

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
Departamento de Fisiologia
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia

AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO SIMPÁTICA E PARASSIMPÁTICA NA
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR ACOMPANHADA DE HIPERTROFIA
OU DILATAÇÃO CARDÍACAS.

GABRIELA RONCATO

Porto Alegre

2013

AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO SIMPÁTICA E PARASSIMPÁTICA NA
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR ACOMPANHADA DE HIPERTROFIA
OU DILATAÇÃO CARDÍACAS.

GABRIELA RONCATO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós
Graduação em Ciências Biológicas:
Fisiologia da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, como requisito parcial
para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Katya Vianna Rigatto
Co-orientadora: Profa. Dra. Adriane Belló-Klein

Porto Alegre
2013

"... A circulação pulmonar em pacientes com doença pulmonar crônica é muitas vezes considerada terra de ninguém, caindo entre os domínios do pneumologista e do cardiologista, mas entendida apenas pelo fisiologista!"

William MacNee(MacNee 1994).

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE FIGURAS	6
ABREVIATURAS	7
RESUMO	9
1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Sistema Cardiopulmonar	11
1.2 Hipertensão Arterial Pulmonar	12
1.3 Remodelamento Ventricular	15
1.4 Desbalanço Simpatovagal na HAP	17
1.5 Variabilidade da Frequência Cardíaca e Análise Espectral	18
2. OBJETIVOS	20
3. HIPÓTESE	20
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
4.1 Local de Execução	21
4.2 Sujeitos do Estudo	21
4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão	21
4.4 Análise Estatística	22
4.5 Grupos Experimentais	23
4.6 Protocolo Experimental	23
4.7 Delineamento Experimental	23
4.8 ECG	23
4.9 Análise do Controle Simpatovagal	24
4.10 Elaboração do Banco de Dados	25
5. RESULTADOS	26
5.1 Parâmetros Hemodinâmicos	26
5.2 Análise Espectral	27
6. DISCUSSÃO	30
7. CONCLUSÃO.....	34
8. PERSPECTIVAS	34
9. REFERÊNCIAS	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação da Hipertensão Pulmonar conforme Organização Mundial da Saúde.....	14
Tabela 2: Perfil de Sintomatologia na Hipertensão Pulmonar.....	15
Tabela 3: Parâmetros Ecocardiográficos na Hipertensão Arterial Pulmonar.....	26
Tabela 4: Componentes Espectrais LF e HF	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Variabilidade da Frequência Cardíaca na Hipertensão Arterial Pulmonar.....	27
Figura 2: Balanço Simpatovagal na Hipertensão Arterial Pulmonar.....	28
Figura 3: Frequência Cardíaca	29

ABREVIATURAS

AE: Análise Espectral

BNE: Peptídeo Natriurético Encefálico

BMPR2: Receptor-2 de Proteína Morfogenética Óssea

CO: Grupo Controle

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DVOP: Doença Venó-Oclusiva Pulmonar

ECG: Eletrocardiograma

FC: Frequência Cardíaca

FE: Fração de Ejeção

HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar

HAPA: Hipertensão Arterial Pulmonar Associada

HAP-D: Grupo Hipertensão Arterial Pulmonar com Dilatação Ventricular Direita

HAPf: Hipertensão Arterial Pulmonar familiar

HAP-H: Grupo Hipertensão Arterial Pulmonar com Hipertrofia Ventricular Direita

HAPi: Hipertensão Arterial Pulmonar idiopática

HCP: Hemangiomatose Capilar Pulmonar

HF: *High Frequency* = Alta Frequência

HF a: *High Frequency* em valores absolutos

HF n: *High Frequency* em valores normalizados

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HP: Hipertensão Pulmonar

HPRR: Hipertensão Pulmonar Resistente do Recém-nascido

LF: *Low Frequency* = Baixa Frequência

LF a: *Low Frequency* em valores absolutos

LF n: *Low Frequency* em valores normalizados

OMS: Organização Mundial da Saúde

PSAP: Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar

RVP: Resistência Vascular Pulmonar

TCLE: Termo de Consentimento Livre Esclarecido

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

VD: Ventrículo Direito

VFC: Variabilidade da Frequência Cardíaca

RESUMO

Introdução: Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma doença fatal e com prognóstico reservado, que afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes. O remodelamento progressivo da vasculatura pulmonar leva a um aumento da resistência vascular e da pressão arterial pulmonar, que geralmente culmina em falência ventricular direita. A função do ventrículo direito e a função simpática e parassimpática são grandes determinantes da capacidade funcional e do prognóstico desta doença. Sendo assim, a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pode fornecer informações relevantes sobre o controle autonômico, pois expressa quantitativamente o resultado das ações dos sistemas nervosos simpático e parassimpático sobre o sistema cardiovascular. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo investigar o balanço simpatovagal na HAP em situações de hipertrofia (grupo HAP-H) e de dilatação (grupo HAP-D) ventricular direita. **Hipótese:** Na hipertrofia, o balanço autonômico está menos comprometido do que na dilatação do ventrículo. **Materiais e métodos:** Foi realizado um exame de eletrocardiograma (ECG) em pacientes com HAP e hipertrofia ventricular direita (n=6), com HAP e dilatação ventricular direita (n=9) e em pacientes sem doença diagnosticada (n=5), para avaliação do sistema simpático e parassimpático pela análise espectral. Além disso, foi elaborado um banco de dados com informações dos exames previamente realizados pelos pacientes com HAP para avaliação dos parâmetros hemodinâmicos. **Resultados e discussão:** Os principais achados desse estudo foram que o balanço simpatovagal, visto pela relação entre as componentes de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF) e pela VFC, tiveram uma piora significativa nos grupos HAP-H ($LF/HF=0,54\pm0,38$; $VFC=1006,8\pm403 \text{ m/s}^2$) e HAP-D ($LF/HF=2,05\pm1,2$; $VFC=381\pm100 \text{ m/s}^2$), quando comparados com o grupo controle ($LF/HF=0,44\pm0,39$; $VFC=1916,6\pm656\text{m/s}^2$). Além disso, a VFC foi significativamente

menor no grupo HAP-D do que no HAP-H. Em conjunto, esses resultados demonstram que a dilatação do ventrículo foi acompanhada de maior prejuízo no controle reflexo da frequência cardíaca. **Conclusão:** Nossos resultados indicam que, na HAP, a cardiomiopatia dilatada está associada com um maior comprometimento no balanço simpático *versus* parassimpático quando comparada à cardiomiopatia hipertrófica.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Sistema Cardiopulmonar

O sistema cardiovascular é composto pelo coração e os vasos sanguíneos, que permitem uma rápida troca de substâncias essenciais entre as células, o interstício e o canal vascular. O coração é dito composto por duas bombas; uma propõe o sangue para os tecidos do corpo (circulação sistêmica), e a outra propõe o sangue através dos pulmões, para as trocas de oxigênio e dióxido de carbono (circulação pulmonar) (Berne, Koeppen et al. 2010).

A circulação pulmonar é caracterizada por ser um circuito de baixa resistência, muito complacente e de baixa pressão. Estas propriedades facilitam o fluxo sanguíneo através da circulação pulmonar impulsionado pela ação de bombeamento relativamente mais fraco do ventrículo direito (VD) do que o ventrículo esquerdo. Este sistema de baixa resistência e de baixo trabalho também explica porque o ventrículo direito tem uma parede muscular menos desenvolvida que o ventrículo esquerdo (Berne, Koeppen et al. 2010).

