Silvia Beatriz Paulino Cavasin de Souza

Associação da disfunção diastólica de
origem hipertensiva com a atividade
simpática cardíaca e periférica

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

Programa de Cardiologia
Orientadora: Prof^a Dr^a Fernanda
Marciano Consolim-Colombo

São Paulo
2011

Silvia Beatriz Paulino Cavasin de Souza

Associação da disfunção diastólica de
origem hipertensiva com a atividade
simpática cardíaca e periférica

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

Programa de Cardiologia
Orientadora: Prof^a Dr^a Fernanda
Marciano Consolim-Colombo

São Paulo
2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Silvia Beatriz Paulino Cavasin de

Associação da disfunção diastólica de origem hipertensiva com a atividade simpática cardíaca e periférica / Silvia Beatriz Paulino Cavasin de Souza. -- São Paulo, 2011.

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

Orientadora: Fernanda Marciano Consolim-Colombo.

Descritores: 1.Hipertensão 2.Disfunção ventricular esquerda
3.Microneurografia 4.Variabilidade da frequência cardíaca 5.Variabilidade da
pressão arterial sistólica 6.Sistema nervoso autônomo

USP/FM/DBD-250/11

DEDICATÓRIA:

Ao meu amado pai pela presença constante de sua força moral e ética (in memoriam).

À minha amada mãe, pelas orações e imensa compreensão com minhas falhas.

Ao meu maior esteio:

Meu marido Eduardo e meus filhos Lucas e Anna Beatriz.

Sem o amor, o respeito e a compreensão pelos muitos dias e diversas noites de ausência, esse caminho teria sido árduo demais.

Dedico essa conquista com todo meu amor e gratidão a vocês.

“Deus não escolhe os capacitados, capacita os escolhidos. Fazer ou não fazer algo só depende de nossa vontade e perseverança.”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Profª Drª Fernanda Marciano Consolim Colombo, raro exemplo de 'dom' para ser médica, meu muito obrigada por sua orientação e por dividir seu conhecimento comigo.

À Profª Drª Maria Claudia C. Irigoyen e à Profª Drª Katia De Angelis, minha gratidão por terem acreditado em mim e me acolhido possibilitando começo do meu caminho.

Ao Dr Marco Antonio R Cuoco, agradeço ao profissional excepcionalmente competente e ao amigo. Obrigada pelo apoio e incentivo e por ter acreditado neste trabalho.

À Drª Profª Enfermeira Grazia M Guerra, meu muito obrigada pela pronta ajuda em todas as situações. Obrigada por ter sido uma grata surpresa.

À Dr.ª Vera M. C. Salemi , muito obrigada por suas valiosas contribuições para a realização deste estudo.

Ao Prof Dr. Eduardo Moacyr Krieger e ao Prof Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, agradeço pelo acolhimento no grupo da Unidade de Hipertensão.

À Valéria Hong e à Rita de Cassia Gengo e Silva, muito obrigada pela disposição em colaborar neste trabalho.

Ao Dr Julio Cesar Ayres Ferreira Filho e Suellen Borile, muito obrigada pela valiosa ajuda.

À amiga muito especial Drª Juraci Aparecida Rocha, meu mais sincero agradecimento pela paciência e por me ensinar tanto.

AGRADECIMENTOS

Aos médicos da Unidade de Hipertensão, Dr. Heno Ferreira Lopes, Dr. Dante Marcelo Artigas Giorgi, Dr. José Jaime de Lima, obrigada pelo acolhimento.

À Sra. Silvia Regina Garrubo pelo auxílio nas mais variadas situações.

À Djanira Pereira e Marcia, pela ajuda sem pedir nada em troca...

Às funcionárias da Secretaria da Pós-Graduação, Neusa, Eva e Juliana, muito obrigada pela sempre boa vontade em resolver as mais diversas situações, e pelas incansáveis orientações.

A algumas pessoas eu devo muito mais que agradecimentos...

Josilene Lopes Dettoni, minha querida irmã... sem a sua ajuda teria sido simplesmente impossível, só cheguei até aqui, porque você esteve junto durante a caminhada.

Janaina Paulini, filha mais nova, motivo de orgulho e exemplo de competência profissional. Você foi parte essencial na conclusão deste trabalho...ombro amigo, presença segura. Muito obrigada.

Luciana Jorge, filha rebelde, foi muito importante poder contar com seu apoio durante todos esses anos....motivo de orgulho...motivo de alegria, sempre.

A todos os pacientes e voluntários que participaram deste estudo, por terem acreditado que é o conhecimento que pode trazer benefícios aos homens.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	01
1. INTRODUÇÃO	02
1.1. Hipertensão Arterial Sistêmica	02
1.2. Insuficiência Cardíaca	04
1.3. Atividade simpática, IC e DD	10
2. OBJETIVO	17
2. OBJETIVO	18
2.1. Objetivo Geral	18
2.2. Objetivos específicos	18
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	20
3.1. EcoDopplercardiografia	22
3.2. Análise Laboratorial	26
3.3. Avaliação dos Parâmetros Hemodinâmicos, da Modulação Autônoma e da Frequência Respiratória	26
3.4. Microneurografia	31
3.5. Avaliação da Função Endotelial	33
3.6. Sequência do Protocolo	35
3.7. Análise estatística	37
4. RESULTADOS	38
4. RESULTADOS	39

4.1. Característica ecocardiográficas da população estudada.....	39
4.2. Características clínicas e demográficas da população estudada....	44
4.3. Exames laboratoriais gerais e NT-pro BNP	45
4.4. Parâmetros hemodinâmicos	47
4.5. Avaliação da modulação autonômica	48
4.6. Microneurografia : atividade nervosa simpática muscular (ANSM)	52
4.7. Avaliação da Função Endotelial.....	54
4.8. Dados complementares	56
5. DISCUSSÃO	60
5.DISCUSSÃO.....	61
6.CONCLUSÃO	75
6.CONCLUSÃO.....	76
7.ANEXOS	77
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90
APENDICES	

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Insuficiência cardíaca
mmHg	Milímetros de mercúrio
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
EUA	Estados Unidos da América
NYHA	New York Heart Association
VE	Ventrículo esquerdo
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
DD	Disfunção diastólica
ATP	Adenosina Trifosfato
AS	Atividade simpática
FNA	Fator natriurético atrial
BNP	Peptídeo natriurético tipo-B
PNC	Peptídeo natriurético tipo C
NT-proBNP	Fração N terminal do pro-BNP
ON	Óxido Nítrico
InCor	Instituto do Coração
IMC	Índice de massa corpórea
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
CA	Califórnia
g/m ²	Gramas dividas por metro ao quadrado
ASE	American Society of Echocardiography
Onda E	Enchimento precoce ventrículo esquerdo
Onda A	Enchimento tardio ventrículo esquerdo
TD	Tempo de desaceleração da onda E
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
e'	Média entre os picos de velocidade diastólica precoce septo e parede lateral de VE obtidos pelo Doppler tecidual
S	Onda sistólica obtida na veia pulmonar
D	Onda diastólica obtida na veia pulmonar
RA	Reverso atrial
TSH	Hormônio Tireo- Estimulante
PA	Pressão arterial
FC	Frequência cardíaca
DC	Débito cardíaco
RVP	Resistência vascular periférica
Hz	Hertz
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VPAS	Variabilidade da pressão arterial sistólica
IP	Intervalo de pulso

HF	Alta frequência (high frequency)
LF	Baixa frequência (low frequency)
VLf	Frequência muito baixa (very low frequency)
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
min	Minuto
HR	Hiperemia reativa
DMF	Dilatação mediada pelo fluxo
VEI	Vasodilatação endotélio independente
AB	Ambulatório
ANOVA	Análise de variancia
GNT	Grupo normotenso
GHT	Grupo hipertenso
GDD-ar	Grupo hipertenso com disfunção padrão alteração de relaxamento
GDD-pr	Grupo hipertenso com disfunção padrão pseudonormal e restritivo
AE	Átrio esquerdo
mm	Milímetro
DdVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DsVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ERP	Espessura relativa da parede
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
Massa VE	Massa do ventrículo esquerdo

PN	Padrão pseudonormal de disfunção diastólica do VE
R	Padrão restritivo de disfunção diastólica do VE
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
BCC	Bloqueador de canais de cálcio
HDL	Lipoproteína de alta densidade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
TGL	Triglicérides
T4 livre	Tiroxina livre
ml/dL	Mililitro por decilitro
g/dL	Gramas por decilitro
ng/dL	Nanograma por decilitro
µg/dL	Micrograma por decilitro
pg/dL	Picograma por decilitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
L/min	Litros por minuto
bpm	Batimentos por minuto
RR	Intervalo entre duas ondas R consecutivas
VAR RR	Variância do intervalo RR da frequência cardíaca

%HF	Percentuais dos componentes de alta frequência da VFC
%LF	Percentuais dos componentes de baixa frequência da VFC
LF/HF	Razão entre componentes de baixa e alta frequência da VFC
VARR PAS	Variância da pressão arterial sistólica
LF PAS	Componente baixa frequencia da variabilidade da pressão arterial sistólica
PWT	Potência total
D	Diâmetro

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Classificação quanto à apresentação clínica da IC de acordo com a NYHA.....	05
FIGURA 2 – Fluxograma da inclusão no estudo dos pacientes hipertensos.....	21
FIGURA 3 – Parâmetros e critérios do para avaliação da função diastólica e classificação da disfunção diastólica do VE pelo Doppler tecidual.....	25
FIGURA 4 – Colocação do sensor para geração das curvas de pressão, Finometer®.....	27
FIGURA 5 – Tela Finometer® aquisição das curvas de pressão arterial.....	28
FIGURA 6 – Curvas de pressão registradas pelo sistema de aquisição e conversão de sinais biológicos AT/MCA-CODAS.....	29
FIGURA 7 – Espectro das frequências de interesse da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica.....	30
FIGURA 8 – Colocação dos eletrodos para realização do exame de microneurografia.....	32
FIGURA 9 – Registro do sinal elétrico obtido pelo exame de Microneurografia.....	33
FIGURA10 – Variância intervalo RR nos grupos GNT (n=13); GHT (n=15); GDD-ar (n=15) e GDD-pr (n=14). $p>0,05$	48

FIGURA11- LF PAS: componente de baixa frequência da PAS, nos Grupos GNT (n=13); GHT (n=15); GDD-ar (n=15) e GDD-pr (n=14). *p <0,05.....	50
FIGURA 12 - Variância PAS nos grupos GNT(n=13); GHT(n=15);GDD-ar (n=15) e GDD-pr (n=14).....	51
FIGURA 13- Índice Alfa LF: baroreflexo avaliado nos grupos GNT (n=13); GHT (n=15);GDD-ar (n=15); GDD-pr (n=14). *p<0,05.....	51
FIGURA 14- Atividade nervosa simpática muscular média em espículas/min detectada através da microneurografia.....	52
FIGURA 15- Atividade nervosa simpática muscular média em espículas/100batimentoscardíacos. p<0,05.....	53
FIGURA 16- Atividade nervosa simpática muscular dos participantes no estudo classificados com massa corrigida do VE dentro da faixa de normalidade. *p<0,05.....	54
FIGURA 17- Correlação de Pearson entre ANSM (atividade nervosa simpática muscular) e LF PAS (componente de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial) nos grupos GNT, GHT, GGD-ar e GDD-pr (n=56).Coeficiente (r)= 0,4011, $r^2=0,1609$. p=0,0022.....	56
FIGURA 18 - Correlação de Spearman entre ANSM e massa corrigida do ventrículo esquerdo nos grupos GNT, GHT, GGD-ar e GDD-pr (n=59).Coeficiente (r)= 0,4238, intervalo de confiança (95%):0,1806 a 0,6182. p=0,0008.....	57

FIGURA 19- Correlação de Pearson entre ANSM (atividade nervosa simpática muscular) e índice Alfa LF (baroreflexo) GNT,GHT, GGD-ar e GDD-pr (n=56). Coeficiente (r)= -0,4859 intervalo de confiança (95%):-0,6640 a -0,2361. p=0,0001.....58

FIGURA 20 -Correlação de Spearman entre o índice Alfa LF (baroreflexo) e E/e' (índice de avaliação função ventricular) GNT,GHT, GGD-ar e GDD-pr (n=56). Coeficiente (r)= -0,3093 intervalo de confiança (95%):-0,5368 a -0,0398. p=0,0216.....59

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Características estruturais e funcionais cardíacas avaliadas por meio do EcoDopplercardiograma nos quatro grupos estudados.....	40
TABELA 1A – Valores da avaliação da massa do VE nos quatro grupos estudados, dados apresentado por gênero.....	42
TABELA 2 – Características clínicas e demográficas nos grupos Avaliados.....	44
TABELA 3 - Número de anti-hipertensivos em uso nos grupos.....	45
TABELA 4 – Resultado das análises hematológica,bioquímicas, metabólicas e hormonais nos quatro grupos avaliados.....	46
TABELA 5 - Parâmetros hemodinâmicos avaliados durante período de registro das curvas de pressão arterial nos quatro grupos avaliados.....	47
TABELA 6 - Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica no Domínio do Tempo e no Domínio da Frequência nos quatro grupos avaliados.....	49
TABELA 7 - Avaliação da Função Endotelial nos quatro grupos.....	55

RESUMO

SOUZA SBC. Associação da disfunção diastólica de origem hipertensiva com a atividade simpática cardíaca e periférica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 109p.

INTRODUÇÃO: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica com alta prevalência, sendo considerada como o principal fator de risco modificável para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC). Dentre os mecanismos relacionados à progressão da HAS para a IC, a hiperatividade simpática e a disfunção endotelial devem ser consideradas.

OBJETIVO: Avaliar a modulação do sistema nervoso autônomo (central e periférico), e a função endotelial em pacientes hipertensos com diferentes graus de disfunção diastólica (DD) do ventrículo esquerdo (VE).

CASUÍSTICA E MÉTODO: Quarenta e cinco pacientes com HAS, sem outras co-morbidades foram submetidos ao exame de ecoDopplercardiograma tecidual, e foram alocados em três grupos: (GHT) sem alteração funcional ou estrutural cardíacas (n=15, 7 homens, 48 ± 2 anos, IMC 28 ± 1 Kg/m²), (GDD-ar) com diagnóstico prévio de IC diastólica e com DD padrão alteração de relaxamento do VE (n=15, 7 homens, 53 ± 2 anos, IMC 29 ± 1 Kg/m²) e (GDD-pr) com diagnóstico prévio de IC diastólica com padrão pseudonormal ou restritivo de DD do VE (n=15, 9 homens, 51 ± 2 anos, IMC 27 ± 1 Kg/m²). Voluntários saudáveis normotensos (n=14, grupo GNT) pareados para idade, sexo e IMC também foram avaliados. Curvas de pressão arterial (PA) foram registradas de modo contínuo e não invasivo (Finometer®) durante 15 minutos em repouso, na posição supina. Simultaneamente, a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) foi

RESUMO

registrada por meio da técnica de microneurografia. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da pressão arterial sistólica (VPAS) foi estimada pelo método FFT. Em um segundo momento foi realizada a avaliação da função endotelial, por meio de ultrassonografia da artéria braquial associada à manobra de hiperemia reativa e após administração de trinitrato sublingual. As análises estatísticas foram realizadas pelo teste exato de Fisher e ANOVA, os resultados expressos em média $\pm$ erro padrão ou em mediana (valores mínimos e máximos). RESULTADOS: Não houve diferenças de gênero, idade e IMC entre os grupos, como também no uso das diferentes classes de drogas anti-hipertensivas entre os hipertensos. Os parâmetros estruturais cardíacos foram semelhante entre os grupos, com exceção da massa de VE do grupo GDD-pr [98 (66-162) g/m²] foi maior, $p < 0,05$, quando comparada ao grupo GNT [85 (56-95) g/m²]. A PA sistólica (PAS) não foi diferente entre GHT, GDD-ar e GDD-pr [(138 (110-149), 133 (104-190) e 148 (118-171) mmHg, respectivamente]. Os grupos GDD-ar e GDD-pr apresentaram PAS maiores, $p < 0,05$, quando comparados ao grupo GNT [121(108-133) mmHg]. A PA diastólica foi semelhante entre os grupos. Os grupos mostraram semelhantes valores para a modulação autonômica cardíaca avaliada pela VFC. A modulação simpática periférica representada pelo componente LF PAS da VPAS (mmHg²) foi aumentada nos grupos GDD-ar (12,2 $\pm$ 1,3) e GDD-pr (11,7 $\pm$ 1,2) quando comparados ao grupo GNT (6,7 $\pm$ 0,6), $p < 0,05$, mas não quando comparada ao grupo GHT (9,3 $\pm$ 1,1). O prejuízo baroreflexo (índice alfa LF, ms/mmHg) foi observado nos grupos GDD-ar (4,6 $\pm$ 0,6) e GDD-pr (5,07 $\pm$ 0,7) quando comparados ao grupo GNT

RESUMO

($8,2\pm 1$), $p<0,05$, mas não quando comparados ao grupo GHT ($6,05\pm 0,5$). ANSM (espículas/min) foi maior significativamente nos grupos GDD-ar (33 ± 1) e GDD-pr (32 ± 1) quando comparada aos grupos GHT (26 ± 1) e GNT (15 ± 1) $p<0,05$. Ainda, o grupo GHT apresentou aumento da ANSM quando comparado ao grupo GNT, $p<0,05$. Os grupos GDD-ar e GDD-pr apresentaram valores semelhantes de ANSM. Com relação à avaliação da função endotelial, os grupos hipertensos apresentaram menor dilatação dependente do endotélio, sendo que somente no grupo GDD-ar [0,67 (0,0-8,7)%] houve significância estatística quando comparado ao GNT [6,3 (2,6-8,2)%]. Na avaliação da vasodilatação independente do endotélio os grupos apresentaram respostas semelhantes. CONCLUSÃO: A presença de disfunção diastólica, em qualquer grau, está associada à maior ANSM e modulação simpática periférica (LF PAS) e a menor sensibilidade do baroreflexo. A modulação simpática cardíaca não apresentou diferença entre os grupos em repouso. Outros estudos são necessários para esclarecer a relação entre causa - efeito de tais achados.

