FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

LUCIANA TAMIE KATO MORINAGA

Avaliação do comportamento cronotrópico e ventilatório de pacientes com hipertensão arterial pulmonar

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Souza

São Paulo
2022

LUCIANA TAMIE KATO MORINAGA

Versão Original

Avaliação do comportamento cronotrópico e ventilatório de pacientes com hipertensão arterial pulmonar

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Souza

São Paulo
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Morinaga, Luciana Tamiê Kato
Avaliação do comportamento cronotrópico e ventilatório de pacientes com hipertensão arterial pulmonar / Luciana Tamiê Kato Morinaga. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Rogério de Souza.

Descritores: 1.Hipertensão arterial pulmonar 2.Esquistossomose 3.Teste de esforço 4.Frequência cardíaca 5.Sistema nervoso autônomo 6.Espaço morto respiratório

USP/FM/DBD-302/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus avós e bisavós. Vocês cruzaram rumo ao desconhecido e trouxeram a coragem, a alegria e a resiliência que herdamos para continuar a caminhada que vocês iniciaram. Este novo passo é dedicado a vocês.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que participaram desse trabalho, um agradecimento especial pela generosidade em ceder seu tempo e energia. Que esse trabalho possa encurtar a distância até dias com melhores soluções para vocês.

Aos queridos Bruna, Elnara, Carlos e Daniel. A amizade de vocês é uma preciosidade. Obrigada pelos ensinamentos, conversas, cuidados e suporte. Vocês são médicos brilhantes e pessoas ainda melhores. Na saúde e na pandemia, Atmen Forever!

Ao verdadeiro cerne do consultório, Elaine, Glaucia e Claudinha, meus agradecimentos por toda a ajuda nos momentos mais complicados de confecção dessa tese. A boa energia do trabalho vem de vocês!

A toda equipe do Laboratório de Função Pulmonar do Instituto do Coração. Fabiane e Edilene, obrigada pela paciência e disposição em lidar com as particularidades de cada protocolo, mesmo quando os aparelhos não estão assim tão dispostos...

À amiga Denielli Bos, pelo suporte durante todo o projeto. Sua ajuda foi essencial para a finalização desse trabalho.

Aos colegas Allan Kluser e Tiago Peçanha, pesquisadores formidáveis do Laboratório de Hipertensão Experimental. Sem a gentileza de vocês, essa tese não existiria. Obrigada pelas horas dedicadas a me transmitir seu conhecimento.

À Dra. Grazia Maria Guerra e à Profa. Dra. Maria Claudia Costa Irigoyen, que gentilmente cederam acesso aos recursos do Laboratório de Hipertensão Experimental no Instituto do Coração, meus agradecimentos pelo apoio durante todo o projeto.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Fernanda Marciano Consolim-Colombo e ao Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto da Unidade de Hipertensão Arterial, que prontamente abraçaram nosso projeto e abriram as portas para um trabalho conjunto. Que as colaborações apenas aumentem!

Ao Dr. André Luis Pereira de Albuquerque, que esteve presente desde o embrião dessa pesquisa. Obrigada pelas orientações e ensinamentos.

Ao amigo Dr. Carlos Jardim, cuja orientação tem sido essencial ao longo dos anos. Obrigada por me salvar de mim mesma de vez em quando!

Ao amigo, chefe e orientador, Prof. Dr. Rogério Souza, que nos inspirou a tentar entender um universo chamado hipertensão pulmonar. Obrigada por sua confiança inabalável em mim, e pelo privilégio de poder compartilhar do seu entusiasmo com o saber.

Ao Prof. Mario Terra Filho, pelo coquetel saboroso e infalível feito de discussões de imagens e rezas. Obrigada pelo suporte desprendido à Pós-Graduação. Serei sua motorista da rodada sempre que precisar!

Aos amigos, Dr. Caio Julio Cesar Fernandes e Dr. Andre Hovnanian, meus mentores primeiros e colegas na batalha semanal de assistência aos nossos pacientes. Obrigada pelas risadas e histórias compartilhadas, e por terem me recebido de braços abertos.

À querida Dra. Susana Hoette, cujo coração enorme e carinho com os pacientes inspiram a todos nós. Obrigada pelo suporte e ajuda durante esse projeto!

Aos amigos do grupo de Circulação Pulmonar, membros passados e atuais, Leonidas, Fran, Juliana, Taysa, Murillo, Yuri, Ana, Dani, Bruno, e todos os outros, pelas contribuições a esse projeto e fora dele.

À Dra. Teresa Takagaki, por ser o pilar da enfermaria e presença constante na formação de gerações de pneumologistas. Não há palavras, Doc.

Aos amigos e cúmplices da M5, Marcio, Marina, Leo e Marucia, pela confiança na sociedade durante todos esses anos de tortura contábil. Vocês deixam tudo mais fácil.

À minha comadre e irmã, Marcia, e sua melhor metade, Marcos. Obrigada por terem me adotado desde o início da faculdade e nos acrescentando à família.

Aos meus pais, obrigada por todos os sacrifícios feitos e incentivo infindável. Se a minha caminhada chegou até esse ponto, é por causa de vocês. Vocês são o alicerce de tudo o que foi construído aqui.

À minha irmã, Claudia pelo amor incondicional e estímulo. Você é meu exemplo de determinação. Obrigada a você e ao Thales pela paciência com sua irmã antissocial.

À minha sogra, Rosely, pela torcida e apoio eternos na carreira e na família. Obrigada pelo carinho!

Finalmente, ao meu marido, Christian. Obrigada pelo apoio afetuoso, pelas broncas merecidas, pelos pequenos gestos que dizem tudo. Obrigada por ser meu parceiro nessa jornada de crescimento e na vida.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

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

RESUMO

Morinaga LTK. Avaliação do comportamento cronotrópico e ventilatório de pacientes com hipertensão arterial pulmonar [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença grave caracterizada por dispneia e disfunção ventricular direita progressiva. A forma idiopática da doença (HAPI) é mais frequente, mas diferentes condições são associadas ao surgimento da síndrome. A hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose (HAP-Sch) representa percentual significativo no Brasil e esses pacientes apresentam condição clínica mais benigna quando comparados aos pacientes com HAPI. Objetivo: Comparar pacientes com HAP-Sch e HAPI em relação a 1) resposta ao exercício avaliada pelo teste cardiopulmonar (TCP), e 2) ativação autonômica medida pela variabilidade de frequência cardíaca (VFC) e atividade neural simpática muscular (ANSM) de nervo peroneal. Resultados: Pacientes com HAP-Sch e HAPI tiveram respostas semelhante no TCP, à exceção dos valores de $PETCO_2$ no exercício máximo ($PETCO_{2pico}$ = 27,7±6,57mmHg no grupo HAP-Sch versus 23,92±3,32mmHg no grupo HAPI; p=0,021). A recuperação da frequência cardíaca após exercício foi semelhante (recuperação no 1º minuto, ou RFC1min = 16,05±10,05bpm nos pacientes com HAP-Sch, e 23,67±27,91bpm nos pacientes com HAPI (p=0,30). Ambos os grupos apresentaram níveis semelhantes de ativação simpática (ANSM = 43,9±8,68 disparos/min no grupo HAP-Sch, e 49,7±11,20 disparos/min no grupo HAPI; p=0,17). Houve correlação positiva entre a ANSM e a pressão de átrio direito (PAD) medida pelo cateterismo de câmaras direitas (r=0,62; p=0,02). A VFC avaliada em domínio de tempo não demonstrou diferenças entre os dois grupos (desvio padrão do intervalo NN, DNPP = 45,65±25,25ms e 35,62±20,07ms entre HAP-Sch e HAPI; p=0,31). O mesmo ocorreu com as medidas em domínio de frequência (relação entre baixa e alta frequência, BF/AF=1,9±1,41 e 0,84±0,53, HAP-Sch e HAPI, respectivamente). Não houve correlação entre a medida do $PETCO_{2pico}$ e marcadores de ANSM e VFC. Conclusão: Diferenças no balanço autonômico não explicam o melhor prognóstico dos pacientes com HAP-Sch. A menor queda de $PETCO_2$ durante e exercício encontrada nesses pacientes sugere menor insuficiência ventilatória, e não esteve associada aos marcadores ativação simpática ou modulação autonômica. O aumento da atividade simpática nos pacientes com HAP está associada com maior gravidade hemodinâmica e sobrecarga pressórica atrial.

Palavras-chave: Hipertensão arterial pulmonar. Esquistossomose. Teste de esforço. Frequência cardíaca. Sistema nervoso autônomo. Espaço morto respiratório.

ABSTRACT

Morinaga LTK. Evaluation of the chronotropic and ventilatory response to exercise arterial pulmonary hypertension [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

Background: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a disease with deadly prognosis characterized by dyspnea and progressive right heart failure. Although the idiopathic form (IPAH) is the most prevalent, different conditions are associated with this syndrome. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension (Sch-PAH) amounts to a significant percentage of cases in Brazil and patients present with a more benign condition when compared to IPAH patients. Objective: The purpose of this study was to compare patients with Sch-PAH and IPAH in terms of 1) response to exercise, as assessed by the cardiopulmonary exercise test (CPT), and 2) autonomic status evaluated by heart rate variability (HRV) and muscle sympathetic nerve activity (MSNA) of the peroneal nerve. Results: Patients with Sch-PAH and IPAH showed similar responses to exercise during CPT, with the exception of $PETCO_2$ values at maximum exercise ($PETCO_{2peak}$ = 27,7±6,57mmHg in Sch-PAH patients versus 23,92±3,32mmHg in IPAH patients; p=0,021). Heart rate recovery after maximum exercise was similar in both groups (recovery at first minute, or HRR1 results were 16,05±10,05bpm and 23,67±27,91bpm for Sch-PAH and IPAH patients, respectively (p=0,30). There were also no differences in MSNA measurements (Sch-PAH patients showed 43,9±8,68 bursts/min, versus 49,7±11,20bursts/min for IPAH patients; p=0,17). There was a positive correlation between MSNA activity (bursts/min) and right atrial pressure measured by right heart catheterization. (r=0,62 e p=0,02). Time domain HRV measures were similar in both groups. (standard deviation of NN intervals, SDNN = 45,65 ± 25,25ms and 35,62 ± 20,07ms for Sch-PAH and IPAH, respectively; p = 0,31). No differences were found in the spectral analysis as well (low versus high frequency ratio, LF/HF=1,9±1,41 e 0,84±0,53 for Sch-PAH and IPAH, respectively). No correlations were found between $PETCO_{2peak}$ values and HRV variables or MSNA. Conclusion: Autonomic system modulation differences do not explain the difference in prognosis found in Sch-PAH patients. The less significant reduction in $PETCO_2$ values during exercise in these patients suggests their ventilatory efficiency may be less compromised and was not associated with sympathetic activation or autonomic modulation variables. Sympathetic tonus increase was associated with worse hemodinamic status and atrial pressure overload.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension. Schistosomiasis. Exercise test. Heart rate. Autonomic nervous system. Respiratory dead space.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Determinantes da resposta ventilatória normal 21

Figura 2 - Aumento de atividade neural simpática muscular (ANSM) em pacientes com HAP 24

Figura 3 - Representação da técnica de microneurografia 25

Figura 4 - Análise da variabilidade de frequência cardíaca em domínio de tempo 35

Figura 5 - Análise espectral da frequência cardíaca 36

Figura 6 - Realização da microneurografia 38

Figura 7 - Análise do sinal microneurográfico 39

Figura 8 - Amostra de pacientes analisados 42

Figura 9 - Recuperação de frequência cardíaca após esforço em pacientes com HAP-Sch e HAPI 46

Figura 10 - Captura de sinal microneurográfico em paciente com HAP-Sch e HAPI 47

Figura 11 - Correlação entre pressão de átrio direito e ativação simpática medida pela ANSM 49

Figura 12 - Análise global de sobrevida em 5 anos 50

Figura 13 - - Sobrevida em 5 anos separada por grupos 51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da hipertensão pulmonar 16

Tabela 2 - Classificação funcional adaptada para hipertensão pulmonar (NYHA/OMS) . 20

Tabela 3 - Principais achados dos pacientes com HAP no teste cardiopulmonar e seus significados 23

Tabela 4 - Caracterização da amostra 43

Tabela 5 - Comparação das variáveis do TCP entre pacientes com HAP-Sch e HAPI 45

Tabela 6 - Avaliação de atividade simpática e variabilidade de frequência cardíaca 48

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AF	Alta frequência
ATS	*American Thoracic Society*
ANSM	Atividade neural simpática muscular
BF	Baixa frequência
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAP	Complacência arterial pulmonar
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade vital forçada
DC	Débito cardíaco
DPNN	Desvio padrão da variação de intervalos entre batimentos normais
$\Delta FC/\Delta VO_2$	Variação de frequência cardíaca como produto do consumo de oxigênio
FC	Frequência cardíaca
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HAPI	Hipertensão arterial pulmonar idiopática
HAP-Sch	Hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose
HP	Hipertensão pulmonar
IC	Índice cardíaco
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
LA	Limiar anaeróbico
MBF	Muito baixa frequência
NN	Intervalos entres dois batimentos cardíacos normais
NYHA	*New York Heart Association*
O_2	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
$PaCO_2$	Pressão arterial de gás carbônico
PAD	Pressão de átrio direito
PAPm	Pressão arterial pulmonar média
PCR	Ponto de compensação respiratória
$PETCO_2$	Pressão expiratória final de gás carbônico

$PETCO_{2máx}$	Maior valor da pressão expiratória final de CO_2 entre o limiar anaeróbico e o ponto de compensação respiratória.
$PETO_2$	Pressão expiratória final de oxigênio
PNN50	Porcentagem de intervalos menores do que 50ms
POAP	Pressão de oclusão da artéria pulmonar
TC6M	Teste de caminhada de 6 minutos
RER	Razão de trocas respiratórias
RFC1min	Recuperação de frequência cardíaca no 1º minuto
RFC2min	Recuperação de frequência cardíaca no 2º minuto
RFC3min	Recuperação de frequência cardíaca no 3º minuto
RVP	Resistência vascular pulmonar
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TCP	Teste cardiopulmonar
V/Q	Relação entre ventilação e perfusão
VFC	Variabilidade de frequência cardíaca
VCO_2	Produção de dióxido de carbono
V_D	Espaço morto
V_D/V_T	Ventilação de espaço morto
$V_D/VCO_{2\ slope}$	Ventilação de gás carbônico como função da espaço morto
VE	Ventilação-minuto
VE/VCO_2	Equivalente ventilatório de gás carbônico
$VE/VCO_{2\ slope}$	Variação da ventilação como função da produção de gás carbônico
$\Delta VE/\Delta VCO_2$	Variação da ventilação como função da produção de gás carbônico
VEF_1	Volume expiratório forçado no 1º segundo
VO_2	Consumo de oxigênio
VO_{2pico}	Consumo de oxigênio no pico do exercício
VO_2/FC	Pulso de oxigênio
$\Delta VO_2/\Delta W$	Variação de consumo de oxigênio como função do aumento de carga
VS	Volume sistólico
W	Carga

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 16
1.1 Hipertensão arterial pulmonar 17
1.1.1 Definição e classificação 17
1.2 Hipertensão arterial pulmonar idiopática 17
1.3 Hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose (HAP-Sch) 18
1.4 Epidemiologia e sobrevida 18
1.5 Avaliação funcional 19
1.6 Teste cardiopulmonar 20
1.7 Atividade simpática 23
1.8 Microneurografia 24
1.9 Medidas indiretas da ativação simpática 25
2 HIPÓTESE 28
3 OBJETIVOS 30
3.1 Objetivo principal 30
3.2 Objetivos exploratórios 30
4 MATERIAL E MÉTODOS 32
4.1 Desenho do estudo 32
4.2 Amostra 32
4.3 Critérios de inclusão 32
4.4 Critérios de exclusão 33
4.5 Critérios de exclusão 33
4.5.1 Teste de caminhada de 6 minutos 34
4.5.2 Teste cardiopulmonar (TCP) 34
4.5.3 Análise da variabilidade de frequência cardíaca (VFC) 34
4.5.3.1 Variabilidade no domínio da frequência (análise espectral) 36
4.5.2 Medida de atividade neural simpática muscular (ANSM) 37
4.5.3 Análise estatística 39
5 RESULTADOS 42
5.1 Caracterização da amostra 42
5.2 Teste cardiopulmonar 44

5.3 Avaliação autonômica 47
5.3.1 Atividade neural simpática motora 47
5.4 Variabilidade de frequência cardíaca 48
5.5 Análises exploratórias 49
6 DISCUSSÃO 53
7 CONCLUSÕES 61
REFERÊNCIAS 63
ANEXOS 71
ANEXO A - Aprovação do Comitê em Ética e Pesquisa - HC-FMUSP 71

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar (HP) é uma condição complicadora frequente de diferentes doenças cardíacas e pulmonares. Estima-se uma prevalência de 1% na população global, chegando a 10% em indivíduos acima dos 65 anos de idade[1]. A HP é definida na presença de aumento das pressões na circulação pulmonar, de acordo com critérios recentemente revisados[2], sendo a medida de pressão arterial pulmonar média acima de 20mmHg, realizada pelo cateterismo de câmaras direitas, considerada critério diagnóstico[2,3].