A resistência vascular pulmonar (RVP) consiste na diferença entre a pressão da artéria pulmonar e a do átrio esquerdo dividida pelo fluxo, que corresponde ao débito cardíaco. Esta resistência, em condições fisiológicas, é aproximadamente 10 vezes menor que na circulação sistêmica (Berne, Koeppen et al. 2010).

O pulmão é innervado pelo sistema nervoso parassimpático, promove constrição das vias aéreas, e sistema nervoso simpático, que ocasiona relaxamento dessas vias, constrição dos vasos sanguíneos e inibição da secreção glandular. Como em outros órgãos, o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico trabalham em sintonia para manter a homeostase (Berne, Koeppen et al. 2010). Quando ocorrem anormalidades nos mecanismos atuantes da circulação cardiopulmonar, pode haver um

aumento da resistência vascular pulmonar, resultando na hipertensão arterial pulmonar (HAP) (Farhat, Chen et al. 1993).

1.2 Hipertensão Arterial Pulmonar

Hipertensão Arterial Pulmonar é uma doença fatal, com prognóstico reservado e sem cura, que afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Disfunção endotelial, anormalidades na coagulação, remodelamento vascular, desbalanço vasodilatador/vasoconstritor (Bradford, Ely et al. 2010) e distúrbios no sistema nervoso simpático e parassimpático (Dimopoulos, Anastasiou-Nana et al. 2009; Wensel, Jilek et al. 2009) são alguns dos fatores relacionados com a patogênese da doença. O remodelamento progressivo da vasculatura pulmonar leva a um aumento da resistência vascular e da pressão arterial pulmonar, que geralmente culmina em falência ventricular direita.

Múltiplas vias estão relacionadas com o desenvolvimento da HAP, incluindo aquelas em níveis molecular e genético e aquelas relacionadas às células musculares lisas, endoteliais e da camada adventícia (McLaughlin, Archer et al. 2009). O desbalanço nos mecanismos vasoconstritor e vasodilatador serviu como base para a produção dos tratamentos atuais, embora cada vez mais seja reconhecido que a HAP também envolve desbalanço da proliferação celular e apoptose, em favor da primeira (McLaughlin, Archer et al. 2009). Embora o aumento da pós-carga seja o primeiro desencadeante do remodelamento ventricular direito na HAP, a sinalização neuro-hormonal, estresse oxidativo, inflamação, isquemia e morte celular podem contribuir para o desenvolvimento da dilatação e insuficiência do ventrículo direito (Bogaard, Abe et al. 2009).

O diagnóstico mais apropriado para a HAP se baseia na história clínica, exame físico, raio-x de tórax e ecocardiograma. O ecocardiograma é um exame bastante

utilizado para diagnosticar e acompanhar a evolução da doença e/ou eficácia terapêutica. Este exame pode estimar a pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP), modificações cardíacas morfológicas e funcionais decorrentes da HAP e possíveis causas da doença (McLaughlin, Archer et al. 2009). No entanto, para a confirmação do diagnóstico e avaliação das etiologias da HAP, ainda é necessária a cateterização cardíaca direita.

A definição hemodinâmica atual da HAP é a pressão arterial pulmonar média (PAPM) maior que 25mmHg, determinada através do cateterismo cardíaco direito, pressão capilar pulmonar menor ou igual a 15 mmHg e resistência vascular pulmonar maior que 3 unidades de Wood (McGoan, Gutterman et al. 2004).

Hipertensão Pulmonar (HP) é um conjunto de condições crônicas caracterizado por alta pressão na circulação pulmonar (Humbert, Souza et al. 2012). É classificada em 5 grupos, conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo um deles a HAP (tabela 1). Apesar de variações regionais na epidemiologia da doença, um recente registro estimou a prevalência de HAP em 15 casos/milhão da população geral. A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é mais prevalente em mulheres e foi o tipo de HAP mais comum neste registro (Humbert, Sitbon et al. 2006). A HAP também pode estar associada com cardiopatia congênita, doenças do tecido conjuntivo, drogas e toxinas, vírus da imunodeficiência humana (HIV), hipertensão portal, hemoglobinopatias e desordens mieloproliferativas (Simonneau, Galie et al. 2004).

Tabela 1: Classificação da HP conforme OMS

-
1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)
 - 1.1 Idiopática (HAPI)
 - 1.2 Familiar (HAPF)
 - 1.3 Associada com (HAPA):
 - 1.3.1 Doenças do tecido conjuntivo
 - 1.3.2 Shunts congênitos sistêmicos pulmonares
 - 1.3.3 Hipertensão portal
 - 1.3.4 Infecção pelo HIV
 - 1.3.5 Fármacos e toxinas
 - 1.3.6 Outras (doenças da tireóide, doenças do depósito de glicogênio, doença de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditária, hemoglobinopatias, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)
 - 1.4 Associada ao envolvimento capilar ou venoso significativo
 - 1.4.1 Doença veno-oclusiva pulmonar (DVOP)
 - 1.4.2 Hemangiomatose capilar pulmonar (HCP)
 - 1.5 Hipertensão pulmonar resistente do recém-nascido (HPRR)
 2. Hipertensão pulmonar associada a doenças do coração esquerdo
 3. Hipertensão pulmonar associada a doenças respiratórias e/ou hipoxemia (incluindo DPOC)
 4. Hipertensão pulmonar devida a doença crônica trombótica e/ou embólica
 5. Grupo miscelâneo (sarcoidose, histiocitose X, linfangiomatose)
-

Adaptação de (Simonneau, Galie et al. 2004).

O valor da PAPM tem sido utilizado na seleção de doentes para estudos controlados randomizados e adotado em todas as bases de registro de HAP (D'Alonzo, Barst et al. 1991; Humbert, Sitbon et al. 2006). Os pacientes com HAP são muitas vezes intolerantes ao exercício, apresentando acentuada dispnéia, fadiga ou fraqueza, que limitam a sua atividade de vida diária. Com o agravamento do quadro, as consequências invariavelmente são falência ventricular direita e morte súbita (Dimopoulos, Anastasiou-Nana et al. 2009), que justificam a grande preocupação da comunidade científica em encontrar novas alternativas de diagnóstico e tratamento para esta doença.

O estado funcional dos pacientes é classificado conforme a gravidade da HAP e reflete o impacto na vida do doente em termos de atividade física e sintomas (Galie, Rubin et al. 2008). Há quatro classes como pode ser visto na tabela 2, sendo a classe I a menos grave e a classe IV a mais avançada (Barst, McGoon et al. 2004).

Tabela 2: Perfil de Sintomatologia da HAP

Classe	Perfil de sintomatologia
I	Pacientes com HP sem limitação da atividade física. A atividade física normal não causa dispnéia ou fadiga, dor torácica ou síncope.
II	Pacientes com HP com limitação leve da atividade física. Estão confortáveis em repouso. A atividade física normal causa dispnéia ou fadiga, dor torácica ou quase síncope.
III	Pacientes com HP com limitação acentuada da atividade física. Estão confortáveis em repouso. Menos atividade do que a atividade normal causa dispnéia ou fadiga, dor torácica ou quase síncope.
IV	Pacientes com HP que apresentam incapacidade de realizar qualquer atividade física sem sintomas. Estes pacientes manifestam sinais de insuficiência cardíaca direita. A dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes mesmo em repouso. O desconforto é aumentado por qualquer atividade física.