Descritores: hipertensão arterial, disfunção do ventrículo esquerdo, microneurografia, variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da pressão arterial sistólica, sistema nervoso autônomo.

SUMMARY

SOUZA SBC. Association of diastolic dysfunction of hypertensive origin with cardiac and peripheral sympathetic activity [thesis]. Sao Paulo: School of Medicine, University of Sao Paulo (Brazil); 2011.109p.

INTRODUCTION: The hypertension (HP) is a clinical condition with high prevalence, considered as a main modifiable risk factor for developing heart failure (HF). Among the mechanism related to the progression for HP to the HF, the sympathetic hyperactivity and endothelial dysfunction should be considered. **OBJECTIVE:** Evaluate the autonomic nervous system modulation (central and peripheral), and endothelial function in hypertensive patients with different pattern of diastolic dysfunction (DD) of the left ventricle (LV). **METHOD:** Forty-five hypertensive patients without comorbidities were submitted to tissue Doppler echocardiography and allocated into three groups: (GHT) without cardiac functional or structural abnormalities (n=15, 7 men, 48 ± 2 years, BMI 28 ± 1 Kg/m²); (GDD-ar) with prior diastolic HF and impaired relaxation pattern of DD of LV (n=15, 7 men, 53 ± 2 years, BMI 29 ± 1 Kg/m²), and (GDD-pr) with prior diastolic HF and pseudonormal and restrictive patterns of DD of LV (n=15, 9 men, 51 ± 2 years, BMI 27 ± 1 Kg/m²). Normotensive healthy volunteers matched for age, sex and body mass index were also evaluated. Curves of blood pressure (BP) were recorded non-invasively and continuously (Finometer®) for 15 minutes at rest in the supine position. Simultaneously, muscle nerve sympathetic activity (MNSA) was recorded by microneurography technique. The heart rate and systolic blood pressure variability (HRV and SPBV) was estimated by FFT method.

SUMMARY

Afterwards, an evaluation of endothelial function through brachial artery ultrasound maneuver associated with reactive hyperemia and after sublingual administration of trinitrate was conducted. Statistical analysis was performed by Fisher's exact test and ANOVA, the results are expressed as mean $\pm$ standard deviation or median (minimum and maximum values).

RESULTS: There were no differences in gender, age and BMI between the groups, as well as in the use of different classes of antihypertensive drugs among hypertensive patients. Cardiac structural parameters were similar between groups, except for LV mass in GDD-pr group [98 (66-162) g/m²] which was higher, $p<0.05$, when compared to the GNT group [85 (56-95) g/m²]. The systolic blood pressure (SBP) was similar between GHT, GDD-ar and GDD-pr groups [(138 (110-149), 133 (104-190) e 148 (118-171) mmHg, respectively]. The GDD-ar and GDD-pr groups had higher SBP, $p<0.05$, when compared to GNT group [121(108-133) mmHg]. The diastolic BP was similar between groups. The groups showed similar values for cardiac autonomic modulation assessed by HRV. The peripheral sympathetic modulation represented by the LF component of SBP (SBPV, mmHg²) was increased in GDD-ar group (12,2 $\pm$ 1,3) and GDD-pr group (11,7 $\pm$ 1,2) compared to the GNT group (6,7 $\pm$ 0,6), $p<0.05$, but not when compared to GHT group (9,3 $\pm$ 1,1). The impairment of the baroreflex (LF alpha index, ms/mmHg) was observed in the GDD-ar (4,6 $\pm$ 0,6) e GDD-pr (5,07 $\pm$ 0,7) groups compared to the GNT group (8,2 $\pm$ 1), $p<0.05$, but not when compared to GHT group (6,05 $\pm$ 0,5). MNSA (burst/min) was significantly higher in GDD-ar (33 $\pm$ 1) e GDD-pr (32 $\pm$ 1) groups compared to GHT group (26 $\pm$ 1) and GNT

SUMMARY

group (15 ± 1) $p<0.05$. Also the GHT group showed increased MNSA when compared to GNT group, $p<0.05$. The GDD-ar and GDD-pr groups showed similar values of MNSA. Regarding the assessment of endothelial function, hypertensive groups had lower endothelium-dependent dilatation, but only in GDD-ar group [0,67 (0,0-8,7)%] was statistically significant when compared to GNT group [6,3 (2,6-8,2)%]. In the evaluation of endothelium-independent vasodilatation all groups showed similar responses. CONCLUSION: The presence of diastolic dysfunction of any pattern is associated with higher MNSA and peripheral sympathetic modulation (LF SBP) and lower sensitivity of the baroreflex. Cardiac sympathetic modulation did not differ between groups at rest. Further studies are needed to clarify the relationship between cause-effect of such findings.

Descriptors: hypertension, left ventricle dysfunction, microneurography, heart rate variability, systolic blood pressure variability, autonomic nervous system.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial e sua importância confirma-se pela freqüente associação com doenças de alta morbidade e mortalidade, tais como o acidente vascular cerebral, a insuficiência coronária, a insuficiência cardíaca congestiva e a insuficiência renal crônica¹. Em conjunto, essas condições são responsáveis pela maioria das mortes em países industrializados e em desenvolvimento² incluindo o Brasil.

Estima-se que a HAS esteja presente como causa em pelo menos 4,5% do total das doenças³ e encontra-se associada a aproximadamente 7,1 milhões de óbitos por ano em todo o mundo⁴. Uma revisão sistemática realizada por Kearney e col⁵ em 2004 mostrou que a prevalência da HAS varia ao redor do mundo, com prevalências mais baixas na região rural da Índia (3,4% em homens e 6,8% em mulheres) e maior prevalência na Polônia (68,9% nos homens e 72% nas mulheres).

No Brasil, a prevalência da HAS é de aproximadamente 25%⁶. Embora essa prevalência elevada se confirme na maioria das localidades brasileiras já estudadas, inclusive em populações rurais, a HAS não consta como a mais expressiva '*causa circulatória*' de morte notificada nos atestados de óbito, pois é substituída pelas suas mais importantes

complicações como a insuficiência cardíaca (IC), as doenças cerebrovasculares e a cardiopatia isquêmica⁶.

De acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão¹ considera-se hipertensão arterial valores de pressão mantidos acima de 140 mmHg para pressão arterial sistólica (PAS) e 90 mmHg para a pressão arterial diastólica (PAD).

No início da década de 70 a HAS, como fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular, foi investigada no estudo de Framingham⁷, que demonstrou que três quartos da população que desenvolveu insuficiência cardíaca apresentaram como causa direta, ou associada, a HAS.

Em paralelo a essas observações, a HAS e o infarto do miocárdio são reconhecidos como os principais agentes etiológicos da IC na população geral, tanto nos EUA como na Europa. Existem controvérsias sobre qual dessas situações seria a principal causa da IC. Entretanto, reconhece-se que freqüentemente as duas coexistem. Levy e col.⁸ verificaram a ocorrência de IC em uma população de 5143 indivíduos de Framingham que foram acompanhados por um período de aproximadamente 20 anos. Foram detectados 392 casos novos de IC sendo que 91% dos casos (357/392) apresentavam HAS antecedendo o surgimento de IC. Por meio desse estudo, pode-se inferir que pacientes hipertensos apresentam risco mais elevado de desenvolver IC quando comparados com indivíduos normotensos, sendo esse risco duas vezes maior para homens e de três vezes maior para as mulheres. Verificou-se que 7% das mulheres e 19% dos

homens que desenvolveram IC tinham somente doença coronariana, enquanto que HAS isolada ocorreu em 40% do grupo, tendo o restante a associação de ambas. O impacto da HAS sobre o desenvolvimento da IC é melhor avaliado pela análise do seu risco atribuído na população. Para isso leva-se em consideração a prevalência da HAS na população e o risco relativo desse fator na evolução para a IC. Por esse critério, a HAS teria um risco atribuído de causar IC em torno de 39% e 59%, respectivamente, na população de homens e mulheres. Da mesma forma, porém mais recentemente Lloyd-Jones e col.⁹ (2002) também confirmaram a HAS como fator de risco para o desenvolvimento de IC.

O risco de IC é diretamente proporcional a elevação dos níveis de pressão arterial e mesmo elevações modestas da pressão arterial impõem um substancial risco para essa progressão¹⁰.

O coração modifica sua morfologia e seu volume para aumentar a geração de força, em resposta à sobrecarga crônica de níveis elevados de pressão arterial. Essa resposta adaptativa pode levar ao remodelamento cardíaco, que quando patológico, induz à morte precoce de miócitos e alterações da matrix extracelular¹¹.

1.2 Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) pode ser definida como *“uma síndrome clínica na qual doenças cardíacas reduzem o débito cardíaco e aumentam as pressões venosas, e é acompanhada por alterações moleculares que*

*causam progressiva deterioração do coração insuficiente e morte prematura das células miocárdicas*¹². Essa definição expande o conceito para além do foco tradicional sobre a depressão da contratilidade cardíaca frente à demanda e chama a atenção para as alterações moleculares que podem explicar a heterogeneidade da resposta miocárdica frente a um estresse (sobrecargas iniciais de pressão/volume) dando início ao remodelamento ventricular e suas drásticas conseqüências, culminando em curta sobrevida reduzida dos indivíduos acometidos¹³.

Com relação à apresentação clínica dos pacientes portadores de IC, a New York Heart Association (NYHA) publicou uma classificação que vem sendo utilizada até o momento. É dividida em quatro classes (I, II, III e IV), que considera o aparecimento dos sintomas de dispnéia ou cansaço frente à realização de diferentes graus de esforço para a classificação do paciente (figura 1).

Classe I	Pacientes com cardiopatia mas sem limitações resultantes da atividade física. Ausência de fadiga, palpitação, dispnéia ou dor anginosa.
Classe II	Pacientes com cardiopatia levando a leve limitação da atividade física. Assintomáticos em repouso. A atividade física comum resulta em fadiga, palpitação, dispnéia ou dor anginosa.
Classe III	Pacientes com cardiopatia resultando em marcada limitação de atividade física. Assintomáticos em repouso. Mínimo esforço físico, menos que a atividade física comum, causa fadiga, palpitação, dispnéia ou dor anginosa.
Classe IV	Pacientes com cardiopatia incapazes de executar qualquer atividade física sem desconforto. Os sintomas de Insuficiência Cardíaca ou de Síndrome Anginosa podem estar presentes mesmo em repouso. A qualquer esforço físico empreendido o desconforto aumenta.

Figura 1: Classificação quanto à apresentação clínica da IC de acordo com a NYHA

É importante relatar que, ainda que útil do ponto de vista clínico, essa classificação não apresenta uma relação direta com eventos cardiovasculares. De fato, os maiores conhecimentos da fisiopatologia da IC e de dados de estudos epidemiológicos, aliados ao uso de novas tecnologias de avaliação e diagnóstico, permitem detectar pacientes com alta mortalidade cardiovascular mesmo que ainda em estágios iniciais da doença. Recentemente, publicou-se uma classificação da IC em estágios, na qual se tentou integrar a presença de fatores de risco cardiovascular, as alterações estruturais e funcionais cardíacas e a presença de sinais e sintomas de IC. Desta forma, pacientes portadores de fatores de risco cardiovascular, que estão potencialmente relacionados ao desenvolvimento de IC, são classificados como estágios A ou B de IC¹².

De forma simplificada, a classificação em estágios da IC pode ser assim apresentada:

Estágio A – Indivíduos com alto risco de desenvolver IC, pela presença de fatores de risco (*por exemplo HAS, diabetes, obesidade, dislipidemia*). Não há alterações cardíacas estruturais ou funcionais identificáveis; não apresentam sinais ou sintomas

Estágio B – Indivíduos que apresentam desenvolvimento de doença estrutural cardíaca (*por exemplo, hipertrofia de VE*) que é fortemente associada à progressão para a IC, mas não apresentam sintomas clínicos.

Estágio C – Indivíduos com presença de sintomas clínicos de IC associados à doença estrutural cardíaca (*por exemplo, HVE com disfunção sistólica e/ou diastólica*), que são controlados com medicação.

Estágio D – Indivíduos com avançada doença estrutural cardíaca e sintomas refratários de ICC (*por exemplo, hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) com disfunção sistólica avançada*); nesse estágio podem ser indicadas intervenções associadas aos medicamentos, como cirurgias cardíacas, transplante cardíaco e bombas externas cardíacas.

Como colocado na própria definição apresentada anteriormente, a IC é uma síndrome complexa, e via final de várias morbidades que afetam o coração. Com relação ao modo pelo qual a HAS está associada a IC, podemos considerar duas situações que são bem documentadas por meio do exame de ecoDopplercardiografia: pacientes que apresentam função sistólica de VE comprometida (fração de ejeção reduzida do VE, isto é $< 50\%$) e pacientes com função sistólica de VE preservada (fração de ejeção normal ou levemente anormal, isto é, $\geq 50\%$). No segundo caso, o mecanismo associado à presença de sinais e sintomas da IC está relacionado a alterações na diástole que levam ao menor relaxamento do VE.

A prevalência da IC com fração de ejeção de VE preservada, também chamada IC diastólica, na população de portadores da IC tem sido mais bem avaliada na última década.

Estudos como o Framingham Heart Study¹³ e o Cardiovascular Health Study¹⁴, apresentaram uma prevalência de IC diastólica em 51% e 63% de todos os casos de IC avaliados, respectivamente. A presença de IC diastólica também mostrou-se elevada no estudo Rochester Epidemiology Project¹⁵. Com a mesma população residente na região de Olmsted, Minnesota, e fazendo uso de critérios rigorosos de ecoDopplercardiografia

para a avaliação de disfunção diastólica, Redfield e col. (2003)¹⁶ dentre todos os casos de IC diagnosticadas em 44% deles a função de ejeção foi >50% . Além disso, a presença da disfunção diastólica (DD) do VE nem sempre esteve acompanhada pelo diagnóstico de IC, mas esteve associada com aumento significativo em todas as causas de morte ¹⁶.

Um importante aspecto deve ser considerado, pois gera confusão no diagnóstico e classificação do paciente como portador de IC diastólica. Deve-se considerar que somente a presença de disfunção diastólica ao ecoDopplercardiograma não é suficiente para se fazer o diagnóstico de IC diastólica.

Em 1998, o European Study Group on Diastolic Heart Failure¹⁷, publicou um estudo no qual foram apresentadas as condições necessárias para a confirmação do diagnóstico de IC diastólica. Em 2007, o mesmo grupo publicou um novo estudo¹⁸, atualizando as condições necessárias para o diagnóstico de IC diastólica de levando em consideração os novos conhecimentos fisiopatológicos, as novas tecnologias para aquisição de imagens cardíacas e o uso de biomarcadores na IC. Nos dois estudos, há três condições que devem ser simultaneamente satisfeitas para o diagnóstico de IC diastólica. São elas:

- a) presença de sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva
- b) presença da função ventricular sistólica normal ou levemente anormal.
- c) Evidências de alterações no relaxamento do ventrículo esquerdo, no enchimento, na distensibilidade diastólica ou rigidez diastólica.

Disfunção Diastólica

A DD do ventrículo esquerdo é uma alteração funcional na qual observa-se inicialmente prolongamento e alteração do relaxamento isovolumétrico, redução da velocidade de enchimento rápido acompanhado de aumento na amplitude da onda A (aumento da pressão atrial esquerda)^{16,18}, onde a fração de ejeção encontra-se preservada. A alteração da função ventricular pode ser devido a redução na oferta de fosfatos energéticos (Adenosina Trifosfato-ATP) que afeta o relaxamento ventricular, o que pode ocorrer na isquemia e na hipóxia teciduais, frequentemente encontradas na doença coronariana e na presença de hipertrofia miocárdica^{19,20}.

Pode-se considerar hipertrofia ventricular o conjunto de alterações na estrutura e na morfologia do ventrículo esquerdo (remodelamento e/ou aumento de massa) que refletem fenômenos como hipertrofia dos cardiomiócitos, proliferação do estroma conjuntivo e rarefação da microcirculação coronária associada à hipertrofia da parede do ventrículo esquerdo. Essas alterações estão relacionadas à deterioração das propriedades do coração, como mudanças na contratilidade, na eletrofisiologia e na perfusão miocárdica, que podem resultar em complicações como isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita²¹.

A presença de HVE é um achado comum na evolução clínica de pacientes com HAS. A sua prevalência, embora pequena na população geral, atinge em média 40% da população de hipertensos, variando de 20%

a 90% dependendo da severidade e duração do estado de hipertensão dos pacientes analisados^{22,23}. A sobrecarga de pressão imposta ao coração foi tida por muito tempo como único estímulo à hipertrofia. Entretanto, vários fatores que não os níveis de pressão arterial, porém associados a ela, podem contribuir significativamente para o desenvolvimento da HVE: idade, sexo, raça, fatores genéticos, obesidade, ingestão abusiva de bebida alcoólica, dieta rica em sódio, diabetes melito, e fatores humorais (catecolaminas, insulina, renina, angiotensina II) interferem na instalação e evolução da HVE²⁴.

Ainda que a hipertrofia ventricular esteja associada à DD em pacientes hipertensos, é possível detectar a presença de DD em pacientes hipertensos cuja massa ventricular ainda está dentro dos limites da normalidade^{25,26}.

1.3 Atividade simpática, IC e DD

O aumento da atividade simpática (AS) é uma das principais características dos pacientes portadores de IC sistólica de qualquer etiologia^{27, 28}, porém sua origem ainda não está totalmente definida. Estudos prévios feitos em nosso Laboratório de Pesquisa Clínica da Unidade de Hipertensão demonstraram que pacientes com IC sistólica de etiologia hipertensiva apresentam alterações autonômicas no controle reflexo cardiovascular (baroreflexo, reflexo cardiopulmonar e quimiorreflexo)^{29,30} que podem contribuir para esse aumento. A presença de polimorfismos de

receptores adrenérgicos está sendo avaliados recentemente e as bases moleculares de tal associação também começaram a ser estudada. De fato, tem-se descrito que a exposição crônica do coração a níveis elevados de catecolaminas leva a alterações cardíacas que se associam a progressão da deterioração da função cardíaca³¹.

