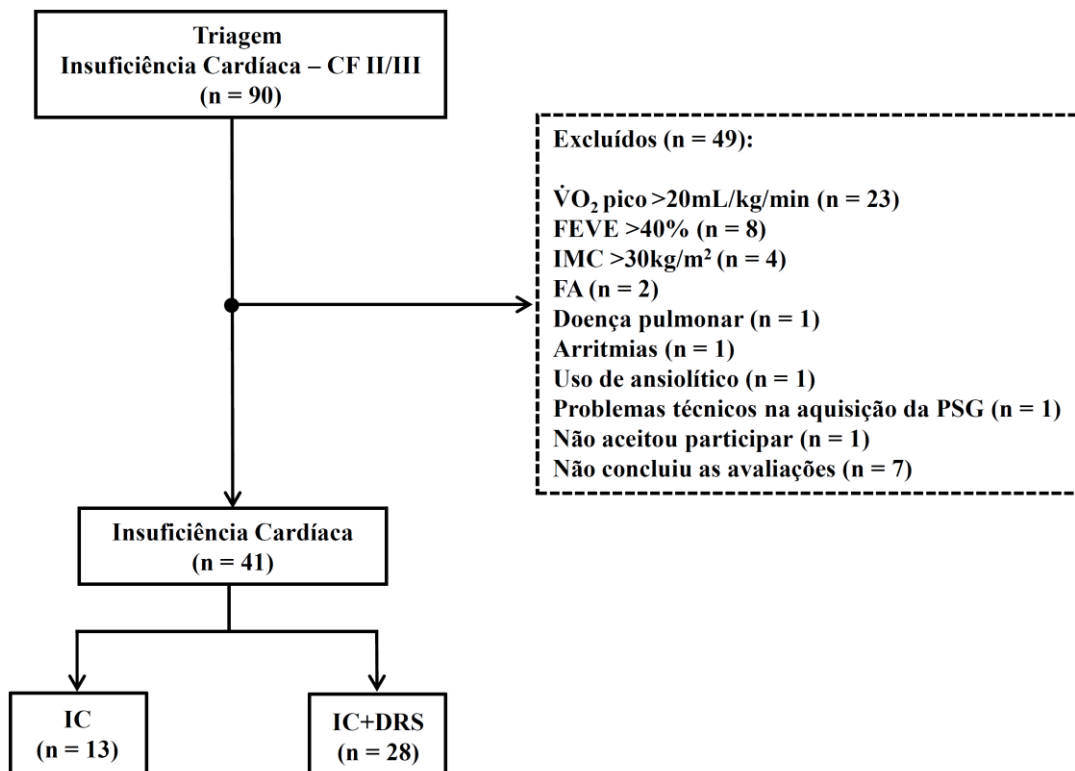


Figura 6 - Fluxograma de entrada de pacientes no estudo. IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono; $\dot{V}O_2$ pico: consumo de oxigênio no pico do exercício; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMC: índice de massa corpórea; FA: fibrilação atrial; PSG: polissonografia.

3.2 Delineamento do estudo

Para o desenvolvimento desse estudo, cada paciente realizou quatro visitas ao InCor/HC-FMUSP para a realização dos exames desse protocolo: 1) avaliação da capacidade funcional pelo teste cardiopulmonar em esforço incremental máximo com incremento de carga determinado individualmente para cada paciente, em cicloergômetro; 2) avaliação da função cardíaca pela ecocardiografia transtorácica basal; 3) avaliação da resposta quimiorreflexa central e periférica; e 4) avaliação do padrão do sono pela polissonografia de noite inteira em laboratório.

O teste cardiopulmonar em esforço, a ecocardiografia transtorácica basal e a avaliação da resposta quimiorreflexa central e periférica foram realizados na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor/HC-FMUSP. A polissonografia noturna foi realizada no Laboratório do Sono do InCor/HC-FMUSP. Todos os exames foram realizados em ambiente com temperatura controlada (~20°C).

Os pacientes foram orientados a se abster de chá, café, refrigerante e achocolatado, e alimentar-se no dia dos exames, além de não realizar atividades físicas extenuantes nas 24 horas que antecedessem os exames. Todos os exames foram realizados sob o uso das medicações, conforme prescrição médica.

3.3 Medidas e Procedimentos

3.3.1 Avaliação da capacidade funcional

A avaliação da capacidade funcional foi realizada pelo teste cardiopulmonar em esforço (Vmax Encore 29 System, VIASYS Healthcare Inc., Yorba Linda, CA, EUA),

em cicloergômetro (Via Sprint 150P, Ergoline, Bitz, Alemanha), seguindo protocolo de rampa com aumento constante de carga e velocidade entre 60 e 70 rotações por minuto até a exaustão, com incrementos de 5 a 15 watts por minuto, dependendo da carga máxima predita para cada paciente (Figura 7).

Durante o exame, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado por meio de eletrocardiógrafo (Cardio PC 13, Micromed, Brasil), com doze derivações simultâneas. A frequência cardíaca foi registrada em repouso com o indivíduo posicionado no cicloergômetro, ao final de cada minuto do teste de esforço e no período de recuperação. A pressão arterial foi medida sempre pelo mesmo avaliador, em repouso, a cada dois minutos do teste e no período de recuperação. A capacidade funcional máxima foi determinada pelo consumo de oxigênio no pico do exercício ($\dot{V}O_2$ pico, mL/kg/min), avaliado na intensidade máxima de exercício⁷³.



Figura 7 - Avaliação da capacidade funcional pelo teste cardiopulmonar em esforço incremental máximo, em cicloergômetro.

3.3.2 Avaliação da função cardíaca

A função sistólica ventricular esquerda foi avaliada por ecocardiografia transtorácica basal (Vivid E9, GE Healthcare, Wauwatosa, WI, EUA). Durante o exame, foram analisados o diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSVE, mm), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE, mm), volume sistólico final, volume diastólico final, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE, %) e motilidade regional de parede no estado basal. O diâmetro sistólico e o diâmetro diastólico foram medidos pela imagem bidimensional, a partir do plano de eixo longo paraesternal. Os volumes e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram analisados por meio do exame bidimensional, através dos planos apicais de duas e quatro câmaras pelo método de Simpson biplanar⁷⁴ (Figura 8).



Figura 8 - Avaliação da função cardíaca pela ecocardiografia transtorácica basal.

3.3.3 Avaliação do padrão do sono

Todos os participantes foram submetidos a uma polissonografia noturna (Embla N7000, Medicare Flaga, Reykjavik, Islândia). A monitorização incluiu eletroencefalografia, eletrocardiografia, eletromiografia submentoniana e tibial, medida da saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso, medições de fluxo de ar (termistor oronasal e cânula de pressão), e movimentação da caixa torácica e abdominal por meio de cintas (Figura 9).

A apneia do sono do tipo obstrutiva foi definida como a redução maior ou igual a 90% do fluxo aéreo respiratório por um tempo maior ou igual a 10 segundos acompanhado de esforço toracoabdominal. Os pacientes que apresentaram mais de 50% de eventos obstrutivos foram classificados como apneicos obstrutivos⁷⁵. A apneia do sono do tipo central foi definida como a redução maior ou igual a 90% do fluxo aéreo respiratório por um tempo maior ou igual a 10 segundos com ausência de esforço toracoabdominal. Os pacientes que apresentaram mais de 50% de eventos centrais foram classificados como apneicos centrais⁷⁶. As hipopneias foram definidas como redução maior ou igual a 30% do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos associada à dessaturação de oxigênio de pelo menos 3% ou despertar⁷⁷.

O índice de apneia-hipopneia (IAH) foi calculado como o número total de eventos respiratórios (apneias e hipopneias) por hora de sono. Os pacientes com insuficiência cardíaca com IAH menor que 15 eventos por hora de sono foram alocados no Grupo Insuficiência Cardíaca sem Distúrbio Respiratório do Sono (IC) e os pacientes com IAH maior ou igual a 15 eventos por hora de sono foram alocados no Grupo Insuficiência Cardíaca e Distúrbio Respiratório do Sono (IC+DRS), independente da classificação do evento obstrutivo ou central.



Figura 9 - Avaliação do padrão do sono pela polissonografia noturna.

3.3.4 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

A atividade nervosa simpática muscular (ANSM, disparos/min) foi avaliada pela técnica de microneurografia, que consiste no registro direto de multiunidades da via pós-gangliônica eferente de um fascículo nervoso muscular, o nervo fibular comum, na porção posterior da perna, imediatamente inferior à cabeça da fíbula, conforme descrito previamente⁷⁸. Para isso, a perna do paciente foi mantida em posição semi-fletida, e foram utilizadas almofadas para apoiar a coxa e o tornozelo.

Inicialmente, um estimulador elétrico (S48 Stimulator, Grass Instrument Co., West Warwick, RI, EUA) foi utilizado para ativação e mapeamento externo do nervo fibular comum. No local previamente determinado, dois microelétrodos de tungstênio com diâmetro da haste de 200 μm e impedância de $2\pm 0,4 \text{ M}\Omega$ (Modelo UNA35F2S, FHC Inc., Bowdoin, ME, EUA) foram conectados a um pré-amplificador e, posteriormente, implantados na perna do paciente, sendo um diretamente no nervo fibular comum e outro, aproximadamente, 1-2 cm de distância (referência/aterramento) (Figura 10, painel A). O sinal do tráfego eferente simpático foi alimentado por um filtro passa-faixa (700 a 2.000 Hz) e, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude

para armazenagem em osciloscópio. Para fins de registro e análise, após filtragem do neurograma, o sinal elétrico foi alimentado por meio de um integrador de capacitância-resistência e um amplificador diferencial (50.000-100.000 vezes) (662C-4 Nerve Traffic Analysis System, Bioengineering, The University of Iowa, Iowa City, IA, EUA), para a obtenção da voltagem média da atividade neural. Esse sinal foi gravado simultaneamente em um computador por meio de um conversor analógico-digital (WinDaq[®], DATAQ Instruments Inc., Akron, OH, EUA) com resolução de 16 bits e frequência de amostragem de 500 Hz. Dessa forma, foi possível o registro contínuo da atividade nervosa simpática muscular durante todo o protocolo experimental (Figura 11). A atividade nervosa simpática muscular foi analisada pela contagem do número de disparos por minuto pelo investigador principal e, posteriormente, por outro avaliador cego ao experimento e ao paciente (Figura 10, painel B). A atividade nervosa simpática muscular foi expressa em frequência dos disparos (disparos por minuto).

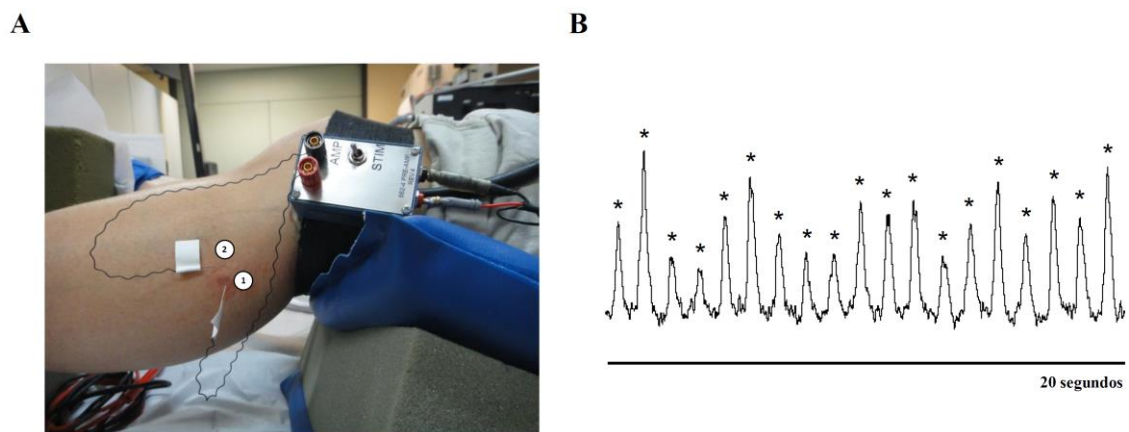


Figura 10 - Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia. A) Microeletrodos de tungstênio. Microeletrodo 1: inserido no nervo fibular; Microeletrodo 2: referência inserido na pele. B) Neurograma simpático. Cada asterisco (*) representa um disparo simpático.

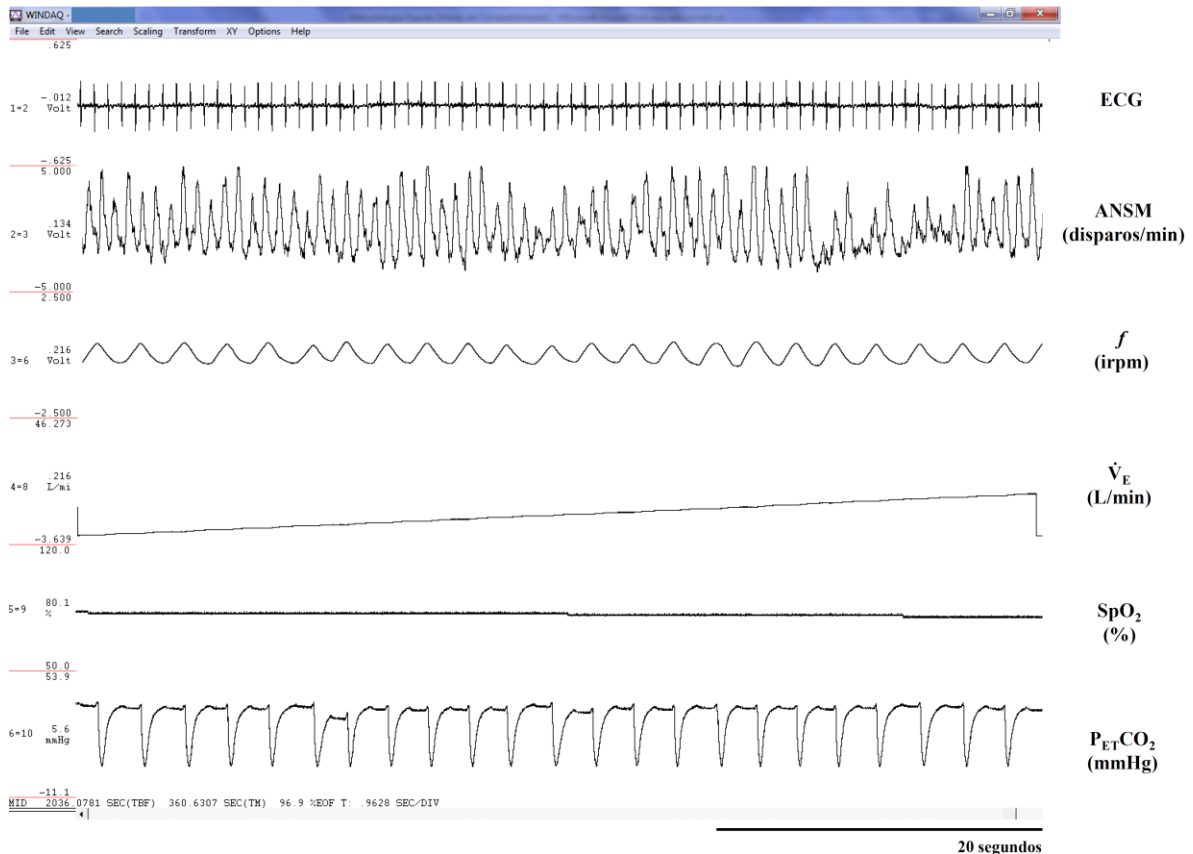


Figura 11 - Interface do programa WinDag[®] utilizado para aquisição e processamento dos sinais fisiológicos. Sinais fisiológicos do terceiro minuto de hipóxia. ECG: eletrocardiograma; ANSM: atividade nervosa simpática muscular; *f*: frequência respiratória; \dot{V}_E : ventilação minuto; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; P_{ET}CO₂: pressão expirada final de dióxido de carbono.

3.3.5 Avaliações hemodinâmicas

A monitorização da pressão arterial foi realizada continuamente de forma não invasiva, por método oscilométrico indireto, batimento a batimento, com o monitor hemodinâmico cardiovascular Finometer[®] PRO (Finometer[®] PRO, Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holanda), por meio da técnica de fotoplestígrafia infravermelha digital. Nesse sistema, a onda de pressão da artéria braquial é reconstruída a partir da pressão do dedo. Essa técnica de medida não invasiva da pressão arterial foi validada a partir do método de medida de pressão intra-arterial⁷⁹. As

variáveis hemodinâmicas: pressão arterial média (PAM, mmHg) e frequência cardíaca (FC, bpm) foram calculadas, tendo como base os valores derivados da curva da pressão da artéria braquial e informações antropométricas, previamente inseridos no equipamento. Foram colocados um manguito de pressão ao redor do braço esquerdo do paciente e um manguito de pressão de dedo ao redor da falange média do terceiro dedo da mão esquerda do paciente (Figura 12, painel A). Ambos os manguitos foram conectados ao Finometer[®] PRO para aquisição do sinal.

Os registros foram gravados no Finometer[®] PRO durante todo o protocolo experimental (Figura 12, painel B) e foram aquiridos para um computador por meio do programa Finolink. Em seguida, os dados foram exportados e analisados no programa Excel⁸⁰. Além da monitorização da frequência cardíaca pelo método oscilométrico indireto, esta também foi monitorada continuamente por meio de cinco eletrodos colocados na região do tórax do paciente para a visualização do sinal eletrocardiográfico durante todo o protocolo experimental (Figura 11).

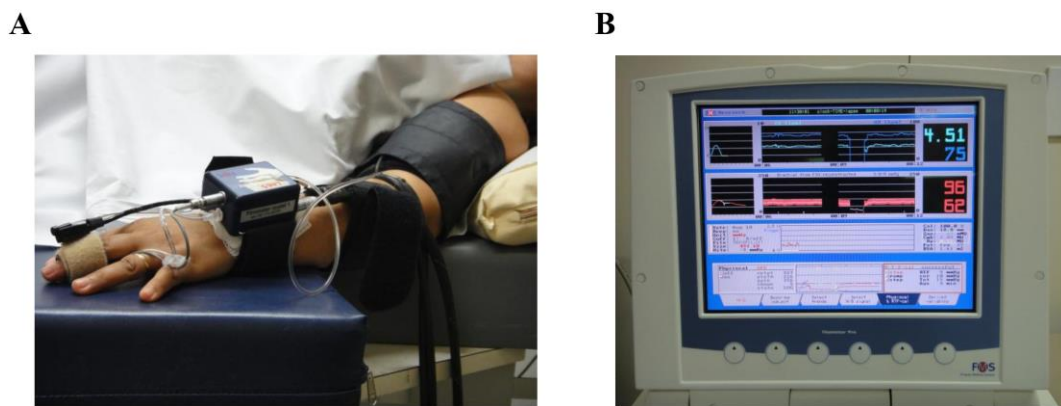


Figura 12 - Avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca a cada batimento cardíaco por método não invasivo. A) Posicionamento do manguito do braço do dedo. B) Interface do aparelho Finometer[®] PRO.