Contudo, diferentes condições clínicas são abrigadas nesta definição. Para fins de melhor abordagem da doença, elas são agrupadas em cinco diferentes grupos, baseados em características clínicas, achados patológicos, comportamento hemodinâmico ou propostas terapêuticas compartilhados (Tabela 1)[2]. Pacientes agrupados no grupo 1 correspondem àqueles com hipertensão arterial pulmonar (HAP), e representam o foco do presente estudo.

Tabela 1 - Classificação da hipertensão pulmonar

1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
1.1 HAP idiopática
1.2 HAP hereditária
1.3 Induzida por fármacos ou toxinas
1.4 Associada a:
1.4.1 Doenças do tecido conectivo
1.4.2 HIV
1.4.3 Hipertensão portal
1.4.4 Doenças cardíacas congênitas
1.4.5 Esquistossomose
1.5. Respondedores a bloqueadores de canal de cálcio
1.6 Doença pulmonar venooclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar
1.7 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
2. Hipertensão pulmonar secundária a doenças cardíacas esquerdas
3. Hipertensão pulmonar secundária a doenças pulmonares e/ou hipóxia
4. Hipertensão pulmonar secundária a obstruções arteriais pulmonares
5. Hipertensão pulmonar secundária a mecanismos multifatoriais e/ou desconhecidos

Fonte: Adaptado de Simonneau et al. Eur Respir J. 2019.
Classificação da hipertensão pulmonar, com destaque para os pacientes com hipertensão arterial pulmonar (grupo 1) e subtipos idiopático e associado a esquistossomose.
HAP: hipertensão arterial pulmonar.

1.1 Hipertensão arterial pulmonar

1.1.1 Definição e classificação

Pertencem a esse grupo pacientes que apresentam o achado de vasculopatia angioproliferativa pulmonar, comprometendo predominantemente as arteríolas pré-capilares. Nesses indivíduos, o aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) resultante leva à sobrecarga ventricular direita e, caso não tratado, à falência cardíaca[3,4].

Recentemente, do ponto de vista hemodinâmico, o diagnóstico da HAP passou a ser determinado pela presença de pressão média da artéria pulmonar (PMAP) > 20mmHg associada a aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) (>2woods) e padrão pré-capilar (pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP) igual ou menor do que 15mmHg)[2]. Em outras palavras, o aumento pressórico se caracteriza como consequência do processo de remodelamento vascular, e não decorrente de transmissão de pressão das câmaras cardíacas esquerdas.

Contudo, pacientes com HAP não formam um grupo completamente homogêneo. Diferentes etiologias estão envolvidas na gênese da doença, levando a comportamentos clínicos distintos[5]. Tais particularidades são reconhecidas na subclassificação da doença, conforme ilustrado na Tabela 1. Pacientes com HAP associada a doenças do tecido conectivo, por exemplo, apresentam maior mortalidade do que pacientes com o tipo idiopático (HAPI) da doença[6]. Outras diferenças relacionadas à progressão de doença e abordagem terapêutica são conhecidos. Em nosso meio, dois subtipos são de interesse particular, a saber.

1.2 Hipertensão arterial pulmonar idiopática

Dentre os subtipos de HAP, a forma idiopática (HAPI) é a mais frequente, sendo responsável por 28,7% a 48,2% dos doentes de acordo com registros recentes[7-9]. Descrita predominantemente em mulheres, em média a partir da 4ª década de vida, a HAPI representa a manifestação mais característica e mais estudada da doença.

Os pacientes apresentam sintomas iniciais por vezes inespecíficos, em grande parte relacionados à progressão da disfunção ventricular. Dispneia e fadiga são sintomas cardinais, presentes a esforços progressivamente menores à medida que a doença piora[3,10]. Embora tenha melhorado em relação aos relatos iniciais da doença[11], a sobrevida desse grupo de pacientes ainda é baixa. O registro francês, avaliando em conjunto pacientes com HAPI, hipertensão arterial pulmonar familiar e hipertensão arterial pulmonar associada a anorexígenos, dos quais

o grupo HAPI correspondia a 87,5% da amostra, encontrou sobrevida ao redor de 83% em 1 ano, e entre 58% em 3 anos[12].

1.3 Hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose (HAP-Sch)

Embora a HAPI corresponda à manifestação mais frequente da HAP, um subtipo de grande relevância em nosso meio é o de pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose (HAP-Sch). A parasitose é endêmica em mais de 70 países[13], e estima-se que cerca de 235 milhões de indivíduos apresentavam-se em situação de risco de infecção ao redor do mundo, em 2019[14]. O Brasil é o país com maior reservatório de indivíduos em risco e infectados na América Latina[13]. Embora não haja estudos recentes a respeito da prevalência da infecção em nosso meio, levantamentos realizados nos anos 2000 sugerem números de até 45% em crianças, em determinadas regiões do Brasil[15]. Em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, a forma crônica mais frequente de esquistossomose mansônica, até 4,5% dos pacientes apresenta HAP, o que a torna uma causa potencial de hipertensão pulmonar especialmente relevante[16]. Um estudo sobre pacientes incidentes com HAP mostrou que indivíduos com HAP-Sch somam 19,7% dos casos acompanhados em um grande centro brasileiro, estabelecendo-se como a 3ª causa mais frequente de hipertensão pulmonar[8].

Embora apresentem achados patológicos semelhantes aos pacientes com a forma idiopática da doença[17], esse grupo se apresenta funcionalmente mais preservado ao diagnóstico, com melhor perfil hemodinâmico e tendência a melhor performance funcional[18-20]. O motivo da diferença não é conhecido, mas a instalação da HP nesses pacientes é multifatorial e diferente da HAPI[21]. A própria presença dos ovos do *Schistosoma mansoni* provoca resposta inflamatória distinta, demonstrada em modelos animais[22,23], sugerindo mecanismo fisiopatológico diferenciado.

1.4 Epidemiologia e sobrevida

Estima-se uma prevalência de 6,6 a 26,0 casos de HAP por milhão de adultos[9,24]. Embora a maior agressividade no tratamento tenha melhorado o panorama geral da HAP[25], ainda não há cura, e a sobrevida média observada em 3 anos gira ao redor de 75%[8,9,26]. Uma vez que a doença acomete indivíduos jovens, entre a 5ª e 6ª décadas de vida, seu impacto é significativo[8,9,26].

Na tentativa de melhorar a sobrevida desses pacientes, estratégias de tratamento foram aperfeiçoadas ao longo dos anos. O uso combinado precoce[27] de diferentes classes de drogas e a mudança de paradigma para o tratamento centrado em objetivos terapêuticos[28] são exemplos bem-sucedidos na busca de melhores resultados.

Em paralelo, o aumento do conhecimento a respeito da HAP possibilitou a identificação de mecanismos envolvidos em sua origem e progressão[29]. Em consequência, foi possível o desenvolvimento das linhas de tratamento farmacológico atuais. Contudo, a diferença na evolução clínica entre os subgrupos de pacientes levanta consideração sobre a participação de diferentes mecanismos fisiopatológicos e seus reflexos na história da doença.

No contexto brasileiro, como exposto, a HAP-Sch tem papel particularmente importante. Esse grupo se destaca não apenas pela participação proporcional de casos, mas pela evidência de uma apresentação clínica mais preservada quando comparada com pacientes com HAPI. Parece razoável considerar que uma melhor avaliação comparativa desses pacientes possibilite apontar mecanismos envolvidos na progressão da doença que expliquem a heterogeneidade entre esses dois grupos.

1.5 Avaliação funcional

A melhor caracterização funcional dos grupos pode fornecer informações relevantes a respeito dos possíveis processos envolvidos. Diferentes instrumentos de avaliação da performance durante o exercício são validados para qualificação da disfunção em pacientes com HAP, assim como provêm informação prognóstica e de resposta ao tratamento. A simples determinação da classe funcional pela escala da *New York Heart Association* (NYHA) modificada (Tabela 2), por exemplo, é um marcador sólido de evolução desses pacientes[11,30]. Classicamente, pacientes diagnosticados em classe funcional mais preservada apresentam melhor prognóstico[31]. O mesmo pode ser dito para pacientes que, em resposta ao tratamento farmacológico, melhoram de classe funcional[31,32].

O comportamento durante esforços máximos ou submáximos, como no teste cardiopulmonar (TCP)[33,34] e no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)[30,35] mostrou valor semelhante na determinação prognóstica e na avaliação de intervenções.

Tabela 2 - Classificação funcional adaptada para hipertensão pulmonar (NYHA/OMS)

Classe I	Pacientes com HP, mas sem limitação de atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
Classe II	Pacientes com HP resultando em discreta limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-sincope.
Classe III	Pacientes com HP resultando em limitação importante das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores do que as atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-sincope.
Classe IV	Pacientes com HP resultando em incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Estes pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispneia e/ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta ao esforço.

Fonte: Adaptado das Diretrizes brasileiras para o manejo da hipertensão pulmonar, J Bras Pneumol. 2005.
NYHA = New York Heart Association; OMS = Organização Mundial de Saúde

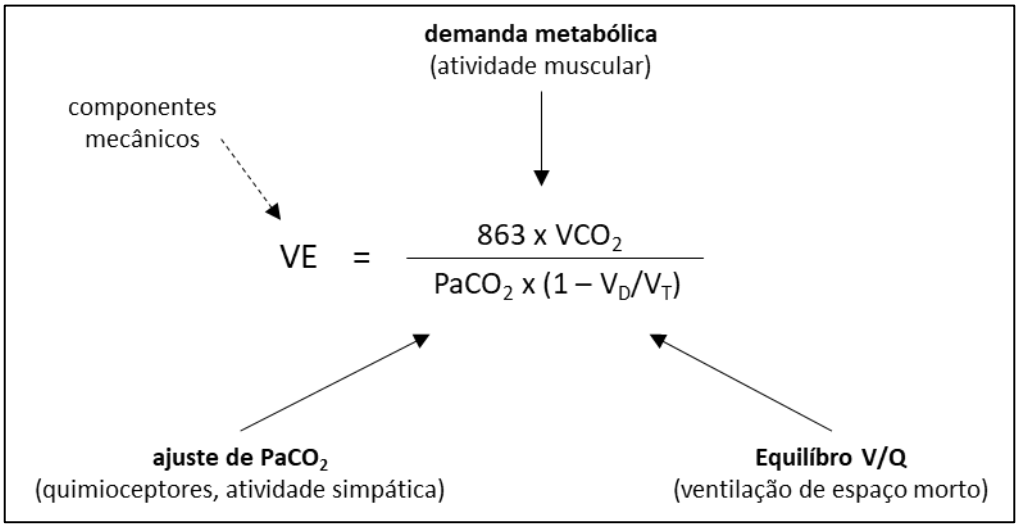
1.6 Teste cardiopulmonar

O teste cardiopulmonar (TCP) permite a avaliação de dados metabólicos, ventilatórios e cardiovasculares durante o esforço máximo. Quando realizado no modo incremental, o protocolo é ajustado para que o indivíduo seja submetido a carga crescente de esforço em esteira ou cicloergômetro, por período curto (8 a 12 minutos, em geral). O exame possibilita a caracterização das limitações encontradas nos pacientes com HAP durante atividade física[36]. À medida que a doença progride, ocorre redução da performance global (redução do consumo máximo de oxigênio, ou $VO_{2máx}$). Esta se deve, em linhas gerais, à disfunção ventricular direita frente ao aumento da resistência vascular pulmonar, o que limita o aumento do débito cardíaco. Medidas de adaptação cardiovascular ao esforço no TCP, como a eficiência metabólica (relação entre VO_2 e carga (W) de esforço imposta, $\Delta VO_2/\Delta W$), encontram-se reduzidos. O mesmo ocorre com a relação entre o VO_2 e a frequência cardíaca (FC) ou pulso de oxigênio (VO_2/FC). Esta relação reflete, de forma aproximada, o comportamento do volume sistólico, com algumas limitações. De uma forma geral, pacientes com HAP têm restrição à variação do volume sistólico, fazendo com que o aumento de débito cardíaco seja dependente principalmente da FC, impactando diretamente a medida do pulso de oxigênio como consequência.

A dificuldade em ofertar oxigênio para a musculatura em atividade leva ao início precoce de mecanismos anaeróbicos para realização do esforço (limiar anaeróbico precoce), e à redução da tolerância ao exercício[36,37]. A baixa oferta somada à extração periférica muscular reduz a saturação venosa mista, reiniciando e reforçando o ciclo[37,38]. A medida do consumo de oxigênio no pico do exercício ($VO_{2\ pico}$) é considerada o padrão-ouro para avaliação de capacidade aeróbica, e frequentemente utilizada como desfecho de intervenções, uma vez que seus valores de referência estão solidamente validados[38,39].

Além da redução no desempenho aeróbico, pacientes com HAP caracteristicamente apresentam aumento da resposta ventilatória em repouso e durante o exercício[36,40]. O controle normal da ventilação depende principalmente da produção de CO_2 (pela atividade muscular), da relação da ventilação de espaço morto em relação ao volume corrente (V_D/V_T) e da pressão arterial parcial de CO_2 ($PaCO_2$, modulada pela ativação simpática autonômica via quimiorreceptores)[40,41] (Figura 1).

Figura 1 - Determinantes da resposta ventilatória normal



Fonte: De autoria própria.