Quando se avalia a literatura sobre a correlação entre IC diastólica e atividade simpática, há poucos estudos e muitos fatores de confusão. São freqüentes os estudos que classificam os pacientes como portadores de IC diastólica quando há necessariamente a presença de alterações estruturais cardíacas, em especial a HVE. Nessa situação, detecta-se aumento da atividade simpática e disfunção do controle reflexo cardiovascular. Entretanto, a HVE *per se* (sem sintomas de IC) pode estar relacionada ao aumento da atividade simpática^{32,33,34}. Porém, a detecção de DD, (que representa uma alteração funcional do VE) pode estar desvinculada da HVE, ou seja, pode anteceder o aparecimento ou detecção de alterações na massa do VE^{25,26}.

Como descrito, a presença de DD do VE está associada a pior prognóstico cardiovascular, e um dos possíveis mecanismos que pode justificar esse prognóstico é o aumento da atividade simpática. Até o momento são poucos os trabalhos na literatura que avaliaram a atividade simpática em pacientes hipertensos com DD.

Peptídeos Natriuréticos e IC

O FNA (fator natriurético atrial), o peptídeo natriurético tipo-B (BNP), e o peptídeo natriurético tipo C (PNC) constituem a família dos peptídeos natriuréticos³⁵. O peptídeo natriurético tipo-B foi, primeiramente, isolado de homogeneizados de cérebro, mas também é encontrado na circulação periférica. No entanto, sua maior concentração encontra-se no tecido miocárdico. Tanto o fator natriurético atrial como o BNP são produzidos, normalmente, pelas células de músculo atrial, de onde são liberados. Entretanto, sob condições atípicas, como por exemplo, a doença estrutural miocárdica, o peptídeo natriurético tipo-B parece ser produzido em maior escala pelos ventrículos³⁵.

Os níveis do peptídeo natriurético tipo B podem ser aferidos de duas maneiras: pela análise do BNP ou pela dosagem da fração N terminal do ProBNP, que é um produto de degradação biologicamente inativo. O NT-proBNP corresponde ao fragmento N-terminal do proBNP. Ou seja, quando o prohormônio proBNP (com 108 aminoácidos) é clivado no cardiomiócito, ele produz o BNP (32 aminoácidos), que é o hormônio ativo, e um fragmento N-terminal (NT-proBNP, com 76 aminoácidos), que é biologicamente inativo, mas que é também secretado na circulação.

Ensaio desenvolvidos para o fragmento N-terminal do proBNP (NT-proBNP) têm se mostrado tão eficazes como o BNP para evidenciar disfunção ventricular^{36,37}. As vantagens do ProBNP sobre o BNP dizem respeito à sua maior estabilidade *in vitro* (até 3 dias à temperatura

ambiente), importante para o transporte de amostras ao laboratório e maior concentração plasmática, o que diminui o erro de dosagem.

Estudos recentes apontam para uma ação cardioprotetora dos peptídeos natriuréticos onde o aumento na concentração plasmática de BNP pode levar a uma melhora no relaxamento do miocárdio, tendo um importante papel na resposta aguda frente ao aumento do volume ventricular, com ação vasodilatadora, natriurética e antidiurética^{38,39}. Essa ação do BNP pode estar relacionada com o aumento dos níveis plasmáticos observados em pacientes hipertensos em resposta ao aumento de pressão e volume⁴⁰. O processo adaptativo frente esse aumento de volume/pressão que é a HVE, parece ser precedido, ou mesmo acompanhado pelo aumento dos níveis plasmáticos de BNP e NT pro-BNP^{41,42,43}, porém nem sempre os resultados dos estudos apontam na mesma direção. Alguns dados mostram aumento do BNP associados à HVE e outros não⁴⁴.

O aumento plasmático do BNP em alguns estudos está relacionado com o aumento de pressão e a alterações no relaxamento da parede do ventrículo⁴⁵, com os índices e com o grau de DD^{46,47,48}. Em um recente estudo, com pacientes hipertensos, os valores plasmáticos de NT proBNP também foram considerados potenciais identificadores de alterações cardíacas como a DD, independente da presença de sintomas clínicos⁴⁹.

Disfunção Endotelial e Disfunção Diastólica

A capacidade dos vasos em responder a estímulos fisiológicos ou farmacológicos lhe confere a habilidade de auto-regulação do tônus vascular e dos ajustes do fluxo e distribuição do sangue em resposta a alterações locais. As alterações da função vasomotora podem ser avaliadas por meio do estudo da função endotelial. O endotélio é a monocamada de células endoteliais que reveste a face mais interna dos vasos e tem contato direto com o sangue. É considerado um órgão que responde a diferentes estímulos por meio da liberação de substâncias que tem ação autócrina e parácrina^{50,51}. Em condições normais há um equilíbrio entre as substâncias vasodilatadoras (ex. óxido nítrico, as prostaciclina e a bradicinina) e vasoconstritoras (ex. endotelina, tromboxano) produzidas pelo endotélio que garantem a homeostase vascular. O principal modulador do tônus vascular é o óxido nítrico (ON). Sua síntese é estimulada pela hipóxia, acetilcolina, bradicinina, serotonina, adenosina difosfato, ATP e pelo *shear stress*⁵².

A disfunção endotelial é decorrente de um desequilíbrio entre as substâncias relaxantes e constritoras produzidas pelo endotélio. Estudos já avaliaram o endotélio em diferentes territórios vasculares (circulação coronária, vasos do antebraço, microvasculatura subcutânea, microcirculação da pele) usando diversos estímulos (acetilcolina, bradicinina, aumento do *shear stress*) em pacientes com diferentes graus de severidade de doença cardiovascular e diferentes graus de fator risco cardiovascular^{53,54,55}. Alguns autores demonstraram que a maioria dos fatores de risco cardiovascular como tabagismo, dislipidemia, hipertensão e

diabetes reduzem a atividade biológica do NO e são associados com a disfunção endotelial^{50,56}. Há correlação, ainda que discreta, da presença de disfunção endotelial em diferentes territórios (circulação coronária e artéria braquial⁵⁰ território arterial vs. venoso⁵⁷. Além disso, a detecção da disfunção endotelial reveste-se de importância clínica porque é considerada como precursora da aterosclerose⁵⁸ e sua presença tem impacto negativo no prognóstico dos pacientes^{59,60}.

Na IC congestiva há evidências de que a dilatação dependente do endotélio avaliada na artéria braquial, que tem como principal modulador o ON, está reduzida indicando disfunção endotelial^{61,62}. Porém, o aumento da atividade simpática também pode influenciar a resposta do endotélio nessa população⁶³. Avaliando a função endotelial de pacientes com doença arterial coronariana e hipertensos, com e sem DD do VE, Chigogidze & Simonia (2005)⁶⁴ demonstraram uma diminuição na vasodilatação mediada pelo endotélio nos pacientes com DD, sugerindo disfunção endotelial. De fato, vários estudos mostram que pacientes hipertensos há correlação entre massa do VE e dilatação dependente do endotélio. Porém, de forma mais direta com a resposta de dilatação mediada pelo fluxo⁶⁵.

Pela potencial correlação entre reatividade vascular, em especial, da dilatação endotélio dependente com a atividade simpática e com a DD, optamos por utilizar esta ferramenta no nosso estudo.

Justificativa do Estudo

A importância da IC diastólica vem sendo demonstrada nos estudos epidemiológicos, os quais evidenciam alta taxa de morbi-mortalidade cardiovascular desta condição. Estudos prévios, clínicos e experimentais, já estabeleceram que a IC sistólica está associada ao aumento do *drive* simpático cardíaco e periférico, e que essas condições tem influência negativa no prognóstico dos pacientes. Dados de modelos experimentais sugerem uma correlação entre DD e alteração do controle autonômico cardiovascular. Considerando estas informações, acreditamos serem necessários estudos que tragam informações sobre potenciais mecanismos fisiopatológicos em pacientes com DD. Como são escassos os estudos na literatura abordando o tema, optamos por investigar se portadores de HAS e IC diastólica com diferentes graus de DD do VE, apresentam também marcadores da modulação e da atividade simpática cardíaca e periférica alterados. Os resultados podem evidenciar um potencial mecanismo associado ao mau prognóstico observado nesta população e sugerir novos estudos prospectivos de intervenção e desfecho.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a atividade simpática, para o coração e para a periferia, de pacientes que apresentam insuficiência cardíaca com função ventricular preservada de etiologia hipertensiva com diferentes graus de disfunção diastólica.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar em pacientes com IC com função ventricular preservada e diferentes graus de disfunção diastólica de origem hipertensiva:

- A modulação da atividade autonômica para o coração (variabilidade da frequência cardíaca- VFC)
- Avaliação indireta da atividade simpática para os vasos (variabilidade da pressão arterial sistólica -VPAS)
- Avaliação direta da atividade nervosa simpática muscular (microneuronografia)
- Avaliação da dilatação vascular dependente e independente do endotélio (reatividade vascular)

3. CASUÍSTICA e MÉTODOS

Casuística

Para o objetivo proposto, realizamos um estudo transversal onde foram avaliados pacientes atendidos no Ambulatório da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor). Os **critérios de inclusão** foram: idade entre 35 e 60 anos, ambos os sexos, diagnóstico de HAS primária (de acordo com as V Diretrizes Brasileiras de HAS), em uso de medicação padrão (anti-hipertensivos prescritos: antagonista dos canais de cálcio, diurético, inibidor do sistema renina angiotensina) estáveis do ponto de vista clínico e sem alterações na sua medicação nos últimos seis meses. Os pacientes hipertensos poderiam ter ou não recebido o diagnóstico prévio de IC diastólica¹⁸.

Como **critérios de exclusão** foram utilizados: Índice de massa corpórea (IMC) acima de 35 Kg/m², uso de β bloqueadores, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes melito insulino-dependente, neuropatia autonômica periférica, alcoolismo, doença de Chagas, doença renal crônica, arritmias atriais ou uso de marca-passo, uso regular de anticoagulantes (dicumarínicos), portadores de doença pulmonar aguda ou crônica e doenças crônicas com uso de tratamento medicamentoso regular.

Inicialmente foram contactados 72 pacientes hipertensos elegíveis para o estudo. Estes foram reavaliados do ponto de vista clínico e submetidos a um exame de ecoDopplercardiograma para avaliação da estrutura e da função do coração. Após essa reavaliação foram excluídos

alguns pacientes (n=27). Doze pacientes que tinham iniciado o uso de β bloqueadores, cinco pacientes que apresentavam exames complementares que indicavam hipertensão arterial secundária (já em tratamento ou aguardando abordagem específica), cinco pacientes hipertensos diabéticos em uso recente de insulina, três pacientes com alterações valvares importantes detectadas pelo exame de EcoDopplercardiograma, dois pacientes com indicativos de hipertensão pulmonar pelo exame de EcoDopplercardiograma (PSAP > 40 mmHg) (figura 2).

Figura 2 - Fluxograma da inclusão no estudo dos pacientes hipertensos

Desta forma, foram selecionados e continuaram no estudo 45 pacientes hipertensos. Também foram recrutados para o estudo, voluntários normotensos (n=14, grupo normotenso) pareados com os pacientes hipertensos para idade, sexo e índice de massa corpórea, que foram avaliados pela equipe clínica que participou do estudo.

Os pacientes hipertensos foram alocados em três grupos de acordo com a presença e grau de disfunção diastólica avaliada por meio do exame de EcoDopplercardiografia^{16, 66}.

Métodos

3.1 EcoDopplercardiografia

Os exames foram realizados por um médico ecocardiografista experiente. Foram considerados os valores médios obtidos através de três medidas consecutivas.

Os pacientes foram submetidos a um estudo ecocardiográfico, com aquisição de imagens no modo unidimensional (modo-M), bidimensional (modo-B), e com as técnicas de Doppler pulsátil, contínuo e Doppler tecidual, utilizando-se o aparelho Acusson-Sequóia Ultrasound System (Acuson, Mountain View, CA, EUA) equipado com transdutor multifrequencial modelo 3V2c. A documentação dos exames foi realizada em disco óptico. Os pacientes foram monitorados com eletrocardiograma e estudados em decúbito lateral esquerdo, com a cabeceira elevada a 30°.

Foram avaliados os seguintes índices ecocardiográficos:

A) Diâmetros das câmaras cardíacas, massa e índices de função do ventrículo esquerdo.

Para a avaliação das câmaras cardíacas foram medidos os diâmetros internos do VE no final da sístole e da diástole, a espessura do septo interventricular e da parede posterior no Modo-M. A massa do VE foi estimada também através do modo-M, e para sua determinação em gramas foi utilizada a fórmula de Devereux e cols,⁶⁷ Utilizou-se o valor da área de superfície corpórea para a correção da massa do VE. Os dados foram apresentados em g/m^2 (padrão recomendado e validado pela American Society of Echocardiography- ASE). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi determinada pelo método de Teichholz⁶⁸. Foram ainda avaliados a presença e grau de insuficiência mitral pelo Doppler colorido e a pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) pelo Doppler contínuo a partir do fluxo de regurgitação da valva tricúspede.

Os valores adotados como referências de normalidade foram os apontados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE)⁶⁹.

B) Doppler pulsado

A utilização do Doppler pulsado possibilita avaliações das velocidades do fluxo sanguíneo no coração. O fluxo mitral foi avaliado com a amostra de volume de 2-3 mm colocada na borda dos folhetos da valva mitral, paralela e mais próxima possível do centro do fluxo, o mais perpendicular possível do plano do anel mitral, onde a máxima velocidade foi obtida⁶⁶. Foi medida a velocidade máxima das **ondas E** (*enchimento*

precoce do VE) e *A* (*enchimento tardio do VE*) e a **relação E/A**, no final da expiração não forçada. O **tempo de desaceleração da onda E (TD)** foi medido no pico da velocidade da **onda E** com uma linha traçada ao longo da borda externa do envelope do Doppler pulsado até atingir a linha de base. O **tempo de relaxamento isovolumétrico** (TRIV), período de tempo após a sístole quando o VE relaxa sem alteração do seu volume, foi obtido com a amostra de Doppler pulsátil medial e anterior a valva mitral, através da via de saída do VE. Foi medido no tempo entre o clique de fechamento da valva aórtica e o início do fluxo da valva mitral. Foram obtidas as ondas **sistólica(S)**, **diastólica (D)** e o **reverso atrial (RA)** na veia pulmonar superior direita, avaliada a partir do corte apical 4-câmaras, com leve angulação superior. O mapeamento de fluxo por cores ajudou na identificação da posição da veia e o posicionamento da amostra de volume do Doppler pulsátil. Na presença de 2 ondas sistólicas foi considerada apenas a onda com pico de velocidade maior.

C) Doppler tecidual

A utilização do Doppler tecidual constitui um método de avaliação das velocidades miocárdicas, sendo muito útil na avaliação da função global e segmentar do ventrículo esquerdo e na identificação de padrões anormais de relaxamento. Neste estudo foram quantificadas as velocidades do movimento do VE em seu eixo longitudinal, guiado por imagens bidimensionais, a partir do corte apical 4 câmaras, em 2 regiões do anel mitral: septal e lateral. Foram analisados os picos negativos das velocidades diastólicas, desencadeado pelo movimento do anel mitral no

sentido oposto ao ápice cardíaco, correspondem aos picos de velocidade precoce (E') e tardio (A'), e a relação E'/A' e E mitral/ E' ⁶⁶. Foi realizada uma média das variáveis nas 2 paredes (septo e lateral), para avaliar a função diastólica global do VE (e'). Os parâmetros utilizados na detecção e classificação da DD neste estudo (validados na literatura) estão apresentados da figura 3. Para a determinação dos padrões de DD foi necessário a presença de pelo menos dois parâmetros alterados na mesma classificação.

Figura adaptada JAMA. 2003;289(2):194-202

Figura 3- Parâmetros e critérios do para avaliação da função diastólica e classificação da disfunção diastólica do VE pelo Doppler tecidual

3.2 Análise Laboratorial

Com o objetivo de uma melhor avaliação do perfil da população estudada, todos os participantes do protocolo foram submetidos às seguintes análises hematológicas, bioquímicas, metabólicas e hormonais: hemograma completo, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum, creatinina, uréia, TSH, T4 livre e dosagem de NT-proBNP. As coletas para os exames foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, após 12 horas de jejum, através de punção venosa periférica. O período de coleta foi das 7:00 as 9:00 horas.

As técnicas de análise utilizadas são as padronizadas e utilizadas de rotina pelo referido laboratório.

3.3 Avaliação dos Parâmetros Hemodinâmicos, da Modulação Autonômica e da Frequência Respiratória

Avaliação dos Parâmetros Hemodinâmicos

A monitorização da pressão arterial (PA) foi realizada com o monitor de pressão Finometer® (Finapres Medical System BV, Holanda). O equipamento utiliza como princípio básico a técnica de fotopletismografia digital descrita por Penaz e desenvolvida por Wesseling para fornecer curvas de pressão arterial de forma não invasiva e contínua, batimento a batimento. Esse equipamento é provido de um programa (software BeatScope) capaz

de gerar dados hemodinâmicos como: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC) e resistência vascular periférica (RVP), entre outros, tendo como base as curvas de pressão arterial construídas de acordo com os seguintes dados do paciente: idade, sexo, peso e altura. Para a aquisição das curvas de pressão foi colocado um pequeno sensor circundando a falange média de um dos dedos da mão do participante (figura 4).

Figura 4- Colocação do sensor para geração das curvas de pressão, Finometer®

As curvas de PA obtidas com o Finometer® (figura 5) foram registradas simultaneamente em outro computador provido de um sistema de aquisição e conversão de sinais biológicos AT/MCA-CODAS (DATAQ Instruments Inc., Akron, Ohio, EUA). A frequência de amostragem dos sinais foi de 1.000 Hz. Os sinais armazenados foram submetidos a uma rotina de análise para fornecer os valores de variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica.