O fluxo sanguíneo muscular (FSM, mL/min/100mL) foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa, na qual o princípio da técnica consiste na oclusão venosa do membro a ser estudado⁸¹. Desta forma, ocorre o influxo arterial, porém a

drenagem venosa é brevemente interrompida. Isso resulta em um aumento linear de volume ao longo do tempo, que é proporcional ao fluxo sanguíneo arterial⁸². O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado, simultaneamente, no antebraço e na panturrilha (Figura 13, Painel A; e Figura 14, Painel A, respectivamente). Para isso, o antebraço e a panturrilha do paciente foram posicionados acima do nível do coração, para assegurar adequado retorno venoso no período de deflação. Foram utilizados dois manguitos no membro superior: um foi posicionado ao redor do braço e outro, ao redor do punho, e dois manguitos no membro inferior: um foi posicionado ao redor da coxa e outro, ao redor do tornozelo. O retorno venoso do antebraço e da panturrilha foi brevemente interrompido pela insuflação do manguito do braço e da coxa, respectivamente, acima da pressão venosa (~60 mmHg). As circulações da mão e do pé foram excluídas das medidas pela rápida insuflação do manguito posicionado ao redor do punho e tornozelo, respectivamente, a um nível supra-sistólico (~200 mmHg). Os manguitos do punho e do tornozelo foram inflados 30 segundos antes do início das medidas e permaneceram inflados durante toda a avaliação. Os manguitos do braço e da coxa foram inflados por 10 segundos, seguido de 10 segundos de deflação, durante todo o protocolo experimental. As mudanças no volume do antebraço e da panturrilha foram medidas por um tubo silástico preenchido com mercúrio conectado ao pletismógrafo (AI6, D. E. Hokanson Inc., Bellevue, WA, EUA). O tamanho do silástico utilizado para medir as mudanças no volume do antebraço foi 2-3 cm menor que a circunferência do antebraço do paciente, medida a 5 cm de distância da articulação úmero-radial, local onde o tubo silástico foi posicionado. E o tamanho do silástico utilizado para medir as mudanças no volume da panturrilha foi 2-3 cm menor que a circunferência mais larga da região da panturrilha, local onde o tubo silástico foi posicionado. As mudanças no volume do antebraço e da panturrilha resultam em mudanças correspondentes nas circunferências

dos mesmos. Assim, o aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e da panturrilha e, conseqüentemente, sua vasodilatação⁸³.

Os fluxos sanguíneos do antebraço e da panturrilha foram avaliados durante todo o protocolo experimental em um pletismógrafo. O sinal de onda do fluxo sanguíneo foi gravado e analisado no aparelho de pletismografia e três medidas foram realizadas a cada minuto (Figura 13, Painel B; e Figura 14, Painel B). Posteriormente, os dados foram exportados para o programa Excel. A condutância vascular (CV, U) do antebraço e da panturrilha foram calculadas pela razão entre o fluxo sanguíneo do antebraço ou da panturrilha e a pressão arterial média (medida oscilométrica); o resultado foi multiplicado por 100 e expresso em unidades arbitrárias^{38, 41}.

A



B

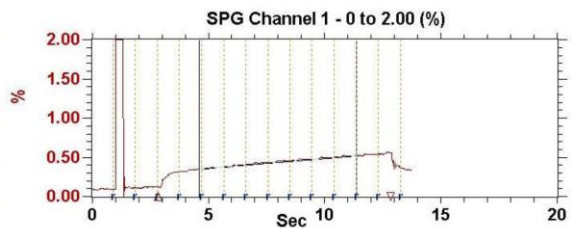
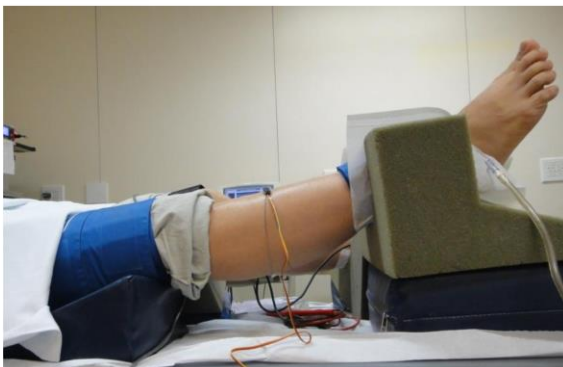


Figura 13 - Avaliação do fluxo sanguíneo muscular do antebraço por pletismografia de oclusão venosa. A) Posicionamento do braço, manguitos e silástico. B) Sinal de onda do fluxo sanguíneo muscular do antebraço.

A



B

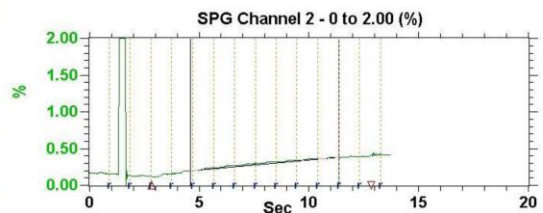


Figura 14 - Avaliação do fluxo sanguíneo muscular da panturrilha por pletismografia de oclusão venosa. A) Posicionamento da perna, manguitos e silástico. B) Sinal de onda do fluxo sanguíneo muscular da panturrilha.

3.3.6 Avaliação das variáveis ventilatórias

A frequência respiratória (f , irpm) foi monitorada por meio de uma cinta respiratória piezoelétrica (Model 1132 Pneumotrace II™, UFI, Morro Bay, CA, EUA) posicionada ao redor do abdômen do paciente, entre o processo xifóide e a linha umbilical^{84, 85}.

O sistema de monitorização do fluxo aéreo foi composto por um pneumotacógrafo (3830 Series, Heated Linear Pneumotachometer, Hans Rudolph Inc., Kansas City, MO, EUA) e um transdutor de pressão diferencial (MP45, Validyne Engineering, Northridge, CA, EUA)^{84, 85}. Esse sistema foi interligado à via expiratória da válvula unidirecional por meio de um circuito rígido. À medida que o fluxo aéreo passa pelo pneumotacógrafo, esse é medido a partir da diferença de pressão através de uma resistência, proporcionada por uma tela posicionada perpendicularmente à direção do fluxo. O transdutor de pressão acoplado às conexões de pressão do pneumotacógrafo produz um sinal analógico proporcional à taxa de fluxo. Esse transdutor de pressão foi acoplado a um dispositivo eletrônico (Gould Integrator Plug In Module 13-4615-70 Model A, Gould Instrument System. Inc., Valley View, OH, EUA) para realizar a integração de todas as áreas de volume corrente por minuto (\dot{V}_E , L/min). Um sistema de aquecimento (Pneumotachometer 3850A Heater Control, Hans Rudolph Inc., Kansas City, MO, EUA) foi utilizado para evitar condensação na tela do pneumotacógrafo. Antes de cada exame, o pneumotacógrafo foi calibrado usando uma seringa de 3 litros, ajustada para 500 mililitros, na qual foram simulados 20 fluxos inspiratórios e 20 fluxos expiratórios.

A saturação de pulso de oxigênio (SpO_2 , %) foi monitorada de forma não invasiva por um sensor de oxímetro de pulso, pelas técnicas de espectrometria e

fotoplestimografia, posicionado no dedo indicador da mão esquerda do paciente. Esse sensor foi conectado ao aparelho de oximetria de pulso (DX 2405 Oxypeth, Dixtal Biomédica, Manaus, AM, Brasil)^{84, 85}. O funcionamento do oxímetro de pulso se baseia no princípio de que a oxihemoglobina absorve mais luz infra-vermelha e a deoxihemoglobina absorve mais luz vermelha. Assim, o oxímetro de pulso emite dois comprimentos de onda de luz, vermelha a 660 nm e infra-vermelha a 940 nm, a partir de um par de pequenos díodos de emissão de luz localizados em um braço do sensor de dedo. A luz que é transmitida através do dedo é então detectada por um fotodiodo no braço oposto do sensor; isto é, a quantidade relativa de luz vermelha e infravermelha absorvidas são utilizadas pelo oxímetro de pulso para finalmente determinar a proporção de hemoglobina ligada ao oxigênio⁸⁶.

A pressão expirada final de dióxido de carbono ($P_{ET}CO_2$, mmHg) também foi monitorada de forma não invasiva, por meio de um sensor de capnografia (Capnostat III 7167, Respironics Inc., Murrysville, PA, EUA), pela técnica de espectroscopia, posicionado na via expiratória de uma válvula unidirecional acoplada a um bocal utilizado pelo paciente, por meio de um adaptador de via aérea (7007 Adult airway adapter, Novamatrix Medical System Inc., Wallingford, CT, EUA). Esse sensor foi conectado a um capnógrafo (DX 1265 ETCO2 Capnogard, Dixtal Biomédica, Manaus, AM, Brasil)^{84, 85}. A capnografia baseada na espectroscopia de infravermelho funciona com um princípio semelhante ao da oximetria de pulso. Um feixe de radiação infravermelha filtrada é enviado a partir de uma fonte de luz através de uma amostra de ar exalado a um fotodetector. À medida que a concentração de dióxido de carbono aumenta, a intensidade da luz que atinge o fotodetector diminui. O dióxido de carbono absorve a luz a um comprimento de onda muito específico (4,3 μm), assim a quantidade

de radiação que é absorvida pode ser medida, e a concentração de dióxido de carbono na amostra é calculada⁸⁷.

Durante todo o protocolo experimental, os sinais das variáveis ventilatórias: f , \dot{V}_E , SpO_2 e $P_{ET}CO_2$, foram gravados simultaneamente em um computador por meio de um conversor analógico-digital (WinDaq[®], DATAQ Instruments Inc., Akron, OH, EUA) com resolução de 16 bits e frequência de amostragem de 500 Hz. Dessa forma, foi possível analisar remotamente, no programa WinDaq[®], o sinal de todas as variáveis (Figura 11).

3.3.7 Protocolo experimental

Após preparação do paciente com os aparelhos para a avaliação das variáveis hemodinâmicas e neurais e certificação de colocação do microeletrodo de tungstênio no nervo fibular, era iniciado o registro simultâneo da PAM, FC e ANSM por um período de 15 minutos (basal). Em seguida, os FSM do antebraço e da panturrilha foram registrados por 5 minutos. Após esses registros basais, dava-se início à preparação do paciente com os aparelhos para avaliação das variáveis ventilatórias.

O sensor do oxímetro de pulso era posicionado e um sistema de inalação de ar ambiente e misturas gasosas específicas era conectado ao paciente. Nesse sistema, um balão meteorológico armazena as misturas gasosas específicas. Ele consiste de válvulas unidirecionais que são utilizadas para direcionar o ar ambiente ou mistura gasosa proveniente do balão ao paciente. Para isso, a saída dessas válvulas é conectada a um circuito rígido interligado a uma válvula unidirecional (Two-Way T-Shape Non-Rebreathing Valve, 2700 Series, Hans-Rudolph, Inc., Shawnee, KS, EUA) conectada a um bocal. Por meio dessa interface, o paciente respirava e exalava o gás (ar ambiente e

mistura gasosa específica) durante todo o protocolo. Foi utilizado um clipe nasal para garantir a respiração apenas pela boca. Na via expiratória da válvula foi acoplado o sensor de capnografia e o pneumotacógrafo (Figura 15).

A estimulação do quimiorreflexo central foi realizada por meio da inalação de uma mistura gasosa hipercápnica (7% de CO_2 e 93% O_2)^{16, 38, 88}. Durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais pela hipercapnia, a repercussão dos quimiorreceptores periféricos foi inibida pela hiperóxia.

A estimulação do quimiorreflexo periférico foi realizada por meio da inalação de uma mistura gasosa hipóxica (10% de O_2 e 90% N_2)^{16, 36, 38, 88}. Para isolar a estimulação do quimiorreflexo periférico à hipóxia, foi mantido isocapnia, por meio da inalação de pequenas frações de dióxido de carbono a fim de manter a pressão expirada final de dióxido de carbono em níveis basais.



Figura 15 - Protocolo experimental para avaliação do controle quimiorreflexo central e periférico.

A duração de cada intervenção foi de 6 minutos, sendo 3 minutos de ventilação em ar ambiente e 3 minutos de estimulação quimiorreflexa (hipercapnia ou hipóxia). A sequência das intervenções para a estimulação dos quimiorreflexos central e periférico foi randomizada. Os procedimentos de hipercapnia e hipóxia foram separados por um intervalo de 15 minutos para que as respostas fisiológicas avaliadas retornassem aos seus valores basais (Figura 16).

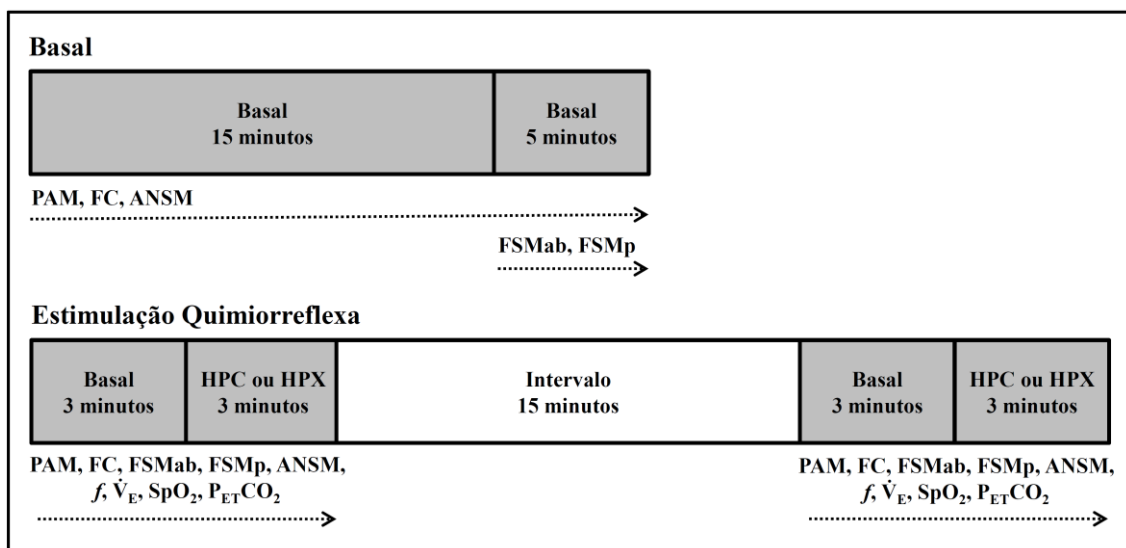


Figura 16 - Sequência do protocolo experimental para avaliação do controle quimiorreflexo central e periférico. PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; FSMab: fluxo sanguíneo muscular do antebraço; FSMp: fluxo sanguíneo muscular da panturrilha; ANSM: atividade nervosa simpática muscular; f : frequência respiratória; \dot{V}_E : ventilação minuto; SpO_2 : saturação de pulso de oxigênio; $P_{ET}CO_2$: pressão expirada final de dióxido de carbono; HPC: hipercapnia; HPX: hipóxia. A sequência das intervenções (HPC e HPX) foi randomizada.

3.4 Análise estatística

Para o cálculo amostral desse estudo foi utilizada a interface OpenEpi desenvolvida para estatísticas epidemiológicas⁸⁹. Foi adotado um poder de 80% e um intervalo de confiança de 95%, com valor estimado para um erro tipo I de 5%. Para o

cálculo do tamanho da amostra foram consideradas as médias e desvio padrão da atividade nervosa simpática muscular de pacientes com insuficiência cardíaca com apneia central do sono e pacientes com insuficiência cardíaca sem apneia do sono (51 ± 06 vs. 37 ± 10 , respectivamente)⁹⁰. Como resultado final, foi obtido um valor de 06 indivíduos em cada grupo.

Os resultados foram apresentados em frequências absolutas (n) e relativas (%) para as variáveis qualitativas e médias e erros padrão ou medianas e intervalos interquartílicos para as variáveis quantitativas. Inicialmente, foram testadas a normalidade pelo teste Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade pelo teste de Levene para todas as variáveis, em cada grupo. Para avaliar as possíveis diferenças nas proporções das variáveis qualitativas dos grupos IC e IC+DRS foi aplicado o teste Chi-quadrado (χ^2). Para as variáveis quantitativas foi utilizado o teste *t* de Student para dados não pareados. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal e/ou homogeneidade foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para a comparação das respostas fisiológicas durante as manobras de hipóxia e hipercapnia entre os grupos foi utilizada a análise de variância de dois fatores para medidas repetidas (*repeated measures ANOVA*). Em caso de diferença significativa, o teste *post-hoc* de Tukey foi aplicado para determinar a diferença entre os grupos. Foi considerada como diferença significativa $P < 0,05$.

4.1 Características antropométricas, demográficas e clínicas

Quarenta e um pacientes que preencheram os critérios de inclusão participaram do protocolo: IC (n=13) e IC+DRS (n=28). Dentre os pacientes do grupo IC+DRS, 06 apresentavam apneia do sono do tipo central e 22 pacientes apresentavam apneia do sono do tipo obstrutiva. As características antropométricas, demográficas e clínicas estão descritas na tabela 1. A idade do grupo IC+DRS foi maior que no grupo IC. O percentual de homens foi maior no grupo IC+DRS quando comparado ao grupo IC. O índice de massa corpórea foi semelhante entre os grupos estudados.

Ambos os grupos foram semelhantes em relação à etiologia da insuficiência cardíaca, medicações utilizadas, classe funcional e fração de ejeção. Contudo, o grupo IC+DRS apresentou maiores valores de diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo quando comparado ao grupo IC. Não houve diferença na capacidade funcional, avaliada pelo consumo de oxigênio no pico do exercício, entre os grupos estudados.

Quanto às comorbidades, os grupos foram semelhantes em relação à presença de diabetes e hipertensão arterial sistêmica. O percentual de pacientes com dislipidemia foi maior no grupo IC+DRS.

Tabela 1 - Características antropométricas, demográficas e clínicas dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono

	IC (n=13)	IC+DRS (n=28)	P
Idade, anos	46 (39-53)	57 (54-61)*	0,002
IMC, kg/m²	27 ± 1	28 ± 1	0,20
Sexo Masculino, n (%)	4 (31)	22 (79)*	0,003
CF II/II (NYHA), n	13/0	26/2	0,32
VO₂ pico, mL/kg/min	18 ± 1	17 ± 1	0,33
FEVE, %	30 ± 2	27 ± 1	0,16
DDVE, mm	64 ± 2	70 ± 2*	0,03
DSVE, mm	55 ± 2	62 ± 2*	0,03
Etiologia, n (%)			
Idiopática	5 (39)	15 (54)	
Isquêmica	0 (0)	2 (7)	
Hipertensiva	2 (15)	3 (11)	0,51
Chagásica	2 (15)	1 (3)	
Outras	4 (31)	7 (25)	
Medicamentos, n (%)			
β-bloqueador	13 (100)	28 (100)	1,00
IECA/ARA	13 (100)	28 (100)	1,00
Espironolactona	12 (92)	23 (82)	0,39
Diurético	13 (100)	25 (89)	0,22
Comorbidades, n (%)			
Hipertensão Arterial Sistêmica	7 (54)	18 (64)	0,52
Diabetes	2 (15)	7 (25)	0,49
Dislipidemia	3 (23)	16 (57)*	0,04

IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono; IMC: índice de massa corpórea; NYHA: *New York Heart Association*; VO₂ pico: consumo de oxigênio no pico do exercício; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; β: beta; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; ARA: antagonista do receptor da angiotensina. Outras etiologias: alcoólica, periparto, miocardite, secundária a agrotóxicos, secundária a quimioterápicos. Valores apresentados em média ± erro padrão ou mediana (25-75).

* vs. IC (P<0,05).

4.2 Parâmetros hemodinâmicos, neurais e ventilatórios

Durante o período basal, os parâmetros hemodinâmicos foram semelhantes entre os grupos. Isto é, não foram observadas diferenças significativas na frequência cardíaca e pressão arterial média. Também não foram encontradas diferenças significativas na avaliação do fluxo sanguíneo muscular e na condutância vascular do antebraço e da panturrilha (Tabela 2). Em relação aos parâmetros neurais, a atividade nervosa simpática muscular foi maior no grupo IC+DRS quando comparada ao grupo IC. (Tabela 2). Em relação aos parâmetros respiratórios, a frequência respiratória e a pressão expirada final de dióxido de carbono foram semelhantes entre os grupos. O grupo IC+DRS apresentou menor saturação de pulso de oxigênio e houve tendência a apresentar maior ventilação pulmonar que o grupo IC (Tabela 2).