Adaptação de Barst e cols (Barst, McGoon et al. 2004).

O prognóstico da HAP é ruim, com mortalidade de aproximadamente 15% dentro de 1 ano mesmo com tratamento adequado (Archer and Rich 2000). Preditores de pior prognóstico incluem: classe funcional elevada, menor tolerância ao exercício verificada no teste de caminhada de seis minutos, elevada pressão atrial direita, disfunção ventricular direita significativa, evidências de insuficiência ventricular direita, baixo índice cardíaco, aumento dos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético cerebral (BNP) e diagnóstico concomitante de esclerodermia (McLaughlin, Archer et al. 2009).

1.3 Remodelamento Ventricular

A função do ventrículo direito é o maior determinante da capacidade funcional e do prognóstico na HAP (Voelkel, Quaife et al. 2006). De acordo com a relação de Laplace, a HAP é caracterizada por aumento do estresse de parede do VD devido a uma elevada pressão intraluminal e um maior raio da câmara, a menos que a espessura do VD seja aumentada por hipertrofia (Bogaard, Abe et al. 2009). Ainda não se sabe ao certo porque alguns ventrículos direitos conseguem compensar o aumento pressórico com hipertrofia, e assim se mantendo até a morte, enquanto outros descompensam, manifestando afinamento e dilatação da parede com redução progressiva da fração de

ejeção (McLaughlin, Archer et al. 2009). A progressão para a dilatação acarreta serias consequências para a saúde do paciente.

A dilatação da câmara é uma tentativa de compensar o aumento da pós-carga mantendo o volume sistólico, apesar da redução da fração de encurtamento (Voelkel, Quaife et al. 2006). No entanto, o enfraquecimento contrátil progride, com sintomas de insuficiência ventricular direita descompensada caracterizada por elevada pressão de enchimento, disfunção diastólica (Chen, Craig et al. 1998) e diminuição do débito cardíaco. Este quadro é agravado pela insuficiência da válvula tricúspide devido à dilatação anular e coaptação ruim dos folhetos. Assim, a função e o tamanho do ventrículo direito não são indicadores apenas da gravidade e cronicidade da HAP, mas impõem uma causa adicional para o aparecimento de sintomas e para a redução da longevidade (Voelkel, Quaife et al. 2006).

Não está claro na literatura qual o mecanismo responsável pelo direcionamento da função ventricular no sentido da hipertrofia ou dilatação. Uma hipótese razoável é que o miocárdio hipertrofiado é mais suscetível a um desequilíbrio entre a oferta de oxigênio (Opie 2002) fornecido pelas coronárias e a demanda (Tomanek, Searls et al. 1982). Como a reserva coronariana está diminuída na hipertrofia ventricular, os acessos repetidos de isquemia poderiam finalmente levar à morte celular do miocárdio (Opie 2002). Essa isquemia tem como consequência um aumento da atividade quimiorreflexa para o sistema cardiovascular, estimulada pela deficiência de oxigênio no miocárdio e nos tecidos (Kara, Narkiewicz et al. 2003; Gujic, Laude et al. 2007). Uma vez que a atividade quimiorreflexa é caracterizada pelo aumento da ativação simpática, esta estimulação sustentada poderia contribuir para o aparecimento de uma cardiomiopatia dilatada. No entanto, na clínica, é possível observar que alguns pacientes mantêm a hipertrofia, enquanto outros evoluem rapidamente para a dilatação.

1.4 Desbalanço Simpatovagal na HAP

De fato, está bem estabelecido na literatura que pacientes com HAP apresentam desequilíbrio simpatovagal (Velez-Roa, Ciarka et al. 2004; Wensel, Jilek et al. 2009). Dimopoulos e colaboradores (2009) demonstraram também uma resposta cronotrópica diminuída ao exercício e uma recuperação atrasada da frequência cardíaca (FC) imediatamente após o exercício em pacientes com HAP. No entanto, estes resultados não esclarecem quais os mecanismos envolvidos nos dois tipos de cardiomiopatia envolvidos nesta doença. Nosso estudo poderá, no futuro, contribuir para melhorar o conhecimento e, portanto, contribuir para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

As alterações do sistema nervoso simpático e parassimpático são importantes indicadores de prognóstico (Kleiger, Miller et al. 1987; van de Borne, Montano et al. 1997; Montano, Porta et al. 2009) que estão associadas a diversas doenças, entre elas a HAP (Eckberg, Drabinsky et al. 1971; Wensel, Jilek et al. 2009). Em disfunções como a insuficiência cardíaca esquerda, por exemplo, ocorre um aumento da atividade crônica do sistema nervoso simpático, com redução da sensibilidade barorreflexa e da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (Eckberg, Drabinsky et al. 1971).

Uma vez que a função simpática e parassimpática pode influenciar no prognóstico da doença, a melhora do balanço simpatovagal assume um papel importante na sobrevivência desses pacientes. Por outro lado, não está claro na literatura se existe uma associação entre o desequilíbrio no balanço autonômico e a progressão para a hipertrofia ou dilatação do ventrículo direito.

O presente estudo é pioneiro na busca de conhecimento sobre o grau de comprometimento do ventrículo direito *versus* balanço simpatovagal. Evidências demonstram que a função ventricular direita é determinante para o prognóstico do paciente (Bogaard, Abe et al. 2009), de maneira que demonstrar a sua associação com o

balanço simpatovagal pode ser importante para o desenvolvimento de possíveis novos tratamentos.

1.5 Variabilidade da Frequência Cardíaca e Análise Espectral

A avaliação da VFC fornece informações relevantes sobre o controle autonômico, pois expressa quantitativamente o resultado das ações dos sistemas nervosos simpático e parassimpático sobre o sistema cardiovascular. Quanto menor a VFC, maiores serão os riscos de doenças cardíacas (dos Reis, Bastos et al. 1998), uma vez que a variação dos batimentos cardíacos é responsável pelo controle momento a momento, componente fásico, da pressão arterial (De Angelis, Ogawa et al. 2006). Além disso, a VFC constitui um importante fator prognóstico em indivíduos previamente saudáveis e principalmente em portadores de cardiopatias (dos Reis, Bastos et al. 1998; Goldberger, Challapalli et al. 2001). A redução da VFC aumenta o risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares que podem culminar com a morte (Perlini, Palladini et al. 2005).

Para o estudo do controle cardiovascular, existem muitos parâmetros que podem ser avaliados, porém poucos são de caráter não invasivo. A análise no domínio da frequência, ou análise espectral, é uma metodologia de grande aplicação clínica e potencialidade, a qual usa em grande parte registros não invasivos e fornece uma avaliação quantitativa da função cardiovascular (Malliani, Pagani et al. 1991; Montano, Porta et al. 2009). A análise espectral de séries temporais de frequência cardíaca (tacograma) permite não apenas a avaliação da variabilidade como também a sua caracterização em componentes frequenciais específicos. As oscilações rítmicas de frequência cardíaca apresentam três faixas distintas: a faixa HF (High Frequency), similar à atividade respiratória normal e relacionada à modulação vagal; a LF (Low Frequency), relacionada à modulação simpática cardíaca; e a VLF (Very Low

Frequency). Tais oscilações variam em amplitude e frequência de acordo com o comportamento, condições fisiológicas e patológicas (Malliani, Pagani et al. 1991; Montano, Porta et al. 2009).