A intensidade da resposta ventilatória (VE) depende diretamente da produção de gás carbônico (VCO_2) gerada pela atividade muscular e da ventilação do espaço morto (V_D/V_T). Em contrapartida, é dependente do ponto de ajuste central da pressão parcial arterial de CO_2 ($PaCO_2$). Ajustes mais elevados determinam menor estímulo ventilatório.
V/Q = relação entre ventilação e perfusão pulmonares.

Nos indivíduos com HAP, as alterações vasculares levam à heterogeneidade perfusional pulmonar. À medida que a ventilação-minuto (VE) aumenta, em resposta às demandas do exercício, tais inequalidades geram áreas de desacoplamento entre ventilação e perfusão e aumento da ventilação de espaço morto fisiológico em relação ao volume corrente (ventilação

ineficiente)[37]. Como consequência, há aumento do gradiente entre pressão arterial e exalada de CO_2 ($PaCO_2$ – $PETCO_2$). Em conjunto com a hipoxemia, essas alterações na troca gasosa aumentam o estímulo ventilatório e provocam queda do $PETCO_2$ durante o esforço[37]. Numericamente, isso se reflete no aumento das relações VE/VCO_2 e VE/VO_2 em qualquer ponto do exercício, e na relação entre variação total de ventilação sobre variação de produção de CO_2 ao longo do exercício ($\Delta VE/\Delta VCO_2$, ou $VE/VCO_{2\ slope}$). A reposta ventilatória demonstrou-se igualmente consistente como marcadora de gravidade, tanto como medida pontual (VE/VCO_2 no limiar anaeróbio, por exemplo), quanto sua variação no decorrer do esforço ($VE/VCO_{2\ slope}$)[33,42]. A medida dos equivalentes ventilatórios (em especial o VE/VCO_2) e outros parâmetros de ineficiência ventilatória encontram-se elevados desde o repouso[36] nos pacientes com HAP, e são diretamente relacionados com a gravidade da doença[33]. É interessante notar que, quando comparados com pacientes com HAPI, em um estudo pequeno, indivíduos com HAP-Sch submetidos ao TCP atingiram valores maiores de $VO_{2\ pico}$, com melhor performance ventilatória (medida pelo $VE/VCO_{2\ slope}$)[43], apesar de perfis hemodinâmicos semelhantes. O achado sugere que a melhor performance desses pacientes esteja associada ao quadro clínico aparentemente mais benigno, e sugere que os mecanismos envolvidos estejam além da condição hemodinâmica isoladamente, tais como adaptações ventilatórias ou de troca gasosa.

Outro determinante do aumento ventilatório em pacientes com HAP é a presença de hipocapnia ao repouso (redução de $PETCO_{2\ rep}$), que não pode ser explicada pela elevação da relação V_D/V_T[44]. A redução do CO_2 arterial é influenciada por alteração da sensibilidade quimiorreflexa (disfunção autonômica) e/ou alteração de seu ponto de ajuste (*set-point*)[37]. Independente do mecanismo, o reajuste central de valores de $PaCO_2$ para níveis mais baixos do que o normal provoca aumento do estímulo ventilatório com objetivo de corrigir os valores de gases arteriais para o novo padrão definido[37]. O aumento ventilatório leva, então, à queda do $PETCO_2$. A presença de hipocapnia ao repouso é conhecida nos pacientes com HAP e associada a sinais de gravidade (pior desempenho no TCP e menor índice cardíaco)[44]. O baixo valor do $PETCO_2$, associado ao aumento da ventilação proporcional do espaço morto, contribuem para acentuar ainda mais sua redução durante o esforço[37,41]. Embora os mecanismos exatos envolvidos na redução do $PETCO_2$ não estejam elucidados, há evidências de que alterações do balanço autonômico com aumento da atividade simpática estejam envolvidos[37,41].

Na Tabela 3 estão descritos, de forma sumarizada, os achados no teste cardiopulmonar mais comumente associados à hipertensão arterial pulmonar.

Tabela 3 - Principais achados dos pacientes com HAP no teste cardiopulmonar e seus significados

Variável	Significado	Achado
$VO_{2\ pico}$	Desempenho aeróbico, resultado do funcionamento do conjunto de sistemas cardiocirculatório, respiratório e muscular.	reduzido
$\Delta VO_2/\Delta W$	Eficiência aeróbica. Resultado de entrega eficiente de O_2 à musculatura e taxa de extração periférica	reduzido
Limiar anaeróbico (LA)	Ponto de hipóxia tecidual crítica a partir do qual aumentam processos anaeróbicos de produção de energia	precoce
Pulso de O_2 (VO_2/FC)	Estimativa do volume sistólico e, portanto, sinalizador de disfunção cardiovascular. Também influenciado pela extração periférica de O_2.	reduzido
$VE/VCO_{2\ slope}$	Relação entre variação de ventilação e variação de produção de CO_2 ao longo do esforço. Reflete a eficiência ventilatória em função da produção de CO_2	aumentado
$VE/VCO_{2\ LA}$	Relação pontual entre ventilação e produção de CO_2 no limiar anaeróbico. Utilizado para avaliação da resposta ventilatória	aumentado
$PETCO_2$	CO_2 expirado pontual, medido em via aérea durante o exame. Representa uma estimativa da pressão alveolar de CO_2 (P_ACO_2)	reduzido
oximetria	Marcador de troca gasosa	normal/reduzida

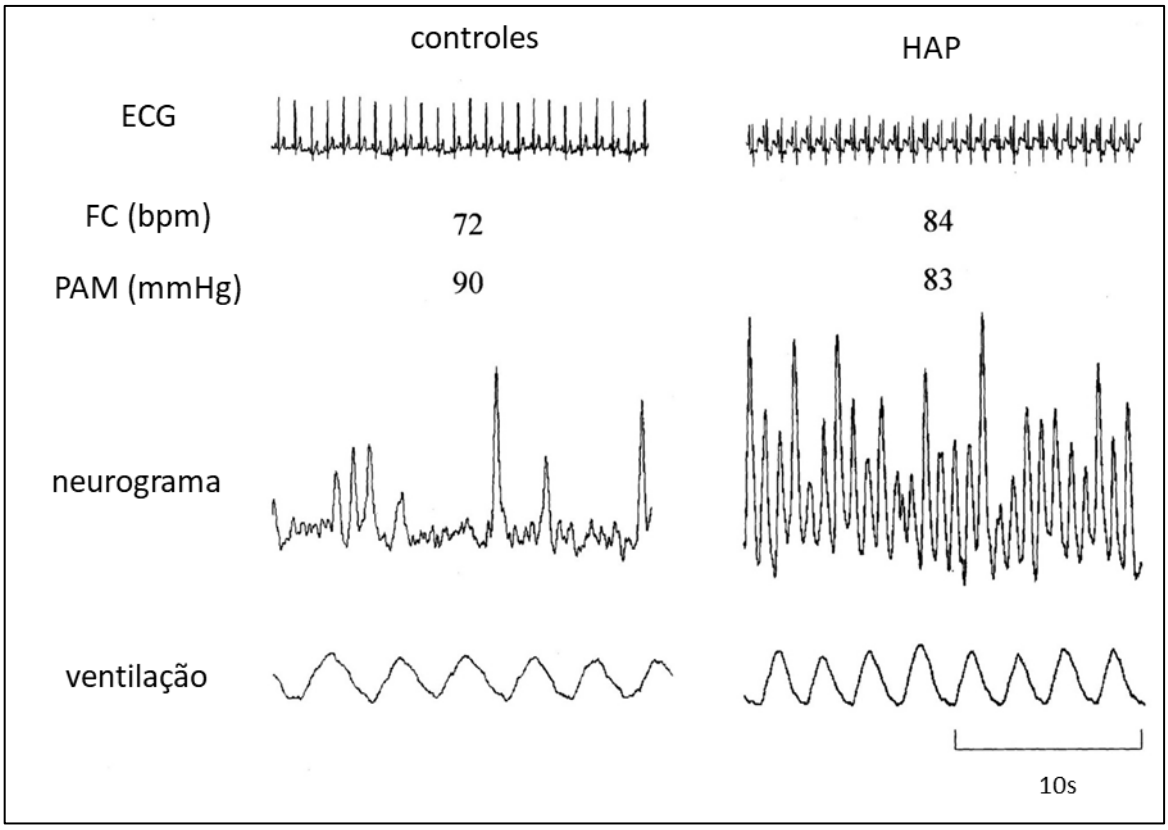
FC = frequência cardíaca; $PETCO_2$ = pressão expiratória final de gás carbônico; VE = ventilação minuto; $VE/VCO_{2\ slope}$ = variação da ventilação como função da produção de gás carbônico, $VE/VCO_{2\ LA}$ = equivalente ventilatório de gás carbônico no limiar anaeróbico; O_2 = oxigênio; VO_2 = consumo de oxigênio; VO_{2pico} = consumo de oxigênio no pico do exercício; $\Delta VO_2/\Delta W$ = variação de consumo de oxigênio como função do aumento de carga.

1.7 Atividade simpática

O aumento da atividade simpática, medido por elevação de catecolaminas séricas, e da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) já foi descrito na HAP[45]. O aumento do tônus simpático, à semelhança do ocorrido nos pacientes com insuficiência cardíaca esquerda, é desencadeado em resposta à falência ventricular. O papel dessas alterações é bem estabelecido no modelo de progressão da insuficiência cardíaca congestiva (ICC). O coração disfuncional, com objetivo de preservar o débito cardíaco adequado, inicia uma série de modificações neuronais e hormonais, com aumento da concentração de adrenalina sérica, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e desbalanço autonômico com aumento de atividade simpática[46,47]. Embora inicialmente benéficas pelo aumento resultante do inotropismo, em médio e longo prazo, esse aumento de estímulo resulta em remodelamento cardíaco e piora progressiva funcional[47], com impacto na sobrevida dos pacientes[48,49].

Nos casos de pacientes com HAP, o aumento do tônus simpático foi verificado não somente pelo aumento de catecolaminas, mas também pelo aumento da atividade neural simpática muscular (ANSM), medida pela microneurografia periférica[50] (Figura 2).

Figura 2 - Aumento de atividade neural simpática muscular (ANSM) em pacientes com HAP



Fonte: Adaptado de Velez-Roa et al. Circulation. 2004.

Ilustração de captura de sinal de atividade neural simpática muscular (ANSM) em paciente controle e com HAP (aqui indicado como neurograma). Nota-se aumento da frequência de disparos no paciente com HAP.
ECG = eletrocardiograma; FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média.

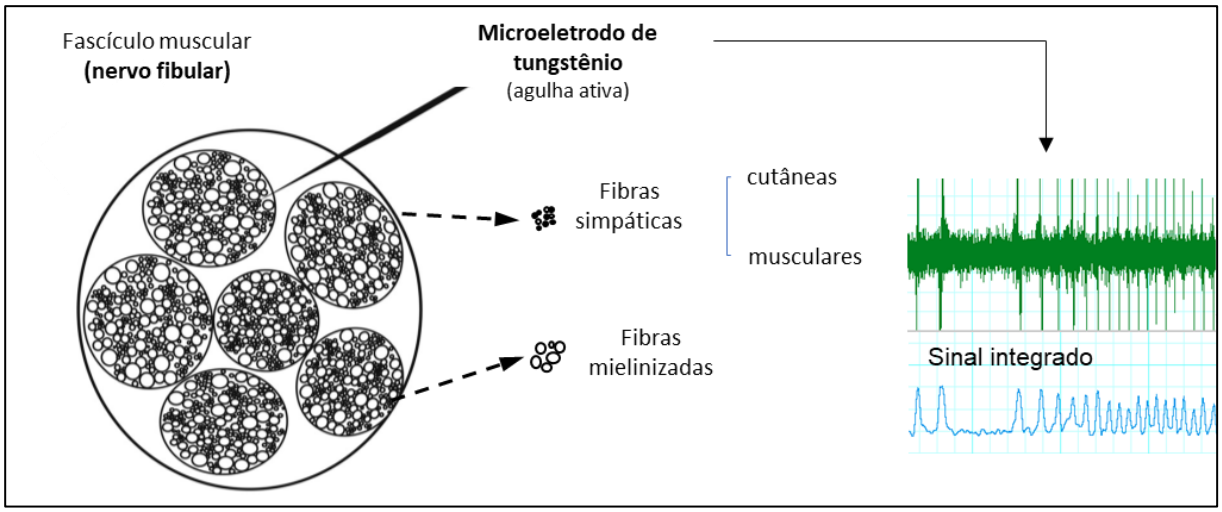
Conforme relatado, há evidência de associação entre alterações quimiossensitivas reguladas pela ativação simpática e as alterações ventilatórias dos pacientes com HAP[37], sugerindo que esse seja um dos mecanismos envolvidos na disfunção.

1.8 Microneurografia

Descrita em 1968, a técnica foi criada inicialmente na tentativa de se registrar a atividade de receptores de estiramento muscular. Utilizando-se de microeletrodos colocados na extremidade distal de agulhas de tungstênio (Figura 3), os pesquisadores registraram o achado de sinais espontâneos, que correspondiam a estímulos elétricos não relacionados a estiramento

muscular, e relacionados ao ritmo cardíaco[51]. Os registros revelaram se tratar de atividade de neurônios pós-ganglionares, que foram posteriormente confirmados como correspondentes ao fluxo de estímulo simpático direcionado à vasculatura muscular periférica, responsáveis pelo ajuste pressórico em resposta a sinalizações sensoriais aferentes[52,53]. Wensel et al., estudando um grupo de 48 pacientes com hipertensão arterial pulmonar, demostraram ainda que tais alterações se correlacionaram com pior capacidade de exercício avaliada pelo teste cardiopulmonar[54]. Na sequência, Ciarka et al. demonstraram associação entre maior mortalidade e níveis aumentados de atividade simpática muscular periférica, sugerindo que tais alterações autonômicas tenham papel prognóstico determinante nessa população[55].

Figura 3 – Representação da técnica de microneurografia



Fonte: Adaptado de Macefield, Handbook of Clinical Neurology. Vol 117, 2013.
A agulha com microeletrodo é inserida no nervo fibular. Seu posicionamento é ajustado até identificação (sonora e visual) das descargas simpáticas, cujos axônios caminham em grupamentos de fibras não mielinizadas.

1.9 Medidas indiretas da ativação simpática

Além da medida direta de ativação simpática, é possível avaliar o balanço autonômico por meio do estudo da frequência cardíaca (FC), tanto ao repouso quanto ao esforço. O controle normal da FC é o resultado do balanço entre sistemas nervoso simpático e parassimpático, que geralmente produzem efeitos opostos quanto ao ajuste do ritmo. Apesar de sofrer interferências externas secundárias a processos fisiológicos (como a respiração) e respostas reflexas periféricas (barorreflexo, por exemplo), o estudo da variação dos intervalos batimento a batimento durante o repouso (variabilidade de frequência cardíaca, VFC) representa um método tradicional de avaliação autonômica.

Analisada em domínio de tempo (ajustada pelo próprio intervalo dos batimentos) ou em domínio de frequência (via análise espectral) a redução de VFC sinaliza um desequilíbrio autonômico e é marcadora de mortalidade na insuficiência cardíaca congestiva e em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio[56,57]. A mesma redução foi demonstrada em pacientes com HAPI, embora seu significado prognóstico ainda não tenha sido demostrado[54,58].