Figura 5-Tela Finometer®, aquisição das curvas de pressão arterial

Avaliação da Modulação Autonômica

Para essa avaliação realizamos a análise da variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e da Pressão Arterial Sistólica (VPAS)

- *Variabilidade no Domínio no Domínio da Frequência (Análise Espectral):*

Inicialmente foi realizada a edição das curvas de pressão registradas no computador provido do sistema de aquisição e conversão de sinais biológicos AT/MCA-CODAS (DATAQ Instruments Inc., Akron, Ohio, EUA), através da detecção dos eventos sistólicos (pico) do sinal da PA batimento a batimento para obtenção da série dos valores temporais tanto da PA quanto do intervalo de pulso (IP). O IP foi estimado pelo intervalo entre sístoles consecutivas (figura 6). O programa utilizado foi o DATAQ Instruments' CALC Package Version 3.25 (DATAQ Instruments Inc., Akron, Ohio, EUA).

Figura 6- Curvas de pressão registradas pelo sistema de aquisição e conversão de sinais biológicos AT/MCA-CODAS

Após inspeção visual das séries obtidas, utilizando o mesmo software, uma planilha no formato excel com todos os dados de PA e IP foi gerada e submetida à análise através do Matlab MT (método de Welch). Foi feita

então a regularização da periodicidade por interpolação spline cúbica ($f_i=4$ Hz) e, após isto, a redução do número de pontos por decimação (18 vezes). Em seguida, cada batimento cardíaco foi identificado através da utilização de algoritmo do programa Matlab MT que realizou a detecção automática dos eventos sistólicos da onda de pressão, gerando o resultado final da análise espectral, tanto para a PAS quanto para o IP com as respectivas faixas de interesse (figura 7). A potência espectral foi integrada em três faixas de frequência de interesse (HF, LF, VLF) e foi realizada a razão entre duas delas (LF/HF) para se avaliar o balanço autonômico.

- frequências altas (HF) entre 0,4 e 0,15 Hz – modulação parassimpática
- frequências baixas (LF) entre 0,15-0,01 Hz – modulação simpática
- frequências muito baixas (VLF) menores que 0,01 Hz.

balanço autonômico: LF/HF

Figura 7- Espectro das frequências de interesse da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica

- *Variabilidade no Domínio do Tempo*

A série temporal da FC foi obtida por meio da determinação do intervalo de pulso (IP) do sinal da pressão arterial, e foi analisada no domínio do tempo por meio da análise da variância dos intervalos dos batimentos normais⁷⁰.

Avaliação da Frequência Respiratória

Para a avaliação da frequência respiratória foi colocada uma cinta respiratória na região tóraco-abdominal do participante, a qual contém sensores que captam o sinal respiratório por meio da distensibilidade torácica do paciente. O sinal da respiração foi pré-amplificado (General Purpose Amplifier/Stemtech, Inc. GPA-4, modelo 2) e convertido de analógico para digital, sendo posteriormente analisado utilizando-se o programa AT/CODAS.

3.4 Microneuronografia

A atividade nervosa simpática muscular (ANSM) foi avaliada pela técnica de registro de multiunidade da via pós-gagliônica eferente, no fascículo nervoso muscular do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça da fíbula (técnica já validada e empregada regularmente no Laboratório da Unidade de Hipertensão)^{71,72}. Os registros foram obtidos pela implantação de um micro eletrodo no nervo fibular e de um eletrodo de referência a aproximadamente 1 cm de distância do primeiro (figura 8). Os eletrodos

foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo foi alimentado utilizando-se um fio passa-banda, e em seguida dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência para obtenção da voltagem média da atividade neural.

Figura 8 - Colocação dos eletrodos para a realização do exame de microneurografia

O sinal elétrico obtido foi registrado por um polígrafo em papel milimetrado. A contagem de espículas representativas de atividade simpática foi feita por dois observadores cegos para as características dos participantes, durante os períodos delimitados para análise, seguindo técnica

previamente padronizada e descrita⁷¹ (figura 9). A variabilidade interobservador foi testada e foi <6%. Os resultados foram expressos em espículas por minuto (espículas/min) e espículas por 100 batimentos cardíacos (espículas/100batimentos cardíacos).

Figura 9 - Registro do sinal elétrico obtido pelo exame de microneurografia

3.5 Avaliação da Função Endotelial

As avaliações foram realizadas no Laboratório de Investigação Clínica da Unidade de Hipertensão do InCor, no 10º andar. Este protocolo teve início após o paciente permanecer em repouso na posição supina por 15 minutos do, estando o mesmo em jejum de oito horas e em abstinência de alimentos e bebidas contendo cafeína e álcool 12 horas antes da avaliação. O protocolo foi realizado de acordo com as diretrizes da *International Brachial Artery Reactivity Task Force*⁷³. Durante todo o exame, o ritmo cardíaco foi monitorado. A reatividade vascular foi avaliada de forma não

invasiva, utilizando-se aparelho de ultrassonografia de alta resolução (*Sequoia Echocardiography System, 512 Acuson, Siemens, CA, EUA*) no modo bidimensional, equipado com transdutor linear multifrequencial de 7 a 12 MHz, e acoplado a um computador especificamente programado para gravar e analisar este tipo de dado. A artéria braquial esquerda foi acessada e medida em secção longitudinal, logo acima da prega do cotovelo. O centro do vaso foi identificado e o Doppler posicionado a 60° em relação a ele. A profundidade e o ganho foram otimizados para identificar o lúmen e a parede do vaso durante cada fase da avaliação.

Neste estudo, foi usada a técnica de hiperemia reativa (HR) como estímulo físico e a administração sublingual, por aerossol, de 0.45 mg de trinitrato (Nitalgin Pumpspray; Herzmittel, Actavis Deutschland), como estímulo farmacológico. As medidas do diâmetro arterial e do fluxo na artéria braquial foram registradas em condições basais, depois da indução da HR e após a administração do trinitrato, respeitando-se um intervalo de 20 minutos entre as medidas para recuperação da condição basal.

As velocidades dos fluxos foram calculadas automaticamente pelo *software* do aparelho de ultrassonografia.

Para a análise do diâmetro arterial foram selecionadas seis imagens de cada fase (basal pré-HR, após 60 segundos HR, basal pré trinitrato, trinitrato) coincidindo com a onda R do eletrocardiograma. O diâmetro da artéria braquial foi medido no corte longitudinal, com a visualização do lúmen-íntima da parede anterior até a parede posterior. Por meio de um *software* específico foi possível calcular o diâmetro médio de um seguimento

da artéria. As imagens foram analisadas por dois observadores independentes, sendo a correção interobservador igual a 0.92 ($p < 0.01$).

A dilatação mediada pelo fluxo (DMF) e a vasodilatação endotélio independente (VEI) foram expressas em porcentagem de mudança de diâmetro da artéria após o estímulo.

$$\%DMF = \frac{(\text{diâmetro HR} - \text{diâmetro basal HR})}{\text{diâmetro basal HR}} \times 100$$

$$\%VEI = \frac{(\text{diâmetro pós trinitrato} - \text{diâmetro pré trinitrato})}{\text{diâmetro pré trinitrato}} \times 100$$

3.6 Sequência do Protocolo

O primeiro contato com os pacientes elegíveis para o estudo foi realizado por telefone ou pessoalmente no Ambulatório da Unidade de Hipertensão no InCor.

Todos os exames foram realizados no período da manhã, das 7:30 às 12:30 horas, e o protocolo de estudo obedeceu à seguinte sequência:

DIA 1: Os participantes compareceram no laboratório de Pesquisa Clínica da Unidade de Hipertensão sala 119 - AB do InCor, na data previamente marcada. Foi reapresentado o protocolo de estudo, assinado o termo de consentimento livre esclarecido. Foram submetidos a uma

avaliação clínica, receberam orientações quanto aos exames subseqüentes e uma guia para a coleta de sangue. Após o exame de ecoDopplercardiografia, foi agendada uma nova data.

DIA 2: Os participantes compareceram no Laboratório de Pesquisa Clínica da Unidade de Hipertensão 30 minutos antes do início do procedimento experimental, cumprindo as orientações dadas no primeiro dia: abstinência total de bebidas alcoólicas, café preto e consumo de chocolate nas últimas 12 horas.

Foram posicionados em decúbito dorsal, sobre a maca e preparados para o registro da PA e frequência respiratória, foi aferida a PA (método auscultatório) e verificada a FC. Participantes com valores de PAS acima de 160 mmHg e/ou acima de 100 mmHg para a PAD foram dispensados. Foi feita a punção do nervo fibular. Após um período de 15 a 20 minutos, para retorno às condições basais de PA e FC, foi realizado o registro da atividade elétrica neural, das curvas de PA e da FC simultaneamente durante 15 minutos. Ao término dessas avaliações, após um intervalo médio de 40 minutos os participantes foram encaminhados para o laboratório de Pesquisa Clínica da Unidade de Hipertensão localizado no décimo andar, bloco I do InCor onde foi realizada a avaliação da dilatação vascular endotélio dependente e independente.

3.7 Análise estatística

Para comparação das variáveis categóricas entre os grupos foi utilizado o teste exato de Fisher.

As variáveis contínuas que passaram no teste de normalidade Kolmogorov Smirnov estão apresentadas em valores de médias $\pm$ desvio padrão. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado quando a distribuição normal não foi satisfeita, sendo então as variáveis apresentadas em mediana (valores mínimos – valores máximos).

Para análise das variáveis quantitativas, utilizou-se ANOVA (análise de variância) de um caminho. Em caso de diferença significativa, foram realizadas comparações *pos-hoc de Tukey* para localizar a diferença entre células no teste paramétrico, e *pos-hoc de Dun* no teste não paramétrico.

Foram realizadas correlações lineares de Pearson (dados com distribuição Gaussiana) e correlações lineares de Spearman (dados sem distribuição Gaussiana).

Foram considerados significantes os dados que apresentaram $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 *Características ecocardiográficas da população estudada*

O exame de ecoDopplercardiograma possibilitou a classificação dos pacientes quanto aos graus de disfunção diastólica do VE, critério necessário para a alocação nos diferentes grupos propostos para o estudo. Também forneceu dados para avaliação da estrutura das câmaras cardíacas e função sistólica do VE. Os valores das variáveis ecocardiográficas analisadas para cada grupo estão apresentados na tabela 1.

Foi incluído um total de 45 pacientes hipertensos e 14 voluntários normotensos, distribuídos entre quatro grupos descritos a seguir, de acordo com a avaliação ecoDopplercardiografica.

- **Grupo GNT** (n=14): Indivíduos normotensos que não apresentavam qualquer patologia crônica nem faziam uso de medicamentos de uso crônico.
- **Grupo GHT** (n=15): Pacientes com diagnóstico de HAS sem alterações apresentadas ao exame de ecoDopplercardiograma.
- **Grupo GDD-ar** (n=15): Pacientes com diagnóstico de HAS primária que preencheram previamente critérios para diagnóstico de IC Diastólica de origem hipertensiva, e com DD padrão alteração de relaxamento ao exame de ecoDopplercardiograma.
- **Grupo GDD-pr** (n=15): Pacientes com diagnóstico de HAS primária que preencheram previamente critérios para diagnóstico de IC Diastólica de origem hipertensiva, e com DD padrão pseudonormal e restritivo ao exame de ecoDopplercardiograma.

Tabela1 - Características estruturais e funcionais cardíacas avaliadas por meio do EcoDopplercardiograma nos quatro grupos estudados

	GNT (n=14)	GHT (n=15)	GDD-ar (n=15)	GDD-pr (n=15)
<i>Características Estruturais</i>				
AE (mm)	31±0,7	34±1,4	34±1,0	35±1,1
DdVE(mm)	49±0,9	50±1,1	49±1,0	51±1,0
DsVE(mm)	29±1,0	30±1,2	30±0,8	31±1,3
ERP	0,34±0,01	0,37±0,01	0,38±0,02	0,36±0,01
FEVE(%)	71±1,8	71±1,8	67±1,6	67±2
MassaVE (g/m²)	85 (56-95)	88 (75-137)	94 (54-190)	98 (66-162)*
<i>Características Funcionais</i>				
E/A (cm/s)	1,25 (0,7-1,7)	1,08 (0,8-1,9)	0,71 (0,5-0,76)	0,90 (0,86-0,94) PN 1,48 (1,1-2,1) R
TD(ms)	197 (97-242)	168 (50-227)	225 (123-323)	182 (161-198) PN 140 (78-146) R
S/D	1,0 (0,9-16)	1,0 (0,7-2,0)	1,39 (1,0-2,75)	0,70(0,57-0,84) PN 0,82 (0,61-0,93) R
E/e'	5,2 (4-6,1)	4,3 (3,5-7,3)	8,8 (3,5-10,4)	9,2(7,8-11,6) PN 10,5(8-16,9) R
TRIV(ms)	96 (56-133)	95 (75-192)	142 (89-209)	137 (61-195) PN 111 (59-153) R

DdVE: diâmetro diastólico do VE ; DsVE: diâmetro sistólico do VE; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo-Teichholz; ERP: espessura relativa da parede; Massa VE: massa do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo. Apresentados em

média dos valores $\pm$ erro padrão ou *em mediana (valores mínimos – valores máximo)* * $p < 0,05$ vs GNT. E/A (cm/s): E(pico da onda de enchimento precoce do VE)/ A(enchimento tardio do VE); TD: tempo de desaceleração da onda E; S/D: sístole/ diástole da veia pulmonar; E/e': E(enchimento rápido)/e':pico de velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual (medias dos valores e' septal/e' lateral). TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; PN: padrão pseudonormal de disfunção diastólica do VE; R: padrão restritivo de disfunção diastólica do VE. Expressos em mediana (valores mínimos – valores máximo). * $p < 0,05$ GDD-pr vs. GNT.

Como pode ser observado, não houve diferença significativa entre os grupos com relação ao AE, DdVE, DsVE, e a ERP. Além disso, os valores se encontram dentro da faixa de normalidade nos grupos avaliados.

Com relação à massa de VE, não houve distribuição paramétrica e os valores estão apresentados em mediana (g/m^2). Podemos observar que entre os três grupos hipertensos as medianas das massas são semelhantes ($p > 0,05$). Porém somente a mediana do grupo GDD-pr quando comparada a do grupo GNT foi estatisticamente significante maior. Observamos ainda que as medianas dos quatro grupos apresentam valores de massa do VE dentro dos limites de normalidade

Sabe-se que os valores de referencia aceitos como normais de massa do VE são diferentes entre gêneros ($\leq 95 \text{ g/m}^2$ para mulheres e $\leq 115 \text{ g/m}^2$). Quando analisamos os dados sob essa ótica (tabela 1A), observamos que uma paciente do grupo GHT apresentou aumento de massa, assim como quatro mulheres e um homem no grupo GDD-ar, e três mulheres e dois homens do grupo GDD-pr. Também nessa análise as medianas de todos os grupos, homens e mulheres também estão dentro dos limites de normalidade.

Todos os grupos apresentaram valores semelhantes para a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Esses valores encontram-se dentro dos limites de normalidade, afastando, portanto a disfunção sistólica do VE.

Tabela 1A- Valores da avaliação da massa do VE nos quatro grupos estudados, dados apresentado por gênero

	GNT (n=14)	GHT (n=15)	GDD-ar (n=15)	GDD-pr (n=15)
♂	85 (73-93)	86 (75-102)	95 (54-190)	98 (85-161)
♀	85 (63-95)	88 (80-137)	88 (60-116)	95 (66-109)

Apresentados em *mediana (valores mínimos – valores máximo)*

Em relação aos parâmetros das características funcionais do VE, podemos observar que a razão *E/A* diminui à medida que grau de DD aumenta o padrão de alteração do relaxamento, é a disfunção diastólica inicial. Isso reflete uma diminuição do gradiente de pressão transvalvar no começo da diástole que leva a uma diminuição da *onda E* (pico de velocidade do enchimento rápido do VE). O esvaziamento do átrio é prejudicado o que leva a uma contração atrial mais vigorosa elevando a *onda A* (pico da velocidade do enchimento tardio do VE). Essas alterações refletem uma alteração do relaxamento do VE e podemos observar que os valores de *E/A* no grupo classificado com padrão de DD alteração de relaxamento são menores quando comparados ao grupo GNT e GHT onde não foi detectado nenhum grau de alteração da função diastólica do VE. Quando esse prejuízo do relaxamento miocárdico se agrava ou se encontra associado a alterações na complacência do VE, a pressão atrial aumenta

refazendo o gradiente de pressão durante a diástole e a razão E/a apresenta valores maiores, por vezes próximos ao da função diastólica normal, como os observados no padrão pseudonormal. Em casos mais graves, com alterações graves de relaxamento miocárdico e reduzida complacência o esvaziamento atrial fica prejudicado, fazendo com que a razão E/A também aumente, o que em nossa população se observa nos pacientes classificados com DD padrão restritivo.

Quando há alteração no relaxamento miocárdico, ou mesmo diminuição da complacência do VE, o tempo de desaceleração da onda E (TD) e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) oscilam conforme aumentam o grau de DD. Esse padrão foi detectado em nossa avaliação onde os valores do TD e do TRIV aumentam e acompanham os padrões da DD. O TD e o TRIV no padrão restritivo diminuem devido ao agravamento da alteração de relaxamento associado a uma diminuição da complacência ventricular.

A razão entra as velocidades de sístole e diástole na veia pulmonar (S/D) apresentam valores próximos de um na condição de função normal do VE. Essa relação é maior que um, quando há alteração no relaxamento miocárdico. A onda da diástole (D) aumenta conforme diminui a complacência ventricular e há o aumento da pressão atrial, alterações que acompanham o padrão pseudonormal e restritivo da DD. Essa variação na razão S/D foi confirmada pela avaliação nos grupos desse estudo.

Na avaliação da função ventricular feita pelo Doppler tecidual, mostrada aqui pela relação entre E/e', os resultados mostram que a função

ventricular vai ficando prejudicada com o aumento do grau da DD influenciada pela diminuição dos valores do e' .