Embora não seja amplamente reconhecida pelos clínicos, a função do sistema nervoso simpático e parassimpático pode ser facilmente avaliada por medidas de FC na posição supina ou durante modificações posturais (Robinson, Epstein et al. 1966; Petrofsky, Lohman et al. 2009). O eletrocardiograma (ECG) constitui um método de baixo custo de diagnóstico que fornece informações essenciais sobre o intervalo Q-T (Molnar, Rosenthal et al. 1997) e que nos permite avaliar o balanço da inervação simpátovagal no o coração. Além disso, a análise espectral que pode ser realizada a partir de um simples ECG é um método que permite a médicos e pesquisadores coletar informações valiosas sobre a modulação do sistema nervoso simpático e parassimpático e variabilidade da FC.

De fato, está bem estabelecido que o predomínio da função simpática no coração favorece a descompensação funcional do miocárdio (Perlini, Palladini et al. 2005). No entanto, não está claro na literatura qual o papel deste desbalanço simpátovagal na progressão da disfunção cardíaca na HAP.

Se considerarmos que a HAP é uma doença crônica, progressiva e incurável (Reis, Rocha et al. 2010) e que depois de diagnosticada ainda leva o paciente à morte em três anos (Runo and Loyd 2003), compreender os mecanismos que podem estar contribuindo para que o VD venha a dilatar ou hipertrofiar na HAP pode auxiliar no entendimento da fisiopatologia e auxiliar no tratamento da doença.

Até o momento, não encontramos na literatura trabalhos que associem a hipertrofia e a dilatação do VD com o grau de desequilíbrio simpátovagal. Acreditamos que na cardiomiopatia dilatada esse desequilíbrio seja mais acentuado do que na hipertrofia compensatória. Acreditamos, ainda, que este desequilíbrio possa ser mais do

que a simples consequência da evolução da doença. Nós acreditamos que o desequilíbrio do sistema nervoso simpático e parassimpático pode estar associado na progressão da doença e não seja simplesmente uma consequência da disfunção endotelial, das anormalidades na coagulação e no remodelamento vascular. Nesse sentido, um estudo realizado por nosso grupo com atletas normotensos demonstrou que existe uma associação entre os valores de pressão arterial e alteração na modulação simpática e parassimpática no o coração mesmo sem diferença na função endotelial (Vargas, Walter et al. 2013).

Sendo assim, este estudo teve como objetivo investigar o balanço simpatovagal na HAP em situações de hipertrofia e de dilatação ventricular direita na tentativa de identificar possíveis diferenças na regulação autonômica do coração na HAP.

2. OBJETIVOS

Investigar na HAP se a modulação simpatovagal da FC apresenta maior prejuízo nos pacientes em que o VD está dilatado em comparação com aqueles em que o VD se hipertrofiou.

3. HIPÓTESE

Pacientes com dilatação ventricular direita apresentam um maior desbalanço simpatovagal com predomínio da modulação simpática para o coração quando comparados a pacientes com hipertrofia ventricular direita mesmo quando os parâmetros funcionais como a fração de ejeção e o diâmetro do coração são semelhantes.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Local de Execução

Os procedimentos experimentais foram realizados no Laboratório de Fisiologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), o qual possui aparelho e acomodação apropriados para a realização dos ECGs. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFCSPA sob o parecer número 075/05 de 27 de abril de 2012.

4.2 Sujeitos do Estudo

Participaram do estudo sujeitos com HAP comprovada através de exame de cateterismo direito previamente realizado, com resultado de PAPM igual ou superior a 25mmHg oriundos do ambulatório de HAP da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e sujeitos sem doença crônica conhecida para integrar o grupo controle. Os sujeitos que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo I). Os sujeitos do estudo foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de inclusão do grupo CO

1. Mulheres ou homens acima de 18;
2. Sujeito capaz de compreender e seguir instruções;
3. Sujeito disposto a fornecer o consentimento informado livre e esclarecido por escrito assinado.

Critérios de exclusão do grupo CO

1. Mulher grávida ou amamentando;
2. Distúrbio clínico que comprometa sua capacidade participar ou concluir esse estudo;
3. Diagnóstico prévio de doença crônica.

Critérios de inclusão dos grupos HAP-C e HAP-D

1. Mulheres ou homens acima de 18 anos que apresentam PAPM maior ou igual a 25mmHg, diagnosticada por cateterismo prévio e pertencentes ao grupo I da HP;
2. Paciente com HAP de todas as classes funcionais;
3. Paciente com acompanhamento ecocardiográfico, realizado há no máximo 1 ano antes da entrada no estudo para confirmação do tipo de cardiomiopatia;
4. Paciente com tratamento medicamentoso estável por mais de 2 meses;
5. Paciente capaz de compreender e seguir instruções;
6. Paciente disposto a fornecer o consentimento informado livre e esclarecido por escrito assinado.

Critérios de exclusão dos grupos HAP-C e HAP-D

1. Mulher grávida ou amamentando;
2. Paciente com distúrbio clínico que comprometa sua capacidade participar ou concluir esse estudo;
3. Paciente com distúrbio clínico de base, com expectativa de vida abaixo de 2 anos (ex.: doença neoplásica ativa);

4.4 Análise Estatística

Com base nos resultados obtidos, foram calculadas as médias e os desvios padrões da média. Para os dados paramétricos, a análise estatística entre os grupos foi feita utilizando o teste ANOVA de uma via, seguido do teste múltiplo de Tukey. Para os

dados não paramétricos, aplicamos teste ANOVA de Kruskal-Wallis on Ranks com teste de comparação múltipla de Dunn. Os valores foram considerados significativos para $p < 0,05$.

4.5 Grupos Experimentais

Grupo Controle (CO): Sujeitos sem doença crônica conhecida (n = 5);

Grupo HAP-H: Pacientes com cardiomiopatia direita hipertrófica (n = 6; 5 mulheres e 1 homem);

Grupo HAP-D: Pacientes com cardiomiopatia direita dilatada (n = 9; 8 mulheres e 1 homem).

4.6 Protocolo Experimental

1. Seleção dos sujeitos do estudo conforme os critérios de inclusão e exclusão;
2. Assinatura do TCLE;
3. Exame de ECG;
4. Análise espectral;
5. Construção do banco de dados com exames prévios;
6. Análise dos resultados.

4.7 Delineamento Experimental

Primeiramente os sujeitos do estudo foram avaliados e selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Após a seleção, os sujeitos do estudo receberam e assinaram o TCLE. Após, foi realizado um exame de ECG em cada sujeito e então foi realizada análise espectral a partir dos sinais obtidos.

4.8 ECG

Todos os registros do ECG foram realizados entre 13:00 e 15:00. Os sujeitos estavam em repouso e em decúbito dorsal horizontal, permanecendo imóvel e em posição confortável, a fim interferências no registro.

Foram colocados sobre a pele do tórax eletrodos descartáveis nas regiões do corpo que permitiram coletar as derivações eletrocardiográficas DI, DII e DIII para a obtenção dos registros da atividade elétrica cardíaca (Guimaraes, Moffa et al. 2003).

Os sinais de ECG contínuos (taxa de amostragem - 1kHz) foram registrados por um sistema MP150 Biopac (Biopac, Califórnia, EUA), foram interpolados e depois submetidos à análise espectral através um modelo auto regressivo.