Outra maneira de avaliar do comportamento cronotrópico é a análise de seu comportamento frente ao esforço. Avaliando 72 pacientes com hipertensão pulmonar, dos quais 51% apresentavam a forma idiopática, Ramos et al. demonstraram que esses pacientes apresentavam resposta cronotrópica alterada após o teste cardiopulmonar, com taxa de recuperação de frequência cardíaca no primeiro minuto do repouso (RFC_{1min}) mais lenta do que os indivíduos do grupo controle. A alteração na recuperação de frequência cardíaca esteve associada ao aumento de $VE/VCO_{2\ slope}$, e identificou pacientes de maior gravidade hemodinâmica e pior desempenho no teste cardiopulmonar. A RFC_{1min} foi ainda o único sinal clínico de valor prognóstico independente. O achado reforça dados anteriores correlacionando sinais de disfunção autonômica à piora evolutiva nos pacientes com HAP[59]. Mais recentemente, o mesmo grupo mostrou que a recuperação atenuada de frequência cardíaca dos pacientes com HAP foi mediada por hipersensibilidade quimioceptora periférica. Nesses pacientes, a resposta quimioceptora carotídea foi inibida por meio de hiperóxia, o que levou a recuperação mais rápida de frequência cardíaca após exercício[60].

Em resumo, a presença de hiperativação simpática está bem descrita nos pacientes com HAP. Sua relevância prognóstica foi definida a partir de diferentes marcadores de disautonomia e seu potencial determinante da resposta ventilatória e limitação ao esforço desses pacientes já foi sugerido. Por outro lado, os estudos realizados avaliaram, predominantemente, pacientes com HAPI e com HAP associada a anorexígenos. É seguro afirmar que, até o presente momento, não há dados a respeito do comportamento autonômico dos pacientes com HAP-Sch, um grupo potencialmente numeroso cuja evolução clínica aparentemente mais benigna ainda não foi explicada. Considerando-se as diferenças na reposta ventilatória presentes nesse grupo, e a associação descrita dessa resposta com marcadores indiretos da ativação simpática, investigar o perfil dos pacientes com HAP-Sch pode auxiliar na compreensão das diferenças de comportamento clínico entre os grupos.

2 HIPÓTESE

2 HIPÓTESE

A melhor evolução clínica dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada a esquistossomose, quando comparados aos pacientes com hipertensão arterial idiopática, está associada à menor ativação simpática.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Comparar o tônus simpático medido pela atividade neural simpática muscular e variabilidade de frequência cardíaca entre os pacientes com HAP-Sch e HAPI.

3.2 Objetivos exploratórios

Correlacionar a ANMS com:

- marcadores da resposta ventilatória no TCP;
- medidas de variabilidade de frequência cardíaca em repouso;
- variáveis hemodinâmicas.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal cujo protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição (número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética, CAAE = 09235419.6.0000.0068) (Anexo A).

4.2 Amostra

Todos os pacientes foram recrutados a partir da Unidade de Circulação Pulmonar do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde são acompanhados. Todos os pacientes foram orientados sobre as rotinas do estudo e, após anuência, assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O número amostral foi definido com base em publicações anteriores a respeito da ANSM em pacientes com HAPI. Na ausência de dados que determinem a variação mínima significante, optamos por utilizar a diferença encontrada entre grupos de prognósticos distintos como diferença relevante esperada[55]. Com base nessas premissas, obtivemos um total de 14 pacientes em cada grupo, aumentado para 15 de forma a minimizar riscos por perda de dados ou exclusão de pacientes. A amostra foi calculada para permitir erro do tipo alfa de 5%, com poder de 80%.

4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar idiopática ou associada a esquistossomose, de acordo com as diretrizes internacionais vigentes à época do estudo[61,62]. Embora os critérios diagnósticos hemodinâmicos de HAP tenham sido revistos durante o 6º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar[2], realizado em 2018, a fase de recrutamento do presente estudo foi iniciada previamente a essa alteração. Dessa maneira, foi utilizada o critério hemodinâmico publicado em 2015 para o diagnóstico de HAP[61]: presença de pressão média de artéria pulmonar (PAPm), medida pelo cateterismo de câmaras direitas, maior ou igual a 25mmHg, associada a pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP) ≤ 15mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) >3 Woods).

Pacientes foram classificados como portadores de HAPI quando apresentavam os critérios acima, na ausência de: 1) sinais de doença pulmonar parenquimatosa significativa (volume expirado no 1º segundo (VEF_1) < 60% e capacidade pulmonar total (CPT) ou capacidade vital forçada (CVF) < 65%), 2) embolia pulmonar crônica (avaliada através de cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão), 3) outros fatores associados a hipertensão pulmonar.

O diagnóstico de HAP-Sch foi definido na presença de achados ultrassonográficos hepáticos sugestivos de esquistossomose mansônica (aumento do lobo esquerdo e/ou fibrose periportal) associado a pelo menos um dos seguintes: 1) exposição à área endêmica para a parasitose, 2) tratamento prévio para esquistossomose ou 3) presença de ovos de *Schistossoma mansoni* em exame de fezes ou biópsia retal[19].

4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos indivíduos com qualquer contraindicação à realização de testes de exercício, tais como limitações ortopédicas, incoordenação para realização de exame em bicicleta ergométrica ou uso de oxigenoterapia contínua. Com objetivo de aumentar a segurança dos pacientes, foram excluídos gestantes e pacientes em classe funcional IV.

4.5 Critérios de exclusão

Foi realizado inicialmente o teste cardiopulmonar, seguido do teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), microneurografia e medidas de variabilidade de frequência cardíaca, todas dentro de um intervalo de até 3 semanas, sem que houvesse qualquer alteração na terapia medicamentosa em uso. A microneurografia e as medidas de variabilidade de FC foram realizadas de maneira concomitante.

Medidas hemodinâmicas invasivas e de peptídeo natriurético cerebral (BNP) foram extraídas dos prontuários dos pacientes. Foram analisados os valores mais próximos ao teste cardiopulmonar. A avaliação de classe funcional na data do TCP foi considerada para análise.

Pacientes foram qualificados quanto ao risco clínico de acordo com os critérios publicados por Boucly et al.[30,63]. Foram considerados de baixo risco os indivíduos em classe funcional I ou II, com TC6M > 440m e BNP< 50ng/dl.

4.5.1 Teste de caminhada de 6 minutos

Foi realizado de acordo com a padronização da *American Thoracic Society* (ATS)[64,65]. Brevemente, o paciente deve caminhar durante 6 minutos percorrendo um corredor de 30 metros de comprimento com o objetivo de atingir a maior distância possível. Frequência cardíaca e saturação de oxigênio são continuamente monitorizadas durante todo o teste, e o questionário de BORG modificado é aplicado ao início e ao final do teste. São toleradas pausas na caminhada se o paciente assim necessitar, sendo registrada a distância total percorrida.

4.5.2 Teste cardiopulmonar (TCP)

Foram realizados no aparelho VMAX – *Carefusion* (associado ao sistema CardioSoft para captura de traçado eletrocardiográfico). Durante os testes, são obtidos respiração por respiração: consumo de oxigênio (VO_2), produção de dióxido de carbono (VCO_2), ventilação minuto (VE), frequência respiratória (FR), equivalente ventilatório de O_2 e CO_2 (VE/VO_2 e VE/VCO_2), pressão expiratória final de O_2 e CO_2 ($PETO_2$ e $PETCO_2$). Eletrocardiograma de 12 derivações e a saturação da oxi-hemoglobina pela oximetria de pulso também são monitorados continuamente. O teste em cicloergômetro (Ergoline Viasprint 150P, *Carefusion*), começa com um período de 2 minutos de repouso, seguido de um período de aquecimento de 2 minutos sem carga, com posterior fase incremental (5 a 15 Watts/min, valor determinado pelo pesquisador de acordo com a aptidão física referida pelo paciente), visando um tempo total de 8 a 12 minutos até o esforço máximo. As medidas de pressão arterial, sensação de esforço ventilatório/dispneia e cansaço nos membros inferiores (escala de Borg modificada)[66] são feitas no repouso, a cada 2 minutos durante o esforço e no pico do exercício.

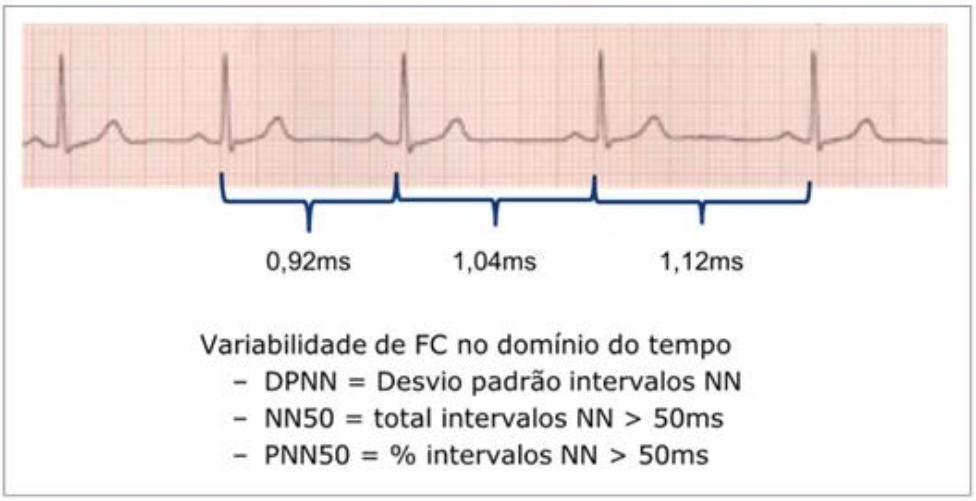
4.5.3 Análise da variabilidade de frequência cardíaca (VFC)

Foi realizada, juntamente com a medida de ativação simpática periférica, no Laboratório de Função Autonômica do Grupo de Hipertensão Arterial Sistêmica. São feitos registros eletrocardiográficos e de pressão arterial de maneira contínua e não invasiva com o monitor de pressão Finometer (Finometer, FMS, *Finapres Medical System*, Holland) no paciente em repouso em posição supina. O equipamento utiliza como princípio básico a técnica da fotoplestimografia digital, gerando curvas de pressão arterial derivadas da pulsação da arterial digital. A medida é feita colocando-se um manguito de pressão ao redor da falange média da

mão esquerda conforme descrito por Penaz e desenvolvido por Wesseling[67]. O equipamento é provido de programa (*Software BeatScope*) gerador de dados hemodinâmicos (pressão arterial diastólica e média, frequência cardíaca, débito cardíaco e resistência vascular periférica), tendo como base valores derivados da curva da pressão arterial e informações biométricas registradas. A frequência cardíaca é registrada por meio de 3 eletrodos colocados no tórax do indivíduo, nas posições bipolares, para captação de sinal eletrocardiográfico na derivação CM5. Após pré-amplificação (*General Purpose Amplifier / Stemtech Inc*., GPA-4), o sinal é digitalizado com uma frequência de amostragem de 1000Hz e armazenado, possibilitando análise posterior. O registro do sinal de ECG é feito em outro computador provido de sistema de aquisição e conversão de sinais biológicos (AT / MCA – CODAS – *DATAC Instruments Inc*., Akron, Ohio, EUA), também digitalizado com frequência de amostragem de 1000Hz e armazenado para posterior análises e determinação de variabilidade de FC em domínio de tempo e frequência.

Variabilidade no domínio do tempo: a série temporal da FC é obtida pela análise de variância do intervalo dos batimentos normais (NN) (Figura 4), uma vez que as medidas não podem ser realizadas na presença de arritmias. Registros com mais de 15% de batimentos não-normais são descartados para análise. São então determinados, por meio do *Software LabChart* 8 *(AD Instruments®* – Brasil), o desvio padrão intervalos NN (DPNN), total de intervalos acima de 50ms (NN50) e porcentagem de intervalos acima de 50ms (PNN50).

Figura 4 – Análise da variabilidade de frequência cardíaca em domínio de tempo



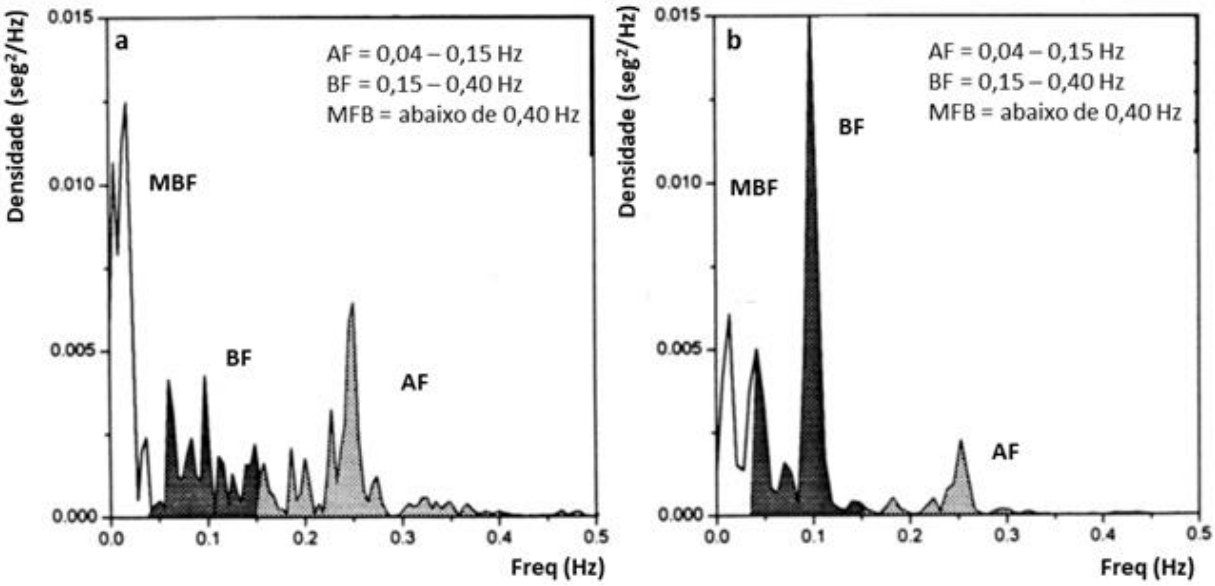
Fonte: De autoria própria.

Ilustração do cálculo da variabilidade dos intervalos entre batimentos cardíacos registrados pelo traçado eletrocardiográfico. São avaliados os intervalos RR de batimentos normais consecutivos (chamados, assim, NN).

4.5.3.1 Variabilidade no domínio da frequência (análise espectral)

Inicia-se com a edição manual dos sinais pela detecção dos eventos batimento a batimento, com inspeção visual das séries obtidas. O intervalo de pulso é estimado pela medida do intervalo de sístoles consecutivas. A seguir, usando o software *LabChart 8 (AD Instruments®* – Brasil), é feita a identificação de cada batimento cardíaco por algoritmo que faz a detecção automática dos eventos sistólicos da onda de pressão, gerando o resultado final da análise espectral com as respectivas faixas de interesse, que no caso do ser humano, encontram-se no intervalo de zero até cerca de 3Hz. A potência espectral é integrada em três faixas de frequência de interesse, conforme associação com atividade do sistema nervoso autônomo: alta frequência (AF, entre 0,4 e 0,15Hz, associada ao sistema parassimpático), baixa frequência (BF, entre 0,15 e 0,04Hz, associada ao sistema simpático) e muito baixa frequência (MBF, inferiores a 0,04Hz). Foi calculada a razão AF/BF para caracterização do balanço autonômico (Figura 5). As medidas foram expressas em valores absolutos (ms^2) e porcentagem do total.