4.2 Características clínicas e demográficas da população estudada

Os quatro grupos foram semelhantes quanto à distribuição de sexo, médias de idade e IMC (Tabela 2). A distribuição entre gêneros foi equilibrada e a idade média manteve-se ao redor dos 50 anos de idade.

Os valores de PA, aferidos pelo método auscultatório obtidos na avaliação clínica foram significativamente diferente entre os grupos. Ainda que estivessem em uso de medicação, os grupos GHT, GDD-ar e GDD-pr apresentaram maiores médias de PAS e PAD quando comparados ao grupo GNT. Porém apresentaram valores semelhantes entre si.

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas dos grupos avaliados

	GNT (n=14)	GHT (n=15)	GDD-ar (n=15)	GDD-pr (n=15)
Idade (anos)	47±2	48±2	53±2	51±2
IMC (Kg/m²)	27±1	28±1	29±1	27±1
Sexo	6 ♂	7 ♂	7 ♂	9 ♂
PAS (mmHg)	120 ± 2	139 ± 3 *	133 ± 4 #	145 ± 3 §
PAD (mmHg)	75 ± 1	88 ± 2 *	83 ± 3 #	87 ± 3 §

IMC: Índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica auscultatória de consultório; PAD: pressão arterial diastólica auscultatória de consultório.

Apresentados em média dos valores $\pm$ erro padrão. * $p < 0,05$ GHT vs. GNT. # $p < 0,05$ GDD-ar vs. GNT. § $p < 0,05$ GDD-pr vs GNT.

Na tabela 3 estão apresentadas as classes de anti-hipertensivos pelos pacientes.

Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação ao número de pacientes no uso das diferentes classes de anti-hipertensivos. Na população estudada, não houve relato ou registro do uso crônico de outras classes de drogas.

Tabela 3 - Número de anti-hipertensivos em uso nos grupos

	H (n=15)	DDar (n=15)	DDpr (n=15)
IECA	13	15	15
Diurético	10	11	11
BCC	10	9	9

IECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina; BCC: Bloqueador de canais de cálcio. $p > 0,05$

4.3 Exames laboratoriais gerais e NT pro-BNP

O resultado das análises hematológicas, bioquímicas, metabólicas e hormonais dos participantes do protocolo está apresentado na tabela 4. Todos os valores apresentam-se dentro da normalidade, não ocorrendo diferenças entre os grupos.

O que podemos observar é que os valores apresentados de colesterol total e LDL colesterol encontram-se no limite superior da faixa de normalidade. Assim como os valores da glicemia de jejum.

Tabela 4 - Resultado das análises bioquímicas, hematológica, metabólicas e hormonais nos quatro grupos avaliados

	GNT (n=14)	GHT (n=15)	GDD-ar (n=15)	GDD-pr (n=15)
Colesterol (ml/dL)	212±12	205±10	202±9	212±8
HDL (ml/dL)	52±3	52±3	50±3	48±2
LDL (ml/dL)	132±12	131±8	124±7	139±5
Glicose (ml/dL)	93±3	98±3	99±2	102±3
TGL (ml/dL)	127±13	119±12	129±15	134±21
Hemoglobina (g/dL)	14,4±0,4	14,7±0,4	14,2±0,4	14,4±0,3
Uréia (ml/dL)	28,1±2	28,6±2	38±3* #	35,2±2
Creatinina (ml/dL)	0,84±0,5	0,89±0,05	0,96±0,06	0,82±0,06
T4 Livre (ng/dL)	1,0(0,89-1,3)	1,0(0,66-7,6)	1,0(0,85-1,3)	0,9(0,90-1,2)
TSH (µg/ml)	1,6(0,63-3,2)	1,7(0,68-8,9)	1,8(0,52-5,3)	1,6(1,2-4,8)
NT proBNP (pg/mL)	23 (6-83) (n=13)	18 (7-72) (n=12)	39 (5-255) (n=12)	30(1,3-107) (n=10)

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL : lipoproteína de baixa densidade; TGL: triglicérides; T4 Livre: tiroxina livre; TSH: Hormônio Tireo- Estimulante; NTproBNP: fração N terminal do peptídeo natriurético tipo-B. Expressos em média ± erro padrão e, quando distribuição não paramétrica mediana (intervalo mínimo - máximo)..* p< 0,05 GDD-ar vs.GNT. # p<0,05 GDD-ar vs. GHT.

4.4 Parâmetros hemodinâmicos

Nessa avaliação os valores obtidos nos grupos para PAS, PAD, FC, resistência vascular periférica (RVP) e débito cardíaco (DC) durante o período de 10 minutos de registro, estão apresentados na tabela 5.

Tabela 5 - Parâmetros hemodinâmicos avaliados durante período de registro das curvas de pressão arterial nos quatro grupos avaliados

	GNT (n=14)	GHT (n=15)	GDD-ar (n=15)	GDD-pr (n=15)
PAS (mmHg)	121 (108-133)	138 (110-149)	133 (104-190) [#]	148 (118-171) §
PAD (mmHg)	72 (61-85)	77 (65-89)	78 (55-108)	79 (64-91)
FC (bpm)	67±2	71±2	68±3	69±2
RVP (MU)	0,906±0,06	0,955±0,07	1,117±0,12	1,108±0,10
DC (L/min)	6,3±0,3	6,8±0,5	5,9±0,5	6,4±0,5

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; RVP: resistência vascular periférica; DC: débito cardíaco. Expressos em média ± erro padrão e, quando distribuição não paramétrica, mediana (intervalo mínimo - máximo).[#]p<0,05 GDD-ar vs.GNT. § GDD-pr vs. GNT.

A mediana dos valores de PAS dos grupos GDD-ar e GDD-pr encontram-se maiores quando comparadas com as medianas dos valores do grupo GNT. Novamente não houve diferença nos valores de PAS e PAD

entre os grupos hipertensos. A FC, o DC e a RVP não mostraram diferenças entre as médias dos valores encontrados nos quatro grupos avaliados.

4.5 Avaliação da modulação autonômica

- *Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e da Pressão Arterial Sistólica (VPAS) no Domínio Tempo e no Domínio da Frequência (Análise Espectral).*

Não observamos diferenças com relação à variabilidade na FC no domínio do tempo (estimada por meio da variância RR). Entretanto, podemos evidenciar uma queda progressiva da variância do intervalo RR nesses valores do grupo GNT para o grupo GDD-pr (Figura 10).

Figura 10- Variância intervalo RR nos grupos GNT (n=13); GHT (n=15); GDD-ar (n=15) e GDD-pr (n=14). $p > 0,05$

A avaliação da modulação simpática - parassimpática pela análise espectral no Domínio da Frequência está representada na tabela 6. Os

percentuais dos componentes de alta (%HF) e de baixa frequência (%LF) da VFC mostraram valores semelhantes entre os grupos avaliados. Da mesma forma os valores do balanço LF/HF, que reflete a modulação simpato-vagal também não foram diferentes ($p>0,05$) quando comparado entre os grupos GNT, GHT, GDD-ar e GDD-pr.

Tabela 6: Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica no Domínio do Tempo e no Domínio da Frequência nos quatro grupos avaliados

	GNT (n=12)	GHT (n=15)	GDD-ar (n=15)	GDD-pr (n=14)
PWT (ms²)	1459±349	1231±201	995±173	1353±403
VAR RR (ms²)	2274±546	1804±331	1362±240	1419±305
LF (ms²)	540±164	369±73	303±72	351±84
HF (ms²)	365±76	388±81	253±38	372±122
%LF	57±4,4	50±5	47±4,4	50±7,3
%HF	43±4,4	50±5	53±4,4	59±7,3
LF/HF	1,6±0,3	1,4±0,37	1,1±0,18	1,6±0,33
VARR PAS (mmHg²)	30,6± 6	31,6± 4	40,2± 5	45,2± 6
LF PAS (mmHg²)	6,7±0,6	9,3±1,1	12,2±1,3 [#]	11,7±1,2§
Alfa LF (ms/mmHg)	8,2±1,0	6,05±0,55	4,6±0,60 [#]	5,07±0,72 §

PWT: potencia total; VARR RR: variância intervalo RR, VFC; LF: componente de baixa frequência, VFC; HF: componente de alta frequência, VFC; %LF:

percentagem componente de baixa frequência, VFC; %HF: percentagem componente de alta frequência, VFC; LF/HF: balanço autonômico; VARR PAS: variância PAS, VPAS; LF PAS: componente de baixa frequência; VPAS; índice Alfa LF: baroreflexo,. Apresentados em média dos valores $\pm$ erro padrão. # $p < 0,05$ GDD-ar vs.GNT. § $p < 0,05$ GDD-pr vs.GNT

Na avaliação da variabilidade da PAS foi possível demonstrar que o componente de baixa frequência da PAS (LF PAS) é significativamente maior nos grupos GDD-ar e GDD-pr quando comparados ao grupo GNT (figura 11).

Figura 11- LF PAS: componente de baixa frequência da PAS, nos grupos GNT (n=13); GHT (n=15); GDD-ar (n=15) e GDD-pr (n=14). * $p < 0,05$

De forma interessante a variância da PAS (VARR PAS) mostrou valores maiores nos grupos GDD-ar e GDD-pr quando comparados aos grupos GNT e GHT, porém a diferença entre os grupos não mostram relevância estatística ($p < 0,05$) (Figura 12).

Figura 12 - Variância PAS nos grupos GNT (n=13); GHT (n=15); G DD-ar (n=15) e GDD-pr (n=14)

Além disso, a sensibilidade do baroreflexo, inferida pela análise do índice alfa LF, mostrou-se diferente entre os grupos. Novamente os grupos GDD-ar e GDD-pr apresentaram comportamento diferente, com valores significativamente menores quando comparado ao grupo GNT. (Figura 13).

Figura 13 -Índice Alfa LF: baroreflexo avaliado nos grupos GNT (n=13); GHT (n=15); G DD-ar (n=15); GDD-pr (n=14). *p<0,05

4.6 Microneurografia : atividade nervosa simpática muscular (ANSM)

A figura 14 apresenta os valores da ANSM medida pela técnica de microneurografia, expressa em espículas/min nos quatro grupos estudados.

O grupo GNT apresentou média dos valores medidos em repouso durante 10 minutos (15 ± 1 espículas/min) significativamente menores quando comparado aos grupos GHT (26 ± 1 espículas/min), GDD-ar (33 ± 1 espículas/min) e GDD-pr (32 ± 1 espículas/min). Os grupos hipertensos apresentaram valores significativamente maiores que o grupo GNT. A comparação entre os grupos hipertensos mostrou que os grupos onde há a associação da hipertensão com a DD apresentaram valores significativamente maiores de ANSM. Os grupos GDD-ar e GDD-pr apresentaram os maiores valores de ANSM, porém sem diferença entre eles.

Figura 14 - Atividade nervosa simpática muscular média em espículas/min detectada através da microneurografia

Após a normalização da ANSM pela FC, observamos que o comportamento foi semelhante ao observado na análise de espículas/minuto (figura 15).

Figura 15 - Atividade nervosa simpática muscular média em espículas/100 batimentos cardíacos. * $p < 0,05$

Em uma subanálise, fizemos a comparação da ANSM entre os grupos excluindo os participantes que apresentaram alteração de massa do VE ($\geq 95\text{g/m}^2$ para mulheres e $\geq 115\text{g/m}^2$ para homens)(figura 16). Após a exclusão desse importante fator, pudemos ainda detectar que os dois grupos com diferentes padrões de DD (GDD-ar 31 ± 1 espículas/minuto e $n=10$; GDD-pr 31 ± 2 espículas/minuto e $n=9$) continuaram a apresentar maior atividade nervosa simpática muscular ($p < 0,05$), quando comparado com grupo hipertenso sem DD (25 ± 1 espículas/ minuto, $n=14$) e normotenso (15 ± 1 espículas/ minuto, $n=14$).

Figura 16 - Atividade nervosa simpática muscular dos participantes no estudo classificados com massa corrigida do VE dentro da faixa de normalidade. * $p < 0,05$

O valor da ANSM média dos pacientes com DD e que foram classificados como tendo HVE ($n=11$) foi de $34,7 \pm 1,5$ espículas/minuto, significativamente maior que nos portadores de DD sem HVE ($n=19$) $31,0 \pm 0,8$ espículas/minuto. Neste sentido, a presença de pequenos incrementos na massa adiciona maior atividade nervosa simpática muscular em portadores de DD.

4.7 Avaliação da Função Endotelial

Não foram observadas diferenças no diâmetro basal e no diâmetro pré trinitrato entre os grupos avaliados. Os grupos hipertensos responderam com menor vasodilatação após a manobra de hiperemia reativa para a realização da avaliação da vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF). Porém

somente o grupo GDD-ar apresentou diferença com significância estatística ($p<0,05$), quando comparado ao grupo GNT.

Os valores apresentados pelos quatro grupos são semelhantes para a vasodilatação endotélio independente, após a administração de trinitrato. Esse resultado indica que a camada muscular do vaso se mostra preservada nesta população. Os resultados da avaliação dilatação vascular dependente e independente do endotélio esta apresentado na tabela abaixo (tabela 7).

Tabela 7: Avaliação da Função Endotelial nos quatro grupos

	GNT (n=10)	GHT (n=11)	GDD-ar (n=10)	GDD-pr (n=10)
D.Basal	4,03±0,12	4,25±0,28	4,37±0,19	4,07±0,28
D.HR	4,28±0,12	4,36±0,27	4,41±0,15	4,21±0,25
VMF	6,3 (2,6-8,2)	3,0 (0,2-6,8)	0,67 (0,0-8,7)*	4,6 (0,0-7,6)
D.pré trinitrato	4,01±0,13	4,18±0,23	4,30±0,21	4,21±0,28
D.trinitrato	4,57±0,15	4,62±0,22	4,74±0,14	4,60±0,26
VEI	13,1 (3,3-28,3)	12,3 (7,2-26,5)	9,6 (1,1-28,8)	10,2 (1,2-27,9)

D.Basal: diâmetro da artéria braquial no momento basal em milímetros; D.HR: diâmetro da artéria braquial após hiperemia reativa(HR), milímetros; VMF:vasodilatação mediada pelo fluxo, em % de dilatação; D.pré trinitrato: diâmetro da artéria braquial pré administração de trinitrato, milímetros; D. trinitrato:diâmetro da artéria braquial após administração trinitrato em milímetros; VEI: vasodilatação endotélio independente, em % de dilatação.* $p<0,05$ GDD-ar vs. GNT.

4.8 Dados complementares

Correlação entre ANSM e Componente LF PAS

Quando analisado os valores de ANSM e a modulação simpática para o vaso e musculatura avaliada por meio da variabilidade da pressão arterial (componente LF PAS), nos indivíduos dos grupos GNT, GHT, GDD-ar e GDD-pr (n=56) foi possível demonstrar uma correlação positiva e estatisticamente significativa. O aumento de ANSM é acompanhado de aumento no componente de atividade simpática para os vasos (figura17).

Figura 17 - Correlação de Pearson entre ANSM (atividade nervosa simpática muscular) e LF PAS (componente de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial) nos grupos GNT, GHT, GGD-ar e GDD-pr (n=56). Coeficiente (r)= 0,4011, $r^2=0,1609$. $p=0,0022$.

Correlação entre ANSM e Massa Corrigida do VE

Nossos dados demonstraram uma correlação positiva e estatisticamente significativa entre os valores da ANSM e os valores da massa corrigida do VE (figura 18), avaliadas em todos os participantes no estudo (n = 59 indivíduos).

Figura 18 - Correlação de Spearman entre ANSM e massa corrigida do ventrículo esquerdo nos grupos GNT, GHT, GGD-ar e GDD-pr (n=59). Coeficiente (r)= 0,4238, intervalo de confiança (95%): 0,1806 a 0,6182. p=0,0008

Correlação entre Índice alfa LF e ANSM

Os valores do índice Alfa LF, que reflete a sensibilidade do baroreflexo, apresenta correlação negativa e estatisticamente significativa com os valores obtidos para ANSM, nos quatro grupos avaliados. Desta forma, quanto menor a ANSM, maior é a sensibilidade do baroreflexo (figura19).

Figura 19 - Correlação de Pearson entre ANSM (atividade nervosa simpática muscular) e índice Alfa LF (baroreflexo) GNT,GHT, GGD-ar e GDD-pr (n=56). Coeficiente (r)= -0,4859 intervalo de confiança (95%):-0,6640 a -0,2361. p=0,0001

Correlação entre índice Alfa LF e E/e'

Os valores do índice alfa LF, que reflete a sensibilidade do baroreflexo, apresenta correlação negativa e estatisticamente significativa com os valores obtidos para o índice de avaliação da função do VE. Desta forma, quanto menor o índice alfa LF, maior é a relação E/e'.

Figura 20- Correlação de Spearman entre o índice Alfa LF (baroreflexo) e E/e' (índice de avaliação função ventricular) GNT, GHT, GGD-ar e GDD-pr (n=56). Coeficiente (r)= -0,3093 intervalo de confiança (95%):-0,5368 a -0,0398. p=0,0216.

5. DISCUSSÃO

O principal resultado do presente estudo foi evidenciar que há maior atividade nervosa simpática muscular (ANSM) em pacientes hipertensos que apresentam disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, em qualquer padrão ecoDopplercardiográfico (GDD-ar e GDD-pr), quando comparados ao grupo normotenso e ao grupo hipertenso sem disfunção diastólica (GHT). De forma importante, não ocorreu diferença significativa entre os valores da mediana para massa do ventrículo esquerdo entre os grupos de hipertensos. Com relação à modulação simpática cardíaca, não houve diferenças significativas para os componentes que expressam modulação simpática (LF) e vagal (HF) quando comparados todos os grupos. Foi possível detectar aumento significativo da atividade simpática para os vasos por meio da avaliação do componente LF da PAS nos grupos GDD-ar e GDD-pr, quando comparados ao grupo normotenso, mas não quando comparado ao grupo hipertenso sem disfunção (GHT). O mesmo ocorreu quando se estimou a sensibilidade do baroreflexo, por meio da avaliação do índice alfa LF. Portanto, a presença de disfunção diastólica está de fato relacionada ao aumento de ANSM e disfunção do baroreflexo. No presente estudo não foi possível determinar sobre a causalidade desses achados.