Tabela 2 - Parâmetros hemodinâmicos, neurais e ventilatórios dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono

	IC (n=13)	IC+DRS (n=28)	P
<i>Parâmetros Hemodinâmicos</i>			
FC, bpm	62 ± 2	67 ± 2	0,07
PAM, mmHg	85 ± 3	89 ± 2	0,40
FSM _{ab} , mL/min/100mL	1,70 ± 0,16	1,87 ± 0,21	0,60
CV _{ab} , U	1,83 ± 0,15	2,01 ± 0,21	0,57
FSM _p , mL/min/100mL	1,65 ± 0,20	1,75 ± 0,17	0,74
CV _p , U	1,77 ± 0,19	1,93 ± 0,20	0,64
<i>Parâmetros Neurais</i>			
ANSM, disparos/min	34 ± 3	45 ± 3*	0,04
<i>Parâmetros Respiratórios</i>			
f, irpm	17 ± 1	17 ± 1	0,86
SpO ₂ , %	98 (97-98)	97 (96-97)*	0,005
Ṁ _E , L/min	8 ± 1	10 ± 0	0,05
P _{ET} CO ₂ , mmHg	39 ± 1	38 ± 1	0,49

IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; FSM_{ab}: fluxo sanguíneo muscular do antebraço; CV_{ab}: condutância vascular do antebraço; FSM_p: fluxo sanguíneo muscular da panturrilha; CV_p: condutância vascular da panturrilha; ANSM: atividade nervosa simpática muscular; f: frequência respiratória; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; Ṁ_E: ventilação minuto; P_{ET}CO₂: pressão expirada final de dióxido de carbono. Valores apresentados em média ± erro padrão ou mediana (25-75). * vs. IC (P<0,05).

4.3 Padrão do sono

O padrão do sono dos pacientes estudados está descrito na tabela 3. Conforme esperado, os pacientes do grupo IC+DRS apresentaram maior índice de apneia e hipopneia que os pacientes do grupo IC. A latência para o sono foi semelhante entre os grupos, porém o tempo total do sono e a eficiência do sono foram menores no grupo de pacientes com distúrbio respiratório do sono. O índice de despertar foi maior no grupo IC+DRS quando comparado com o grupo IC. O grupo IC+DRS apresentou maior porcentagem do sono leve (estágios N1 e N2) e menor percentual de sono profundo (sono de ondas lentas, N3) quando comparado ao grupo IC. Não foram observadas diferenças entre os grupos no estágio REM. Em relação à saturação de pulso de oxigênio, os pacientes do grupo IC+DRS apresentaram menor saturação de pulso de oxigênio mínima e permaneceram um maior percentual do tempo total de sono com saturação de pulso de oxigênio inferior a 90% que os pacientes do grupo IC.

Tabela 3 - Dados da polissonografia noturna dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono

	IC (n=13)	IC+DRS (n=28)	P
TTS, min	410 (379-441)	352 (301-393)*	0,004
Latência, min	14 ± 4	19 ± 4	0,47
Eficiência, %	88 (82-92)	74 (66-88)*	0,02
Despertares, eventos/h	17 ± 2	25 ± 3*	0,04
N1, %	3 (2-6)	11 (7-16)*	0,003
N2, %	49 ± 2	56 ± 2*	0,03
N3, %	25 (23-31)	15 (9-25)*	0,004
REM, %	18 ± 1	15 ± 1	0,21
IAH, eventos/h	9 (6-10)	25 (21-43)*	<0,001
SpO₂ mín, %	88 (86-89)	82 (78-83)*	<0,001
SpO₂ <90%, %TTS	0 (0-0)	4 (2-18)*	<0,001

IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono; TTS: tempo total de sono; N1: estágio 1 do sono não-REM; N2: estágio 2 do sono não-REM; N3: estágio 3 do sono não-REM; REM: *rapid eye movement*; IAH: índice de apneia e hipopneia; SpO₂ mín: saturação de pulso de oxigênio mínima; SpO₂ <90%: saturação de pulso de oxigênio menor que 90%. Valores apresentados em média ± erro padrão ou mediana (25-75). * vs. IC (P<0,05).

4.4 Resposta quimiorreflexa central

A estimulação dos quimiorreceptores centrais (7% de CO₂ e 93% O₂) provocou aumento semelhante da frequência cardíaca e da pressão arterial média, nos dois grupos estudados (Tabela 4).

Tabela 4 - Respostas hemodinâmicas durante a estimulação do quimiorreflexo central dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono

	Hipercapnia			
	Basal	1'	2'	3'
FC, bpm				
IC	63 ± 2	2 ± 1	6 ± 1	9 ± 2
IC+DRS	68 ± 2	2 ± 1	7 ± 1	10 ± 1
PAM, mmHg				
IC	91 ± 3	1 ± 1	3 ± 1	4 ± 2
IC+DRS	97 ± 3	1 ± 1	5 ± 1	7 ± 1

IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média. Valores basais e respostas (delta absoluto) apresentados em média ± erro padrão.

A comparação entre grupos mostrou que as respostas do fluxo sanguíneo muscular do antebraço (Interação: $P < 0,001$, tempo; e $P < 0,001$, P_{ETCO_2}) e da condutância vascular do antebraço provocada pela hipercapnia (Interação: $P = 0,001$, tempo; e $P < 0,001$, P_{ETCO_2}) foram menores no grupo IC+DRS quando comparado ao grupo IC (Figura 17, painéis A e B; e Figura 18, painéis A e B, respectivamente). Resultados semelhantes foram encontrados no fluxo sanguíneo muscular e na condutância vascular da panturrilha. A estimulação dos quimiorreceptores centrais provocou uma diminuição mais acentuada no fluxo sanguíneo muscular da panturrilha (Interação: $P = 0,001$, tempo; e $P < 0,001$, P_{ETCO_2}) e na condutância vascular na panturrilha (Interação: $P = 0,002$, tempo; e $P < 0,001$, P_{ETCO_2}) no grupo IC+DRS quando comparado ao grupo IC (Figura 19, painéis A e B; e Figura 20, painéis A e B, respectivamente).

Análises adicionais excluindo os pacientes com diabetes mellitus e dislipidemia demonstraram que houve uma tendência para as respostas de fluxo sanguíneo muscular do antebraço (Interação: $P = 0,057$, tempo) e de condutância vascular do antebraço provocada pela hipercapnia (Interação: $P = 0,064$, tempo) serem menores no grupo IC+DRS ($n = 10$) quando comparado ao grupo IC ($n = 09$) (Figura 21, painel A; e Figura 22, painel A, respectivamente). Na análise por pressão expirada final de dióxido de carbono, essa diferença se confirmou, uma vez que a hipercapnia provocou menores respostas de fluxo sanguíneo muscular do antebraço (Interação: $P = 0,009$, P_{ETCO_2}) e de condutância vascular do antebraço (Interação: $P = 0,009$, P_{ETCO_2}) no grupo IC+DRS ($n = 10$) quando comparado ao grupo IC (Figura 21, painel B; Figura 22, painel B, respectivamente). A resposta de fluxo sanguíneo muscular da panturrilha (Interação: $P = 0,04$, tempo; e $P = 0,002$, P_{ETCO_2}) foi menor no grupo IC+DRS quando comparado ao grupo IC e houve uma tendência para a resposta de condutância vascular da panturrilha

ser menor no grupo IC+DRS (Interação: $P=0,069$, tempo) (Figura 23, painéis A e B; e Figura 24, painel A, respectivamente). Na análise por pressão expirada final de dióxido de carbono, essa diferença se confirmou, uma vez que a hipercapnia provocou menor resposta de condutância vascular da panturrilha (Interação: $P=0,007$, $P_{ET}CO_2$) no grupo IC+DRS quando comparado ao grupo IC (Figura 24, painel B).

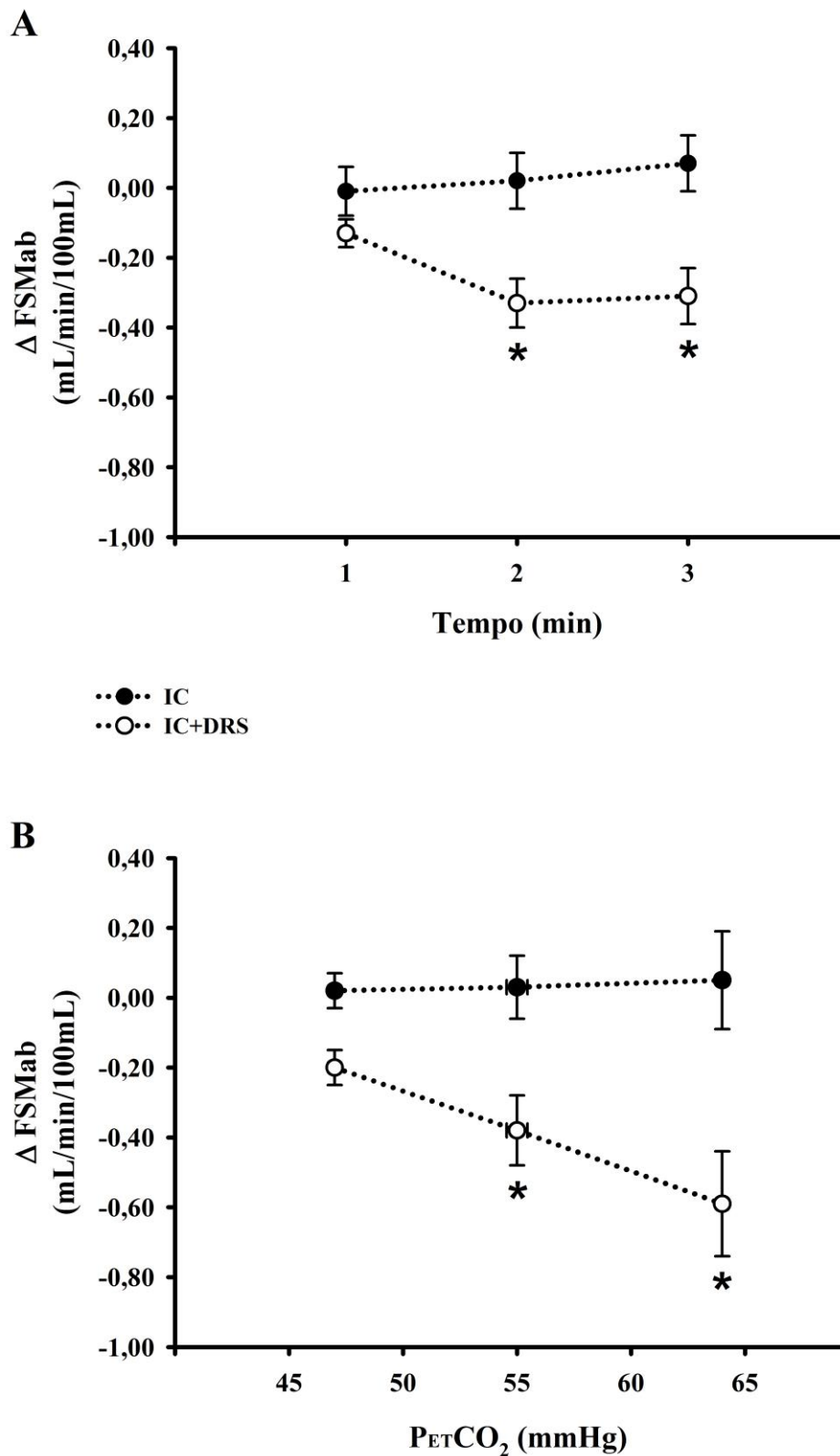


Figura 17 - Resposta de fluxo sanguíneo muscular do antebraço (FSM_{ab}) durante a hipercapnia. A) Resposta de FSM_{ab} por tempo. B) Resposta de FSM_{ab} por pressão expirada final de dióxido de carbono ($P_{ET}CO_2$). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

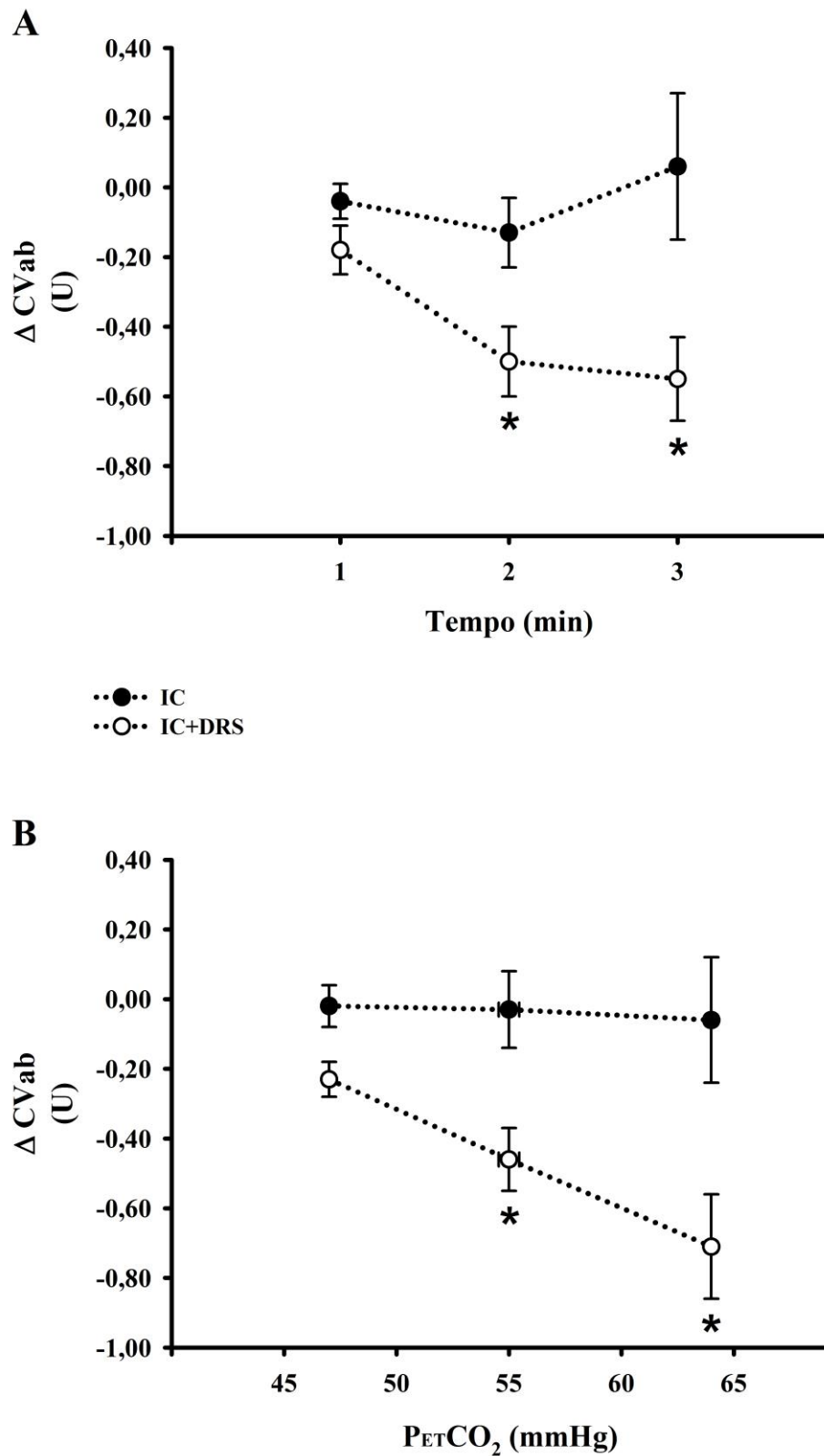


Figura 18 - Resposta de condutância vascular do antebraço (CV_{ab}) durante a hipercapnia. A) Resposta de CV_{ab} por tempo. B) Resposta de CV_{ab} por pressão expirada final de dióxido de carbono ($P_{ET}CO_2$). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

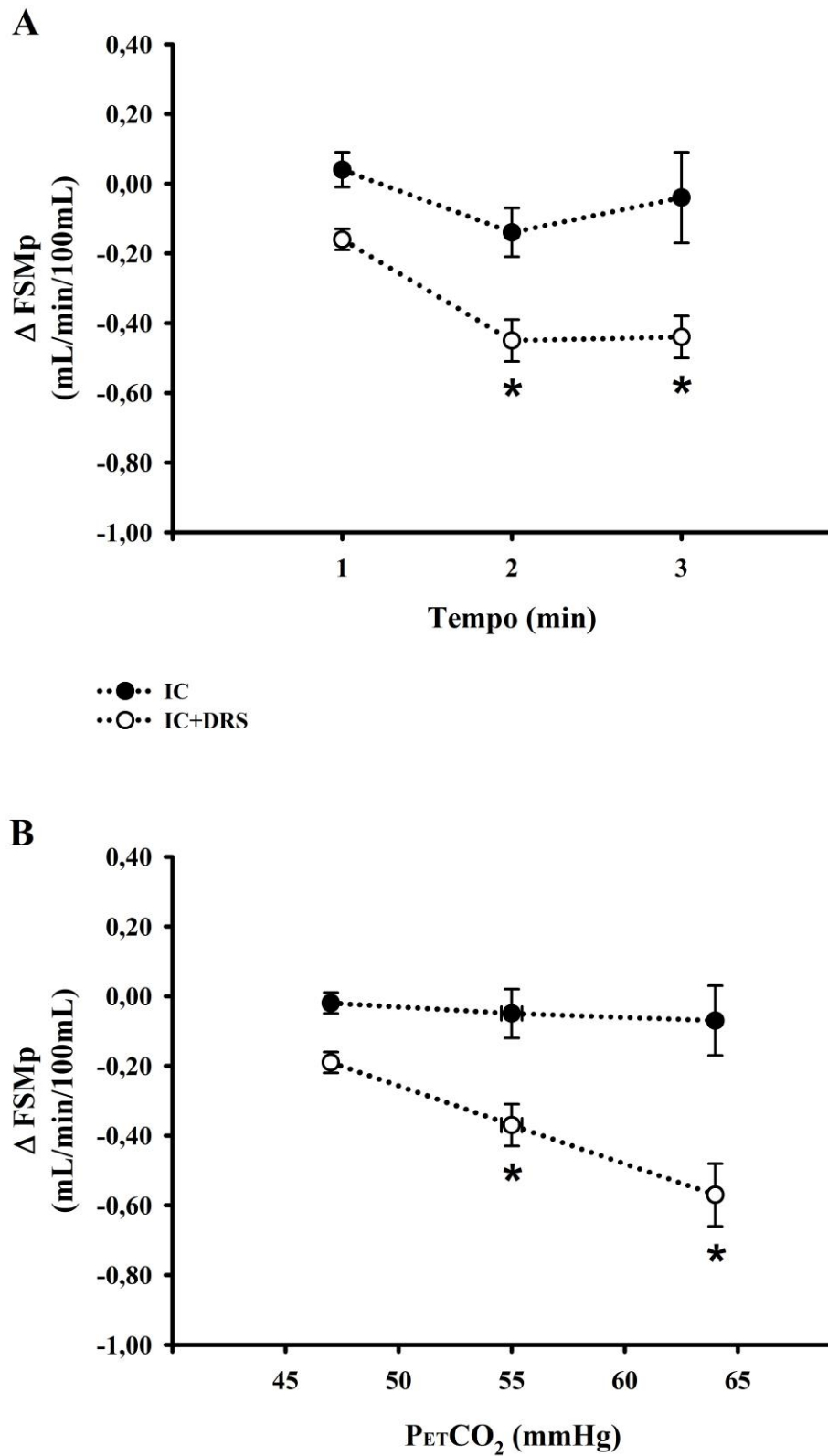


Figura 19 - Resposta de fluxo sanguíneo muscular da panturrilha (FSM_p) durante a hipercapnia. A) Resposta de FSM_p por tempo. B) Resposta de FSM_p por pressão expirada final de dióxido de carbono ($P_{\text{ET}}\text{CO}_2$). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