Figura 5 - Análise espectral da frequência cardíaca



Fonte: De autoria própria.

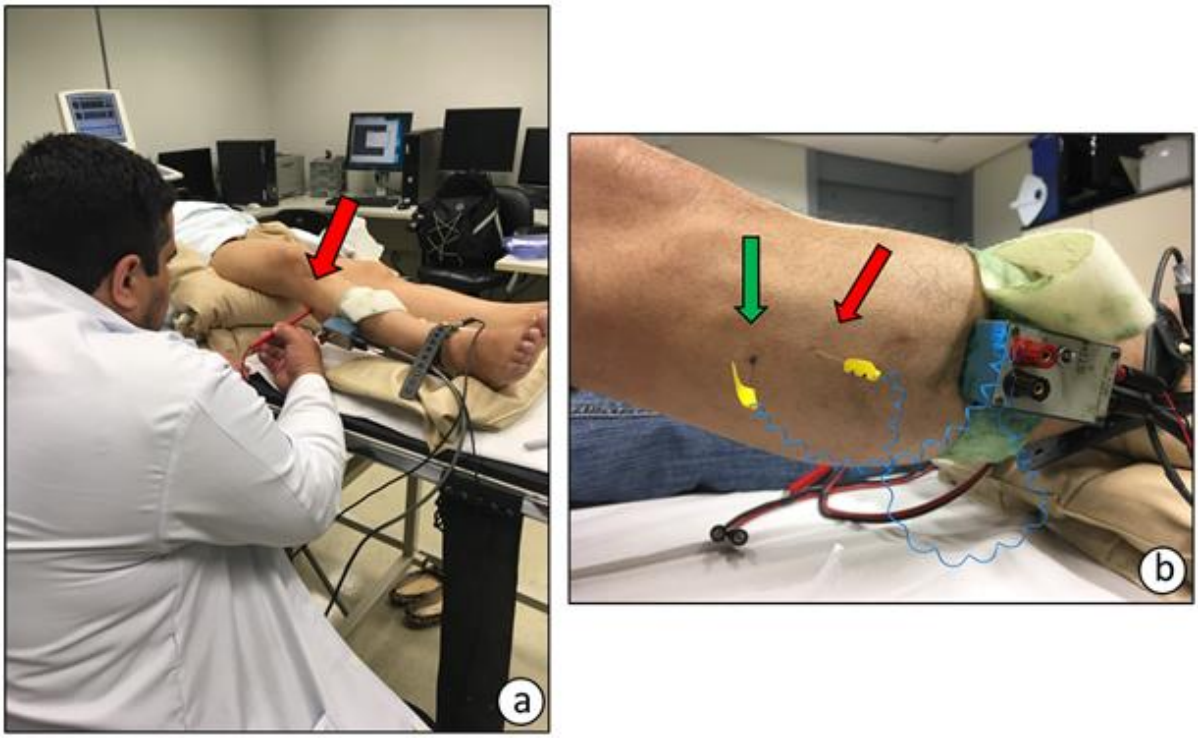
Análise espectral da frequência cardíaca de dois pacientes com padrões diferentes. Nota-se aumento da variabilidade em muito baixa frequência no primeiro paciente (a), e uma atividade maior em baixa frequência no indivíduo (b). AF = alta frequência. BF = baixa frequência; MBF = muito baixa frequência.

4.5.2 Medida de atividade neural simpática muscular (ANSM)

A ANSM foi medida por microneurografia, utilizando-se agulha com microeletrodo de tungstênio (impedância de 2MW em 1kHz, modelo UNA35F2S, FHC® – Bowdoinham, ME 04008 – USA) inserida de forma percutânea no nervo fibular comum (agulha ativa). Uma segunda agulha é posicionada a 1cm para servir como referência de sinal (agulha referência). Os pacientes são orientados a não consumir álcool, xantinas ou tabaco durante as 12h prévias ao exame, uma vez que tais substâncias aumentam a atividade simpática. Recomenda-se jejum de cerca de 3 horas, e atividade física não deve ser realizada antes do exame.

Para realização das medidas, o paciente é acomodado em posição supina, com flexão discreta do joelho correspondente ao lado escolhido para punção. A perna fletida é apoiada pela fossa poplítea de maneira a se manter a perna relaxada em posição confortável ao paciente. Após desinfecção local com clorexidina alcoólica, determinam-se os parâmetros anatômicos para localização do nervo fibular em seu trajeto mais superficial (lateral e distal ao colo da fíbula). Inicia-se então a estimulação elétrica externa de baixa voltagem (cerca de 1kHz) por meio de sonda de superfície de 2mm de diâmetro para localização do nervo (Figura 6a). O local ótimo de punção é definido como o ponto de menor limiar elétrico para evocar contração leve repetida (*twitch*) na área correspondente inervada (levando à eversão do pé). A agulha ativa é então inserida em modo de estimulação elétrica e posicionada de acordo com a resposta motora gerada pela estimulação intraneural (Figura 6b). A presença de contrações e parestesia guiam a angulação e profundidade do eletrodo em direção ao agrupamento de axônios simpáticos motores. Define-se o posicionamento ideal quando as respostas motoras são geradas com correntes de até 0,02mA.

Figura 6 - Realização da microneurografia



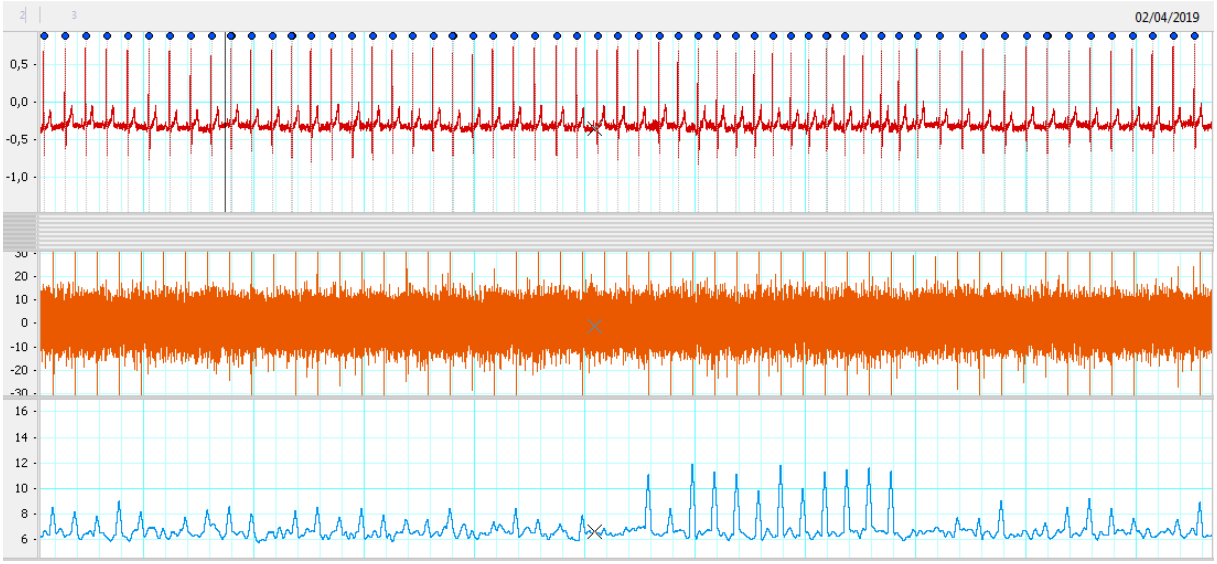
Fonte: Laboratório de Microneurografia – Instituto do Coração (InCor).

Passos da microneurografia: a) após posicionamento do paciente, utiliza-se a estimulação elétrica externa para localização do nervo fibular comum; b) após marcação do ponto de entrada da agulha, realizam-se as inserções da agulha de referência (seta verde) e agulha ativa (seta vermelha) para estimulação interna do sinal.

Uma vez dentro do fascículo nervoso, é desligado o modo de estimulação elétrica da agulha ativa, e reiniciada a medida de sinal. Sua posição é novamente ajustada para identificar disparos elétricos espontâneos correspondentes aos conglomerados de fibras simpáticas musculares. O posicionamento inadequado (por exemplo, dentro de fibras sensitivas ou aferentes musculares) é descartado por meio de manobras para aumentar a frequência do sinal simpático muscular (apneia ao final de expiração ou manobra de Valsalva, por exemplo). O posicionamento dentro de fibras simpáticas cutâneas é descartado checando-se o aumento de sinal após estimulação leve da pele, situação na qual o eletrodo deve ser reposicionado. Uma vez colocada a agulha ativa, é realizada a medida de ANSM durante 15 minutos. Nesse período, o paciente deve ser mantido calmo porém desperto, evitando-se oscilações de temperatura na sala, ruídos ou distúrbios que possam alterar a atividade simpática do paciente. Encerrada a captura de dados, o sinal amplificado é filtrado pelo sistema 662C-3 – *Nerve Traffic Analysis System – Bioengeneering Group* – Universidade de Iowa.

Posteriormente, é utilizado o sistema *PowerLab* e software *LabChart 8 (AD Instruments®* – Brasil) para filtragem e integração do sinal, contagem dos disparos e cálculo da atividade neural (Figura 7). Foram contados o total de disparos em intervalo de 10 minutos, e calculados o total por minuto (disparos/min) e corrigido por frequência cardíaca (disparos/100batimentos).

Figura 7 - Análise do sinal microneurográfico



Fonte: De autoria própria.

Exemplo de registro de ANSM em paciente com HAPi. O traçado vermelho representa a frequência cardíaca. Abaixo, em laranja e azul os sinais amplificado e filtrado na ANSM, respectivamente

4.5.3 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se os programas SPSS 19 (SPSS, Inc®., Chicago, IL) e R versão 4.0.1 (*R Foundation for Statistical Computing®*, Viena, Áustria)

Variáveis contínuas foram avaliadas quanto a sua distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação das variáveis de distribuição normal entre os grupos foi realizada por meio do teste t de *Student*. O teste de Mann-Whitney foi aplicado para variáveis não-paramétricas. Variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste de Chi-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. O método de Pearson foi utilizado para avaliação de correlação entre as variáveis.

Embora não fizesse parte dos objetivos iniciais, a longa extensão não programada do estudo possibilitou a avaliação da sobrevida dos pacientes. Para a análise, a data de realização do teste cardiopulmonar foi considerada como início de seguimento. Foi avaliada a mortalidade geral por todas as causas em virtude da falta de dados específicos a respeito da causa de morte em diversos casos. Houve perda de seguimento de apenas um paciente durante o

acompanhamento. A sobrevida em 5 anos foi estimada por meio do método de Kaplan-Meier. O teste de log-rank foi utilizado para comparação de curvas. Foram considerados estatisticamente significantes, valores de $p < 0,05$.

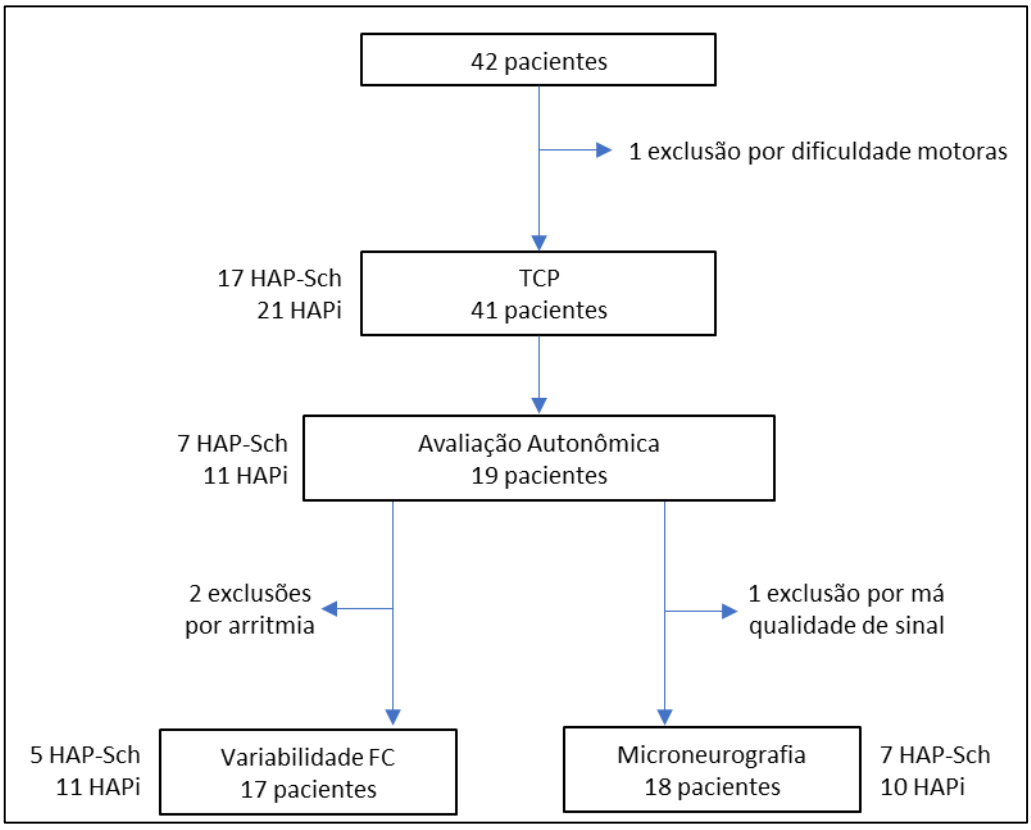
5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

Após recrutamento, 42 pacientes realizaram o teste cardiopulmonar. Um paciente foi excluído por incoordenação e dificuldade de execução adequada do exame, restando 41 indivíduos (17 pacientes com HAP-Sch e 24 pacientes com HAPI). Desse total, 19 pacientes consecutivos (7 pacientes com HAP-Sch e 12 pacientes com HAPI) foram submetidos à microneurografia e captação de medidas de variabilidade de frequência cardíaca. Dentre desse subgrupo, houve exclusão de mais um paciente, cuja captação de sinal da neurografia foi inadequada. Outros dois pacientes, cuja avaliação de variabilidade de frequência cardíaca não foi possível pela quantidade elevada de extrassístoles, foram excluídos (Figura 8).

Figura 8 - Amostra de pacientes analisados



Fonte: De autoria própria.

Fluxograma da seleção de pacientes. Dos 42 pacientes iniciais, 3 foram excluídos. Os exames de microneurografia e análise de variabilidade de frequência cardíaca foram realizados apenas em uma parcela do total. FC = frequência cardíaca; HAPI = hipertensão arterial pulmonar idiopática; HAP-Sch = Hipertensão arterial pulmonar associada a esquistossomoses; TCP = teste cardiopulmonar

Os dados clínicos e hemodinâmicos dos dois grupos podem ser vistos na Tabela 4.

A idade média dos pacientes foi de 44,88 ± 11,44 anos, sendo mais alta nos pacientes com esquistossomose. Indivíduos do sexo feminino totalizaram quase 75% do total e apresentaram distribuição diferente entre os dois grupos, com predomínio marcante no grupo HAPI.