O papel da atividade simpática (AS) é fundamental no controle de variáveis hemodinâmicas (frequência cardíaca, contratilidade miocárdica, resistência vascular periférica) que regulam a pressão arterial. Como já demonstrado e discutido, a presença de HAS está associada ao aumento significativo da ANSM quando comparado a grupos normotensos^{74,75}. Além

do impacto hemodinâmico, o aumento da AS exerce profunda influencia no remodelamento vascular⁷⁶, e cardíaco⁷⁷ e, mais recentemente foi relacionada a presença de ANSM aumentada como marcador de pior prognóstico cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca estabelecida⁷⁸.

A detecção da DD nos pacientes diagnosticados com IC é um achado relevante na população com diagnóstico de IC. Está presente em cerca de 7% dos indivíduos acima de 45 e 16% dos indivíduos acima de 65 anos com hipertensão ou doença arterial coronária¹⁶, o mesmo ocorrendo quando avaliada em indivíduos com idade entre 60 e 80 anos⁷⁹. Além disso, seu diagnóstico está relacionado à maior mortalidade por todas as causas e a sua melhora se associa com melhor prognóstico ao longo do tempo⁸⁰. Após a detecção da DD o aparecimento de sintomas de IC ocorre em dois anos ou menos²⁵. Apesar disso, ainda existem poucos dados sobre as características clínicas e a história natural da evolução do achado da DD para o diagnóstico de IC diastólica e sua evolução para a IC sistólica e falência cardíaca.

Com os dados do presente estudo, podemos inferir que neste caminho está presente o aumento da ANSM.

O tema DD e AS vem sendo explorado em modelos experimentais, mas há escassas informações na literatura médica decorrentes de estudos clínicos.

Recentemente, Grassi e cols (2009)²⁶ estudaram pacientes hipertensos com características clínicas semelhantes às do presente estudo, mas que não estavam em uso de drogas anti-hipertensivas. Os autores

demonstraram maior ANSM no grupo de hipertensos com DD quando comparado aos grupos normotenso e hipertenso sem DD, e sugerindo que esse achado poderia ter importante implicação terapêutica. Demonstramos que os pacientes hipertensos com DD, apresentam ainda hiperatividade simpática nervosa muscular, mesmo em uso de fármacos recomendados pelas diretrizes e com níveis de pressão arterial próximos da normalidade.

A terapêutica foi padronizada de acordo com o atendimento de rotina do nosso serviço. Optou-se pelo uso de inibidores do SRA e bloqueadores dos canais de cálcio, associados ou não ao diurético hidroclorotiazida. Não foram usados fármacos de atuação direta no SNS (beta-bloqueadores ou simpatolíticos de ação central) como drogas iniciais nessa população. Quando o paciente apresentava indicação precisa do uso dessa classe de fármacos, ele foi excluído do estudo. A possibilidade de interferência de medicação sobre a ANSM existe, e depende da classe de fármacos usados. Alguns estudos demonstram que o uso de IECA diminuiu a ANSM em voluntários saudáveis⁸¹ e em pacientes com IC⁸², mas não provocou mudanças em hipertensos⁸³. A associação de IECA e diuréticos foi avaliada por Fu e cols (2005)⁸⁴ em pequeno número (n=7) de pacientes. Os resultados demonstraram que essa associação levou a um aumento da ANSM em repouso (de 47 para 63 espículas /100 batimentos). Avaliando grupos de pacientes hipertensos com média de idade semelhante aos avaliados em nosso estudo, o uso de bloqueador de canal de cálcio não alterou a ANSM⁸⁵. Quando comparamos o número e as classe de fármacos utilizados entre os grupos GHT, GDD-ar e GDD-pr, não observamos

diferenças estatisticamente significativas. Esse fato nos leva a supor que mesmo que houvesse alguma influência da medicação na ANSM, ela estaria presente, de forma semelhante, em todos os grupos com HAS. Ainda, o valor médio da ANSM dos grupos com DD foi de 33 espículas/min no grupo GDD-ar e 32 espículas/min no grupo GDD-pr, significativamente menores que o detectado por Fu e cols⁸⁴ na sua avaliação.

As consequências a longo prazo da presença de maior AS em pacientes em uso de drogas anti-hipertensivas devem ser avaliadas de forma objetiva em futuros estudos. Entretanto, podemos inferir que a terapêutica por meio do bloqueio direto do SNS deva ser melhor avaliada nessa população.

A possibilidade da elevação da ANSM na presença da DD estar relacionada a níveis mais severos de HAS pode ser descartada, uma vez que o grupo GHT apresentou níveis de PAS e PAD semelhantes aos grupos GDD-ar e GDD-pr e ainda assim apresentou menor ANSM comparado aos grupos GDD-ar e GDD-pr.

Outras variáveis clínicas e laboratoriais foram controladas, numa tentativa de se reduzir fatores que potencialmente poderiam aumentar a atividade simpática muscular, como IMC, distúrbios metabólicos, extremos de faixa etária, sinais e sintomas de ICC no momento da avaliação, e descontrolado da pressão arterial. As análises hematológicas, bioquímicas, metabólicas e hormonais mostraram níveis dentro dos limites de normalidade em todos os grupos. Este fato torna pouco provável a influência de interações metabólicas, como dislipidemia e diabetes, no aumento da atividade simpática nos grupos GDD-ar e GDD-pr.

Avaliamos também o potencial papel do aumento da massa do VE sobre a ANSM. A mediana da massa do VE (g/m^2) e a relação espessura da parede/diâmetro diastólico do VE estiveram dentro dos limites de normalidade considerados, tanto no grupo controle, quanto nos grupos hipertensos. Ainda que a análise estatística tenha detectado diferença significativa entre a mediana da massa do VE entre o grupo controle e o grupo GDD-pr, não foram detectadas diferenças entre os grupos de hipertensos. Dessa forma, não acreditamos que a massa possa ser um fator de relevância na determinação do aumento da AS. Considerando-se que alguns pacientes poderiam ser classificados como portadores de HVE, de acordo com os critérios da *American Society of Echocardiology*⁶⁹, fizemos nova análise dos pacientes após uma reclassificação de presença ou não de HVE. Na subanálise realizada, excluindo os participantes que apresentaram alteração de massa do VE ($\geq 95\text{g/m}^2$ para mulheres e $\geq 115\text{g/m}^2$ para homens), pudemos ainda demonstrar que os dois grupos com diferentes padrões de DD (GDD-ar e GDD-pr) continuaram a apresentar maior ANSM ($p < 0.05$), quando comparado aos grupos hipertenso sem DD e normotenso. Dessa forma, em nosso estudo, o aumento da ANSM na presença da DD (alteração funcional) foi independente da presença de HVE, que sabidamente está associada à hiperatividade simpática em pacientes hipertensos^{86,87}.

Assim sendo, podemos sugerir que a DD está associada ao aumento da ANSM, porém nossos dados não permitem determinar se o aumento da ANSM é causa ou consequência dessa alteração cardíaca.

O baroreflexo é o mais importante mecanismo de controle da pressão arterial por meio da modulação do sistema nervoso simpático e parassimpático para o coração e vasos. Prejuízo em sua sensibilidade é um indicador de disfunção do controle autonômico cardiovascular. Esse prejuízo já foi demonstrado em estudos com indivíduos pré hipertensos, hipertensos e filhos de hipertensos^{88,89}. Além disso, autores já demonstraram que existe associação entre prejuízo do baroreflexo em hipertensos com fatores de risco cardiovasculares⁹⁰ e também após infarto do miocárdio e em pacientes com IC⁹¹.

Outra observação do nosso estudo foi que hipertensos com DD apresentaram o maior prejuízo do baroreflexo, representado pelos menores valores encontrados para o índice alfa LF, quando comparados ao grupo GNT ($p < 0.05$). Não foram detectadas alterações significativas entre os grupos de hipertensos. Esse dado corrobora com os achados de outros estudos^{26,92} que usaram diferentes métodos para quantificar a sensibilidade do baroreflexo, como infusão de drogas vasoativas (considerado o padrão ouro) e a análise de seqüências (baroreflexo espontâneo).

Encontramos significativa correlação negativa entre o índice alfa LF com E/e' ($r = -0.31$, $p = 0.02$). Esse resultado mostra uma forte inter-relação entre sensibilidade de baroreflexo e DD, mas não aponta para um mecanismo de causa – efeito. Milan e col. (2007)⁹² também encontraram correlações negativas entre a sensibilidade do baroreflexo e parâmetros estruturais (espessura relativa de parede) e de avaliação funcional do VE (E/E'). É

possível que o reduzido número de pacientes do nosso estudo seja um fator de interferência para evidenciar outras correlações.

Temos ainda que levar em consideração que o prejuízo do baroreflexo pode levar à flutuação da PA que leva a lesão de órgão alvo⁹³. De maneira muito interessante, a avaliação no domínio do tempo da PAS (VARR PAS) em nosso estudo mostrou uma tendência ao aumento da variância, porém sem significância estatística, nos grupos GDD-ar e GDD-pr quando comparados aos grupos GNT e GHT. Em ratos espontaneamente hipertensos e controles Wistar-Kyoto com denervação sino-aórtica, modelo de lesão permanente do baroreflexo, a variabilidade da PA demonstrou ter mais influência na lesão de órgãos do que o nível pressórico⁹⁴.

De forma importante, o componente de baixa frequência da VPAS (LF PAS) que representa a modulação simpática para os vasos, está significativamente aumentado nos grupos GDD-ar e GDD-pr quando comparados ao grupo GNT. A redução do LF da PAS está relacionada com a menor modulação simpática no tônus vascular⁹⁵.

Nesse estudo foram utilizados dois métodos para avaliação da atividade simpática periférica. A medida direta feita por meio da microneurografia e a medida indireta pela inferência do componente de baixa frequência (LF) da variabilidade da PAS. Os resultados dessas avaliações apresentam uma correlação positiva e com significância estatística ($r=0.40$, $p=0.02$), demonstrando coerência entre essas duas formas de avaliação que detectaram aumento da atividade/modulação simpática para vasos e musculatura nos hipertensos com DD.

Com relação à avaliação da modulação autonômica cardíaca não houve diferença entre o comportamento dos grupos. Os valores médios dos componentes de baixa (LF) e alta frequência (HF) da VFC e a relação LF/HF, que representa o balanço autonômico, foram semelhantes. Podemos inferir então, que o controle autonômico central é semelhante nos grupos hipertensos tratados com anti-hipertensivos na condição de repouso.

Há poucos dados na literatura médica que avaliaram a VFC associada à DD de origem hipertensiva e sem sintomas de IC. Arora e col. em 2004⁹⁶ estudando pacientes com IC diastólica e sistólica, verificaram que portadores de IC diastólica tem reduzida VFC quando comparados a um grupo normal, porém, a modulação autonômica cardíaca desses pacientes não se mostrou tão comprometida quanto a observada no grupo de pacientes com IC sistólica.

A redução da VFC, tanto no domínio do tempo como no domínio da frequência, em pacientes com IC sistólica é um achado comum^{97,98} e está relacionada ao aumento da mortalidade cardiovascular⁹⁹ nessa população. Avaliando grupos de indivíduos saudáveis e de pacientes com IC sistólica sob uso de terapia anti-hipertensiva, Notarius e col. (1999)¹⁰⁰ demonstraram valores semelhantes para os componentes LF, HF e na razão LF/HF entre os grupos, entretanto, a ANSM mostrou-se aumentada no grupo IC. Essa “discordância” entre a avaliação da atividade para diferentes territórios já foi observada em outros estudos com diferentes populações e metodologias de análise da VFC^{101,102}.

Não podemos deixar de levar em consideração que nossos pacientes faziam uso contínuo de terapia medicamentosa e que isto pode ter tido influência na diminuição dos índices da modulação simpática na VFC. Entretanto, a ANSM se mostrou aumentada de forma significativamente diferente entre os grupos hipertensos sem DD e hipertensos com DD que faziam uso de terapia anti-hipertensiva semelhante.

É importante considerar que em nossas avaliações os participantes estavam em repouso, e nessa situação, o controle autonômico cardíaco mostrou-se eficiente nos grupos hipertensos. Se os pacientes tivessem sido submetidos a situações de estresse (ie. estresse mental, exercício isométrico, manobras posturais), poderíamos ter detectado menor eficiência do controle autonômico, caracterizada maior incremento na modulação simpática cardíaca.

Estudos já demonstraram que em indivíduos saudáveis, essa discordância entre os valores apresentados na VFC e na ANSM desaparece quando há ativação simpática em resposta à infusão intravenosa de nitroprussiato^{103,104}. Além disso, estudos anteriores mostraram por meio da dosagem de noraepinefrina, aumento sistêmico da atividade simpática em pacientes com IC diastólica¹⁰⁵ em níveis semelhantes aos encontrados em pacientes com IC sistólica¹⁰⁶. Outra possibilidade que justifica o encontro de maior atividade simpática somente para a periferia é a menor sensibilidade do reflexo cardiopulmonar. Sabidamente, este reflexo modula primordialmente a atividade simpática muscular e renal, com mínimo efeito na inervação para o coração. O reflexo tem origem na ativação de

receptores localizados nas paredes atriais e ventriculares, que respondem à distensão (mecanoreceptores de baixa pressão). O reflexo é considerado o principal mecanismo de regulação da distribuição de volume entre o compartimento central (coração, pulmão e grandes vasos) e periférico (circulação esplâncnica e muscular) do organismo, e na natriurese renal. Alterações no reflexo cardiopulmonar já foram demonstradas em diversas condições clínicas, como na IC sistólica^{107,108}, e em pacientes hipertensos com HVE¹⁰⁹. Menor atividade dos receptores cardiopulmonares se associa a maior atividade simpática para a musculatura esquelética (aumentando a contração dos vasos) e para os rins. No nosso estudo, esse reflexo não foi avaliado.

Estudos em animais auxiliam na compreensão dos possíveis mecanismos envolvidos no desenvolvimento da DD neste cenário.

Recentemente um estudo do nosso grupo (Mostarda et al., 2011)¹¹⁰ que comparou grupos de ratos normotensos com e sem denervação sinoaórtica, que leva a uma lesão permanente do baroreflexo, mostrando forte influência da perda do baroreflexo nos animais denervados com DD. Foi demonstrada a correlação entre prejuízo do baroreflexo e diminuição da proteína reguladora da homeostase de CA^{2+} , que leva ao acúmulo de CA^{2+} intracelular e dificuldades no relaxamento do miocárdio¹¹⁰. Da mesma forma, a pressão diastólica final medida diretamente por meio de cateter no VE, mostrou correlação com a diminuição do baroreflexo nos animais denervados, ou seja, quanto menor a sensibilidade do baroreflexo, maior é a pressão diastólica final. Os autores sugerem que o aumento da variabilidade

da PA apresentado pelos animais denervados seria um mecanismo de ligação entre o prejuízo do baroreflexo pela denervação e a DD, o que também foi sugerido pelo estudo de Miao e col.⁹⁵. No mesmo estudo foi ainda possível detectar aumento do tônus simpático, diminuição do tônus parassimpático por bloqueio farmacológico.

Ainda no terreno experimental na avaliação do papel da ativação simpática e sua relação com a DD, foi possível demonstrar em coelhos com hipertensão severa (extração de um rim e clip na artéria renal do rim residual) que o bloqueio simpático farmacológico pode prevenir ou mesmo retardar a progressão da DD¹¹¹. São vários os estudos que revelam indícios do que poderia estar acontecendo no tecido do miocárdio com DD sob maior ativação simpática. A exposição crônica dos miócitos às catecolaminas, decorrente do aumento da atividade simpática cardíaca, pode levar a alterações cardíacas que se associam a progressão da deterioração da função cardíaca³¹. O relaxamento cardíaco é regulado por uma proteína chamada fosfolambam¹¹². Ao ser fosforilada, na cadeia de fosforilação sinalizada pelos receptores adrenérgicos, a fosfolambam libera a ação da SERCA, que é a bomba de recaptação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático ATP-dependente. A diminuição da fosforilação presente na IC¹¹³, pela hiperatividade simpática, leva à inibição da SERCA e diminuição do relaxamento cardíaco que, associado a mudanças na expressão gênica de determinadas proteínas conduzem a uma adicional diminuição da recaptação de Ca^{2+} e à conseqüente instalação da DD^{113,114}. Toda essa cascata envolvida na contração/relaxamento encontra-se alterada pela

diminuição não só da eficiência como também da densidade dos receptores adrenérgicos no miocárdio³¹.

Ainda investigando as alterações presentes na DD e suas correlações com o controle autonômico, foi realizado um estudo clínico que avaliou pacientes no intra-operatório, e por meio da ecoDoppler cardiografia tecidual correlacionou as velocidades avaliadas no anel mitral com a fibrose intersticial e com a densidade dos receptores β adrenérgicos nos miócitos quantificados em biópsia. Os autores demonstram que há uma relação positiva entre DD e densidade de receptores β adrenérgicos, e uma relação inversa entre as velocidades transvalvares e a fibrose intersticial¹¹⁵.

Outro dos possíveis mecanismos envolvidos na DD é a fibrose miocárdica resultante da deposição de colágeno intersticial¹¹⁶. Em estudo experimental, já foi demonstrado que o aumento de colágeno no coração causa disfunção diastólica do miocárdio, sem afetar a função sistólica¹¹⁷. Além disso, alteração no relaxamento do ventrículo poderia diminuir a distensão do VE e da atividade dos receptores de volume localizados no ventrículo esquerdo (receptores cardiopulmonares), que poderia aumentar a atividade simpática¹¹⁸.