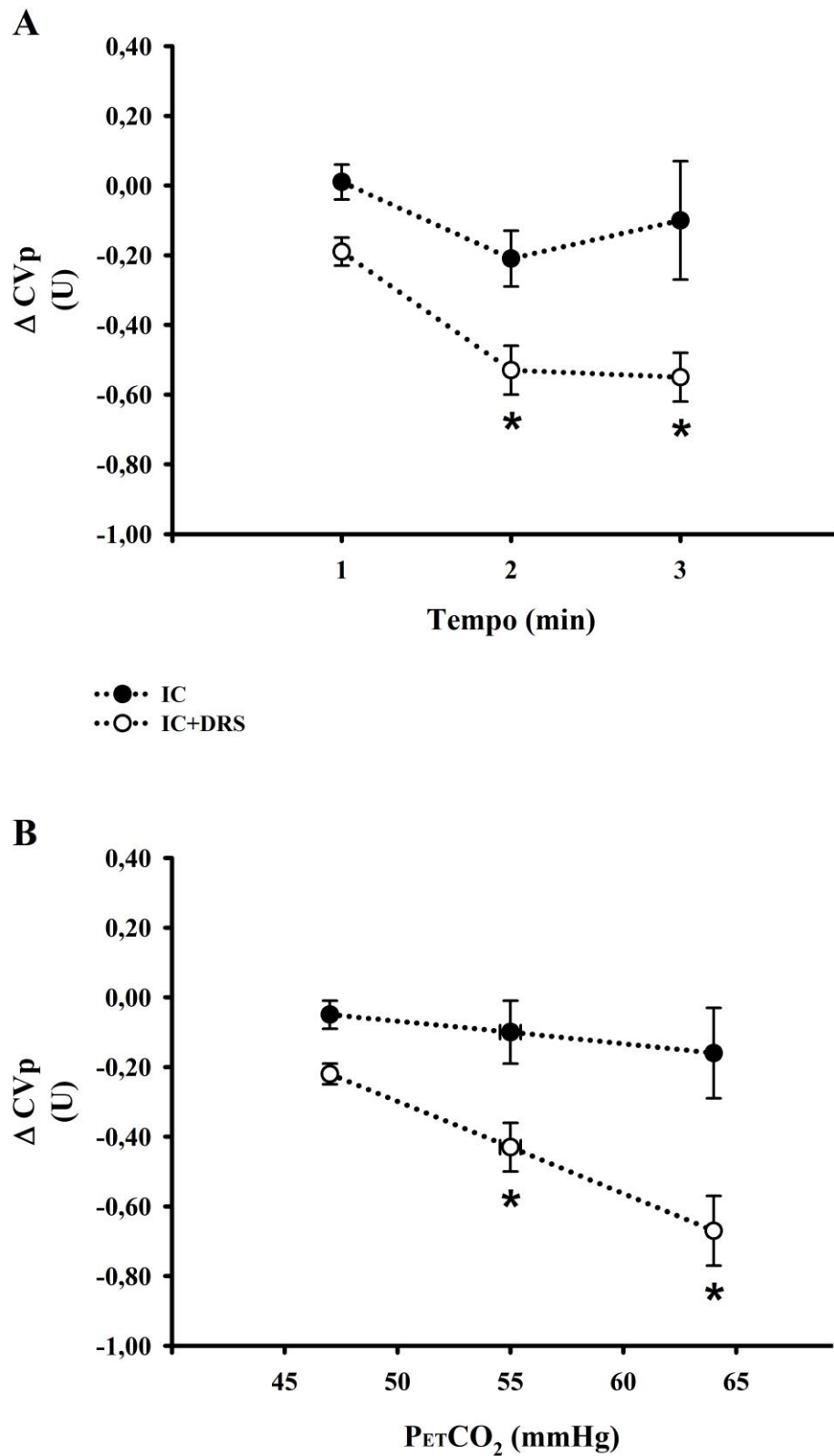


Figura 20 - Resposta de condutância vascular da panturrilha (CV_p) durante a hipercapnia. A) Resposta de CV_p por tempo. B) Resposta de CV_p por pressão expirada final de dióxido de carbono (P_{ET}CO₂). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

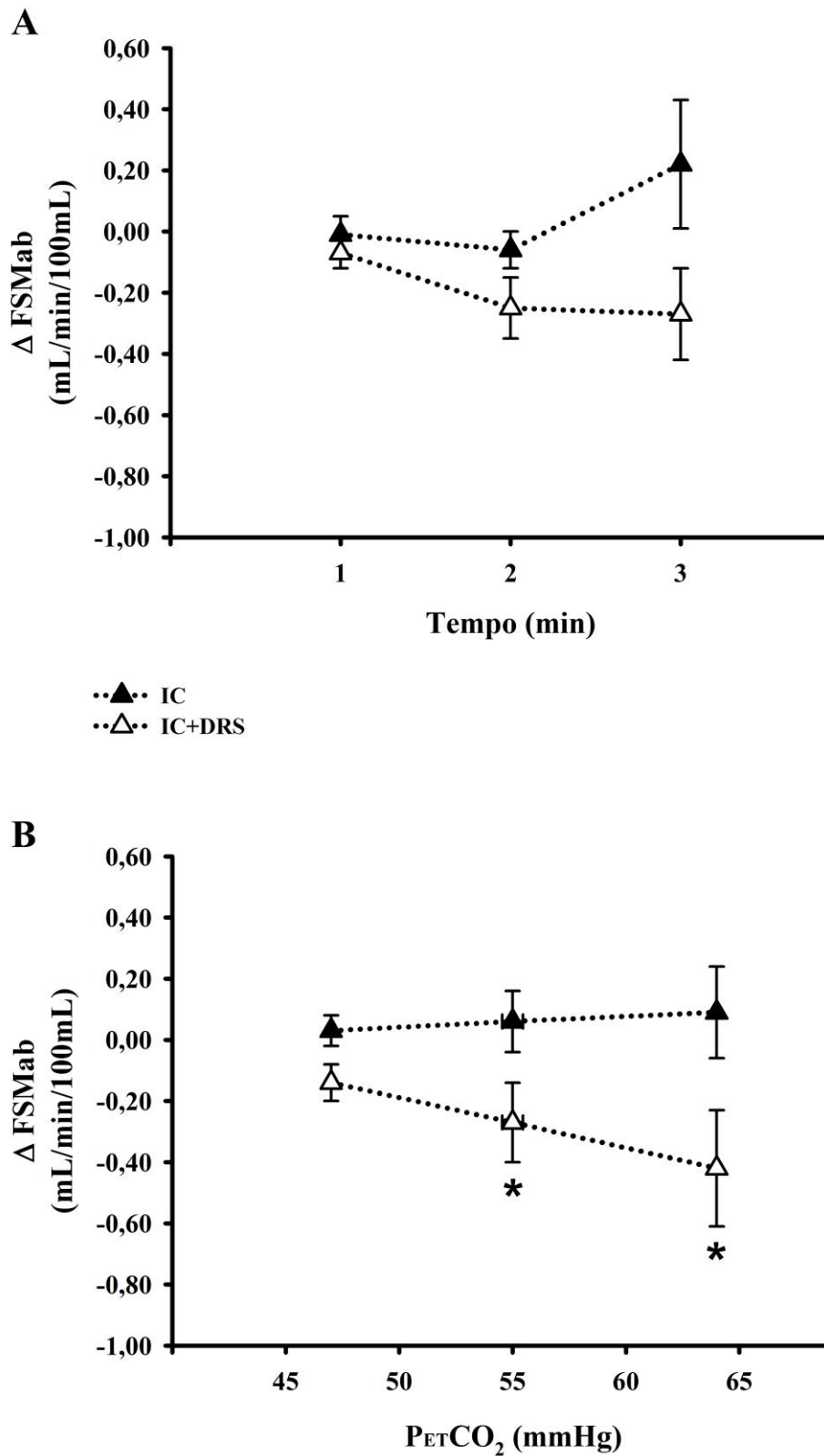


Figura 21 - Resposta de fluxo sanguíneo muscular do antebraço (FSM_{ab}) durante a hipercapnia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia. A) Resposta de FSM_{ab} por tempo. B) Resposta de FSM_{ab} por pressão expirada final de dióxido de carbono (P_{ET}CO₂). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

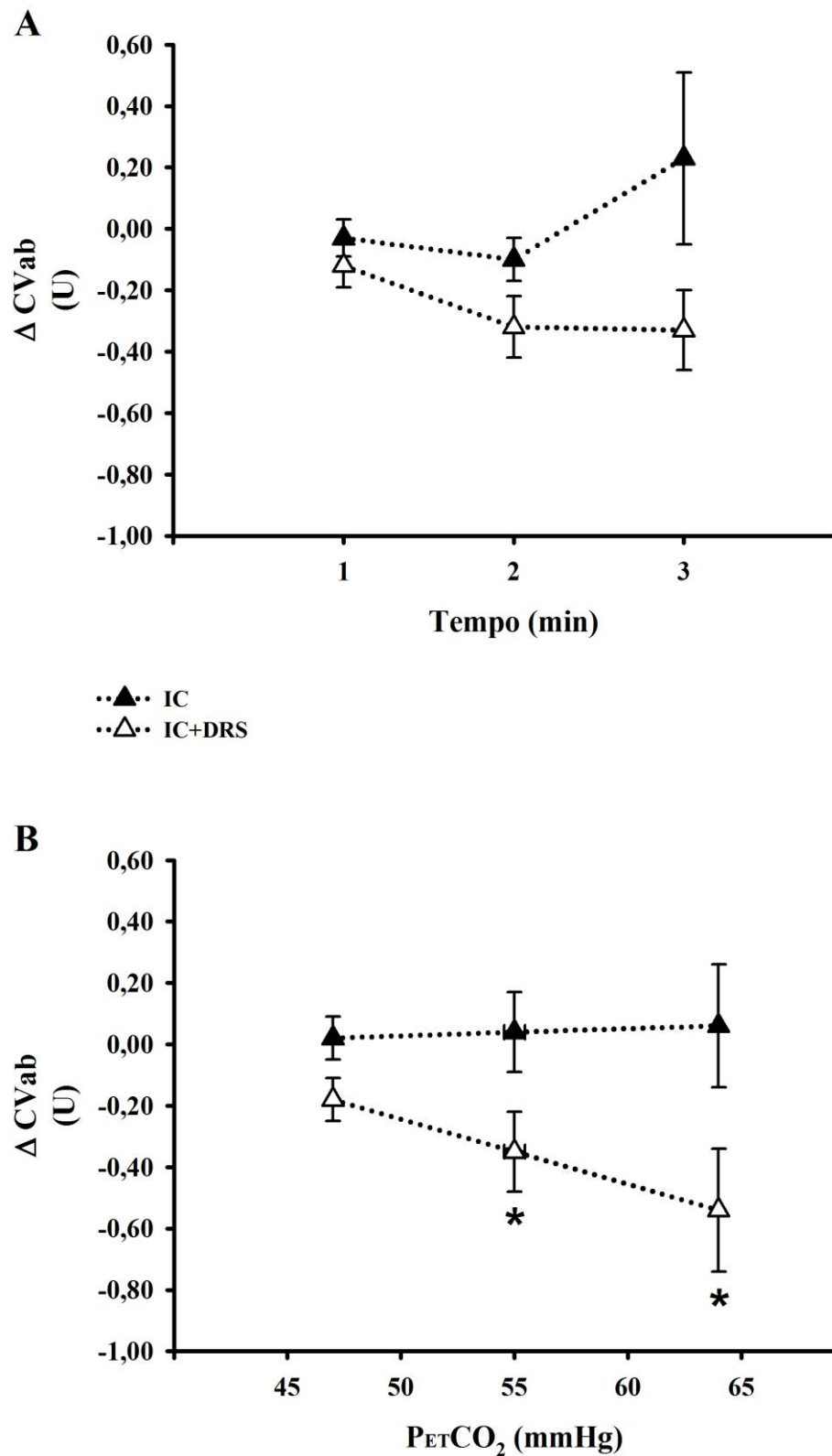


Figura 22 - Resposta de condutância vascular do antebraço (CV_{ab}) durante a hipercapnia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia. A) Resposta de CV_{ab} por tempo. B) Resposta de CV_{ab} por pressão expirada final de dióxido de carbono ($P_{ET}CO_2$). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

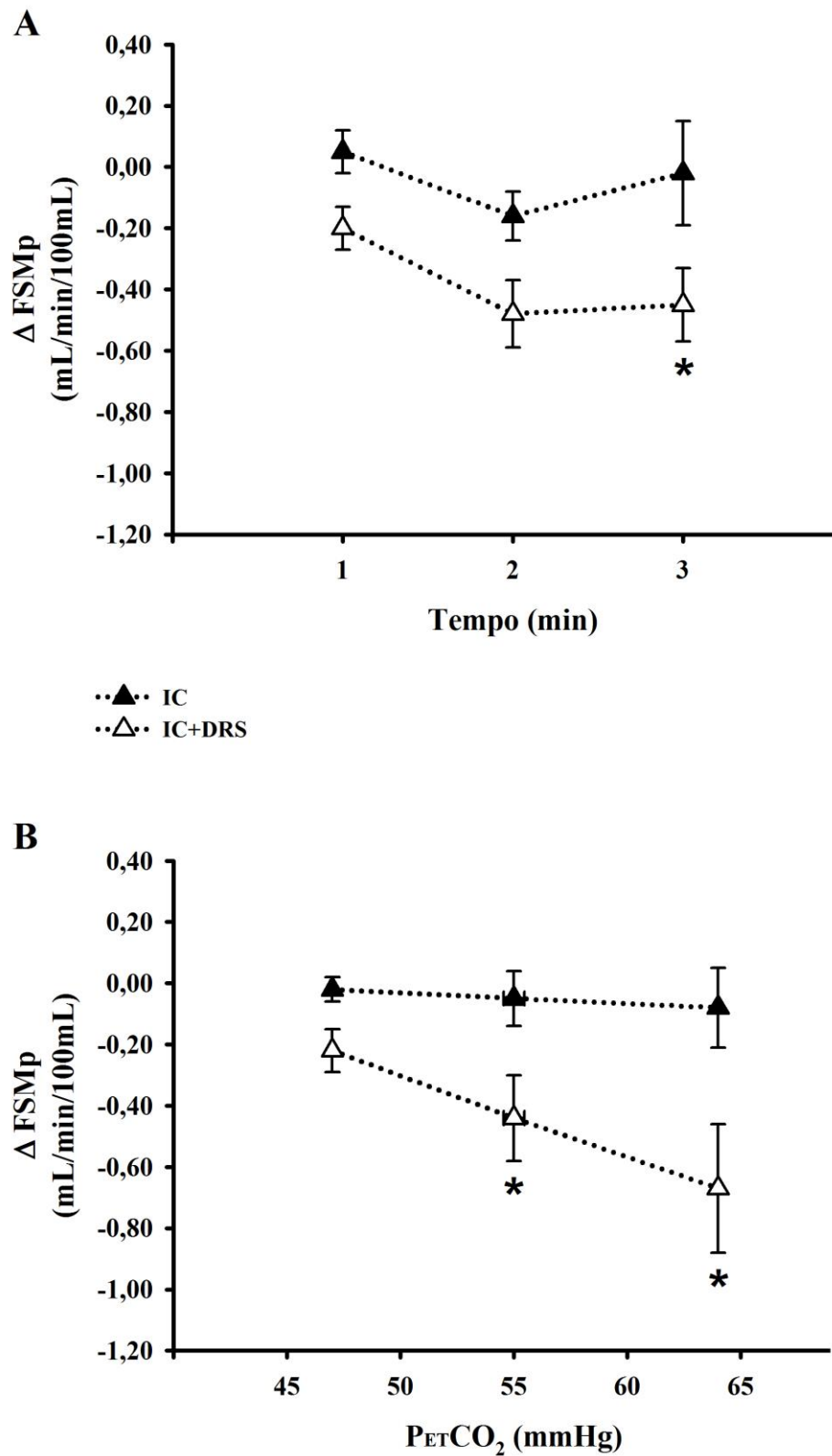


Figura 23 - Resposta de fluxo sanguíneo muscular da panturrilha (FSM_p) durante a hipercapnia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia. A) Resposta de FSM_p por tempo. B) Resposta de FSM_p por pressão expirada final de dióxido de carbono ($P_{ET}CO_2$). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

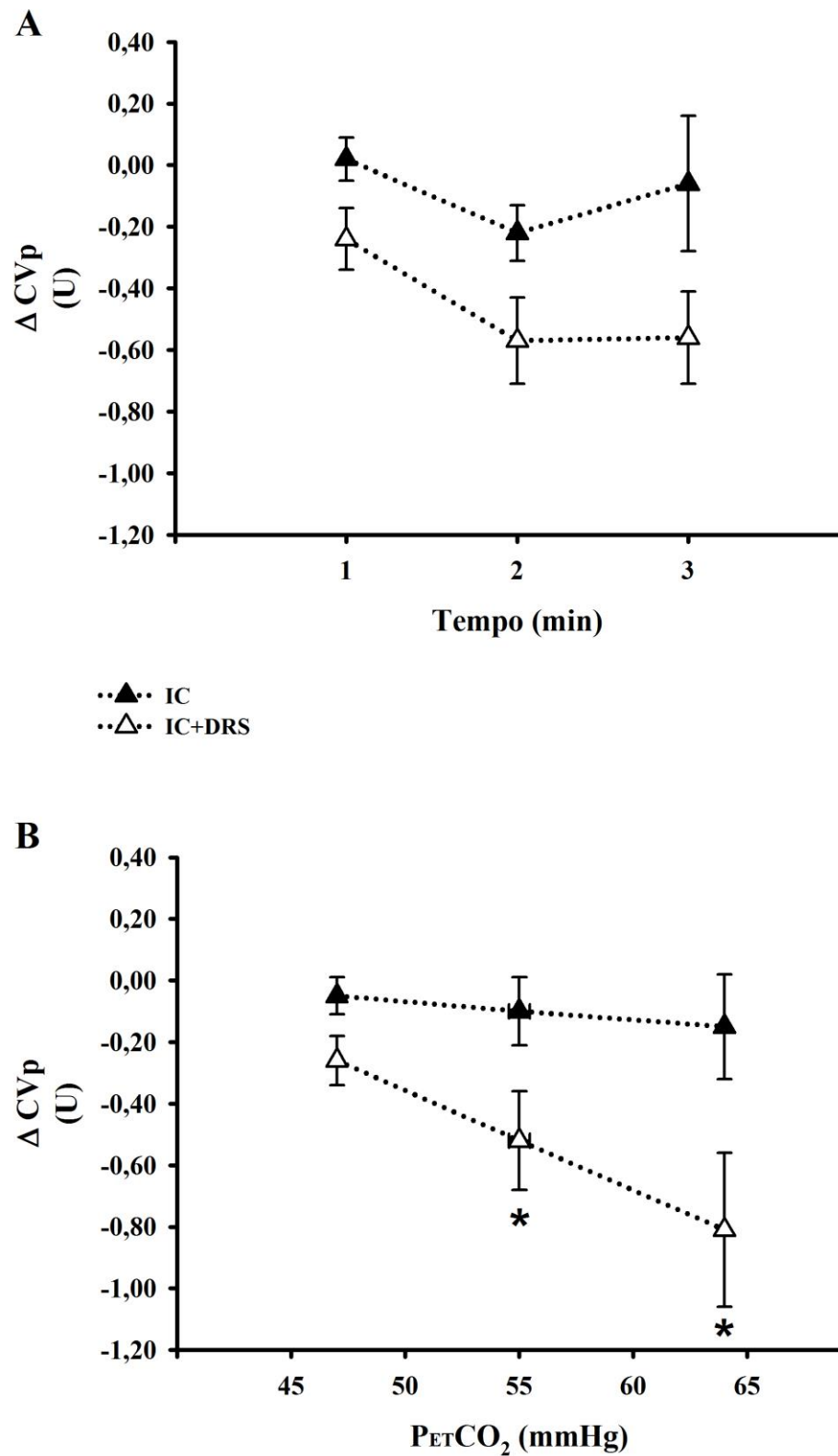


Figura 24 - Resposta de condutância vascular da panturrilha (CV_p) durante a hipercapnia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia. A) Resposta de CV_p por tempo. B) Resposta de CV_p por pressão expirada final de dióxido de carbono ($P_{ET}CO_2$). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

A estimulação dos quimiorreceptores centrais mostrou que houve uma tendência para a resposta de atividade nervosa simpática muscular, na análise por tempo, ser maior no grupo IC+DRS quando comparado ao grupo IC (Interação: $P=0,09$) (Figura 25, painel A). Na análise por pressão expirada final de dióxido de carbono, essa diferença se confirmou, uma vez que a hipercapnia provocou maior resposta de atividade nervosa simpática muscular no grupo IC+DRS quando comparado ao grupo IC (Interação: $P=0,03$) (Figura 25, painel B).