Se mulher em idade fértil, o exame foi realizado dentro do período compreendido entre o 1º e o 5º dia do ciclo menstrual, por motivo de padronização.

O procedimento foi realizado por profissional capacitado, em sala apropriada, com conforto e privacidade para o paciente do estudo.

4.9 Análise do Controle Simpatovagal

O controle simpático e parassimpático foi avaliado através da análise espectral das séries temporais de intervalos RR (tacogramas), extraídas dos sinais de ECG através do software próprio fornecido pelo fabricante do sistema de aquisição (*Acknowledge software; Biopac Systems Inc*).

O método de decomposição espectral por modelagem autoregressiva foi aplicado aos trechos estacionários dos tacogramas, selecionados de acordo com critérios matemáticos já bem estabelecidos na literatura (Montano, Porta et al. 2009), cujos parâmetros são fornecidos pelo próprio programa de análise. Devido à grande sensibilidade da medida e ao período de registro reduzido, apenas uma série estacionária, de aproximadamente 300 batimentos, foi selecionada para cada indivíduo.

Os espectros obtidos para cada série foram avaliados quantitativamente considerando os valores de potência espectral totais, ou VFC, e os valores de potência absolutos e normalizados correspondentes às faixas de frequência de interesse fisiológico em humanos: Baixa (LF: 0,04—0,15 Hz) e Alta (HF: 0,15—0,5 Hz) frequências. A normalização é feita considerando o valor absoluto de potência de cada faixa, dividido pela soma dos valores absolutos das faixas LF e HF. Além disso, a relação entre os valores absolutos LF/HF, conhecido como balanço simpátovagal cardíaco, também foi calculado para cada trecho (Montano, Porta et al. 2009).

4.10 Elaboração do Banco de Dados

Foi construído um banco de dados com resultados dos exames de rotina tais como ecocardiografia, teste de caminhada de seis minutos e cateterismo. Estes resultados de exames podem refletir o grau de comprometimento do sistema cardiopulmonar e prognóstico do paciente.

O acesso aos exames é consequência de uma colaboração de pesquisa entre o Centro de Hipertensão Pulmonar da Santa Casa, representado pela Dra. Gisela Meyer e a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, representada pela Profa. Dra. Katya Vianna Rigatto, que, no futuro, poderá servir como base para novos trabalhos.

5. RESULTADOS

5.1 Parâmetros Hemodinâmicos

A resistência vascular pulmonar está significativamente aumentada no grupo HAP-H em relação ao grupo HAP-D. Os parâmetros PSAP, fração de ejeção (FE) e diâmetro do ventrículo direito não apresentaram diferenças significativas (Tabela 3).

Tabela 3: Parâmetros Ecocardiográficos na HAP

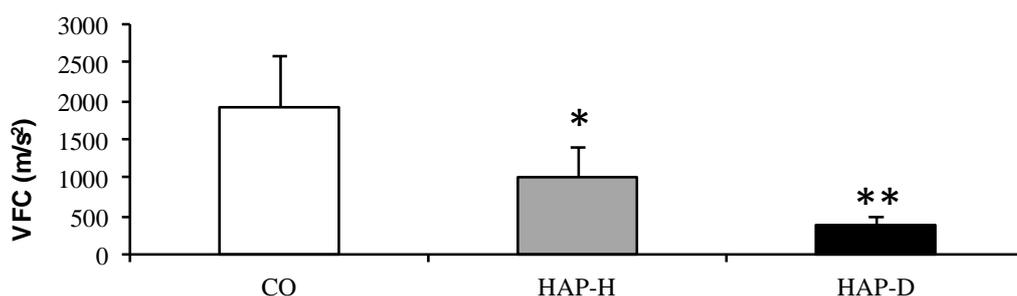
	HAP-H	HAP-D	VR
PSAP (mmHg)	96±23	74±17	<40
FE (%)	71±9,4	72±1,9	>58
Diâmetro VD (mm)	32±6,7	31±4,8	7 a 26

HAP-H= grupo de pacientes com hipertrofia do ventrículo direito; HAP-D= grupo de pacientes com dilatação do ventrículo direito; VR = valores de referência em sujeitos saudáveis; PSAP= pressão sistólica da artéria pulmonar; FE= fração de ejeção; VD= ventrículo direito. Valores apresentados como média ± DP.

5.2 Análise Espectral

A VFC diminuiu significativamente no grupo HAP-H e HAP-D quando comparado ao grupo CO e também diminuiu significativamente no grupo HAP-D quando comparado ao grupo HAP-H (Figura 1).

Figura 1: Variabilidade da Frequência Cardíaca na HAP



CO = grupo controle; HAP-H = grupo hipertrofia; HAP-D = grupo dilatação; VFC, variabilidade da frequência cardíaca; * $P \leq 0,05$ HAP-H versus CO e HAP-D; ** $P \leq 0,001$ versus CO.

O grupo HAP-D apresentou valor significativamente menor no componente espectral HF_n, relacionado com a modulação parassimpática, em relação aos grupos CO e HAP-H e maior valor no componente espectral LF_n, relacionado com a modulação simpática. Não houve diferença matemática significativa entre os grupos no componente LF_n; porém, fisiologicamente, este resultado pode ter um impacto significativo no que se refere ao controle do sistema cardiovascular (Tabela 4).

Em relação aos valores espectrais absolutos, os grupos HAP-H e HAP-D apresentaram resultado significativamente menor no componente HF_a, relacionado com a modulação parassimpática, quando comparados ao grupo CO. Da mesma forma, o componente LF_a diminuiu nos grupos HAP-H e HAP-D. No entanto, esta diferença

mostrou-se significativa apenas entre os grupos HAP-D e CO. Em conjunto, estes resultados indicam uma redução da modulação autonômica nos grupos HAP (Tabela 4).

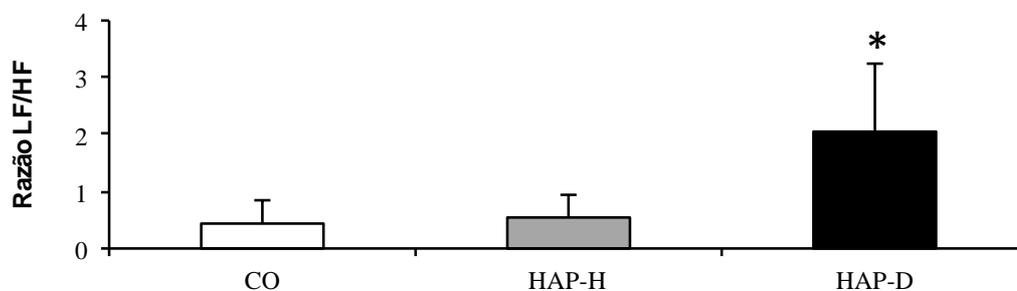
Tabela 4: Componentes Espectrais LF e HF

Análise Espectral			
	CO	HAP-H	HAP-D
LFa (ms²)	316,2±89	222,5±107	87,3±11 *
HFa (ms²)	1009,4±532	281,2±300 #	73,5±45 **
LFn (%)	27,0±15	43,8±20	51,8±15
HFn (%)	70,7±15	61,6±14	30,8±19 &,*

CO = grupo controle; HAP-H = grupo hipertrofia; HAP-D = grupo dilatação; LFa = *Low Frequency* em valores absolutos; HFa = *High Frequency* em valores absolutos; LFn = *Low Frequency* em valores normalizados; HFn = *High Frequency* em valores normalizados; *P≤0,01 CO versus HAP-D; #P≤0,01 CO versus HAP-H; #P≤0,05 HAP-H versus HAP-D; **P≤0,001 CO versus HAP-D; &P≤0,01 CO versus HAP-D.