Com relação à dosagem de peptídeos natriuréticos, utilizamos o NT-pró BNP. Em nossa avaliação, a mediana dos níveis plasmáticos está dentro da faixa de variação considerada normal para todos os grupos, sem diferenças entre eles. Há coerência desse dado, com os resultados da mediana da massa do VE apresentada por nossos grupos, que também está dentro da faixa de variação considerada normal. Nossa avaliação do NT pro BNP está

de acordo com os grupos que demonstraram o aumento dos valores de BNP na presença de HVE. Outro fator que tem demonstrado influenciar os níveis de BNP é a terapia anti-hipertensiva. Em recente estudo, Shikata e col. (2007)¹¹⁹ demonstraram que a terapia anti-hipertensiva com a combinação de diferentes classes de drogas, inclusive associação de IECA e bloqueador de canal de cálcio, podem levar a diminuição dos níveis de BNP em pacientes hipertensos. A terapia, por vezes combinada, fazia parte do tratamento medicamentoso dos participantes dos grupos hipertensos, o que poderia influenciar os níveis de NT-próBNP. Além dos fatores supracitados, que poderiam estar influenciando os valores encontrados nos grupos hipertensos, acreditamos que o mais significativo deles é a correlação entre níveis de BNP e NT por BNP com a severidade de sintomas dos pacientes especialmente na fase aguda de descompensação^{120,121}. Esse fato vem novamente caracterizar a população deste estudo como estáveis clinicamente.

Em um recente estudo com pacientes hipertensos¹²² os valores plasmáticos de NT proBNP foram considerados potenciais identificadores de alterações cardíacas como a DD. Na nossa amostra esta variável não foi sensível para detectar a presença de DD, enquanto que a ANSM o foi.

Na avaliação da função endotelial por meio da dilatação mediada pelo fluxo, os grupos hipertensos apresentaram menores valores de mediana quando comparados ao grupo normotenso, porém somente no grupo com GDD-ar esse valor atingiu significância estatística. Inúmeros estudos demonstram que pacientes com HAS têm disfunção endotelial, havendo uma grande

discussão se essa alteração é causa ou consequência dos níveis aumentados de pressão arterial. Porém, poucos estudos foram direcionados para avaliar se, em presença de DD, há maior disfunção endotelial, com foi feito em nossa avaliação. No presente estudo, não houve diferenças entre os grupos de hipertensos, e a menor dilatação arterial obtida foi marginal entre esses grupos quando comparados ao grupo controle. Varias explicações podem justificar esse achado. Primeiro, o número estudado foi pequeno, e a resposta teve um desvio padrão muito grande. Nesse contexto, não é possível concluir se há diferenças, pois o método utilizado pode não ser o mais adequado para detectar diferenças com números pequenos de pacientes. Em estudo realizado com um numero muito grande de indivíduos idosos (mais de 1 000) foi possível detectar correlação entre hipertrofia de VE e menor dilatação em resposta à infusão de acetilcolina (dilatação dependente do endotélio), mas não em resposta a manobra de hiperemia reativa (dilatação dependente do fluxo)⁶⁵. Além disso, está descrito que medicações usadas no controle dos níveis de pressão arterial podem ter efeitos variados na recuperação da disfunção endotelial. Na amostra estudada, todos os pacientes estavam em uso de fármacos semelhantes, o que pode justificar um efeito marginal sobre a redução da dilatação dependente do fluxo. Outros estudos são necessários para elucidar este aspecto.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo nos permite concluir que em pacientes hipertensos a presença de disfunção diastólica, em qualquer grau, está associada ao prejuízo do baroreflexo e à maior ANSM mesmo em pacientes sob uso de drogas anti-hipertensivas, com medianas da massa do VE dentro da normalidade. O componente LF da VPAS, que avaliou de maneira indireta a atividade simpática para os vasos, apresentou coerência com a avaliação direta feita por meio da microneurografia. Os dados ainda mostraram uma dissociação entre a modulação simpática periférica e central a qual necessita de novos estudos.

O nosso estudo não nos permitiu avaliar causa / efeito de tais achados.

ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

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

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

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

ENDEREÇOnº

APTO:

BAIRRO.....CIDADE

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

.....

2.RESPONSÁVEL LEGAL

.....

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

.....

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

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

ENDEREÇO:Nº..... APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:

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

.....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA. Associação da disfunção diastólica de origem hipertensiva com

a atividade simpática cardíaca e periférica.

PESQUISADOR :Sílvia Beatriz Paulino Cavasin de Souza.....

CARGO/FUNÇÃO: aluna pos graduação.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Hipertensão – InCor FMUSP.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ X

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA :36

meses.....

1 –Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, pois muitos estudos têm mostrado que a pressão alta tem relação com mudanças na forma e em como o coração funciona, na forma e no funcionamento dos vasos que levam o sangue para todo o corpo e também mudanças no sistema nervoso que participa das atividades do coração e dos vasos. Com esse estudo queremos avaliar como está o funcionamento do coração, dos vasos arteriais e também como está a atividade do sistema nervoso durante o tratamento com os remédios.

2 –Procedimentos que serão realizados e seus propósitos:
Ecocardiografia : é um exame de ultrassom do coração com o qual nós podemos ver o coração em movimento, ver seu funcionamento, de que maneira ele está batendo e os caminho do sangue dentro do coração.
Avaliação da função endotelial: vai ser feito através do exame de ultrassom no braço, que é separado em duas partes: na primeira, nós faremos uma compressão no braço com o medidor de pressão durante 5 minutos, e após 15 minutos, na segunda fase, o paciente fará uso de um remédio que será colocado em baixo da língua, que é o mesmo usado para tirar a dor no peito, a dor de angina. Eletrocardiografia: serão colocados eletrodos no peito para registrar os batimentos do coração. Finometer: será colocado um

pequeno aparelho que mede a pressão, como um pequeno anel, ao redor do dedo da mão. Microneurografia: para a avaliação do sistema nervoso iremos registrar a atividade do nervo da perna. Para localizar o nervo, estimulamos a região lateral da perna com uma “caneta” para ver qual a região que provoca maiores movimentos no pé; a seguir, colocamos uma agulha muito fina no melhor ponto, para que fique próxima do nervo e capture a atividade elétrica.

3 –Procedimentos rotineiros serão realizados como: coleta de sangue e exames laboratoriais. Serão feitos os seguintes exames laboratoriais: hemograma, colesterol total e frações, triglicerídeos, hormônios tireoidianos, uréia, creatinina e proBNP. Todos estes exames serão coletados uma única vez por um profissional capacitado dentro do Hospital das Clínicas, através da punção de uma veia de um dos antebraços. No dia do exame o paciente deverá estar em jejum de 12 horas.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3; Ecocardiografia: não há riscos; será utilizado um gel sobre o tórax que permitirá ver o coração; o gel é anti-alérgico e de fácil limpeza. Avaliação da função endotelial: não há riscos. Por causa da compressão algumas pessoas sentem um leve desconforto e até mesmo formigamento na mão, mas que passará quando tirarmos a compressão. Algumas pessoas podem ter ainda um pouco de dor de cabeça que melhora sozinha ou com uso de analgésico por causa do uso da droga colocada em baixo da língua que se chama nitrato. Eletrocardiografia: não há riscos ou desconforto. Finometer: os riscos são mínimos, uma pulsação no dedo durante o período de medida da pressão arterial.poderá ser sentida. Microneurografia: os riscos são mínimos; pode ocorre um pouco de desconforto, sensação de queimação ou formigamento durante o início do exame, depois desaparece; não há risco de machucar o nervo ou de ter sangramento no local. Coleta de sangue: não há riscos, o local onde tirou o sangue pode eventualmente ficar um pouco arroxado, mas não causa dor ou desconforto depois.

5 – Não há benefício direto para o participante, porém sua participação neste projeto pode ajudar a aumentar o nosso conhecimento, e no futuro contribuir para o melhor tratamento de outras pessoas.

6 – Não há procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Dra *Fernanda M. Consolim-Colombo***, que pode ser encontrado no endereço **Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, nº44, sala 119, bloco I**
Telefone(s) 30695084 – 30695048.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

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

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo”. **Associação da disfunção diastólica de origem hipertensiva com a atividade simpática cardíaca e periférica.”**

ANEXO B - Dados demográficos e ANSM dos participantes do grupo normotenso

GNT	IDADE anos	PESO kg	ALTURA m	IMC Kg/m²	SEXO	PAS mmHg	ANSM esp/min
DGSF	51	63	1,57	26	♀	115	14
MSSC	44	75	1,65	28	♀	111	12
OSZ	45	68	1,6	27	♀	125	13
RSD	51	88	1,79	27	♂	120	16
JSJ	37	69	1,82	21	♂	130	20
LCC	52	89	1,79	28	♂	134	21
MRAS	38	63	1,53	27	♀	110	8
IMPS	55	74	1,61	29	♀	110	15
FLF	40	70	1,6	28	♂	120	16
ASA	41	78	1,71	27	♂	125	14
TJL	62	62	1,65	23	♂	125	22
NAS	39	58	1,58	23	♀	120	12
DLS	51	76	1,56	31	♀	120	18
ILS	53	72	1,54	30	♀	120	15

ANEXO C - Dados demográficos e ANSM dos participantes do grupo hipertenso

GHT	IDADE anos	PESO kg	ALTURA m	IMC Kg/m²	SEXO	PAS mmHg	ANSM esp/min
JAG	48	94	1,74	31	♂	170	24
LAJ	47	60	1,60	23	♀	130	27
MSSS	40	64	1,68	23	♀	130	21
MFF	37	101	1,81	31	♂	140	26
RMO	43	64	1,59	25	♀	150	26
SABO	42	58	1,63	22	♀	130	21
TLS	39	64	1,49	29	♀	140	19
WRO	45	87	1,74	29	♂	140	20
VLTS	54	64	1,61	25	♂	145	32

Cont. ANEXO C							
JSM	63	84	1,68	30	♂	135	32
NC	59	81	1,76	26	♂	140	25
JG	57	98	1,72	33	♂	120	32
JMS	52	83	1,65	30	♂	140	34
LAS	53	77	1,53	33	♀	130	19
MFS	42	94	1,75	31	♀	150	29

Anexo D - Dados demográficos e ANSM dos participantes do grupo hipertenso com padrão alteração de relaxamento de DD do VE

GDD-ar	IDADE anos	PESO kg	ALTURA m	IMC Kg/m²	SEXO	PAS mmHg	ANSM esp/min
AFM	47	80	1,58	32	♀	160	40
VSF	61	71	1,64	26	♂	110	36
LCS	41	86	1,67	31	♂	110	32
CAR	52	66	1,58	26	♂	145	28
MNGS	53	74	1,55	31	♀	135	30
CAS	45	98	1,74	32	♂	150	33
MRLN	45	76	1,65	28	♀	130	33
SM	60	86	1,70	30	♂	110	31
MCR	59	62	1,65	23	♀	140	37
CMMM	58	66	1,55	27	♀	120	26
MJS	55	82	1,60	32	♀	120	39
MARS	61	83	1,60	32	♀	140	36
SLS	48	100	1,70	35	♂	150	32
MHSA	61	64	1,56	26	♀	140	33
AM	58	74	1,69	26	♂	140	33

ANEXO E - Características hemodinâmicas e ANSM dos participantes do grupo hipertenso com padrão pseudonormal e restritivo de DD do VE

GDD-ar	IDADE anos	PESO kg	ALTURA m	IMC Kg/m²	SEXO	PAS mmHg	ANSM esp/min
AAR	44	60	1,54	25	♀	130	26
ADM	38	66	1,54	28	♀	140	34
JDS	49	94	1,73	31	♂	150	39
NB	54	96	1,78	30	♂	150	34
APS	47	68	1,68	24	♂	150	38
WSM	58	67	1,65	25	♂	160	30
SN	60	69	1,65	25	♂	145	28
CMM	60	69	1,47	32	♀	160	33
SRA	42	85	1,70	29	♂	140	29
MLRF	56	81	1,55	34	♀	160	40
ESF	63	53	1,58	21	♀	130	25
SAP	53	84	1,80	26	♂	130	30
JLO	46	72	1,77	23	♂	160	32
JHS	59	61	1,66	22	♂	120	29
ABM	50	65	1,70	22	♀	150	26

ANEXO F - Características hemodinâmicas dos participantes do grupo normotenso

GNT	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC bpm	VS mL	DC L/min	RVP MU
DGSF	123.4	67.3	91.3	74	93.9	7.0	0.786
MSSC	108.4	61.3	81.7	71	101.4	7.2	0.687
OSZ	128.5	72.7	95.9	59	90.9	5.3	1.080
RSD	114.0	69.4	86.5	70	105.0	7.3	0.709
JSJ	127.5	73.0	96.3	60	116.7	7.0	0.827

Cont. ANEXO F							
LCC	132.5	72.4	98.4	64	123.4	7.9	0.751
MRAS	119.2	75.1	92.7	68	64.1	4.3	1.290
IMPS	118.4	72.7	92.5	70	69.3	4.9	1.146
FLF	112.4	72.5	89.2	77	77.1	5.9	0.909
ASA	123.8	63.0	86.6	53	135.0	7.1	0.736
TJL	133.0	72.4	94.4	60	73.3	4.4	1.303
NAS	118.1	85.1	88.1	83	88.4	7.2	0.732
DLS	122.9	75.7	96.8	70	95.4	6.6	0.876
ILS	118.4	65.0	88.1	64	97.1	6.2	0.852

ANEXO G - Características hemodinâmicas dos participantes do grupo hipertenso

GHT	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC bpm	VS mL	DC L/min	RVP MU
JAG	134.2	81.9	101.2	76	108.1	8.2	0.744
LAJ	139.0	77.7	104.6	67	84.5	5.6	1.121
MSSS	138.8	83.5	106.8	75	78.3	5.8	1.102
MFF	136.2	80.2	100.8	80	125.4	10.0	0.709
RMO	126.5	74.0	95.2	85	79.0	6.7	0.853
SABO	146.6	75.0	104.4	61	88.0	5.3	1.185
TLS	138.2	88.1	109.8	77	65.7	5.1	1.303
WRO	131.5	71.4	97.7	72	136.8	9.8	0.601
VLTS	110.1	64.8	83.9	65	92.7	6.0	0.836
JSM	137.9	77.3	102.6	70	111.4	7.8	0.785
NC	146.3	89.2	112.4	65	65.9	4.2	1.599
JG	118.1	72.9	89.3	73	80.8	5.9	0.921

Cont. ANEXO G

JMS	149.4	73.9	99.9	76	123.2	9.3	0.651
LAS	115.2	67.2	87.0	61	92.7	5.7	0.926
MFS	149.3	87.5	114.2	60	116.2	7.0	0.985

ANEXO H - Características hemodinâmicas dos participantes do grupo hipertenso com padrão alteração de relaxamento de DD do VE

GDD-ar	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC bpm	VS mL	DC L/min	RVP MU
AFM	190.6	108.8	137.4	55.9	64.3	3.6	2.312
VSF	104.1	64.7	78.8	58.4	60.7	3.5	1.341
LCS	119.5	72.4	92.1	81.7	102.8	8.4	0.66
CAR	133.2	78.5	101.6	87.3	76.9	6.7	0.925
MNGS	131.6	78.1	100.0	62.8	90.1	6.6	1.064
CAS	154.3	90.5	114.5	66.8	92.3	6.1	1.132
MRLN	133.3	71.6	95.6	71.5	98.1	7.0	0.822
SM	111.2	55.4	73.1	55.1	132.3	7.3	0.602
MCR	128.1	70.3	92.1	61.0	72.1	4.4	1.261
CMMM	138.7	69.2	97.3	60.7	112.6	6.8	0.857
MJS	150.6	85.0	111.7	68.8	81.7	5.6	1.203
MARS	150.0	81.4	108.2	76.7	77.4	5.9	1.104
SLS	137.0	81.7	98.9	69.9	85.3	5.9	1.001
MHSA	131.2	73.4	95.7	79.5	67.7	5.4	1.071
AM	141.8	80.6	104.0	60.7	73.7	4.5	1.399

ANEXO I - Características hemodinâmicas dos participantes do grupo hipertenso com padrão pseudonormal e restritivo de DD do VE

GDD-pr	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC bpm	VS mL	DC L/min	RVP MU
AAR	152.4	85.5	111.7	54	72.9	3.9	1.718
ADM	164.8	90.7	121.2	67	89.4	6.0	1.226
JDS	144.5	82.9	103.0	68	97.8	6.6	1.171
NB	140.6	72.3	98.2	79	113.5	9.0	0.656
APS	126.3	67.2	90.1	76	118.6	9.0	0.604
WSM	160.9	89.8	118.4	76	85.5	6.5	1.093
SN	148.0	77.5	106.3	61	90.3	5.5	1.164
CMM	171.8	90.8	121.9	64	60.2	4.5	1.65
SRA	130.7	74.8	95.3	79	106.6	8.4	0.695
MLRF	149.1	77.8	106.4	65	91.3	5.8	1.106
ESF	125.5	64.4	87.9	82	73.3	6.0	0.877
SAP	129.1	72.4	94.1	81	96.1	7.8	0.735
JLO	161.7	81.9	114.2	70	119.9	8.3	0.821
JHS	118.7	69.7	89.4	53	76.3	4.0	1.336
ABM	156.9	91.4	119.4	66	62.3	4.1	1.772

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95(1 supl.1): 1-51
- 2- Alderman, MH; Lee Goldman E Eugene Braunwald. Reconhecimento e tratamento dos pacientes com hipertensão arterial. In: Cardiologia na Clínica Geral. Rio de Janeiro; Ed. Guanabara-Koogan. P 283-296, 2000.
- 3- Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*;21(11):1983-92, 2003.
- 4- Morabia A, Abel T. The WHO report "Preventing chronic diseases: a vital investment" and us. *Soz Präventivmed.*;51(2):74, 2006.
- 5- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004 Jan;22(1):11-9.
- 6- Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens.*;8:383-392, 2001.
- 7- Kannel WB. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. *Eur Heart J*. 1992 Dec;13 Suppl G:34-42.
- 8- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996 May 22-29;275(20):1557-62.

- 9- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D; Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3068-72.
- 10-Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003;138-10-16.
- 11-Diwan A, Dorn GW 2nd Decompensation of cardiac hypertrophy: cellular mechanisms and novel therapeutic targets. *Physiology* (Bethesda). 2007 Feb;22:56-64.
- 12-Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, Narula J, Shor ES, Young JB, Hong Y. Prevention of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008 May 13;117(19):2544-65. Epub 2008 Apr 7.
- 13-Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss C, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-55.