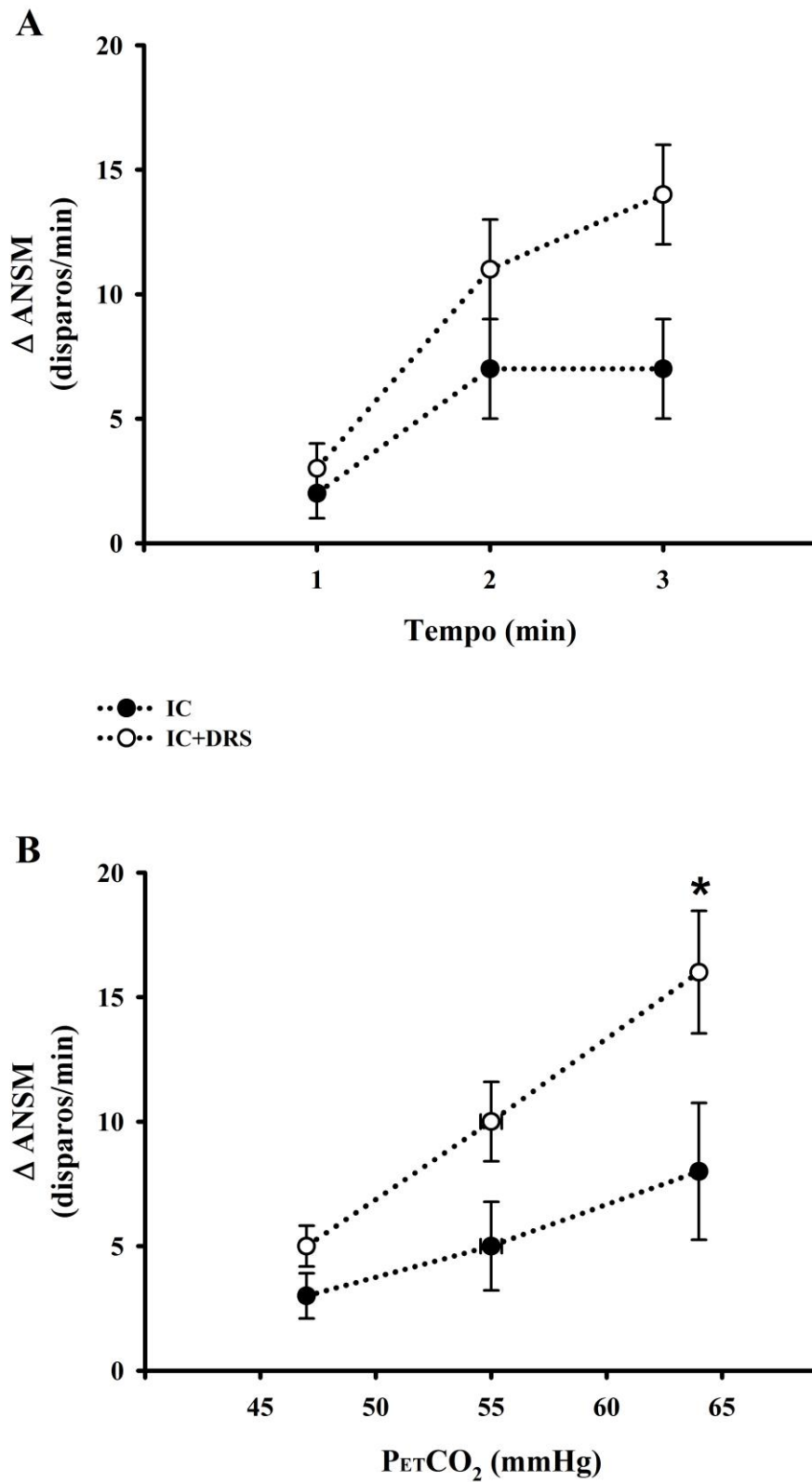


Figura 25 - Resposta de atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a hipercapnia. A) Resposta de ANSM por tempo. B) Resposta de ANSM por pressão expirada final de dióxido de carbono (P_{ET}CO₂). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

Nos dois grupos estudados, a estimulação dos quimiorreceptores centrais provocou aumento na frequência respiratória, na saturação de pulso de oxigênio, na ventilação pulmonar e na pressão expirada final de dióxido de carbono. Entretanto, na comparação entre grupos não houve diferença entre eles em relação a essas variáveis (Interação: $P < 0,05$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Respostas ventilatórias durante a estimulação do quimiorreflexo central dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono

	Hipercapnia			
	Basal	1'	2'	3'
<i>f</i>, irpm				
IC	17 ± 1	0 ± 0	3 ± 1	4 ± 1
IC+DRS	17 ± 1	1 ± 0	3 ± 1	4 ± 1
SpO₂, %				
IC	97 ± 0	1 ± 0	2 ± 0	2 ± 0
IC+DRS	96 ± 0	1 ± 0	2 ± 0	3 ± 0
\dot{V}_E, L/min				
IC	8 ± 1	2 ± 0	10 ± 1	15 ± 1
IC+DRS	10 ± 0	2 ± 0	10 ± 1	15 ± 1
P_{ET}CO₂, mmHg				
IC	39 ± 1	15 ± 1	15 ± 1	16 ± 1
IC+DRS	38 ± 1	16 ± 1	17 ± 1	17 ± 1

IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono; *f*: frequência respiratória; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; \dot{V}_E : ventilação minuto; P_{ET}CO₂: pressão expirada final de dióxido de carbono. Valores basais e respostas (delta absoluto) apresentados em média ± erro padrão.

4.5 Resposta quimiorreflexa periférica

A estimulação dos quimiorreceptores periféricos (10% de O₂ e 90% N₂) provocou aumento semelhante da frequência cardíaca, nos dois grupos estudados (Tabela 6). A resposta da pressão arterial média foi maior no grupo IC+DRS quando comparado ao grupo IC (Interação: $P=0,03$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Respostas hemodinâmicas durante a estimulação do quimiorreflexo periférico dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono

	Hipóxia			
	Basal	1'	2'	3'
FC, bpm				
IC	65 ± 2	3 ± 1	8 ± 1	9 ± 1
IC+DRS	69 ± 2	3 ± 1	9 ± 1	11 ± 1
PAM, mmHg				
IC	92 ± 3	1 ± 0	2 ± 1	1 ± 1
IC+DRS	99 ± 3	2 ± 1	5 ± 1*	5 ± 1*

IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média. Valores basais e respostas (delta absoluto) apresentados em média ± erro padrão.
* vs. IC ($P<0,05$).

A comparação entre grupos mostrou que as respostas do fluxo sanguíneo muscular do antebraço (Interação: $P < 0,001$, tempo; e $P < 0,001$, SpO₂) e da condutância vascular do antebraço (Interação: $P < 0,001$, tempo; e $P < 0,001$, SpO₂) provocada pela hipóxia foram menores no grupo IC+DRS quando comparadas ao grupo IC (Figura 26, painéis A e B; e Figura 27, painéis A e B, respectivamente). Resultados semelhantes foram encontrados no fluxo sanguíneo muscular e na condutância vascular da panturrilha. A estimulação dos quimiorreceptores periféricos provocou diminuição mais acentuada no fluxo sanguíneo muscular da panturrilha (Interação: $P = 0,002$, tempo; e $P = 0,001$, SpO₂) e na condutância vascular da panturrilha (Interação: $P = 0,002$, tempo; e $P = 0,001$, SpO₂) no grupo IC+DRS quando comparado ao grupo IC (Figura 28, painéis A e B; e Figura 29, painéis A e B, respectivamente).

Análises adicionais excluindo os pacientes com diabetes mellitus e dislipidemia demonstraram que as respostas de fluxo sanguíneo muscular do antebraço e de condutância vascular do antebraço provocadas pela hipóxia, na análise por tempo, foram semelhantes entre os grupos IC+DRS (n=10) e IC (n=09) (Figura 30, painel A; e Figura 31, painel A, respectivamente). Entretanto, na análise por saturação de pulso de oxigênio, as respostas de fluxo sanguíneo muscular do antebraço (Interação: $P = 0,01$, SpO₂) e de condutância vascular do antebraço (Interação: $P = 0,01$, SpO₂) foram significativamente menores no grupo IC+DRS (Figura 30, painel B; e Figura 31, painel B, respectivamente). Em relação às respostas de fluxo sanguíneo muscular e de condutância vascular da panturrilha, a comparação entre grupos mostrou que houve uma tendência para as respostas de fluxo sanguíneo muscular da panturrilha (Interação: $P = 0,055$, tempo, e $P = 0,057$, SpO₂) e de condutância vascular da panturrilha (Interação: $P = 0,08$, tempo) serem menores no grupo IC+DRS quando comparado ao grupo IC (Figura 32, painéis A e B; e Figura 33, painel A, respectivamente). Entretanto, na

análise por saturação de pulso de oxigênio, foi observada menor resposta de condutância vascular da panturrilha (Interação: $P=0,045$, SpO_2) no grupo IC+DRS quando comparado ao grupo IC (Figura 33, painel B).

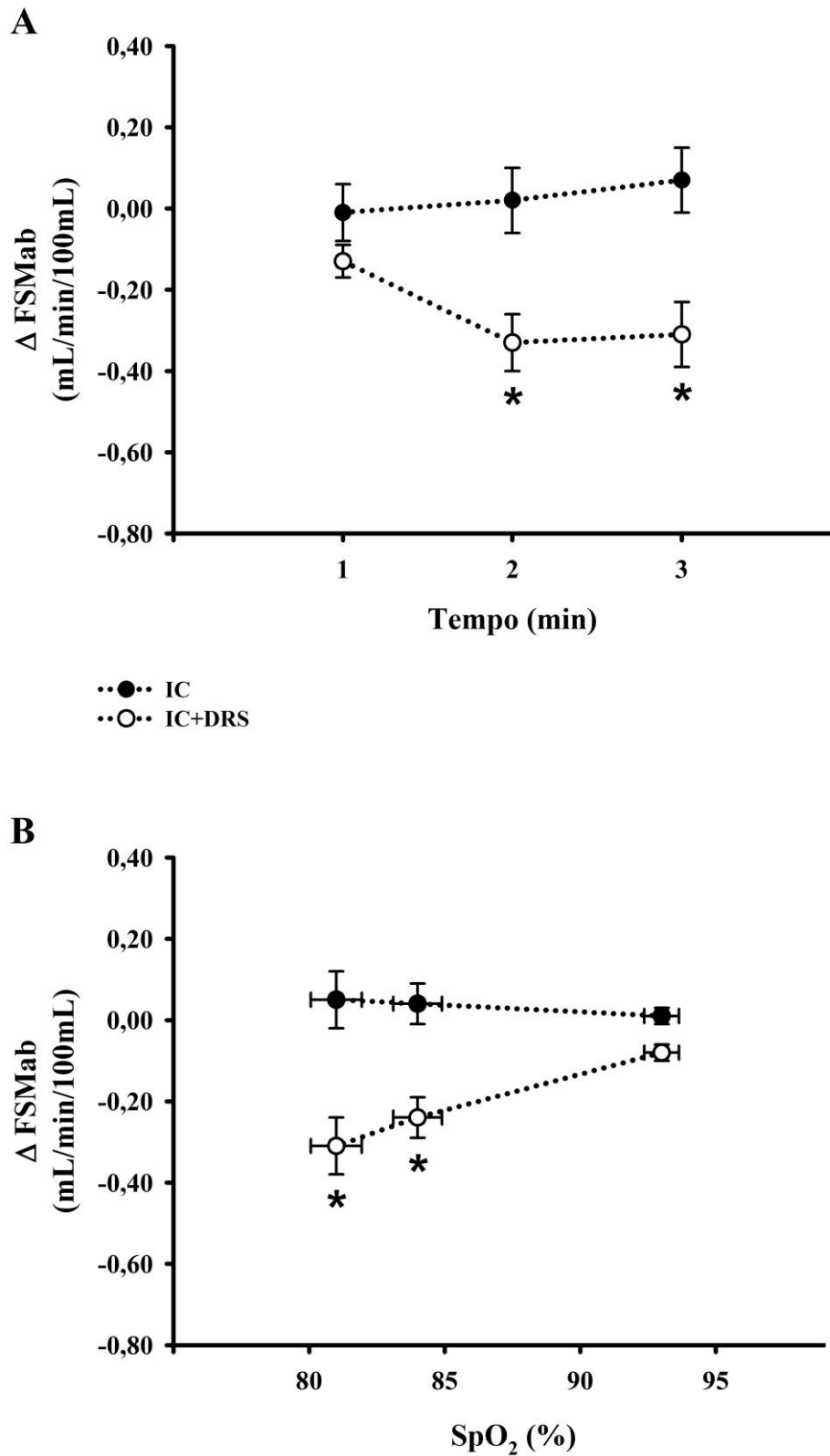


Figura 26 - Resposta de fluxo sanguíneo muscular do antebraço (FSM_{ab}) durante a hipóxia. A) Resposta de FSM_{ab} por tempo. B) Resposta de FSM_{ab} por saturação de pulso de oxigênio (SpO_2). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

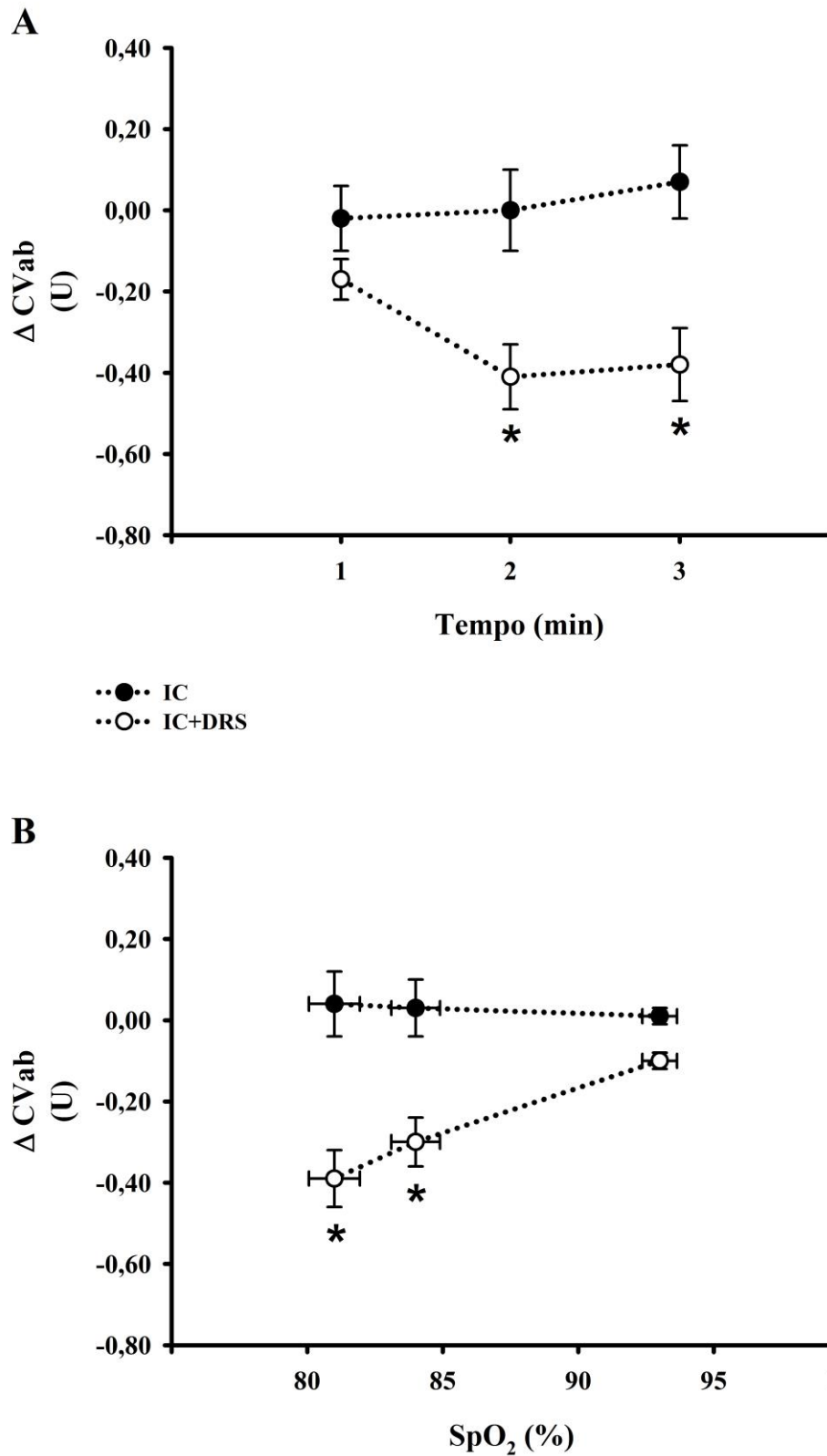


Figura 27 - Resposta de condutância vascular do antebraço (CV_{ab}) durante a hipóxia. A) Resposta de CV_{ab} por tempo. B) Resposta de CV_{ab} por saturação de pulso de oxigênio (SpO_2). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