Tabela 4 - Caracterização da amostra

	Total	**HAP-Sch**	**HAPI**	**P**
Idade (anos)	44,88 ± 11,44	50,46 ± 9,47	40,92 ± 11,21	0,007
Sexo (%)				
M	11 (26,8)	8 (47,1)	3 (12,5)	0,029
F	30 (73,2)	9 (52,9)	21 (87,5)	
Classe Funcional (NYHA)				
I	3 (7,3)	2 (11,88)	1 (4,2)	
II	27 (65,9)	13 (76,5)	14 (58,3)	0,20
III	11 (26,8)	2 (11,8)	9 (37,5)	
Estratificação (%)*				
Baixo risco	12 (29,3)	6 (35,3)	6 (25,0)	0,51
Não-baixo risco	29 (70,7)	11 (64,7)	18 (75,0)	
Tratamento				
Sem med. específica	8 (19,5)	3 (18)	5 (21)	
Monoterapia	15 (37,0)	10 (59)	5 (21)	0,025
Terapia dupla	17 (41,5)	3 (18)	14 (58)	
Terapia tripla	1 (2,0)	1 (5)	0	
BNP (pg/dl)	90 ± 77	83 ± 73	95 ± 81	0,63
TC6M (m)	459 ± 115	503 ± 68	426 ± 131	0,03
PAPm (mmHg)	59 ± 16	56,3 ± 17,7	60,9 ± 14,8	0,36
POAP (mmHg)	12 ± 5	12 ± 4	12 ± 5	0,80
PAD (mmHg)	10 ± 5	10 ± 4	10 ± 5	0,76
DC (L/min)	4,0 ± 1,89	4,2 ± 2,02	3,86 ± 1,82	0,59
IC ($L.min^{-1}.m^{-2}$)	2,24 ± 0,9	2,25 ± 0,95	2,23 ± 0,89	0,93
RVP (W)	13,41 ± 6,9	12,19 ± 7,71	14,25 ± 6,32	0,36
VS (ml)	49,28 ± 26,99	49,02 ± 26,06	49,45 ± 28,34	0,97
CAP (ml/mmHg)	1,06 ± 0,76	1,03 ± 0,72	1,08 ± 0,81	0,87

* A estratificação de risco foi definida pela estratégia francesa publicada por Boucly em 2017 (11).
BNP = peptídeo natriurético cerebral; CAP = complacência arterial pulmonar; DC = débito cardíaco; F = feminino; HAPI = hipertensão arterial pulmonar idiopática; HAP-Sch = hipertensão arterial pulmonar associada a esquistossomose; IC = índice cardíaco; M = masculino; NYHA = *New York Heart Association*; TC6M = teste de caminhada de 6 minutos; PAD = pressão de átrio direito; PAPm = pressão arterial pulmonar média; POAP = pressão de oclusão de artéria pulmonar; TC6M = teste de caminhada de 6 minutos; VS = volume sistólico.

Houve distribuição semelhante em relação à classe funcional, encontrando-se a maior parte dos pacientes em classe funcional II (65,9% do total). Da mesma maneira, não houve diferença na proporção de pacientes considerados de baixo risco clínico de mortalidade.

Os resultados foram também semelhantes para as medidas hemodinâmicas invasivas e de BNP. Embora a avaliação hemodinâmica tenha mostrado resultados semelhantes, a avaliação da distância caminhada no TC6M indicou melhor performance no grupo de pacientes com HAP-Sch.

O uso de medicação específica para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar estava presente em cerca de 80% dos pacientes. Analisando-se o tipo de terapia instituída, notou-se maior proporção de pacientes com HAP-Sch em uso de monoterapia (59% contra 23% em terapia dupla ou tripla), enquanto dentre os pacientes com HAPI essa relação foi inversa (58% contra 21% em monoterapia, p = 0,025).

5.2 Teste cardiopulmonar

Todos os pacientes foram submetidos ao teste cardiopulmonar máximo sem intercorrências maiores. Dois pacientes com HAPI apresentaram episódios únicos de taquicardia supraventricular não sustentada de 3 batimentos. Os eventos foram assintomáticos e de resolução espontânea. Outro paciente do mesmo grupo interrompeu o exame por dispneia e dor torácica, na ausência de instabilidade ou alteração do segmento ST. Não foi possível identificar o limiar anaeróbico em 4 pacientes.

Os dados do teste cardiopulmonar estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 - Comparação das variáveis do TCP entre pacientes com HAP-Sch e HAPI

		Total	HAP-Sch	HAPi	p
Repouso	Oximetria $_{rep}$ (%)	96 ± 2	92 ± 2	96 ± 2	0,79
	FC $_{rep}$ (bpm)	80 ± 13,14	75,4 ± 11,9	83,3 ± 13,3	0,08
	$PETO_{2\ rep}$ (mmHg)	104,54 ± 6,10	104 ± 8,01	105 ± 4,40	0,53
	$PETCO_{2\ rep}$ (mmHg)	29,59 ± 13,53	28 ± 5,26	31,4 ± 17,2	0,44
Limiar anaeróbico (LA)	$VO_{2\ LA}$ (ml/min)	737,12 ± 177,76	757 ± 161	724 ± 191	0,59
	$VO_{2\ LA}$ (% pred)	46,7 ± 12,3	49 ± 14,8	44,8 ± 9	0,32
	$VE/VCO_{2\ LA}$	43,66 ± 6,83	42,78 ± 6,77	44,38 ± 7	0,52
	$PETCO_{2\ LA}$ (mmHg)	27,5 ± 4,30	28,6 ± 5,18	26,8 ± 3,55	0,23
Pico exercício	Carga $_{pico}$ (W)	69,79 ± 27,71	74,84 ± 27,56	66,42 ± 27,88	0,35
	$VO_{2\ pico}$ (ml/min)	1090 ± 48	1107,22 ± 290,03	1078 ± 330,77	0,78
	VO_2 (% pred)	70 ± 20	74 ± 23	66 ± 18	0,27
	FC $_{pico}$ (bpm)	137,50 ± 20,21	134,72 ± 19,94	139,47 ± 20,59	0,46
	FC $_{pico}$ (% pred)	80 ± 11	80 ± 13	80 ± 10	0,99
	RER	1,07 ± 0,12	1,05 ± 0,12	1,08 ± 0,12	0,39
	$\Delta FC/\Delta VO_2$ ($bat.ml^{-1}.kg^{-1}.min^{-1}$)	78,9 ± 39,6	76,3 ± 39,9	80,8 ± 43,3	0,72
	VO_2/FC ($ml.kg^{-1}.bat^{-1}$)	8,09 ± 2,50	8,37 ± 2,42	7,89 ± 2,60	0,55
	$V_D/V_{T\ est}$	0,18 ± 0,03	0,18 ± 0,03	0,17 ± 0,04	0,49
	$VE/VCO_{2\ slope}$	44,04 ± 13,07	40,82 ± 11,72	46,32 ± 13,72	0,19
	Oximetria $_{pico}$ (%)	93 ± 4	94 ± 4	93 ± 5	0,52
	$PETO_{2\ pico}$ mmHg	112,15 ± 8,95	108,03 ± 12,45	114,91 ± 3,89	0,015
	$PETCO_{2\ pico}$ mmHg	25,43 ± 5,16	27,7 ± 6,57	23,92 ± 3,32	0,021
	VE $_{pico}$ (L/min)	52,85 ± 16,22	50,84 ± 18,69	54,27 ± 14,47	0,51
Recuperação	RFC1min (bat)	20,52 ± 22,42	16,05 ± 10,05	23,67 ± 27,91	0,29
	RFC2min (bat)	37,31 ± 26,06	38,37 ± 34,80	36,56 ± 18,36	0,83
	RFC3min (bat)	44,73 ± 27,03	50,07 ± 38,91	40,95 ± 13,43	0,29

Análise do comportamento dos pacientes ao exercício. As variáveis estão descritas como média e desvio padrão. FC = frequência cardíaca, LA = limiar anaeróbico; $PETCO_2$ = pressão parcial exalada de CO2, $PETO_2$ = pressão parcial exalada de O2; RER = razão de trocas respiratórias, RFC1mi, 2min e 3min = recuperação de FC em 1, 2 e 3min após pico do exercício; $V_D/V_{T\ est}$ = espaço morto estimado; VE= ventilação minuto; VO_2 = consumo de oxigênio, VE/VCO_2 = equivalente ventilatório de CO2; VO_2/FC = pulso de oxigênio; $\Delta FC/\Delta VO_2$ = variação da FC como função do aumento do consumo de oxigênio

O desempenho aeróbico e carga máxima atingida foram reduzidos e semelhantes nos pacientes com HAP-Sch e HAPI. A frequência cardíaca máxima atingida foi de 80% do

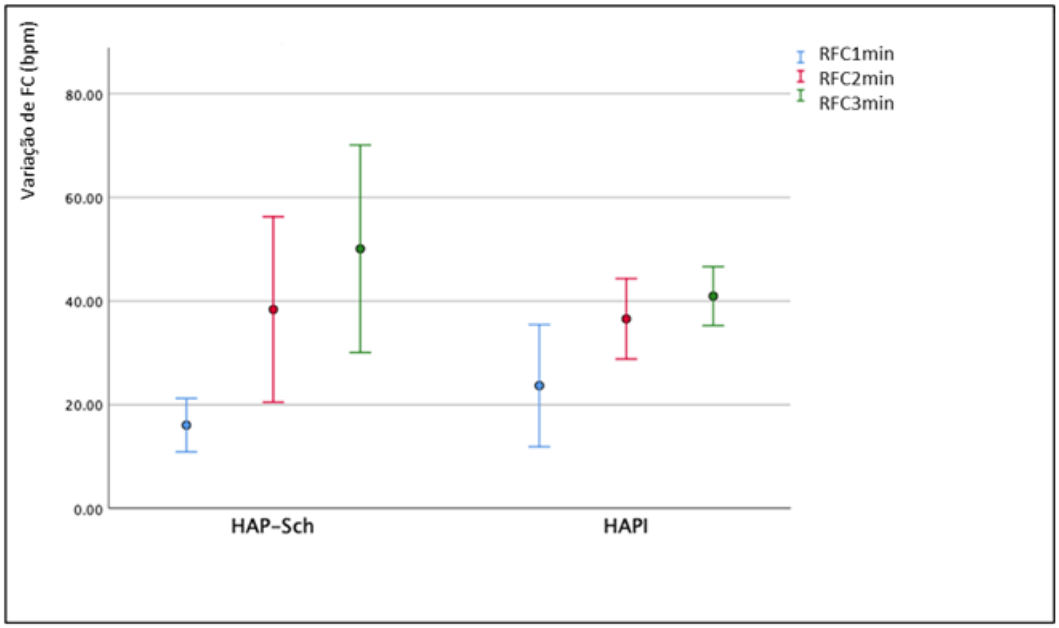
previsto. Não houve diferenças em relação ao limiar anaeróbico, atingido com VO_2 acima de 40% do valor máximo predito em ambos os grupos. Marcadores de adaptação cardiocirculatória como o pulso de oxigênio no pico do exercício (VO_2/FC) e $\Delta FC/\Delta VO_2$ também apresentaram comportamento semelhante entre os grupos.

Não foi encontrada dessaturação significativa ao repouso ou no pico do exercício. Houve, contudo, diferença entre os grupos no comportamento dos gases exalados. Enquanto os valores de $PETO_2$ e $PETCO_2$ ao repouso foram semelhantes, os pacientes com HAP-Sch apresentaram queda menos acentuada do $PETCO_2$ no exercício máximo ($PETCO_2$ pico = 27,70 ± 6,57mmHg) quando comparadas aos pacientes com HAPI ($PETCO_2$ pico = 23,92 ± 3,32mmHg, p = 0,021). O inverso ocorreu com as medidas de $PETO_2$ no pico do esforço, registrando-se medidas mais baixas no grupo HAP-Sch. Nota-se que o valor de $PETCO_2$ no limiar anaeróbico foi semelhante em ambos os grupos.

Não houve diferença significativa quanto ao comportamento ventilatório dinâmico dos pacientes. Os valores de VE/VCO_2 no limiar anaeróbico foram elevados em ambos os grupos, assim como o VE/VCO_2 *slope* medido até o pico do esforço.

Durante a fase de recuperação, a análise do comportamento cronotrópico mostrou resultados semelhantes nos dois grupos (Figura 9).

Figura 9 – Recuperação de frequência cardíaca após esforço em pacientes com HAP-Sch e HAPI



Fonte: De autoria própria.

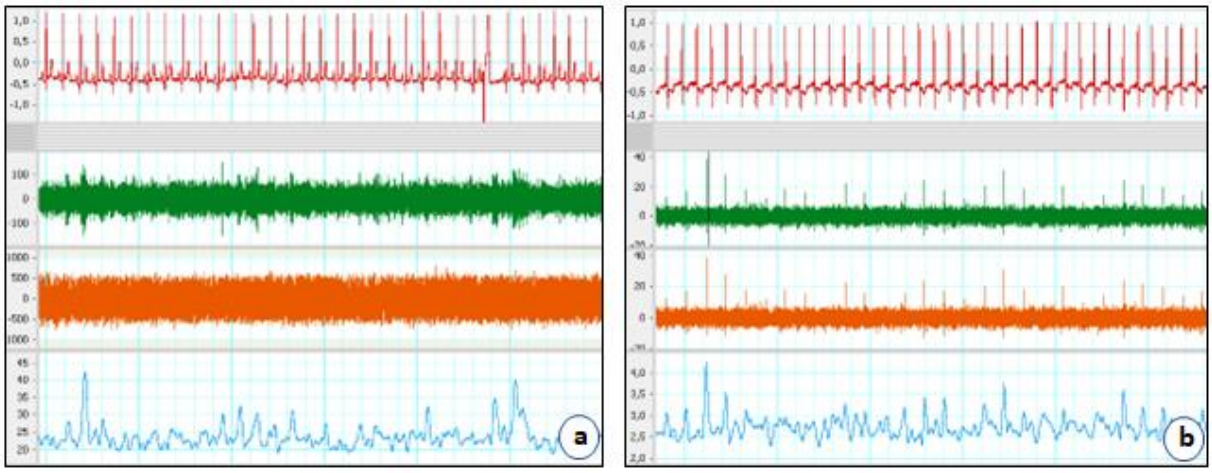
Dados de variação de FC durante a recuperação. O eixo X representa a queda de FC a partir do pico do exercício (FC_{pico}) no 1º, 2º e 3º minuto (RFC1min, RFC2min e RFC3min). São representados os valores médios em módulo e desvio padrão (barras) em cada minuto da recuperação.

5.3 Avaliação autonômica

5.3.1 Atividade neural simpática motora

Os dados captados durante a micrografia estão exemplificados na Figura 10, enquanto a comparação dos dois grupos, tanto dos dados da micrografia quanto da variabilidade de frequência cardíaca, está demonstrada na Tabela 6.

Figura 10 – Captura de sinal microneurográfico em paciente com HAP-Sch e HAPI



Fonte: De autoria própria.

Exemplos de sinal microneurográfico captado e analisado pelo *software LabChart 8 (AD Instruments®* – Brasil), em paciente com HAP-Sch (a) e HAPI (b). O traçado vermelho superior representa a frequência cardíaca. Abaixo, em verde, laranja e azul, os sinais amplificado, filtrado e integrado na ANSM, respectivamente.

Não foram encontradas diferenças entre os grupos estudados em relação à ativação simpática medida pela microneurografia. A quantidade de disparos por minuto ou ajustada para frequência cardíaca (disparos/100bpm) foi semelhante em pacientes com HAP-Sch e HAPI.