A razão LF/HF, que indica o balanço simpatovagal, foi significativamente maior no grupo HAP-D, quando comparada com os grupos CO e HAP-H (Figura 4), o que mostra um predomínio da modulação simpática sobre a parassimpática na dilatação.

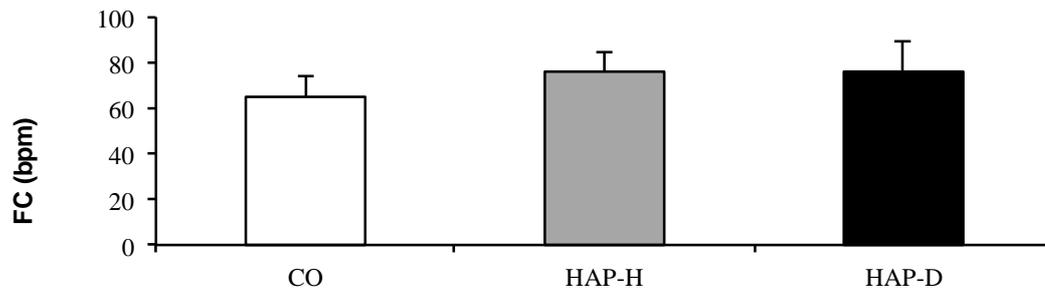
Figura 2: Balanço Simpatovagal na HAP



CO = grupo controle; HAP-H = grupo hipertrofia; HAP-D = grupo dilatação; LF/HF = Razão *Low Frequency/High Frequency*. *P≤0,05 HAP-D versus CO e HAP-H.

Não houve diferença significativa entre os grupos na FC (Figura 5).

Figura 3: Frequência Cardíaca



CO = grupo controle; HAP-H = grupo hipertrofia; HAP-D = grupo dilatação; FC = frequência cardíaca.

6. DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi que o balanço simpatovagal, visto pela relação LF/HF, estava significativamente maior no grupo HAP-D, quando comparado com os grupos CO e HAP-H. Além disso, a VFC foi significativamente menor no grupo HAP-D *versus* HAP-H, demonstrando que a dilatação do ventrículo está associada a um maior prejuízo no controle reflexo da FC.

Neste contexto, um dos grandes desafios no entendimento da fisiopatologia da HAP que permanece sem resposta é a razão pela qual alguns ventrículos direitos respondem frente à sobrecarga pressórica com hipertrofia e outros apresentam afinamento e dilatação da parede, com piora da função ventricular direita e, conseqüentemente, do prognóstico da doença (McLaughlin, Archer et al. 2009). Além disso, a redução da fração de ejeção do ventrículo direito é um prenúncio de alto risco de morte ou transplante urgente, enquanto a fração de ejeção preservada implica num prognóstico que é muito semelhante a dos pacientes com pressão normal na artéria pulmonar (Ghio, Gavazzi et al. 2001). Nossos resultados demonstram que a fração de ejeção de ambos os grupos HAP, não apenas estavam preservadas como foram muito semelhantes entre os grupos, indicando que as diferenças encontradas nesse estudo não podem ser atribuídas a este parâmetro.

Por outro lado, está muito bem estabelecido na literatura que pacientes com HAP apresentam uma piora no controle simpático e parassimpático da FC (Folino, Bobbo et al. 2003; Velez-Roa, Ciarka et al. 2004; Dimopoulos, Anastasiou-Nana et al. 2009; Ciarka, Doan et al. 2010). Nossos resultados concordam com esses estudos e com os dados de Wensel e colaboradores e também de Folino e colaboradores, que demonstraram redução da VFC e desbalanço simpatovagal em pacientes com HAP (Guimaraes, Moffa et al. 2003; Wensel, Jilek et al. 2009).

No entanto, não estava claro se o desbalanço simpátovagal da HAP apresenta algum papel no remodelamento ventricular. Até onde pesquisamos na literatura, este é o primeiro estudo a demonstrar que existe uma diferença significativa no controle reflexo da FC nos dois tipos de cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada. No entanto, neste estudo, não nos preocupamos em demonstrar se este desbalanço é uma causa ou uma consequência da doença.

Da mesma forma, não se pode atribuir a dilatação do ventrículo aos valores da PSAP pois, segundo Stefano Ghio e colaboradores (2003), na hipertensão pulmonar as exceções podem não ser tão raras como o esperado. A pressão na artéria pulmonar e a função ventricular direta podem ter uma relação inversa. Segundo esses autores, essa observação não é apenas uma questão de especulação fisiológica, mas também de grande valor clínico na estratificação de prognóstico para pacientes com insuficiência cardíaca avançada.

Tendo em vista que o aumento da atividade simpática na HAP pode ser prejudicial tanto para o coração quanto para a vasculatura pulmonar (Ciarka, Doan et al. 2010), e que a VFC diminuída está associada com pior prognóstico nas doenças cardiovasculares (dos Reis, Bastos et al. 1998; Davos, Davlouros et al. 2002), é possível concluir que os pacientes com hipertrofia do VD apresentam características relacionadas a uma possível melhor adaptação à doença do que os pacientes com dilatação do VD. De fato, em pacientes nos quais ocorre uma redução na VFC, há um aumento dos fatores de risco para eventos arrítmicos e mortalidade global (dos Reis, Bastos et al. 1998).

Alem disso, Folino e cols (Folino, Bobbo et al. 2003), estudando pacientes com HAP, demonstraram que a maior modulação simpática foi acompanhada de uma redução da VFC. Esses resultados concordam com os nossos achados, pois também encontramos maior modulação simpática acompanhada de VFC diminuída nos grupos

HAP-H e HAP-D. No entanto, no grupo HAP-H, este aumento da modulação simpática foi acompanhado de aumento da modulação parassimpática, de forma a manter o balanço simpátovagal. Neste contexto, podemos observar que em relação ao balanço simpátovagal, o grupo HAP-H não foi diferente significativamente do grupo CO. No entanto, no grupo HAP-D, foram verificados valores absolutos menores de modulação simpática e parassimpática, de forma a alterar a proporção simpátovagal em favor da modulação simpática. Esses resultados indicam que na cardiomiopatia dilatada ocorre prejuízo no controle simpático e parassimpático no coração em relação aos grupos CO e HAP-H.

Segundo resultados de grandes estudos (D'Alonzo, Barst et al. 1991; McLaughlin, Shillington et al. 2002), medidas hemodinâmicas, tais como as médias da pressão da artéria pulmonar e do átrio direito, bem como do índice cardíaco são preditores de sobrevida. No entanto, o paradoxo de que mesmo com a redução da RVP pode acontecer redução da capacidade contrátil do ventrículo direito, (van de Veerdonk, Kind et al. 2011) fica também demonstrado em nosso estudo. O grupo HAP-D, apesar de apresentar menor RVP do que o grupo HAP-H, apresentou dilatação do coração. Além disso, neste grupo houve um maior desequilíbrio do funcionamento simpático e parassimpático.