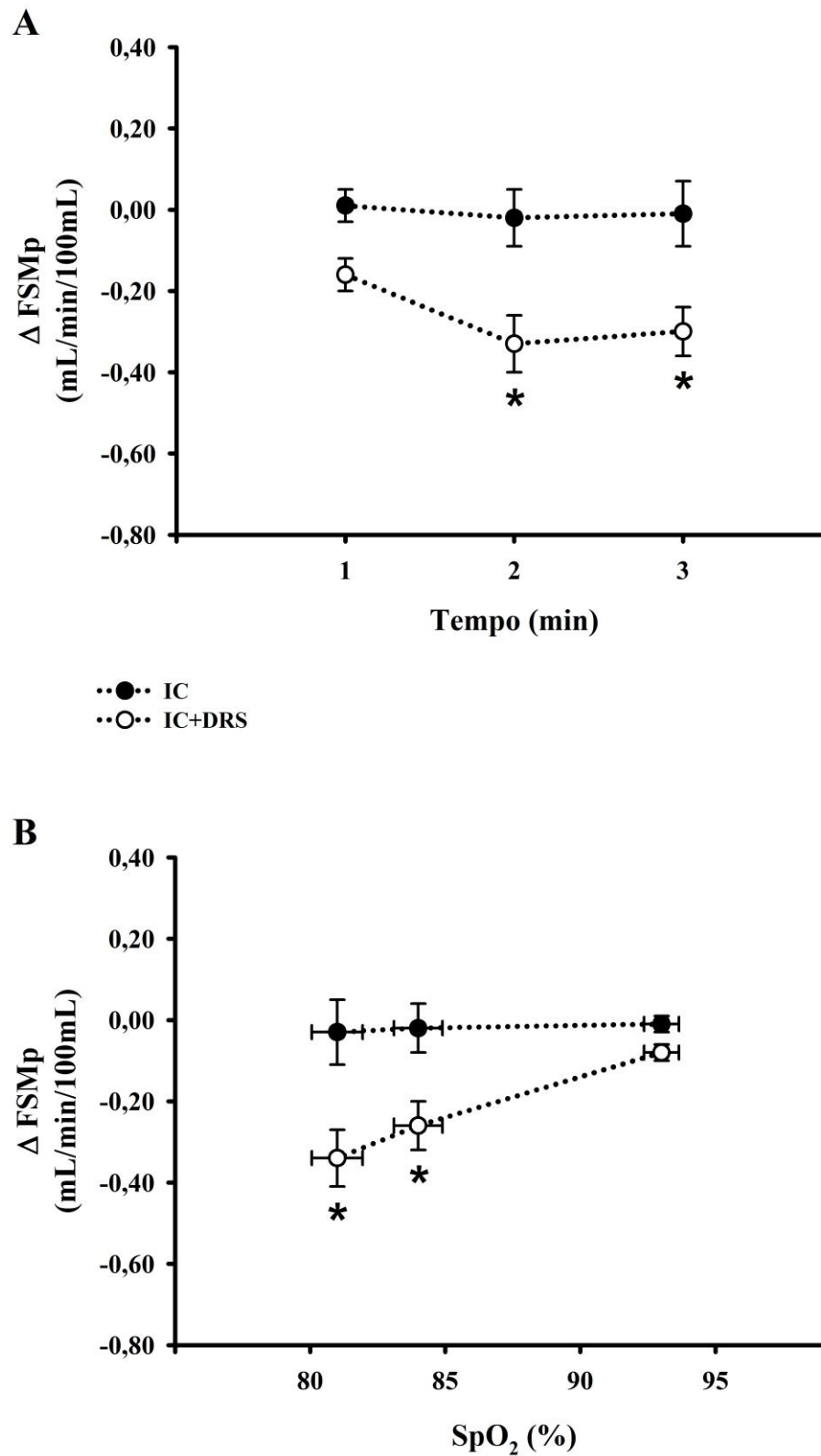


Figura 28 - Resposta de fluxo sanguíneo muscular da panturrilha (FSM_p) durante a hipóxia. A) Resposta de FSM_p por tempo. B) Resposta de FSM_p por saturação de pulso de oxigênio (SpO₂). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

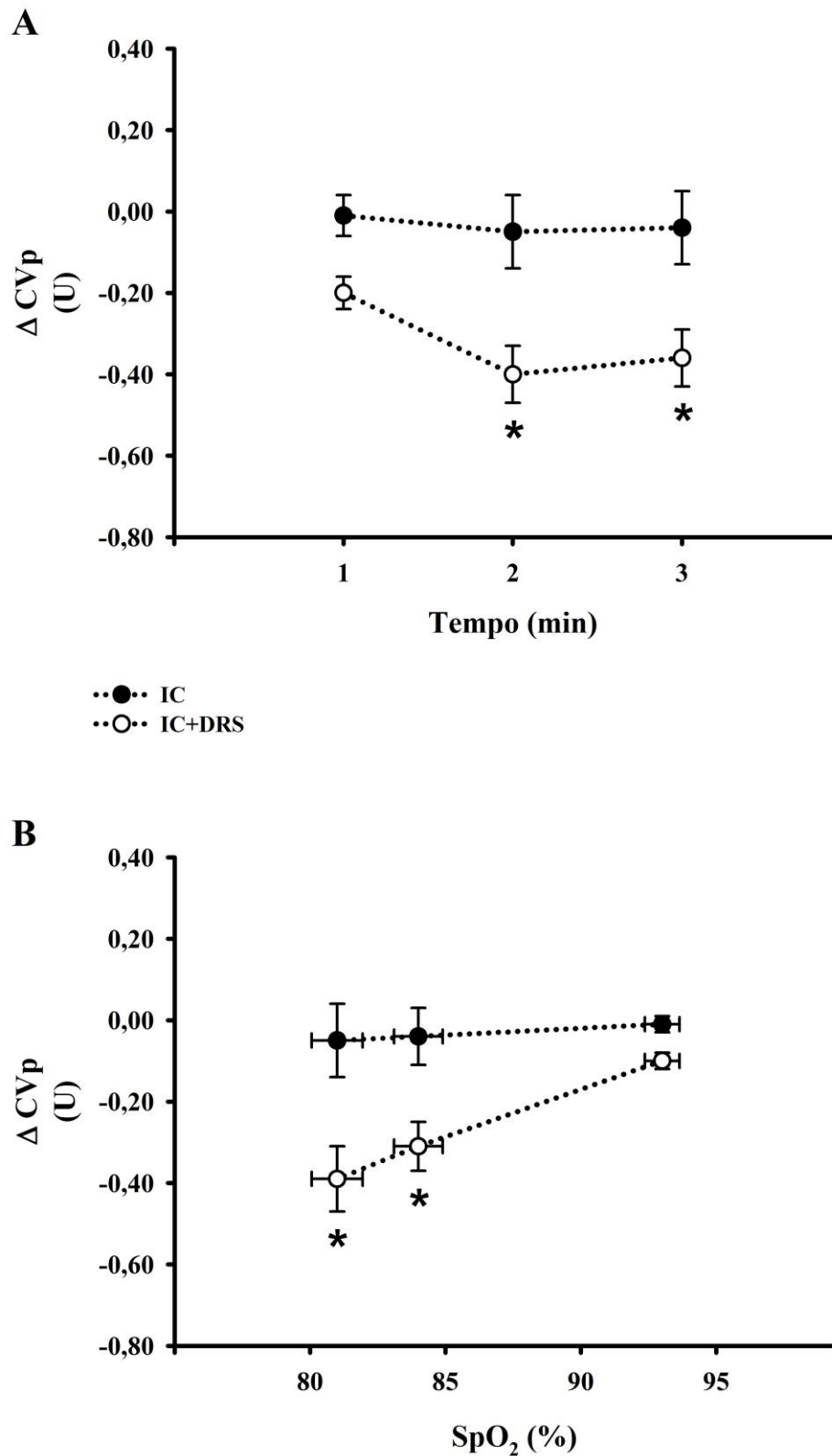


Figura 29 - Resposta de condutância vascular da panturrilha (CV_p) durante a hipóxia. A) Resposta de CV_p por tempo. B) Resposta de CV_p por saturação de pulso de oxigênio (SpO_2). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

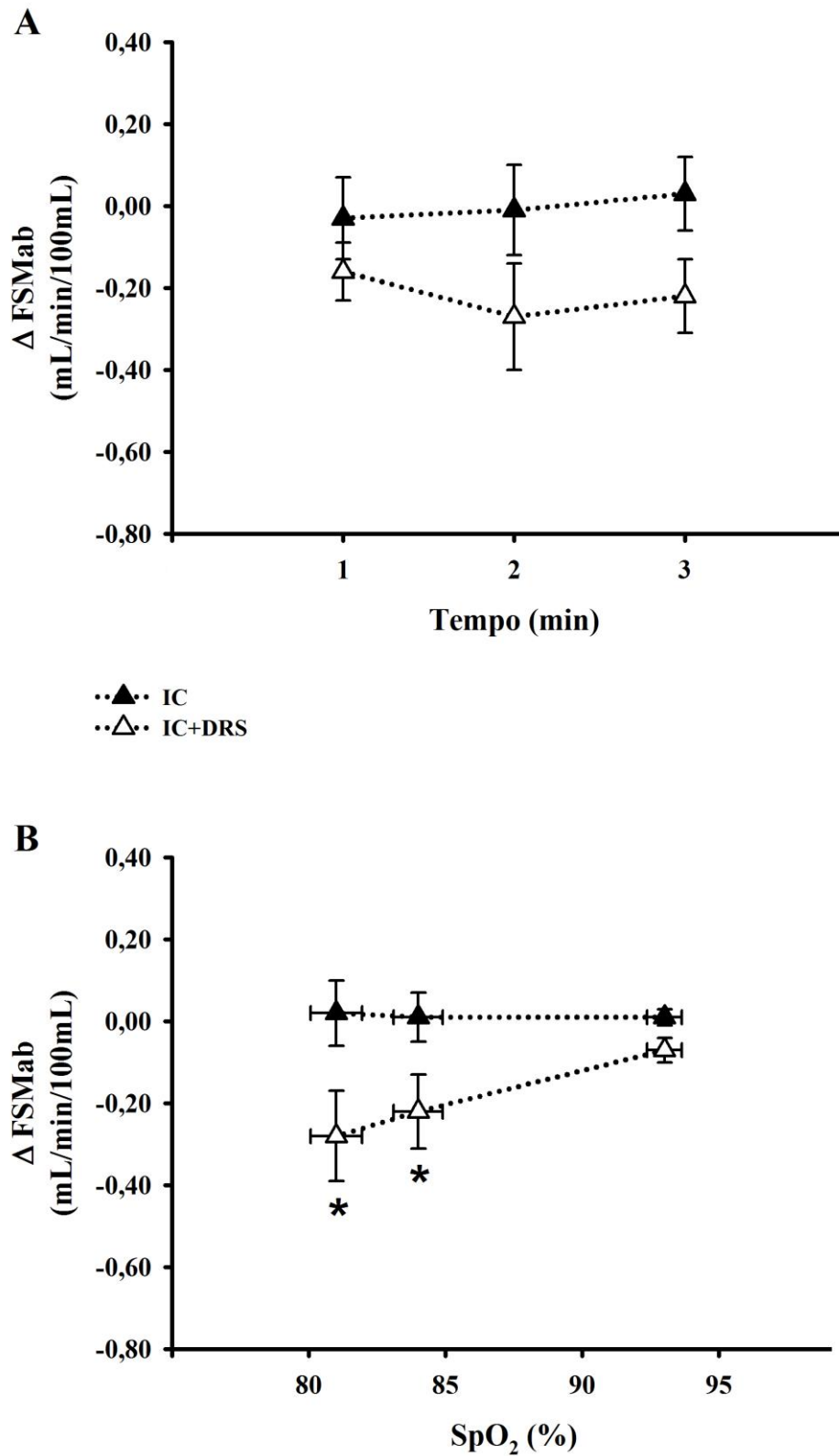


Figura 30 - Resposta de fluxo sanguíneo muscular do antebraço (FSM_{ab}) durante a hipóxia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia. A) Resposta de FSM_{ab} por tempo. B) Resposta de FSM_{ab} por saturação de pulso de oxigênio (SpO₂). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

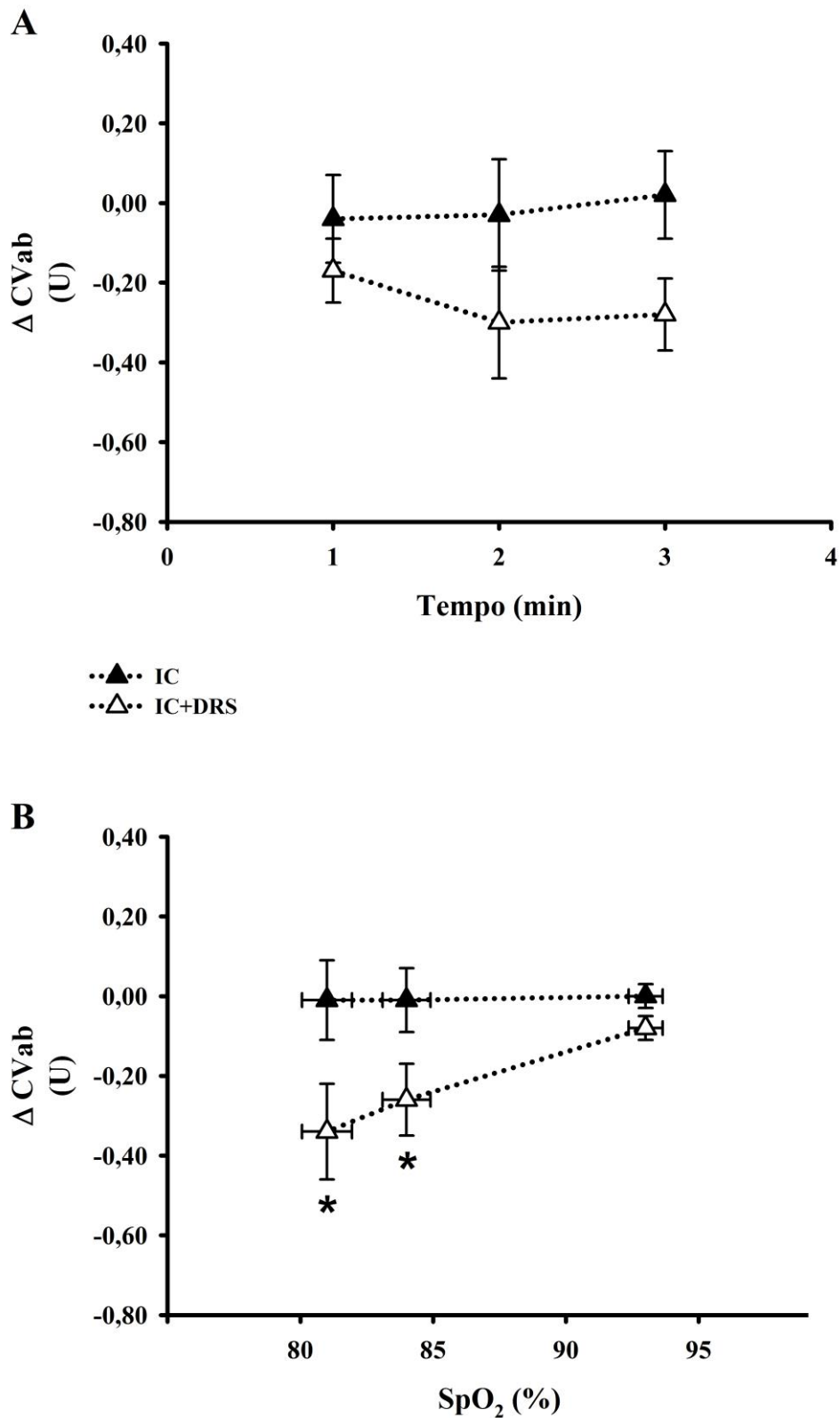


Figura 31 - Resposta de condutância vascular do antebraço (CV_{ab}) durante a hipóxia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia. A) Resposta de CV_{ab} por tempo. B) Resposta de CV_{ab} por saturação de pulso de oxigênio (SpO_2). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * *vs.* IC ($P < 0,05$).

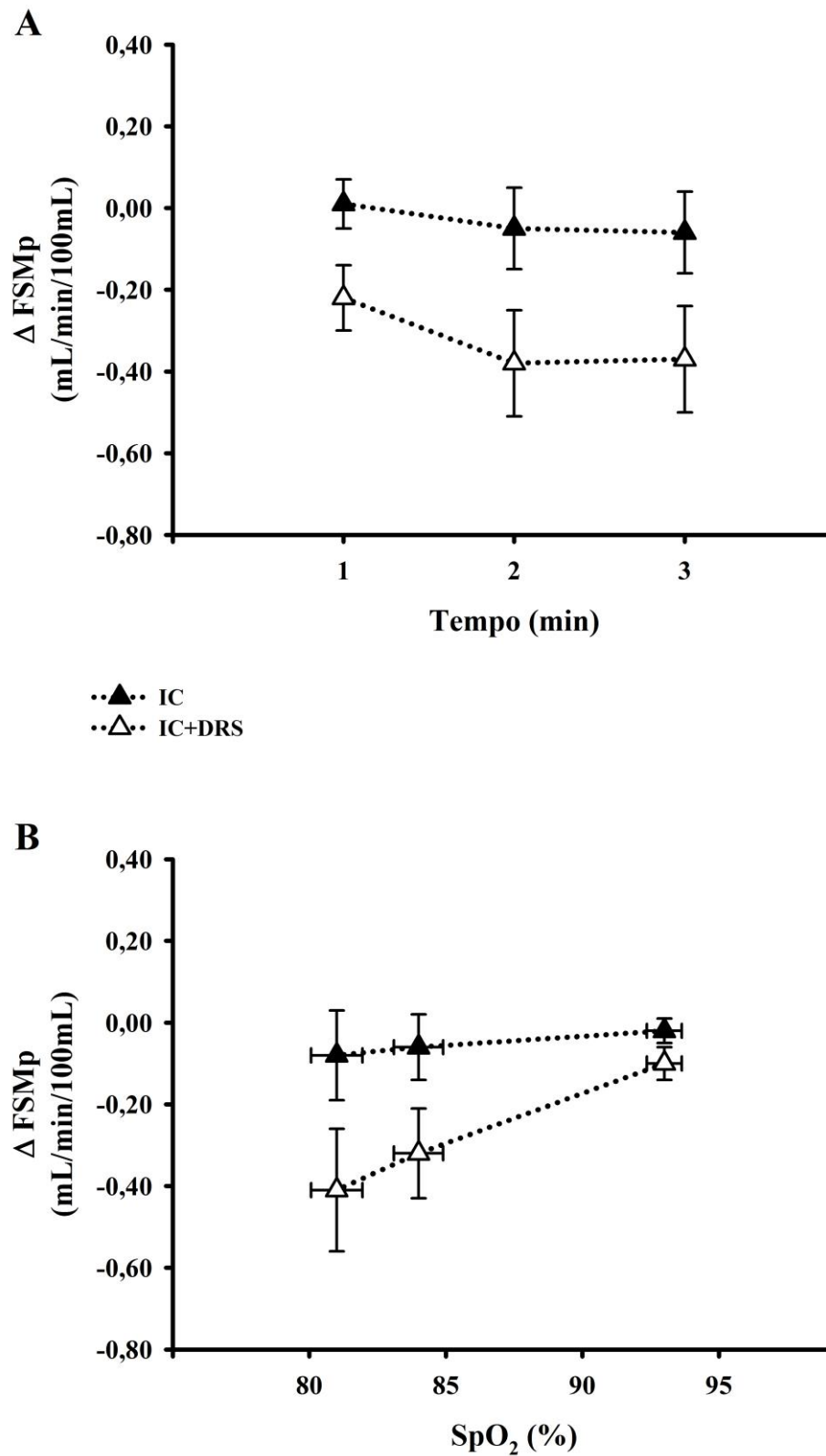


Figura 32 - Resposta de fluxo sanguíneo muscular da panturrilha (FSM_p) durante a hipóxia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia. A) Resposta de FSM_p por tempo. B) Resposta de FSM_p por saturação de pulso de oxigênio (SpO₂). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono.