Tabela 6 - Avaliação de atividade simpática e variabilidade de frequência cardíaca

		Total	HAP-Sch	HAPi	p
Micro	Disparos (total)	362 ± 103	365 ± 123	361 ± 95	0,92
	Disparos/min	37,7 ± 0,11	36,93 ± 11,89	38,16 ± 9,47	0,50
	Disparos/100bpm	53,33 ± 19,66	53 ± 19,70	53,47 ± 20,51	0,20
Domínio de Tempo	Média NN	761,87 ± 225,52	813,08 ± 136,05	740,53 ± 256,04	0,56
	DPNN	45,65 ± 25,25	35,62 ± 20,07	49,82 ± 26,77	0,31
	DPANN	13,15 ± 8,89	9,81 ± 8,82	14,54 ± 8,92	0,33
	pRR50	13,73 ± 21,01	3,23 ± 4,36	18,11 ± 23,75	0,19
Análise espectral	TP (ms2)	2664,35 ± 2987,11	1117,5 ± 962,35	3308,87 ± 3331,83	0,18
	AF (%)	30,73 ± 15,23	24,51 ± 19,32	33,33 ± 13,3	0,29
	BF (%)	25,03 ± 9,7	31,53 ± 12,84	25,32 ± 7,04	0,07
	BF/AF	1,15 ± 0,97	1,9 ± 1,41	0,84 ± 0,53	0,17
	MBF (%)	36,89 ± 14,54	40,84 ± 19,64	35,24 ± 12,54	0,49

Resultados da medida de ativação simpática medida por microneurografia e das análises de frequência cardíaca em pacientes com HAP-Sch e HAPI. Não houve diferenças entre os grupos.
Os resultados estão apresentados na forma de média e desvio padrão. AF = alta frequência; BF = baixa frequência; BF/AF = relação proporcional entre baixa e alta frequência; DPANN = desvio padrão ajustado dos intervalos NN, DPNN = desvio padrão dos intervalos NN; HAPI = hipertensão arterial pulmonar idiopática; HAP-Sch = hipertensão arterial pulmonar associada a esquistossomose; MBF = muito baixa frequência; micro = microneurografia; NN = intervalo entre batimentos cardíacos normais; pRR50 = porcentagem de intervalos menores do que 50ms.

5.4 Variabilidade de frequência cardíaca

Não houve diferença entre os dois grupos quanto às medidas de variabilidade de frequência cardíaca no domínio de tempo. As medidas de DPNN e DPANN foram reduzidas em ambos os grupos, não havendo diferença relacionada ao diagnóstico. A medida de pRR50 não foi diferente entre os grupos.

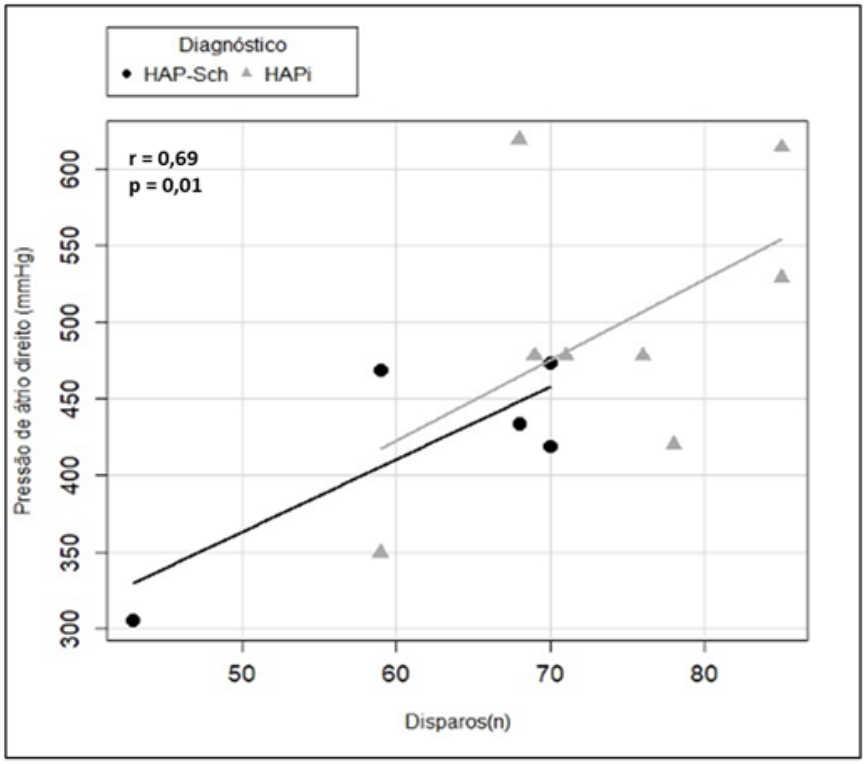
Finalmente a análise de variabilidade de frequência cardíaca por análise espectral mostrou distribuição semelhante nos espectros de alta (0,15 a 0,4Hz), baixa (0,04 a 0,15Hz) e muito baixa frequência (0 a 0,04Hz) para ambos os grupos. Da mesma maneira, a relação BF/AF não apresentou diferença estatística (1,90 ± 1,41 no grupo HAP-SCh, versus 0,84 ± 0,53, p = 0,17).

5.5 Análises exploratórias

Com o intuito de investigar a interação entre os sinais de ativação autonômica e o comportamento dos pacientes ao esforço, foram observadas as correlações entre as variáveis de ambos os testes. Não foram encontradas correlações entres medidas de ativação autonômica (disparos microneurográficos e marcadores de variabilidade de FC) e variáveis do TCP. Houve correlação negativa entre a quantidade de disparos microneurográficos por minuto (disparos/min) e a potência espectral total (TP) com r = - 0,51 e p = 0,02. Correlação semelhante foi encontrada entre disparos/min e o componente de muito baixa frequência (MBF, r = - 0,47, p = 0,04).

Considerando marcadores clínicos conhecidos de gravidade, foi encontrada correlação positiva entre a quantidade de disparos na microneurografia e a pressão de átrio direito (PAD). A correlação entre disparos/100bpm e PAD obteve r = 0,62; p = 0,02. A correlação entre a medida de disparos/min foi ainda mais significante, com r = 0,69 e p = 0,01 (Figura 11).

Figura 11 - Correlação entre pressão de átrio direito e ativação simpática medida pela ANSM



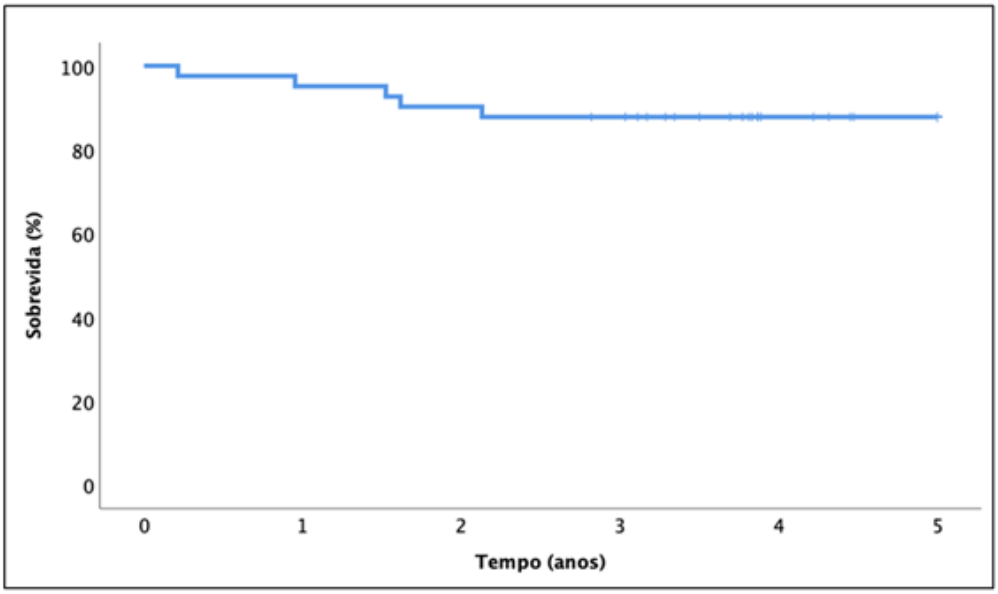
Fonte: De autoria própria.

Apesar da correlação positiva entre atividade simpática medida pela microneurografia e a pressão de átrio direito, não houve diferença significativa entre os grupos.

HAPI = hipertensão arterial pulmonar idiopática; HAP-Sch = hipertensão arterial pulmonar associada a esquistossomose. ANSM = atividade neural simpática muscular.

O inesperado prolongamento do estudo em virtude da pandemia possibilitou o seguimento de um número significativo de pacientes por período mais longo do que o programado. A situação possibilitou o cálculo de sobrevida da amostra. Durante o acompanhamento, houve um total de 5 óbitos, dentre os quais apenas um no grupo de pacientes com HAP-Sch. A sobrevida global em 5 anos foi de 87,8% (Figura 12).

Figura 12 - Análise global de sobrevida em 5 anos

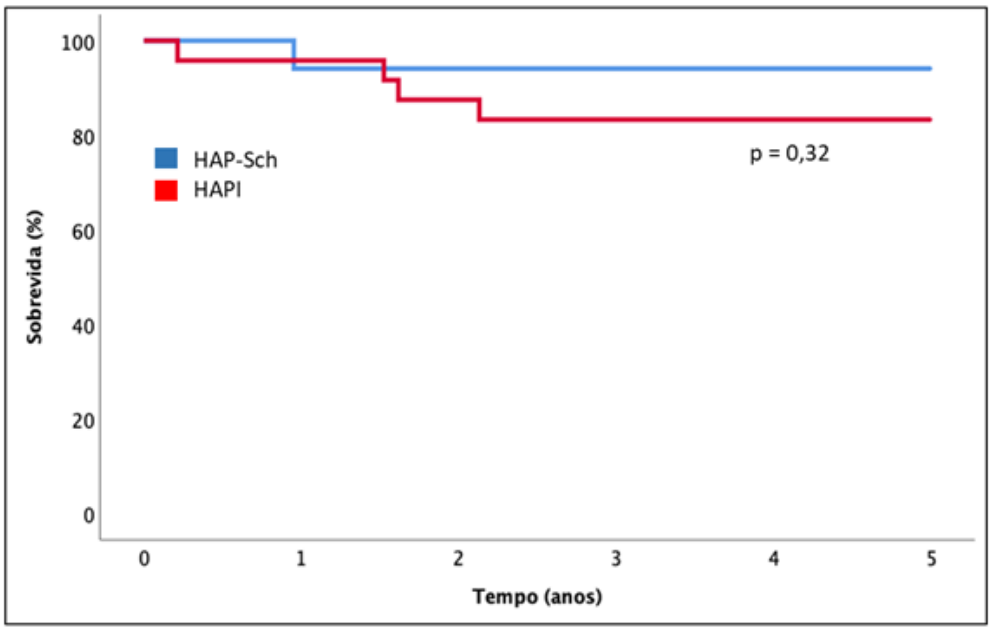


Fonte: De autoria própria.

Análise de sobrevida em 5 anos estimada pelo método de Kaplan-Meyer. A sobrevida global em 5 anos foi de 87,8%

A comparação entre os dois grupos não mostrou diferença significativa, sendo a sobrevida de pacientes com HAP-Sch correspondente a 94,1% em 5 anos, e a sobrevida dos pacientes com HAPI de 83,3% (p = 0,32, Figura 13).

Figura 13 - -Sobrevida em 5 anos separada por grupos



Fonte: De autoria própria.

Análise de sobrevida em 5 anos estimada pelo método de Kaplan-Meyer. HAPI = hipertensão arterial pulmonar idiopática. HAP-Sch = hipertensão arterial pulmonar associada a esquistossomose.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Pacientes com HAP-Sch apresentam evolução clínica mais benigna, com evidência de melhor perfil hemodinâmico ao diagnóstico[18,20]. De fato, nossos dados mostraram que esses pacientes tiveram melhor performance no TC6M quando comparados aos pacientes com HAPI, apesar de condições hemodinâmicas semelhantes. De acordo com o presente estudo, contudo, tal diferença não pode ser explicada por peculiaridades no comportamento dinâmico ao esforço, ou por alterações no balanço autonômico avaliado pela microneurografia e pela variabilidade de frequência cardíaca. A caracterização hemodinâmica dos pacientes foi igualmente semelhante a descrições prévias, dentro ou fora de locais onde a esquistossomose é endêmica[8,68].

As diferenças a HAP-Sch se iniciam no âmbito anatômico. Em 2015, Hoette et al. demonstraram que esses pacientes apresentavam diâmetro de artéria pulmonar 0,89 cm maior do que pacientes com HAPI, após correção para o valor da pressão média da artéria pulmonar[69]. Embora tal achado possa ser decorrente de evolução adaptativa de longa data, à semelhança de pacientes com cardiopatia congênita, é preciso lembrar que mecanismos inflamatórios decorrentes da infecção pelo *Schistosoma mansoni* são importantes da gênese da HAP-Sch[17,22,23]. Também sugerindo um curso prolongado de doença, encontra-se o dado de que esses pacientes se apresentam mais velhos ao diagnóstico quando comparados aos pacientes com HAPI, como encontrado em nosso estudo e já relatado anteriormente[8,68]. Por outro lado, é possível que as alterações endoteliais nesse grupo de pacientes sejam decorrentes de diferentes mecanismos inflamatórios, ou que particularidades fisiológicas determinem evoluções clínicas distintas. Na tentativa de elucidar tais mecanismos, foi proposta a avaliação desses pacientes por meio da resposta ao exercício e avaliação autonômica dos pacientes com HAP-Sch.

Embora não estivesse dentro dos objetivos iniciais, o acréscimo no tempo do estudo possibilitou o cálculo de sobrevida de nossa amostra. Ambos os grupos apresentaram sobrevida semelhante, em resultado acima de média esperada. A sobrevida em 5 anos de nossa amostra foi de 87,8%, superior à média descrita em registros internacionais, cuja sobrevida em 3 anos é descrita ao redor e 67%[9]. A inclusão de pacientes com HAPI respondedores a bloqueadores de canal de cálcio, cuja evolução clínica é significativamente menos grave, pode ter influenciado os resultados. Além disso, nossa amostra também excluiu pacientes em classe funcional IV, grupo no qual a sobrevida é reduzida[3], o que certamente melhorou o prognóstico do grupo. Finalmente, em virtude dos próprios critérios de inclusão do estudo, houve viés de seleção. Uma vez que foram selecionados pacientes estáveis e sem mudança de tratamento recente, a

análise de sobrevida foi realizada com uma amostra de pacientes prevalentes, ou seja, aqueles nos quais há certo período entre o diagnóstico de HAP e a inclusão no estudo. A influência do tempo de doença, ou intervalo entre diagnóstico e inclusão do estudo já foi demonstrada, com melhores curvas de sobrevida nos pacientes prevalentes quando comparados àqueles diagnosticados imediatamente antes da inclusão (incidentes)[70]. Embora os fatores envolvidos nesse chamado viés de sobrevivência não estejam claros, é possível que envolvam a seleção de pacientes com melhor função ventricular ou melhor resposta a tratamento, assumindo que pacientes mais graves venham a morrer mais precocemente e não serem selecionados[70].