Segundo Van de Veerdonk e colaboradores (2011), a fração de ejeção parece ser mais determinante no estado clínico do paciente do que a própria resistência vascular pulmonar, uma vez que a função do ventrículo direito é o principal preditor de prognóstico na HAP. No entanto, ao contrário de Van de Veerdonk e colaboradores, nossos resultados demonstram que a fração de ejeção foi muito similar e o controle autonômico diferiu significativamente entre os grupos HAP. Essa diferença no balanço autonômico, *per se*, está relacionada com a severidade da HAP (Wensel, Jilek et al. 2009). Em conjunto, esses resultados claramente indicam que o grupo HAP-D apresenta

uma condição hemodinâmica menos favorável do que o grupo HAP-H, mesmo não sendo evidenciada diferença na fração de ejeção e na frequência cardíaca.

Nossa conclusão de que existe uma piora hemodinâmica no grupo HAP-D é reforçada pelos resultados da modulação parassimpática para o coração. Nossos resultados indicam claramente que somente no grupo HAP-D houve uma redução significativa da modulação parassimpática normalizada tanto em relação ao grupo CO quanto ao grupo HAP-H. Esse resultado mostra uma alteração de proporcionalidade entre a modulação simpática e parassimpática, como visto no aumento na relação LF/HF em 466% e 380% no grupo HAP-D em relação ao grupo CO e HAP-H, respectivamente.

Segundo Velez Roa e colaboradores (2004) há uma associação entre a hiperatividade simpática e a severidade da HAP (Velez-Roa, Ciarka et al. 2004), o que parece estar se confirmando também em nosso estudo, já que a evolução para uma cardiomiopatia dilatada é considerada clinicamente como uma piora da condição clínica do paciente.

Outro resultado que merece destaque mais uma vez é a medida da PSAP. Embora não significativa, o grupo HAP-D apresentou uma pressão 22mmHg menor na artéria pulmonar do que o grupo HAP-H. Nesse sentido, uma diferença de 22mmHg na região cardiopulmonar podem não ser estatisticamente diferentes, mas as implicações fisiopatológicas no sistema respiratório ainda pode se dizer que são desconhecidas. Segundo dados da literatura, a função do VD pode ser preservada mesmo com a PSAP elevada (Ghio, Gavazzi et al. 2001), deixando claro a complexidade das respostas do sistema cardiorrespiratório. Uma outra possibilidade a ser considerada é que a redução da pressão na artéria pulmonar possa ser uma consequência hemodinâmica da exaustão do VD. Neste caso, a redução da PSAP pode ter o objetivo compensatório de permitir a circulação por esta artéria e, portanto, a perfusão dos vasos pulmonares. De outra forma,

o bombeamento ventricular ineficiente associado a uma elevada PSAP, poderia acarretar menor oxigenação sanguínea a ponto de comprometer ainda mais a hemodinâmica cardiopulmonar.

Inúmeras são as possibilidades adaptativas do organismo frente às adversidades, mas em todas as alternativas imaginadas fica clara a necessidade de mais estudos sobre este tema na tentativa de entender a fisiopatologia e com isso tentar melhorar a qualidade de vida dos pacientes com HAP.

7. CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que a HAP acompanhada de dilatação do ventrículo direito está associada a uma redução na modulação parassimpática para o coração e que essa redução se refletiu no balanço autonômico a ponto de promover redução também da VFC. Nesse sentido, podemos concluir que nem sempre o comprometimento das modulações simpática e parassimpática são semelhantes nos diferentes estágios da HAP. A HAP acompanhada de hipertrofia parece estar mais compensada do ponto de vista hemodinâmico do que a HAP acompanhada de dilatação.

Mais estudos são necessários para confirmar esses achados e para demonstrar se a alteração autonômica pode ser classificada como causa ou consequência do remodelamento cardíaco na evolução da doença.

8. PERSPECTIVAS

Tendo em vista os resultados apresentados neste estudo e, novamente salientando, que atualmente a função ventricular é considerada o principal fator

prognóstico na HAP, seria importante investigar as razões pelas quais existe uma melhor ou pior adaptação do coração e da artéria pulmonar frente a doença. Acreditamos que o prejuízo no balanço simpátovagal, presente na HAP, pode ser uma das causas do remodelamento ventricular e da progressão da doença.

9. REFERÊNCIAS

- Archer, S. and S. Rich (2000). "Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress"." Circulation **102**(22): 2781-2791.
- Barst, R. J., M. McGoon, et al. (2004). "Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension." J Am Coll Cardiol **43**(12 Suppl S): 40S-47S.
- Berne, R. M., B. M. Koeppen, et al. (2010). Berne & Levy physiology. Philadelphia, PA, Mosby/Elsevier.
- Bogaard, H. J., K. Abe, et al. (2009). "The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension." Chest **135**(3): 794-804.
- Bradford, C. N., D. R. Ely, et al. (2010). "Targeting the vasoprotective axis of the renin-angiotensin system: a novel strategic approach to pulmonary hypertensive therapy." Curr Hypertens Rep **12**(4): 212-219.
- Chen, E. P., D. M. Craig, et al. (1998). "Pharmacological strategies for improving diastolic dysfunction in the setting of chronic pulmonary hypertension." Circulation **97**(16): 1606-1612.
- Ciarka, A., V. Doan, et al. (2010). "Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension." Am J Respir Crit Care Med **181**(11): 1269-1275.
- D'Alonzo, G. E., R. J. Barst, et al. (1991). "Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry." Ann Intern Med **115**(5): 343-349.
- Davos, C. H., P. A. Davlouros, et al. (2002). "Global impairment of cardiac autonomic nervous activity late after repair of tetralogy of Fallot." Circulation **106**(12 Suppl 1): I69-75.
- De Angelis, K., T. Ogawa, et al. (2006). "Impairment on cardiac output and blood flow adjustments to exercise in L-NAME-induced hypertensive rats." J Cardiovasc Pharmacol **47**(3): 371-376.
- Dimopoulos, S., M. Anastasiou-Nana, et al. (2009). "Impairment of autonomic nervous system activity in patients with pulmonary arterial hypertension: a case control study." J Card Fail **15**(10): 882-889.
- dos Reis, A. F., B. G. Bastos, et al. (1998). "[Parasympathetic dysfunction, heart rate variability and cholinergic stimulation after acute myocardial infarction]." Arq Bras Cardiol **70**(3): 193-199.
- Eckberg, D. L., M. Drabinsky, et al. (1971). "Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease." N Engl J Med **285**(16): 877-883.
- Farhat, M. Y., M. F. Chen, et al. (1993). "Protection by oestradiol against the development of cardiovascular changes associated with monocrotaline pulmonary hypertension in rats." Br J Pharmacol **110**(2): 719-723.
- Folino, A. F., F. Bobbo, et al. (2003). "Ventricular arrhythmias and autonomic profile in patients with primary pulmonary hypertension." Lung **181**(6): 321-328.
- Galie, N., L. Rubin, et al. (2008). "Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial." Lancet **371**(9630): 2093-2100.
- Ghio, S., A. Gavazzi, et al. (2001). "Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure." J Am Coll Cardiol **37**(1): 183-188.
- Goldberger, J. J., S. Challapalli, et al. (2001). "Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect." Circulation **103**(15): 1977-1983.