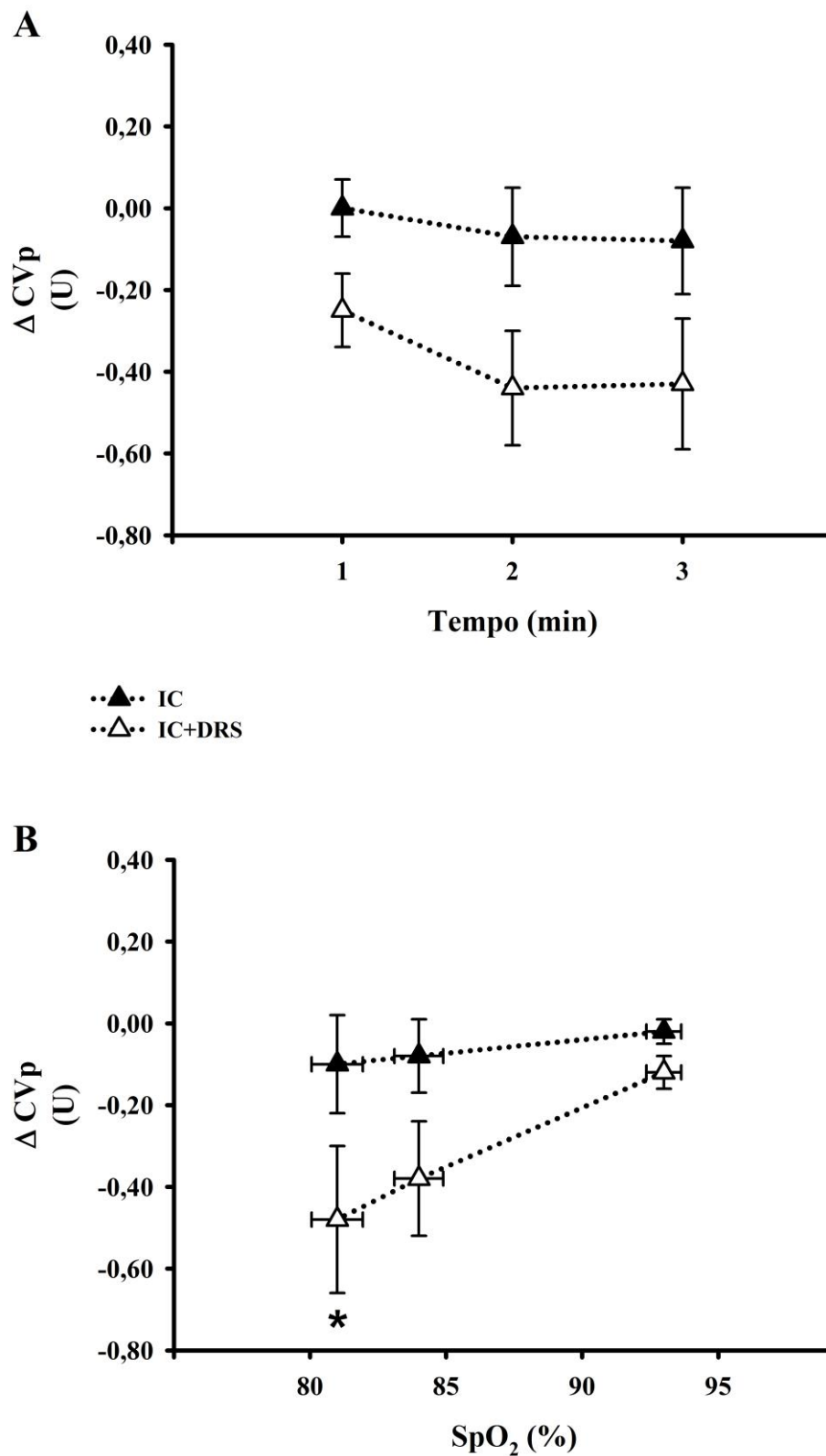


Figura 33 - Resposta de condutância vascular da panturrilha (CV_p) durante a hipóxia, em pacientes sem diabetes mellitus e sem dislipidemia. A) Resposta de CV_p por tempo. B) Resposta de CV_p por saturação de pulso de oxigênio (SpO_2). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

A estimulação dos quimiorreceptores periféricos mostrou que a resposta de atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto foi maior no grupo IC+DRS quando comparada ao grupo IC (Interação: $P=0,03$, tempo; e $P=0,02$, SpO_2) (Figura 34, painéis A e B).

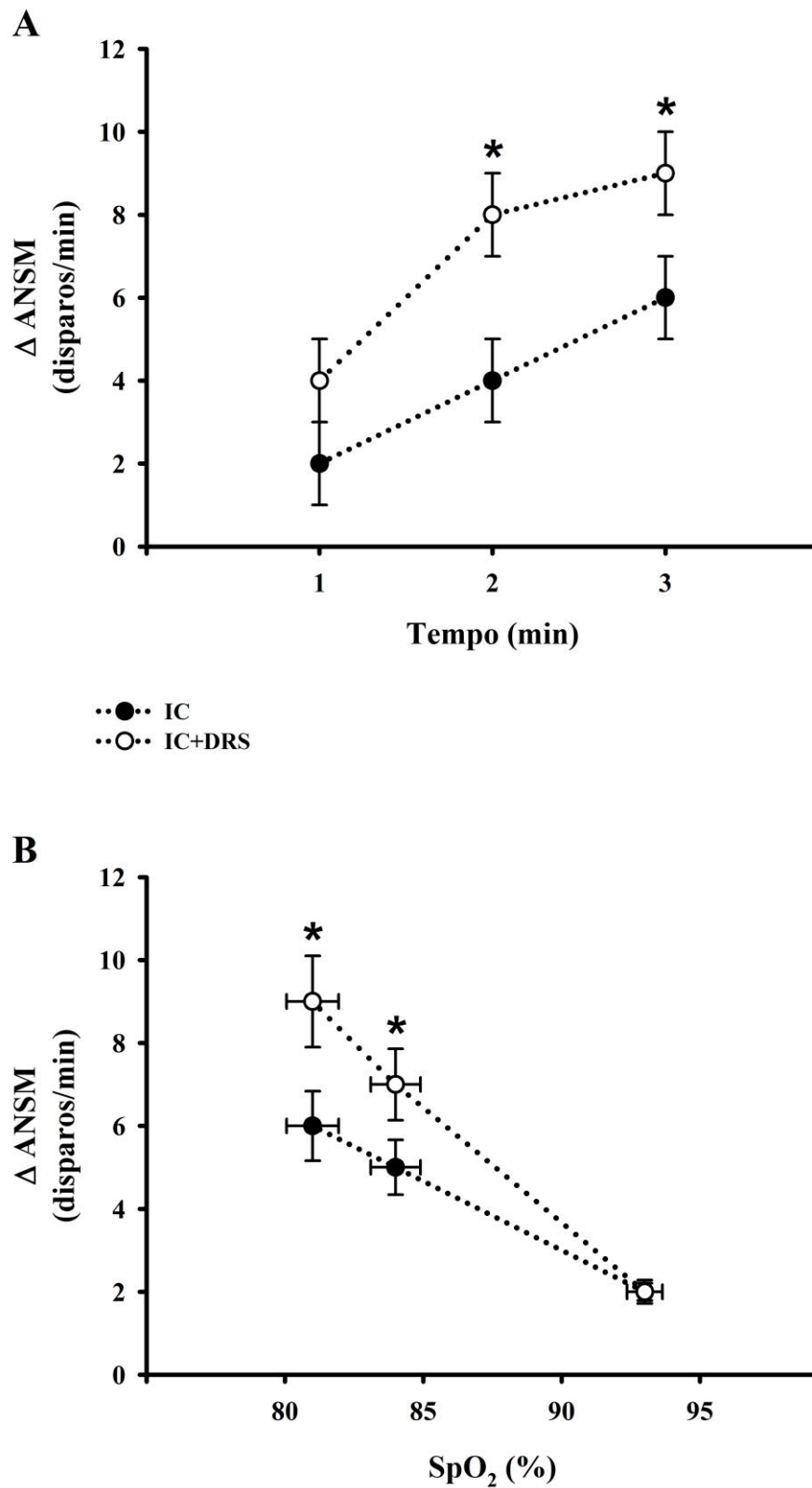


Figura 34 - Resposta de atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a hipóxia. A) Resposta de ANSM por tempo. B) Resposta de ANSM por saturação de pulso de oxigênio (SpO₂). IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. * vs. IC ($P < 0,05$).

Na comparação entre grupos, não houve diferença nas respostas de frequência respiratória, ventilação pulmonar, saturação de pulso de oxigênio e pressão expirada final de dióxido de carbono, durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos (Interação: $P > 0,05$) (Tabela 7).

Tabela 7 - Respostas ventilatórias durante a estimulação do quimiorreflexo periférico dos pacientes com insuficiência cardíaca com e sem distúrbio respiratório do sono

	Hipóxia			
	Basal	1'	2'	3'
<i>f</i>, irpm				
IC	18 ± 1	1 ± 0	2 ± 1	2 ± 1
IC+DRS	17 ± 1	1 ± 0	3 ± 1	4 ± 1
SpO₂, %				
IC	97 ± 0	-4 ± 1	-12 ± 1	-15 ± 1
IC+DRS	97 ± 0	-4 ± 1	-12 ± 1	-16 ± 1
\dot{V}_E, L/min				
IC	8 ± 1	2 ± 0	4 ± 0	5 ± 0
IC+DRS	10 ± 0	2 ± 0	5 ± 1	5 ± 1
P_{ET}CO₂, mmHg				
IC	38 ± 1	0 ± 1	-2 ± 0	-2 ± 0
IC+DRS	37 ± 1	-1 ± 0	-1 ± 1	-2 ± 1

IC: pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; IC+DRS: pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono; *f*: frequência respiratória; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; \dot{V}_E : ventilação minuto; P_{ET}CO₂: pressão expirada final de dióxido de carbono. Valores basais e respostas (delta absoluto) apresentados em média ± erro padrão.

5 Discussão

Os principais achados do presente estudo são: 1) Pacientes com a coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono apresentam vasoconstrição muscular mais intensa durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos que pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; e 2) A coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono exacerba a resposta reflexa de atividade nervosa simpática muscular durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos.

Está bem estabelecido na literatura que episódios repetitivos de hipóxia e hipercapnia intermitentes, decorrentes dos períodos de apneia durante o sono, provocam aumento na atividade nervosa simpática muscular que persiste na vigília^{90, 91}. Os nossos dados confirmam esses achados. Entretanto, essa alteração neural não foi suficiente para alterar o fluxo sanguíneo muscular, ao repouso, em pacientes com distúrbio respiratório do sono, o que corrobora estudo anterior que mostrou que pacientes com insuficiência cardíaca e apneia do sono do tipo obstrutiva ou central apresentam fluxo sanguíneo muscular semelhante aos pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono⁹⁰.

Resposta à Estimulação dos Quimiorreceptores Centrais e Periféricos

O principal e novo achado do presente estudo é que pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono apresentam vasoconstrição muscular paradoxal mais intensa que pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono; além disso, eles apresentam aumento mais exacerbado de atividade nervosa

simpática muscular, durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos. Até onde temos conhecimento, esses resultados não foram descritos nessa população.

O aumento da atividade nervosa simpática e do fluxo sanguíneo muscular durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos em indivíduos saudáveis têm sido, amplamente, documentados^{38, 92-94}. Em pacientes com apneia do sono do tipo obstrutiva, as respostas reflexas de atividade nervosa simpática muscular e de fluxo sanguíneo muscular, durante a hipercapnia, encontram-se preservadas^{92, 94}. Por outro lado, quando submetidos à hipóxia, essas respostas reflexas estão alteradas; pacientes com apneia do sono do tipo obstrutiva apresentam vasodilatação muscular atenuada e aumento exacerbado da resposta de atividade nervosa simpática muscular, durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos^{68, 94, 95}. Esse padrão de resposta parece estar de fato relacionado com a presença da apneia do sono, pois quando tratados com pressão positiva contínua nas vias aéreas (*CPAP*), os pacientes apresentam reversão da resposta vasoconstritora periférica à hipóxia, o que parece ser consequência da melhora da função endotelial e da redução da atividade nervosa simpática⁹⁴.

Da mesma forma que encontrado em pacientes com apneia do sono isolada, resposta neurovascular anormal também é encontrada em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica. A estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos em pacientes com insuficiência cardíaca provoca aumento exagerado na atividade nervosa simpática muscular e na vasoconstrição muscular paradoxal, ao contrário de indivíduos saudáveis^{38, 41}. Desconhecia-se, no entanto, se essa alteração neurovascular era semelhante em todos os grupos de pacientes com insuficiência cardíaca. Isto é, se ela era influenciada pela presença do distúrbio respiratório do sono. O presente estudo amplia o conhecimento sobre essa temática. Ele demonstra que a resposta vasoconstritora, tanto à hipercapnia, quanto à hipóxia, é mais evidenciada em pacientes

com a sobreposição de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. Ele vai além, na medida em que evidencia que essa alteração ocorre tanto no leito vascular do membro superior, quanto no leito vascular do membro inferior. Outra novidade do nosso estudo é que a resposta de atividade nervosa simpática muscular aumenta de forma exagerada em pacientes com a sobreposição das duas patologias.

Embora não tenha sido objetivo desse estudo investigar os mecanismos envolvidos na vasoconstrição muscular em pacientes com a coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono, algumas observações podem sugerir que ela ocorre devido à disfunção endotelial. O aumento de fluxo sanguíneo muscular durante a estimulação dos quimiorreceptores é mediado pelo óxido nítrico produzido em nível endotelial^{41, 96, 97}. Situações de hipóxia intermitente, característica da apneia do sono, provocam alterações na função endotelial⁹⁸. Além disso, episódios de hipóxia e reoxigenação implicam em aumento de espécies reativas de oxigênio e redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, o que compromete a função vascular endotélio-dependente^{65, 67, 99}. Dados recentes do nosso grupo comprovam essa hipótese de disfunção endotelial frente à estimulação dos quimiorreceptores⁴¹. Alves e colaboradores (2009)⁴¹ demonstraram que a resposta vascular à hipóxia, com infusão intra-arterial de L-NMMA (N^G-monometil L-arginina), um inibidor da óxido nítrico sintase, permanece inalterada em pacientes com insuficiência cardíaca, ao contrário dos indivíduos saudáveis em quem ela é totalmente eliminada⁴¹. Finalmente, é provável que o aumento exagerado de atividade nervosa simpática muscular, durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos, restrinja a vasodilatação muscular, em pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono. De fato, a infusão de fentolamina na artéria braquial reverte a vasoconstrição vascular em pacientes com insuficiência cardíaca⁴¹.

O aumento exagerado da atividade nervosa simpática muscular, durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos, em pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono, pode ser explicado pela hipersensibilização dos quimiorreceptores¹⁰⁰; a hipóxia intermitente, característica da apneia do sono, hipersensibiliza os quimiorreceptores localizados no corpo carotídeo¹⁰¹. De fato, estudo prévio mostrou que a exposição à hipóxia intermitente é suficiente para alterar o controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática muscular¹⁰⁰. Indivíduos saudáveis apresentaram aumento prolongado, de pelo menos 165 minutos, na resposta de atividade nervosa simpática muscular a uma única apneia hipóxica, após 20 minutos de exposição a hipóxia intermitente¹⁰⁰.

Os mecanismos envolvidos na hipersensibilidade dos quimiorreceptores é um assunto ainda controverso. Entretanto, um dos fatores é a menor biodisponibilidade de óxido nítrico¹⁰¹, o que leva à redução do efeito tônico inibitório do óxido nítrico na atividade do quimiorreceptor periférico³¹. Outro ponto importante que pode contribuir para o aumento exagerado de atividade nervosa simpática muscular, durante a estimulação dos quimiorreceptores, é a atenuação na sensibilidade barorreflexa espontânea¹⁰². Sabe-se que os barorreceptores exercem influência inibitória na resposta quimiorreflexa à hipóxia¹⁰³.

Importante estudo realizado por Barretto e colaboradores (2009)⁴ demonstrou que a hiperatividade simpática e a redução do fluxo sanguíneo muscular estão associados à mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca⁴. Assim, do ponto de vista clínico, alguém poderia sugerir que o aumento da atividade nervosa simpática muscular e da vasoconstrição muscular, ocorrendo repetidamente durante o sono, contribuem para o aumento da morbimortalidade associada à apneia do sono em

pacientes com insuficiência cardíaca, o que reforça a importância da detecção do distúrbio respiratório do sono nesses pacientes.

Embora o foco principal desse estudo fosse a insuficiência cardíaca e o distúrbio respiratório do sono, sabe-se que potenciais comorbidades também estão associadas à disfunção endotelial. Pacientes com diabetes mellitus apresentam alteração na resposta vasodilatadora mediada pelo endotélio¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, assim como pacientes com dislipidemia¹⁰⁷. Para descartar a possibilidade de que essas comorbidades poderiam mascarar nossos achados, uma análise adicional foi realizada excluindo os pacientes com diabetes e dislipidemia. Esses resultados demonstram que pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono apresentam vasoconstrição muscular mais intensa frente à hipóxia e à hipercapnia que pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono, independentemente da diabetes e da dislipidemia, o que fortalece o achado de que a apneia do sono *per se* é responsável, em grande parte, pelas alterações vasculares, em pacientes com insuficiência cardíaca.

Por fim, o nosso estudo demonstrou que a resposta ventilatória à estimulação dos quimiorreceptores centrais não foi diferente entre pacientes com coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono e pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono. Resultados semelhantes foram verificados na resposta ventilatória à estimulação dos quimiorreceptores periféricos por hipóxia; pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono e pacientes com insuficiência cardíaca sem distúrbio respiratório do sono não diferiram nesse comportamento. Esses resultados diferem de outros estudos em que se verificou aumento da ventilação em pacientes com insuficiência cardíaca^{15, 16} e com apneia do sono^{92, 108}. Alguns pontos podem justificar essa controvérsia. Alguns estudos foram conduzidos em épocas em que o uso do β -bloqueador e do bloqueador do receptor de

angiotensina II ou inibidor da enzima de conversão da angiotensina não eram mandatórios em pacientes com insuficiência cardíaca¹⁰⁹⁻¹¹¹ ou em situações em que nem todos os pacientes faziam uso dessas medicações^{29, 112, 113}. Há evidências de que ambos medicamentos melhoram a eficiência ventilatória, durante o exercício, em pacientes com insuficiência cardíaca^{114, 115}. Além disso, o estágio da síndrome pode influenciar a sensibilidade quimiorreflexa. Estudo demonstrou que a alteração da resposta ventilatória à hipóxia e à hipercapnia está associada à pior classe funcional, menor capacidade funcional e pior eficiência ventilatória¹¹⁶.

Apesar dos nossos resultados demonstrarem similaridade na resposta ventilatória à hipercapnia e à hipóxia, entre pacientes com insuficiência cardíaca com e sem o distúrbio respiratório do sono, eles indicam que, mesmo com a terapia medicamentosa otimizada, o controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática e do fluxo sanguíneo muscular está mais prejudicado nos pacientes com a coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono, o que pode contribuir para o aumento da morbimortalidade nessa população.

6 Limitações do Estudo

Nós reconhecemos limitações neste estudo. Foram definidos como critérios de inclusão pacientes com idade ≤ 65 anos e índice de massa corpórea ≤ 30 kg/m². Esses critérios limitaram a inclusão de pacientes mais velhos e obesos em nosso estudo. Assim, a extrapolação dos presentes achados a outros grupos de pacientes com insuficiência cardíaca deve ser realizada com cautela. Por outro lado, existe evidência de que as alterações neurovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca não dependem da idade, mas do nível de disfunção cardíaca¹².