- 14-Gottdiener JS, Mc Clelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2001; 137: 631-9
- 15-Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-9
- 16-Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr., et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*;289:194–202, 2003.
- 17-European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J*.;19(7):990-1003, 1998.
- 18-Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*.;28:2539 –2550, 2007.
- 19-Grossman, W. Diastolic dysfunction in heart failure. *N Engl J Méd*. 1991;325:1557-1564

- 20-Litwin, S.E.; Grossman, W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardio.*;22 (suppl A):49-55, 1993.
 - 21-Lorell, B.H.; Carabello, B.A. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation.*;102:470-470, 2000.
 - 22-Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J.* 1992 Sep;13 Suppl D:82-8.
 - 23-Levy, D; Garrison, R.J.; Savage, D.D.; Kannel, W.B. Castelli, W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.*;322:1561-1566,1990.
 - 24-Rocha JA, Souza SBC, Atala MM, Coelho MAC, Consolim- Colombo FM. Hipertrofia do Ventrículo esquerdo – uma visão global. *Revista Hipertensão SBH.*2010;13(2):116-124.
 - 25-Correa de Sa DD, Hodge DO, Slusser JP, Redfield MM, Simari RD, Burnett JC, Chen HH. Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms. *Heart.* 2010 Apr;96(7):528-32.
 - 26-Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Arenare F, Spaziani D, Mancia G. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension.* 2009Feb;53(2):205-9.
 - 27-Negrao CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008 Feb;13(1):51-60.
- Review

- 28-Floras JS.Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model.*J Am Coll Cardiol.* 2009 Jul 28;54(5):375-85. Review.
- 29-Otto, M.E.; Consolim–Colombo, F.M.; Rodrigues Sobrinho, C.R.; Krieger, E.M. Pressure and Time Dependence of the Cardiovascular Reflex Response in Patients with Hypertensive Cardiomiopathy. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(11):1615-1622.
- 30-De Carvalho, F.C.; Consolim – Colombo, F.M.; Pastore, C.A.; Rubira, M.C.; Meneguetti, J.C.; Krieger, E.M.; Wajngarten, M. Acute Reduction of Ventricular Volume Decreases QT Interval Dispersion in Elderly Subjects with and without heart failure. *Am J Physiol.* 2005; 288:H2171-6.
- 31- Brum PC, Rolim NP, Bacurau AV, Medeiros A.Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors.*An Acad Bras Cienc.* 2006 Sep;78(3):485-503. Review.
- 32-Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2003; 108(5):560-5.
- 33-Milan A, Caserta MA, Del Colle S, Dematteis A, Morello F, Rabbia F, Mulatero P, Pandian NG, Veglio F. Baroreflex sensitivity correlates with left ventricular morphology and diastolic function in essential hypertension.*J Hypertens.* 2007Aug;25(8):1655-64.
- 34-Greenwood, J.P.; Scott, E.M.; Stoker, J.B.; Mary, D.A. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol.*;38(6):711-7, 2001.

- 35-Van Den Berg MP, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, De Kam PJ, Lie KI. Atrial natriuretic peptide in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: role of duration of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1998 Feb;135(2 Pt 1):242-4.
- 36-Mason S, Vago T, Baldi G, et al. Comparative measurement of N-terminal Pro-brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 761-63.
- 37-Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Müller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to head comparison of pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta*. 2001; 310: 193-7.
- 38-Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 Jun 1;6:411-8. Review.
- 39-Dries DL. Natriuretic peptides and the genomics of left-ventricular hypertrophy. *Heart Fail Clin*. 2010 Jan;6(1):55-64. Review
- 40-Wei T, Zeng C, Chen Q, Chen L, Zhao R, Lu G, Lu C, Wang L. Plasma BNP levels are determined by the severity of left ventricular systolic dysfunction but not the types of underlying heart disease. *Acta Cardiol*. 2005 Jun;60(3):303-6.
- 41-Goetze JP, Mogelvang R, Maage L, Scharling H, Schnohr P, Sogaard P, Rehfeld JF, Jensen JS. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(24):3004-10.

- 42-Garcia S, Akbar MS, Ali SS, Kamdar F, Tsai MY, Duprez DA. N-terminal pro B-type Natriuretic peptide predicts mortality in patients with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol.* 2010 Sep 3;143(3):349-52.
- 43-Conen D, Zeller A, Pfisterer M, Martina B. Usefulness of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in predicting the presence or absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2006 Jan 15;97(2):249-52.
- 44-Nakamura M, Tanaka F, Yonezawa S, Satou K, Nagano M, Hiramori K. The limited value of plasma B-type natriuretic peptide for screening for left ventricular hypertrophy among hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2003 Dec;16(12):1025-9.
- 45-Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 1998 May;135(5 Pt 1):825-32.
- 46-Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation.* 2002 Feb 5;105(5):595-601.
- 47-Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, Martin M, Fogarty A, Morehead A, Yandle TG, Richards AM, Starling RC, Young JB, Thomas JD, Klein AL. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Feb 4;43(3):416-22

- 48-Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(21):2277-84. Epub 2005 Jul 13.
- 49-Ceyhan C, Unal S, Yenisey C, Tekten T, Ceyhan FB. The role of N terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008 Mar;24(3):253-9.
- 50-Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. Oct 28 2003;108(17):2054-2059.
- 51-Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? *Atherosclerosis*. 2008 Mar;197(1):1-11. Review
- 52-Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. Oct 1 2003;42(7):1149-1160.
- 53-Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005 Jan 25;111(3):363-8. Review
- 54-Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007 Mar 13;115(10):1285-95

- 55-Anderson DR, Tsutsui JM, Xie F, Radio SJ, Porter TR. The role of complement in the adherence of microbubbles to dysfunctional arterial endothelium and atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Res*. 2007 Feb 1;73(3):597-606.
- 56-Mitchell GF, Parise H, Vita JA, Larson MG, Warner E, Keaney JF, Jr., Keyes MJ, Levy D, Vasan RS, Benjamin EJ. Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilation: the Framingham Heart Study. Hypertension. Aug 2004;44(2):134-139.
- 57-Rubira MC, Consolim-Colombo FM, Rabelo ER, Yugar-Toledo JC, Casarini D, Coimbra SR, Martins LC, Moreno H Jr, Krieger EM, Irigoyen MC. Venous or arterial endothelium evaluation for early cardiovascular dysfunction in hypertensive patients? *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2007 Nov;9(11):859-65.
- 58-Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Feb 1 2003;23(2):168- 175.
- 59-Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 2002 Apr 2;105(13):1567-72.
- 60-Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, Vita JA. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients

- with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 21;41(10):1769-75.
- 61-Patel JC.Functions of endothelium. *Indian J Med Sci*. 2001 Mar;55(3):165-6.
- 62-Bank AJ, Lee PC, Kubo SH.Endothelial dysfunction in patients with heart failure: relationship to disease severity. *J Card Fail*. 2000 Mar;6(1):29-36.
- 63-Alves MJ, Rondon MU, Santos AC, Dias RG, Barretto AC, Krieger EM, Middlekauff HR, Negrão CE. Sympathetic nerve activity restrains reflex vasodilatation in heart failure. *Clin Auton Res*. 2007 Dec;17(6):364-9.
- 64-Chigogidze T, Simonia G.Flow-mediated dilation in patients with left ventricular diastolic dysfunction. *Georgian Med News*. 2005 Nov;(128):44-8.
- 65-Lind L.Left ventricular mass is related to endothelium-dependent vasodilation in the forearm, but not in the brachial artery, in elderly subjects: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors study. *J Hum Hypertens*. 2008 Nov;22(11):767-73. Epub 2008 Jun 12.
- 66-Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography *Eur J Echocardiogr*. 2009 Mar;10(2):165-93.
- 67-Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 450-8

- 68-Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-11.
- 69-Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
- 70-Task Force: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17:354-381
- 71-Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand*. 1972;84(1):65-81.
- 72-Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjörk HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev*. 1979 Oct;59(4):919-57.
- 73-Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task

- Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 16;39(2):257-65.
- 74-Mancia G, Grassi G, Parati G, Daffonchio A. Evaluating sympathetic activity in human hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1993 Dec;11(5):S13-9. Review.
- 75-Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens*. 1998 Dec;16(12 Pt 2):1979-87.
- 76-Mulvany MJ. Small artery remodelling in hypertension: causes, consequences and therapeutic implications. *Med Biol Eng Comput*. 2008 May;46(5):461-7.
- 77-Mancia G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35(7 Suppl 4):S15-9.
- 78-Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Middlekauff HR, Negrão CE. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009 Jul 10;135(3):302-7
- 79-Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, et al. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*. 2006;92:1259–1264.
- 80-Achong N, Wahi S, Marwick TH. Evolution and outcome of diastolic dysfunction. *Heart*. 2009;95:813–818.

- 81-Noll G, Wenzel RR, de Marchi S, Shaw S, Lüscher TF. Differential effects of captopril and nitrates on muscle sympathetic nerve activity in volunteers. *Circulation*. 1997 May 6;95(9):2286-92.
- 82-Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Pozzi M, Morganti A, Carugo S, Mancina G. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation*. 1997 Aug 19;96(4):1173-9.
- 83-Grassi G, Turri C, Dell'Oro R, Stella ML, Bolla GB, Mancina G. Effect of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of the circulation in essential hypertension. *J Hypertens*. 1998 Dec;16(12 Pt 1):1789-96.
- 84-Fu Q, Zhang R, Witkowski S, Arbab-Zadeh A, Prasad A, Okazaki K, Levine BD. Persistent sympathetic activation during chronic antihypertensive therapy: a potential mechanism for long term morbidity? *Hypertension* 2005;45(4):513-21.
- 85-Bingeli C, Corti R, Sudano I, Luscher TF, Noll G. Effects of chronic calcium channel blockade on sympathetic nerve activity in hypertension. *Hypertension*. 2002 Apr;39(4):892-6.
- 86-Greenwood, J.P.; Scott, E.M.; Stoker, J.B.; Mary, D.A. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(6):711-7.

- 87-Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108(5):560-5,.
- 88-Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation*. 2002;106:2673–2679.
- 89-Lopes HF; Bernardes Silva H; Consolim-Colombo FM; Barreto Filho JAS; Riccio GMG; Giorgi DMA; Krieger. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive patients. *Brazilian J. Med Biol Research* 2000; 33:51-54.
- 90-Lantelme P, Khettab F, Custaud MA, Rial MO, Joanny C, Gharib C, Milon H. Spontaneous baroreflex sensitivity: toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension? *J Hypertens* 2002; 20:935–944.
- 91-La Rovere MT. Autonomic markers of prognosis after myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*;91 Suppl:133-5, 1996.
- 92-Milan A, Caserta MA, Del Colle S, Dematteis A, Morello F, Rabbia F, Mulatero P, Pandian NG, Veglio F. Baroreflex sensitivity correlates with left ventricular morphology and diastolic function in essential hypertension. *J Hypertens*. 2007 Aug;25(8):1655-64.
- 93-Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-h blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11:1133–1137.

- 94-Miao CY, Xie HH, Zhan LS, Su DF. Blood pressure variability is more important than blood pressure level in determination of end-organ damage in rats. *J Hypertens*. 2006 Jun;24(6):1125-35.
- 95-Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Apr;34(4):362-8.
Review
- 96-Arora R, Krummerman A, Vijayaraman P, Rosengarten M, Suryadevara V, Lejemtel T, Ferrick KJ. Heart rate variability and diastolic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004 Mar;27(3):299-303.
- 97-Kingwell, B. A., Thompson, J. M., Kaye, D. M., McPherson, G. A., Jennings, G. L. and Esler, M. D. (1994) Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 9FCCL, 234–240
- 98-Mortara, T. A., La Rovere, M. T., Signorini, M. G. et al. (1994) Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br. Heart J*. 71, 422–430
- 99-La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*. 4;107(4):565-70, 2003.

- 100- Notarius CF, Morris BL, Floras JS. Dissociation between reflex sympathetic and forearm vascular responses to lower body negative pressure in heart failure patients with coronary artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Nov;297(5):H1760-6.
- 101- Poter TR, Eckberg DL, Fritsch JM et al. Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic-cholinergic interrelation. *J. Clin. Invest.* 1990; 85:1362-1371.
- 102-Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ. Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1992 Mar 15;69(8):761-7.
- 103- Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol*. 1990 Mar;258(3 Pt 2):H713-21.
- 104-Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, Somers VK. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*. 1997 Mar 18;95(6):1441-8.
- 105- Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, Bourassa MG, Ghali JK, Nicklas J, Kirlin P, Greenberg B, Quinones MA, Yusuf S. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular function. Results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:146A–53A.

- 106- Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002 Nov 6;288(17):2144-50.
- 107- Otto ME, Consolim – Colombo FM, Rodrigues Sobrinho CR, Krieger EM. Pressure and Time Dependence of the Cardiovascular Reflex Response in Patients with Hypertensive Cardiomyopathy. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(11):1615-1622.
- 108-Consolim-Colombo FM, Filho JA, Lopes HF, Sobrinho CR, Otto ME, Riccio GM, Mady C, Krieger EM. Decreased cardiopulmonary baroreflex sensitivity in Chagas' heart disease. *Hypertension*. 2000 Dec;36(6):1035-9.
- 109- Giannattasio C, Seravalle G, Bolla G, Cattaneo BM, Clroux J, Cuspidi C, Sampieri L, Grassi G, Mancia G. Cardiac hypertrophy impairs cardiac receptor control of circulation in man. *J Hypertens Suppl*. 1989 Dec;7(6):S56-7.
- 110- Mostarda C, Moraes-Silva IC, Moreira ED, Medeiros A, Piratello AC, Consolim-Colombo FM, Caldini EG, Brum PC, Krieger EM, Irigoyen MC. Baroreflex sensitivity impairment is associated with cardiac diastolic dysfunction in rats. *J Card Fail*. 2011 Jun;17(6):519-25.
- 111-Signolet IL, Bousquet PP, Monassier LJ. Improvement of cardiac diastolic function by long-term centrally mediated sympathetic inhibition

- in one-kidney, one-clip hypertensive rabbits. *Am J Hypertens*. 2008;21(1):54-60.
- 112- Simmerman HK & Jones LR. Phospholamban: protein structure, mechanism of action, and role in cardiac function. *Physiol Rev*. 1998;78: 921–947.
- 113- Schwinger RH, Munch G, Bolck B, KARCZEWSKI P, Krause EG, Erdmann E. Reduced Ca(2+)-sensitivity of SERCA 2a in failing human myocardium due to reduced serin-16 phospholamban phosphorylation. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31: 479–491.
- 114- Hajjar RJ, Muller FU, Schmitz W, Schnabel P, Bohm M. Molecular aspects of adrenergic signal transduction in cardiac failure. *J Mol Med* 1998;76: 747–755.
- 115- Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, Nagueh SF, Shimoni S, Verani MS, Keng F, Reardon MJ, Letsou GV, Howell JF, Zoghbi WA Altered adrenergic receptor density in myocardial hibernation in humans: A possible mechanism of depressed myocardial function. *Circulation*. 2000 Nov 21;102(21):2599-606.
- 116-Slama, M.; Susic, D.; Varagic, J., Frohlich, E. D. Diastolic dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17:368-373.
- 117-Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Cicogna AC, Janicki JS. Alterations in myocardial collagen content affect rat papillary muscle function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Oct;279(4):H1534-9.

- 118-Bishop VS, Di Carlo SE; Role of vagal afferents in cardiovascular control. In Levi MN, Schwartz PJ, ed. *Vagal control the heart: Experimental basis and clinical implications*. Armonk, New York Futura Publishing, 1994; cap.21, p.325-44.
- 119-Shikata C, Sekikawa T, Kimura N, Kojima A, Seki S, Oka H, Nishiyama A, Takeda N. Beneficial effect of combination therapy with antihypertensive drugs in patients with hypertension.*Exp Clin Cardiol*. 2007 Spring;12(1):33-6.
- 120- Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, Omland T, Storrow AB, Krishnaswamy P, Abraham WT, Clopton P, Steg G, Aumont MC, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kamin R, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 4;41(11):2010-7.
- 121- Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard S, Hassager C, Nielsen OW, Aldershvile J, Nielsen H. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar 15;6(3):335-41.

- 122- Ceyhan C, Unal S, Yenisey C, Tekten T, Ceyhan FB. The role of N terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008 Mar;24(3):253-9.

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 18.04.07, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0091/07**, intitulado: **"ASSOCIAÇÃO DA DISFUNÇÃO DIASTÓLICA DE ORIGEM HIPERTENSIVA COM A ATIVIDADE SIMPÁTICA CARDÍACA E PERIFÉRICA"**, apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA DO INSTITUTO DO CORAÇÃO**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador (a) Responsável: **Profª. Drª. Fernanda Marciano Consolim Colombo**

Pesquisador(a) Executante: **Silvia Beatriz Paulino Cavares de Souza**

CAPPesq, 18 de abril de 2007.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Mem. CC. 0108

São Paulo, 01 de fevereiro de 2007.

À
Profa. Dra. Fernanda M. Consolim-Colombo

Ref.: Protocolo de Pesquisa SDC 2937/07/012

A Comissão Científica do Instituto do Coração, apreciou na sessão 509/07/01 de 01.02.2006, o Protocolo de Pesquisa SDC 2937/07/012 **"Associação da Disfunção Diastólica de Origem Hipertensiva com a Atividade Simpática Cardíaca e Periférica"**, e foi o seguinte parecer: **"Aprovado no mérito científico"**.

Atenciosamente,

Selma C. Quiaia Fortunato
Secretária da Comissão Científica
InCor - HC.FMUSP

Obs.: Lembramos que de acordo com a Res. 196 de 10/10/96, incisos IX, 1 e 2, a responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais e cabe ao pesquisador apresentar o protocolo, devidamente instruído ao CEP, aguardando o pronunciamento deste, antes de iniciar a pesquisa.