- Guimaraes, J. I., P. J. Moffa, et al. (2003). "[Standardization of equipment and techniques to the use of electrocardiography and high-resolution electrocardiography exams]." Arq Bras Cardiol **80**(5): 572-578.
- Gujic, M., D. Laude, et al. (2007). "Differential effects of metaboreceptor and chemoreceptor activation on sympathetic and cardiac baroreflex control following exercise in hypoxia in human." J Physiol **585**(Pt 1): 165-174.
- Humbert, M., O. Sitbon, et al. (2006). "Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry." Am J Respir Crit Care Med **173**(9): 1023-1030.
- Humbert, M., R. Souza, et al. (2012). "Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future." Eur Respir Rev **21**(126): 267-270.
- Kara, T., K. Narkiewicz, et al. (2003). "Chemoreflexes--physiology and clinical implications." Acta Physiol Scand **177**(3): 377-384.
- Kleiger, R. E., J. P. Miller, et al. (1987). "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction." Am J Cardiol **59**(4): 256-262.
- MacNee, W. (1994). "Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One." Am J Respir Crit Care Med **150**(3): 833-852.
- Malliani, A., M. Pagani, et al. (1991). "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain." Circulation **84**(2): 482-492.
- McGoon, M., D. Gutterman, et al. (2004). "Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines." Chest **126**(1 Suppl): 14S-34S.
- McLaughlin, V. V., S. L. Archer, et al. (2009). "ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association." J Am Coll Cardiol **53**(17): 1573-1619.
- McLaughlin, V. V., A. Shillington, et al. (2002). "Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy." Circulation **106**(12): 1477-1482.
- Molnar, J., J. E. Rosenthal, et al. (1997). "QT interval dispersion in healthy subjects and survivors of sudden cardiac death: circadian variation in a twenty-four-hour assessment." Am J Cardiol **79**(9): 1190-1193.
- Montano, N., A. Porta, et al. (2009). "Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior." Neurosci Biobehav Rev **33**(2): 71-80.
- Opie, L. H. (2002). "The neuroendocrinology of congestive heart failure." Cardiovasc J S Afr **13**(4): 171-178.
- Perlini, S., G. Palladini, et al. (2005). "Sympathectomy or doxazosin, but not propranolol, blunt myocardial interstitial fibrosis in pressure-overload hypertrophy." Hypertension **46**(5): 1213-1218.
- Petrofsky, J. S., E. Lohman, et al. (2009). "A device to evaluate motor and autonomic impairment." Med Eng Phys **31**(6): 705-712.
- Reis, A., N. Rocha, et al. (2010). "[Guidelines for the management of pulmonary hypertension patients]." Rev Port Cardiol **29**(2): 253-289.
- Robinson, B. F., S. E. Epstein, et al. (1966). "Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise." Circ Res **19**(2): 400-411.
- Runo, J. R. and J. E. Loyd (2003). "Primary pulmonary hypertension." Lancet **361**(9368): 1533-1544.

- Simonneau, G., N. Galie, et al. (2004). "Clinical classification of pulmonary hypertension." J Am Coll Cardiol **43**(12 Suppl S): 5S-12S.
- Tomanek, R. J., J. C. Searls, et al. (1982). "Quantitative changes in the capillary bed during developing, peak, and stabilized cardiac hypertrophy in the spontaneously hypertensive rat." Circ Res **51**(3): 295-304.
- van de Borne, P., N. Montano, et al. (1997). "Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure." Circulation **95**(6): 1449-1454.
- van de Veerdonk, M. C., T. Kind, et al. (2011). "Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy." J Am Coll Cardiol **58**(24): 2511-2519.
- Velez-Roa, S., A. Ciarka, et al. (2004). "Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension." Circulation **110**(10): 1308-1312.
- Voelkel, N. F., R. A. Quaife, et al. (2006). "Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure." Circulation **114**(17): 1883-1891.
- Wensel, R., C. Jilek, et al. (2009). "Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension." Eur Respir J **34**(4): 895-901.

ANEXO I
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Porto Alegre, 04 de junho de 2012

1- O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da modulação autonômica na hipertensão arterial pulmonar acompanhada de hipertrofia ou dilatação cardíacas.**"

2- Antes de assinar o consentimento para a sua participação, por favor, leia (ou escute) com atenção as informações abaixo. Aproveite a oportunidade para esclarecer todas as dúvidas com o pesquisador que lhe apresentou o estudo. Queremos deixar claro que, caso o (a) senhor (a) decida não participar, não haverá prejuízo no seu atendimento.

3- O projeto de pesquisa ao qual o (a) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar pretende ajudar no entendimento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP). A HAP é uma doença cardiopulmonar incapacitante, na qual ocorre elevação da resistência dos vasos pulmonares e alterações estruturais e funcionais no coração e pulmões, traduzidos clinicamente por dificuldade respiratória progressiva ao esforço, cansaço e, em fases mais avançadas da doença, tonturas, desmaios, dor no peito e inchaço nos membros.

4- O (a) senhor (a) está sendo atendido (a) pelo Centro de Hipertensão Pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e pela equipe de fisiologia cardiovascular da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Se aceitar participar deste estudo, pesquisadores da área da saúde como médico, biomédico e fisiologista avaliarão exames já realizados pelo (a) senhor (a) (Cateterismo, ecocardiografia, espirometria e teste de caminhada de seis minutos) e realizarão um exame de eletrocardiograma (ECG) no (a) senhor (a), para obtenção de informações que serão utilizadas para o nosso estudo. Este exame ECG será realizado no laboratório de fisiologia da UFCSPA, o qual fica no prédio principal desta Universidade, na Rua Sarmento Leite, 245 - Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil - CEP 90050-170, ao lado Hospital Santa Rita do Complexo Hospitalar Santa Casa.

5- O ECG é um exame não-invasivo que permite a avaliação elétrica do coração através de eletrodos conectados à pele do paciente. Ele não apresenta grandes riscos à saúde. Eventualmente podem ocorrer reações alérgicas dermatológicas em função do eletrodo descartável.

6- Os procedimentos são simples e garantimos ao (à) senhor(a) que o seu nome, ou o de qualquer participante, não será de forma alguma revelado. Ainda assim, o(a) senhor(a) poderá retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo do seu atendimento e receber todas as informações que desejar. Pela sua participação no estudo, você não receberá nenhum valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias à realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade.

7- Qualquer dúvida o paciente poderá contatar o Comitê de Ética da UFCSPA (edi@ufcspa.edu.br), que aprovou este estudo; ou um dos pesquisadores:

- Fisiologista Katya Rigatto, telefones: (051)3330-8753 ou 8115-0246
- Biomédica Gabriela Roncato, telefones (51) 3779-3550 ou 9251-1892

Assino o presente documento, em duas vias de igual teor, ficando uma em minha posse.

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente: _____

CASO O PACIENTE PRECISE DO AUXÍLIO DE OUTRA PESSOA.

Nome do pesquisador responsável: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Declaro que o TCLE referente ao projeto de pesquisa intitulado "Avaliação da modulação autonômica nas hipertrofia e dilatação cardíacas em pacientes com hipertensão arterial pulmonar" foi lido para o paciente: _____ em (data) _____

pelo pesquisador _____ enquanto eu estava presente.

Nome da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Sugestões/Reclamações/Contribuições que o paciente julgue necessárias:

Data: ____/____/____

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente: _____