A entrada consecutiva de pacientes no estudo resultou num número maior de pacientes com distúrbio respiratório do sono e na presença de um número maior de homens no grupo IC+DRS. Além disso, o grupo com distúrbio respiratório do sono tinha idade mais avançada. Apesar desses resultados estarem alinhados com o de outros investigadores^{57, 59, 60, 90, 91}, poder-se-ia levantar a questão de que a resposta de fluxo sanguíneo muscular menor nos pacientes com insuficiência cardíaca e apneia obstrutiva é devida à idade ou ao sexo^{93, 117}. Entretanto, estudos prévios mostram que o sexo e a idade não influenciam o fluxo sanguíneo muscular em pacientes com insuficiência cardíaca^{12, 13}. Além disso, no presente estudo, não se verificaram diferenças no fluxo sanguíneo basal entre os grupos IC e IC+DRS, o que corrobora a ideia de que a idade e o sexo não influenciaram a função vascular em pacientes com insuficiência cardíaca.

Os maiores diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo poderiam sugerir que os pacientes com distúrbio respiratório do sono eram mais graves que os pacientes sem distúrbio respiratório do sono, o que explicaria o pior comportamento vascular. Esse argumento não parece explicar os nossos resultados. Primeiro, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo não foi diferente entre os grupos, o que demonstra que

os pacientes com e sem distúrbio respiratório do sono apresentavam grau de disfunção ventricular esquerda semelhante. Segundo, não houve diferença no consumo de oxigênio no pico do exercício entre os grupos, o que demonstra classe funcional semelhante entre os pacientes com e sem distúrbio respiratório do sono. Esses resultados reforçam a ideia de que a vasoconstrição muscular paradoxal à estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos é, de fato, devido à apneia do sono.

Neste estudo, os pacientes com insuficiência cardíaca e apneia do sono dos tipos obstrutiva e central foram agrupados em um só grupo para alcançar um poder da amostra adequado. Portanto, outros estudos com um número maior de pacientes com apneia do sono obstrutiva e central são necessários.

A vasoconstrição muscular exagerada e a maior ativação simpática durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos nos pacientes com coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono sugerem que eles não são apenas espectadores, mas contribuintes diretos da morbimortalidade na insuficiência cardíaca. Embora uma coorte recente com pacientes com insuficiência cardíaca tenha mostrado que o tratamento da apneia central do sono com a ventilação servo-adaptativa está associado ao aumento da mortalidade cardiovascular¹¹⁸, há fortes evidências de que a atividade nervosa simpática e a vasoconstrição muscular são preditores independentes de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca⁴. Além disso, outros estudos evidenciam que a redução do índice de apneia e hipopneia contribui para um melhor desfecho clínico em pacientes com insuficiência cardíaca. O exercício físico melhora o padrão do sono em pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono⁹⁰. Adicionalmente, melhora a função endotelial¹¹⁹ e reduz significativamente a atividade nervosa simpática muscular de pacientes com insuficiência cardíaca e apneia do sono dos tipos obstrutiva e central⁹⁰. Resultados semelhantes foram demonstrados com o uso da pressão positiva contínua nas vias aéreas (*CPAP*)^{48, 66}. Entretanto, se o tratamento da apneia do sono com o uso do *CPAP* irá promover melhora da sensibilidade quimiorreflexa central e periférica e, conseqüentemente, melhora nas respostas neurovasculares, permanece desconhecido.

8 Implicações Clínicas

Os distúrbios respiratórios do sono, embora subdiagnosticados, afetam uma grande parcela dos pacientes com insuficiência cardíaca. Evidências mostram que os episódios recorrentes de hipóxia e hipercapnia durante o sono ativam os quimiorreceptores, o que contribui para o desenvolvimento de alterações neurovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Previamente, o nosso grupo mostrou que a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos provoca vasoconstrição muscular paradoxal em pacientes com insuficiência cardíaca³⁸. O presente estudo amplia o conhecimento sobre essa temática. Ele mostra que a presença do distúrbio respiratório do sono em pacientes com insuficiência cardíaca está associada a vasoconstrição muscular paradoxal e ativação nervosa simpática muscular mais exacerbadas durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos, independentemente da presença de diabetes mellitus e dislipidemia. Estes achados sugerem que o distúrbio respiratório do sono contribui diretamente para o aumento da morbimortalidade nos pacientes com insuficiência cardíaca. Adicionalmente, abrem novas perspectivas sobre a investigação e o tratamento dessa comorbidade tão presente nessa população.

9 Conclusão

Pacientes com coexistência de insuficiência cardíaca e distúrbio respiratório do sono apresentam vasoconstrição muscular paradoxal mais acentuada, durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos, que pacientes sem distúrbio respiratório do sono, o que parece estar associada à disfunção endotelial e, em parte, ao aumento da resposta de atividade nervosa simpática muscular.

10 Referências

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet N.317. Genebra - Suíça. 2015. [Acesso em: 20 mai 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131: e29-322.
3. Bui AL, Horwich TB and Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8: 30-41.
4. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009; 135: 302-7.
5. Ministério da Saúde. Datasus: morbidade 2015, capítulo CID-10-Doenças do aparelho circulatório-Brasil. Brasília - DF. 2008. [Acesso em: 23 jun 2016]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defctohtm.exe?sih/cnv/niuf.def>.
6. Ministério da Saúde. Datasus: mortalidade 2014, capítulo CID-10-Doenças do aparelho circulatório-Brasil. Brasília - DF. 2008. [Acesso em: 23 jun 2016]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
7. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 98: 1-33.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Review of the II Guidelines of the Sociedade Brasileira de Cardiologia for the diagnosis and treatment of heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79 Suppl 4: 1-30.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: e147-239.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 891-975.

-
11. Negrão CE, Rondon MU, Tinucci T, et al. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280: H1286-92.
 12. Antunes-Correa LM, Kanamura BY, Melo RC, et al. Exercise training improves neurovascular control and functional capacity in heart failure patients regardless of age. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19: 822-9.
 13. Antunes-Correa LM, Melo RC, Nobre TS, et al. Impact of gender on benefits of exercise training on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12: 58-65.
 14. Negrão CE, Santos AC, Rondon MU, et al. Muscle sympathetic nerve activity in patients with Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 2009; 137: 252-9.
 15. Sun SY, Wang W, Zucker IH and Schultz HD. Enhanced peripheral chemoreflex function in conscious rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol (1985)*. 1999; 86: 1264-72.
 16. Narkiewicz K, Pesek CA, van de Borne PJ, Kato M and Somers VK. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation*. 1999; 100: 262-7.
 17. Freet CS, Stoner JF and Tang X. Baroreflex and chemoreflex controls of sympathetic activity following intermittent hypoxia. *Auton Neurosci*. 2013; 174: 8-14.
 18. West JB. Controle da Ventilação. *Fisiologia Respiratória*. 6 ed. Barueri: Manole, 2002, p. 117-31.
 19. Lumb AB. Control of breathing. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 7 ed.: Churchill Livingstone Elsevier, 2010, p. 61-82.
 20. López-Barneo J, Ortega-Sáenz P, Pardo R, Pascual A and Piruat JI. Carotid body oxygen sensing. *Eur Respir J*. 2008; 32: 1386-98.
 21. Teppema LJ and Dahan A. The ventilatory response to hypoxia in mammals: mechanisms, measurement, and analysis. *Physiol Rev*. 2010; 90: 675-754.
 22. Moya EA, Alcayaga J and Iturriaga R. NO modulation of carotid body chemoreception in health and disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012; 184: 158-64.
 23. Chapter 17 - Respiratory System: Gas Exchange and Regulation of Breathing [Acesso em: 02 abr 2015]. Disponível em: http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202011/chapter_17%20Fall%202011.htm.

-
24. Kara T, Narkiewicz K and Somers VK. Chemoreflexes--physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003; 177: 377-84.
 25. Spyer KM. Annual review prize lecture. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. *J Physiol.* 1994; 474: 1-19.
 26. Spyer KM and Gourine AV. Chemosensory pathways in the brainstem controlling cardiorespiratory activity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009; 364: 2603-10.
 27. Negrao CE and Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008; 13: 51-60.
 28. Tankersley C, Kleeberger S, Russ B, Schwartz A and Smith P. Modified control of breathing in genetically obese (ob/ob) mice. *J Appl Physiol (1985).* 1996; 81: 716-23.
 29. Cundrle I, Jr., Somers VK, Singh P, et al. Leptin deficiency promotes central sleep apnea in patients with heart failure. *Chest.* 2014; 145: 72-8.
 30. Mulkey DK, Rosin DL, West G, et al. Serotonergic neurons activate chemosensitive retrotrapezoid nucleus neurons by a pH-independent mechanism. *J Neurosci.* 2007; 27: 14128-38.
 31. Ding Y, Li YL and Schultz HD. Role of blood flow in carotid body chemoreflex function in heart failure. *J Physiol.* 2011; 589: 245-58.
 32. Li YL, Xia XH, Zheng H, et al. Angiotensin II enhances carotid body chemoreflex control of sympathetic outflow in chronic heart failure rabbits. *Cardiovasc Res.* 2006; 71: 129-38.
 33. Li YL, Gao L, Zucker IH and Schultz HD. NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-enhanced carotid body chemoreceptor sensitivity in heart failure rabbits. *Cardiovasc Res.* 2007; 75: 546-54.
 34. Schultz HD and Marcus NJ. Heart failure and carotid body chemoreception. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 758: 387-95.
 35. Smith CA, Forster HV, Blain GM and Dempsey JA. An interdependent model of central/peripheral chemoreception: evidence and implications for ventilatory control. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010; 173: 288-97.
 36. Ueno H, Asanoi H, Yamada K, et al. Attenuated respiratory modulation of chemoreflex-mediated sympathoexcitation in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2004; 10: 236-43.

-
37. Guimarães GV, Belli JF, Bacal F and Bocchi EA. Behavior of central and peripheral chemoreflexes in heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96: 161-7.
38. Di Vanna A, Braga AM, Laterza MC, et al. Blunted muscle vasodilatation during chemoreceptor stimulation in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 293: H846-52.
39. Chua TP, Clark AL, Amadi AA and Coats AJ. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 650-7.
40. Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K, et al. Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J.* 1997; 18: 480-6.
41. Nazaré Nunes Alves MJ, Alves MJ, dos Santos MR, et al. Mechanisms of blunted muscle vasodilation during peripheral chemoreceptor stimulation in heart failure patients. *Hypertension.* 2012; 60: 669-76.
42. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A and Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013; 34: 3175-81.
43. Shechter M, Matetzky S, Arad M, Feinberg MS and Freimark D. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11: 588-93.
44. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J.* 2005; 26: 65-9.
45. de Berrazueta JR, Guerra-Ruiz A, Garcia-Unzueta MT, et al. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12: 477-83.
46. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16: 103-11.
47. Costa LE, Uchoa CH, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G and Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart.* 2015; 101: 1288-92.

-
48. Javaheri S, Caref EB, Chen E, Tong KB and Abraham WT. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 539-46.
 49. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ and O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010; 90: 47-112.
 50. Silva RS, Figueiredo AC, Mady C and Lorenzi-Filho G. Breathing disorders in congestive heart failure: gender, etiology and mortality. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41: 215-22.
 51. Kasai T. Sleep apnea and heart failure. *J Cardiol.* 2012; 60: 78-85.
 52. Bradley TD and Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003; 107: 1671-8.
 53. Bradley TD and Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation.* 2003; 107: 1822-6.
 54. Ferrier K, Campbell A, Yee B, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest.* 2005; 128: 2116-22.
 55. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol.* 2006; 106: 21-8.
 56. Vazir A, Hastings PC, Dayer M, et al. A high prevalence of sleep disordered breathing in men with mild symptomatic chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 243-50.
 57. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D and Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 251-7.
 58. MacDonald M, Fang J, Pittman SD, White DP and Malhotra A. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *J Clin Sleep Med.* 2008; 4: 38-42.
 59. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2009; 15: 279-85.
 60. Ferreira S, Marinho A, Patacho M, et al. Prevalence and characteristics of sleep apnoea in patients with stable heart failure: Results from a heart failure clinic. *BMC Pulm Med.* 2010; 10: 9.

-
61. Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I and Douglas Bradley T. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1490-8.
62. Marcus NJ, Del Rio R and Schultz HD. Central role of carotid body chemoreceptors in disordered breathing and cardiorenal dysfunction in chronic heart failure. *Front Physiol.* 2014; 5: 438.
63. Burchell AE, Sobotka PA, Hart EC, Nightingale AK and Dunlap ME. Chemohypersensitivity and autonomic modulation of venous capacitance in the pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2013; 10: 139-46.
64. Somers VK, Dyken ME, Clary MP and Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995; 96: 1897-904.
65. Jelic S and Le Jemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Trends Cardiovasc Med.* 2008; 18: 253-60.
66. Dyugovskaya L, Lavie P and Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 934-9.
67. Krieger AC, Green D, Cruz MT, et al. Predictors of oxidative stress in heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Breath.* 2011; 15: 827-35.
68. Remsburg S, Launois SH and Weiss JW. Patients with obstructive sleep apnea have an abnormal peripheral vascular response to hypoxia. *J Appl Physiol (1985).* 1999; 87: 1148-53.
69. Imadojemu VA, Gleeson K, Quraishi SA, Kunselman AR, Sinoway LI and Leuenberger UA. Impaired vasodilator responses in obstructive sleep apnea are improved with continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 950-3.
70. Imadojemu VA, Gleeson K, Gray KS, Sinoway LI and Leuenberger UA. Obstructive apnea during sleep is associated with peripheral vasoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 61-6.
71. Carlson JT, Rångemark C and Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens.* 1996; 14: 577-84.
72. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2000; 102: 2607-10.

-
73. Neder JA and Nery LE. Teste de Exercício Cardiopulmonar. *Jornal de Pneumologia*. 2002; 28: S166-206.
74. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28: 1-39.e14.
75. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, et al. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 1062-6.
76. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2025-33.
77. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8: 597-619.
78. Fagius J and Wallin BG. Long-term variability and reproducibility of resting human muscle nerve sympathetic activity at rest, as reassessed after a decade. *Clin Auton Res*. 1993; 3: 201-5.
79. Imholz BP, Wieling W, Langewouters GJ and van Montfrans GA. Continuous finger arterial pressure: utility in the cardiovascular laboratory. *Clin Auton Res*. 1991; 1: 43-53.
80. Guelen I, Westerhof BE, Van Der Sar GL, et al. Finometer, finger pressure measurements with the possibility to reconstruct brachial pressure. *Blood Press Monit*. 2003; 8: 27-30.
81. Joyner MJ, Dietz NM and Shepherd JT. From Belfast to Mayo and beyond: the use and future of plethysmography to study blood flow in human limbs. *J Appl Physiol (1985)*. 2001; 91: 2431-41.
82. Wilkinson IB and Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 631-46.
83. Munhoz RT, Negrao CE, Barretto AC, et al. Microneurography and venous occlusion plethysmography in heart failure: correlation with prognosis. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92: 46-53.

-
84. Trombetta IC, Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Sleep*. 2013; 36: 41-9.
85. Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Cepeda FX, et al. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23: 1582-90.
86. Chan ED, Chan MM and Chan MM. Pulse oximetry: understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respir Med*. 2013; 107: 789-99.
87. Ortega R, Connor C, Kim S, Djang R and Patel K. Monitoring ventilation with capnography. *N Engl J Med*. 2012; 367: e27.
88. Somers VK, Mark AL, Zavala DC and Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 1989; 67: 2101-6.
89. Dean AG, Sullivan KM and Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. Versão 3.03a ed. 2015.
90. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep*. 2009; 32: 637-47.
91. Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension*. 2005; 46: 1327-32.
92. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N and Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999; 99: 1183-9.
93. Casey DP, Shepherd JR and Joyner MJ. Sex and vasodilator responses to hypoxia at rest and during exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2014; 116: 927-36.
94. Reichmuth KJ, Dopp JM, Barczi SR, et al. Impaired vascular regulation in patients with obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 1143-50.
95. Imadojemu VA, Mawji Z, Kunselman A, Gray KS, Hogeman CS and Leuenberger UA. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2007; 131: 1406-13.
96. Casey DP, Madery BD, Curry TB, Eisenach JH, Wilkins BW and Joyner MJ. Nitric oxide contributes to the augmented vasodilatation during hypoxic exercise. *J Physiol*. 2010; 588: 373-85.

-
97. Puscas I, Coltau M, Domuta G, Baican M, Puscas C and Pasca R. Carbonic anhydrase I inhibition by nitric oxide: implications for mediation of the hypercapnia-induced vasodilator response. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000; 27: 95-9.
98. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW and Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 348-53.
99. Kohler M and Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7: 677-85.
100. Cutler MJ, Swift NM, Keller DM, Wasmund WL, Burk JR and Smith ML. Periods of intermittent hypoxic apnea can alter chemoreflex control of sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287: H2054-60.
101. Prabhakar NR. Carotid body chemoreflex: a driver of autonomic abnormalities in sleep apnoea. *Exp Physiol*. 2016; 101: 975-85.
102. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, et al. Day-night pattern of autonomic nervous system modulation in patients with heart failure with and without sleep apnea. *Int J Cardiol*. 2011; 148: 53-8.
103. Narkiewicz K and Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens*. 1997; 15: 1613-9.
104. Nyberg M, Gliemann L and Hellsten Y. Vascular function in health, hypertension, and diabetes: effect of physical activity on skeletal muscle microcirculation. *Scand J Med Sci Sports*. 2015; 25 Suppl 4: 60-73.
105. Sacre JW, Jellis CL, Haluska BA, et al. Association of Exercise Intolerance in Type 2 Diabetes With Skeletal Muscle Blood Flow Reserve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: 913-21.
106. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992; 35: 771-6.
107. Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, Johnson A, Cronin J and Baron AD. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation*. 1997; 96: 3287-93.
108. Wang D, Grunstein RR and Teichtahl H. Association between ventilatory response to hypercapnia and obstructive sleep apnea-hypopnea index in asymptomatic subjects. *Sleep Breath*. 2007; 11: 103-8.

-
109. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341: 949-54.
110. Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters EH and Naughton MT. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 2194-200.
111. Wilcox I, McNamara SG, Dodd MJ and Sullivan CE. Ventilatory control in patients with sleep apnoea and left ventricular dysfunction: comparison of obstructive and central sleep apnoea. *Eur Respir J.* 1998; 11: 7-13.
112. Cundrle I, Jr., Somers VK, Johnson BD, Scott CG and Olson LJ. Exercise end-tidal CO₂ predicts central sleep apnea in patients with heart failure. *Chest.* 2015; 147: 1566-73.
113. Calvin AD, Somers VK, Johnson BD, Scott CG and Olson LJ. Left atrial size, chemosensitivity, and central sleep apnea in heart failure. *Chest.* 2014; 146: 96-103.
114. Wolk R, Johnson BD, Somers VK, et al. Effects of beta-blocker therapy on ventilatory responses to exercise in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2005; 11: 333-9.
115. Kinugawa T, Kato M, Ogino K, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist, losartan, on ventilatory response to exercise and neurohormonal profiles in patients with chronic heart failure. *Jpn J Physiol.* 2004; 54: 15-21.
116. Giannoni A, Emdin M, Bramanti F, et al. Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1975-80.
117. Casey DP, Walker BG, Curry TB and Joyner MJ. Ageing reduces the compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: the role of nitric oxide. *J Physiol.* 2011; 589: 1477-88.
118. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1095-105.
119. Sandri M, Viehmann M, Adams V, et al. Chronic heart failure and aging - effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23: 349-58.