Como relatado, o presente estudo reforça achados prévios de melhor performance dos pacientes com HAP-Sch durante o teste de caminhada (TC6M). Embora esse seja um marcador prognóstico consolidado, sugerindo menor risco aos pacientes com HAP-Sch, é preciso reforçar que as estratégias de seguimento de pacientes com HAP evoluíram para além da avaliação de medidas isoladas. O tratamento atual baseia-se em uma avaliação de risco resultante da análise de um conjunto de dados clínicos e, por vezes, de exames complementares[3]. Seguindo os critérios de avaliação de risco do grupo francês[30], cerca de 30% dos pacientes de nossa amostra foram classificados na categoria de baixo risco, não havendo diferença entre os grupos. É preciso notar que, dada a distribuição de risco semelhante entre pacientes com HAPI e HAP-Sch, seria esperado que não houvesse diferença nas estratégias de tratamento entre os dois grupos[3]. Contudo, nota-se maior proporção de pacientes em monoterapia no grupo de pacientes com HAP-Sch, o que pode refletir o uso inadequado do TC6M como medida isolada para a decisão terapêutica. De toda forma, mesmo com o uso maior de monoterapia, a sobrevida dos dois grupos é semelhante, reforçando indiretamente o curso clínico mais benigno na HAP-Sch, conforme já estabelecido na literatura.

Quando avaliados por meio do teste cardiopulmonar, os grupos apresentaram desempenho aeróbico e resposta cardiovascular semelhantes. A mesma magnitude de acometimento foi constatada pelo achado de valores similares de consumo de oxigênio máximo ($VO_{2\ pico}$), consumo de oxigênio no limiar anaeróbico $VO_{2\ LA}$), relação VO_2/FC no exercício máximo e variação $\Delta FC/\Delta VO_2$ entre os dois grupos. A mesma simetria ocorreu em relação às alterações ventilatórias. Ambos os grupos apresentaram a mesma intensidade de aumento ventilatório quando comparado à produção de CO_2 ($VE/VCO_{2\ slope}$), e a hiperventilação foi correlacionada com os valores de $PETCO_2$ em repouso e no exercício máximo ($r = 0,75$ $p < 0,001$ e $r = 0,91$, $p < 0,001$, respectivamente).

Nossos achados são discordantes do único trabalho prévio que abordou o assunto. Em 2014, Valois et al. comparou 9 pacientes com diagnóstico de HAPI contra 8 pacientes com

HAP-Sch[43]. Nessa amostra, os pacientes com HAP-Sch atingiram melhor VO_2máx com sinais de menor comprometimento cardiovascular (FC/VO_2 = 80,1 ± 20,6bpm/L/min versus 123,0 ± 39,2bpm/L/min em pacientes com HAPI, p = 0,02, e $VO_{2\ LA}$ % pred = 51,3 ± 9,3 versus 40,3 ± 13, p = 0,04). A magnitude de alteração da resposta ventilatória foi menor nos pacientes com HAP-Sch. É interessante notar, contudo, que apesar de não termos encontrado diferença na $VE/VCO_{2\ slope}$ entre os grupos, houve diferença no $PETCO_2$ no exercício máximo. Embora o $PETCO_2$ de pacientes com HAP-Sch e HAPI fosse semelhante ao repouso e limiar anaeróbico, o primeiro grupo apresentou menor queda (valores mais elevados) no exercício máximo. A mesma tendência foi encontrada no estudo de Valois, indicando menor comprometimento nos pacientes com HAP-Sch.

Valores reduzidos de $PETCO_2$ em repouso são descritos em pacientes com insuficiência cardíaca, caracteristicamente presentes em pacientes com HAP, e correlacionados com o aumento da resposta ventilatória nesses pacientes[37,71,72]. Conforme já exposto, aumento de sensibilidade a quimioceptores e alteração do ajuste de CO_2 são sugeridos como responsáveis pela alteração. Os mesmos mecanismos, aliados ao aumento da ventilação de espaço morto, levam ao aumento da resposta ventilatória ao esforço e consequente redução dos valores do $PETCO_2$ durante o exercício. Embora a proporção com que esses mecanismos (ativação simpática e ventilação de espaço morto) contribuam entre si não tenha sido esclarecida, medidas indiretas de desbalanço autonômico como a recuperação de FC após esforço foram correlacionadas ao aumento ventilatório na HAP[59]. Em nosso estudo, não foi demonstrada diferença entre a atividade simpática medida pela ANSM ou por alteração de VFC entre os dois grupos, sugerindo que a diferença do comportamento do $PETCO_2$ nos pacientes com HAP-Sch não pode ser explicada por diferenças no balanço autonômico.

Alguns estudos procuraram estudar a contribuição do ajuste (set-point) da pressão arterial de CO_2 ($PaCO_2$) no comportamento da ventilação e gases exalados[73]. À medida que exercício se intensifica, entre o limiar anaeróbico e o ponto de compensação respiratória, o valor do $PETCO_2$ atinge seu valor máximo ($PETCO_{2\ máx}$) e mantém-se constante. Nessa fase, assume-se que ele represente o verdadeiro set-point de $PaCO_2$. Baseado nessa premissa, demonstrou-se que o $PETCO_{2\ máx}$ foi melhor associado ao $VO_{2\ pico}$ e $VE/VCO_{2\ slope}$ de um grupo de pacientes com HAP do que o V_D/V_T. O resultado sugere que uma alteração do ajuste de $PaCO_2$ seja relevante na determinação de capacidade aeróbica e resposta ventilatória[44]. A avaliação do $PETCO_{2\ máx}$ não foi realizada em nosso estudo, não sendo possível determinar se esse foi um dos mecanismos contribuintes para as diferenças de $PETCO_{2\ pico}$ entre os grupos. Não houve, contudo, diferença entre os valores de $PETCO_{2\ LA}$ entre os dois grupos.

O papel do espaço morto foi elegantemente demostrado por Farina et al. em 2018[37]. Com auxílio da medida dos gases arteriais em repouso e durante o esforço, a autora encontrou uma correlação com r = 0,99 (p< 0,001) entre $VE/VCO_{2\ slope}$ e $V_D/VCO_{2\ slope}$ (ventilação do espaço morto como função da produção de CO_2) em pacientes com HAP do grupo 1. Mais ainda, o estudo demonstrou uma associação inversa significativa entre valores de $PETCO_2$ no exercício máximo e ambos $VE/VCO_{2\ slope}$ e $V_D/VCO_{2\ slope}$. Embora fosse esperado que a diferença encontrada no $PETCO_2$ dos nossos pacientes fosse acompanhada de diferença significativa nos outros marcadores de ventilação, é possível que o tamanho reduzido dos grupos possa ter minimizado o poder do estudo em detectar alterações estatisticamente significativas. Dado que não houve diferença significativa na ativação simpática entre os grupos, é possível sugerir que a diferença no $PETCO_2$ no pico do exercício encontrada em nosso estudo seja decorrente de diferenças no acoplamento V/Q durante o esforço entre pacientes com HAP-Sch e HAPI. Mauad et al., em um estudo histopatológico pulmonar, demonstrou a presença de lesões plexiformes e angiomatoides de padrão semelhante entre os dois grupos[17]. Contudo, o acometimento vascular nunca foi analisado de maneira comparativa em termos de extensão ou heterogeneidade de acometimento. Infelizmente, a medida de gases arteriais não esteve disponível em nosso trabalho e a avaliação do espaço morto não foi realizada.

Outro fator influenciador da resposta ventilatória normal, e não abordado no presente estudo, é a presença de hiperinsuflação dinâmica. O mecanismo, que pode limitar o aumento da ventilação minuto (VE) relativa ao VCO_2 em pacientes com DPOC, foi descrito em 60% de uma amostra de pacientes com HAP e doença pulmonar tromboembólica crônica[74]. Houve redução do $VE/VCO_{2\ slope}$ nos pacientes em que ela foi presente. Embora não haja dados a respeito da presença de hiperinsuflação dinâmica em pacientes com HAP-Sch, fatores mecânicos com tal podem ter interferido de maneira assimétrica no comportamento ventilatório da amostra.

Associado ao aumento do espaço morto, outro mecanismo potencial relevante na redução do $PETCO_2$ na HAP é aumento da atividade simpática, com decorrente aumento da sensibilidade de quimiossensores centrais e periféricos. Elevações de ANMS em pacientes com hipertensão arterial pulmonar foram previamente descritas em algumas pequenas séries de pacientes, duas das quais realizadas pelo mesmo grupo (50, 55, 75). Em 2004, Velez-Roa et al. compararam 17 pacientes com HAP contra 12 controles saudáveis, e mostrou aumento de concentrações de epinefrina e norepinefrina séricas associadas a aumento de ANSM no grupo HAP (56±7 disparos/min contra 40±3 nos controles, p < 0,0001)[50]. No estudo seguinte, foi demonstrado que valores > 64disparos/min identificaram pacientes com menor sobrevida de

maneira independente. Em 2009 McGowan et al. mostraram, em um pequeno grupo de pacientes, aumento de disparos correlacionado à redução de VFC (correlação inversa com o componente de baixa frequência da análise espectral)[75]. Nossos resultados mostraram valores de ANSM próximos aos relatos prévios. Nota-se, contudo, que a média em ambos os grupos permaneceu bastante abaixo do corte de gravidade de 64 disparos/min previamente sugerido. Tal achado sugere um perfil de menor ativação simpática e menor gravidade em nossa amostra. Finalmente, a amostra de doentes com HAP de Velez-Roa apresentava mais hipoxemia ao repouso (oximetria = 91,6 ± 0,8%, contra 96 ± 2,0% em nosso estudo), o que pode explicar parte da diferença. A ativação de quimiossensores periféricos em resposta à hipoxemia, como demonstrado pelos próprios autores, provoca aumento do tônus simpático medido pela microneurografia. Em nossa amostra, não apenas a oximetria em repouso foi aparentemente maior, mas a oximetria média no pico do exercício ficou acima de 90% em ambos os grupos.

Em análise exploratória, houve correlação negativa entre a quantidade de disparos microneurográficos por minuto (disparos/min) e o componente de muito baixa frequência (MBF), associado à atividade parassimpática. Tal associação deve ser analisada com cautela, contudo, uma vez que o componente MBF tem maior valor quando analisado durante períodos de pelo menos 24 horas, ao invés de intervalos curtos como o realizado em nosso estudo[56].

No presente estudo, a menor ativação simpática apresentada pela amostra global pode ter limitado a identificação de diferenças entre pacientes com HAP-Sch e HAPI. Outro aspecto a ser considerado é a inclusão de pacientes com resposta positiva a bloqueadores de canal de cálcio (n = 3) no grupo HAPI, cujo perfil clínico mais benigno pode ter mascarado potenciais diferenças. Tais pacientes, entretanto, não realizaram as medidas de ativação simpática e VFC, não influenciando os resultados. Sua exclusão na análise comparativa da resposta ao exercício no teste cardiopulmonar não levou a mudança nos resultados.

Além da menor atividade neural simpática, os pacientes apresentados em nosso estudo mostraram uma tendência a apresentar valores de frequência cardíaca em repouso (72,5 ± 22,55bpm) mais baixos quando comparados à população descrita por Velez-Roa et al. (81± 5bpm). Sabe-se que em condições normais, em posição supina, há pouca eferência simpática sobre o nó sinusal[76]. A ativação do sistema parassimpático por meio do nervo vago é responsável pela redução da frequência basal de disparo do nó sinoatrial (95-110bpm) para cerca de 70bpm. Ainda assim, a frequência cardíaca basal é determinada pelo resultado final da interação entre ambos os braços do sistema[76]. A baixa frequência cardíaca apresentada em nossa amostra reforça um sinal de menor ativação simpática. Como parênteses, diversos estudos demonstraram associação de valores elevados de FC em repouso com pior prognóstico em

pacientes com HAP. Em 2009, Henkens et al. demonstraram que valores iguais ou superiores a 82bpm em pacientes com HAPI antes do início do tratamento específico, ou ≥ 92bpm um ano após início de medicação estavam associados a pior sobrevida[77]. Da mesma forma, a análise dos dados do registro americano de pacientes com HAP confirmou que o achado de FC > 92bpm em repouso foi associada à pior evolução[6].

Assim como ocorre com a FC em repouso, a queda da FC após interrupção do exercício é realizada por retomada da atividade parassimpática, nesse caso precedida da retirada simpática desencadeada pelo esforço[76]. Avaliando 75 pacientes com HAPI submetidos ao TC6M, Minai et al. descreveram maior chance de piora clínica em pacientes com recuperação de FC < 16bpm no 1º minuto da recuperação[78]. A medida foi preditora independente, e adicionou valor prognóstico quando associada à distância caminhada no teste. Dados semelhantes foram descritos por Ramos et al. em uma amostra de 75 pacientes com hipertensão arterial pulmonar de etiologias variadas, dessa vez submetidos ao teste cardiopulmonar[59]. Nesse estudo, recuperação de FC ≤ 18bpm no primeiro minuto após exercício foi preditora de mortalidade, e o mesmo grupo demonstrou em estudo posterior que o retardo na recuperação de FC era mediado por aumento de atividade simpática associada a hipersensibilidade de quimioceptores carotídeos. Em nossa amostra, o grupo HAP-Sch apresentou valores baixos de recuperação de FC no primeiro minuto de recuperação (16,05 ± 10,05). Embora aparentemente mais baixa do que a média encontrada no grupo HAPI (23,67 ± 27,91), não foi encontrada diferença significativa entre os grupos, mantendo a sugestão de comportamento similar em ambos.

Em outra abordagem de avaliação autonômica, foi realizada em nosso estudo a avaliação da variabilidade de frequência cardíaca. A análise de 10 minutos do traçado eletrocardiográfico de repouso revelou redução similar em marcadores de variabilidade em domínio de tempo nos dois grupos. Elevações da frequência cardíaca ao repouso[79] e reduções de variabilidade estão associadas a aumento de morte em indivíduos com doenças cardiovasculares[80], e foram descritas em pacientes com HAP por diferentes autores, na forma de redução de SDNN e pNN50% ou em redução de componentes espectrais[81-83]. Embora as alterações não tenham sido correlacionadas com a presença de arritmias malignas, em análise multivariada, Bienias et al. notaram que alteração de VFC foi associada a pior classe funcional (OR = 5,3, IC 95% 1,4-10-9, p = 0,01). Em nosso caso, a similaridade entre grupos permaneceu nos resultados da análise espectral, com mesmo padrão de distribuição entre os diferentes componentes do espectro. Achado descritos na população de HAP relatam, de maneira geral, redução global dos componentes, com aumento da relação proporcional de baixa sobre alta frequência, sugerindo

desbalanço no sentido do tônus simpático. Não foi possível, assim, determinar diferenças na ativação autonômica pela análise da variabilidade de FC.

Apesar da ausência de diferença entre grupos, vale relatar que, em análise exploratória, houve correlação entre a quantidade de disparos de ANSM e a pressão de átrio direito medida pelo cateterismo de câmaras direitas. O resultado é compatível com o apresentado pelo estudo de Ciarka et al., em 2008. Investigando pacientes com HAP antes e após septostomia atrial, o grupo verificou queda da quantidade de disparos de ANSM antes e após procedimento (76 ± 5 disparos/minuto para 69 ± 4disparos/minuto, $p < 0,01$). A queda da ANSM foi correlacionada à queda de pressão atrial direita gerada pelo procedimento ($r = 0,62$, $p < 0,05$), e sugere que a distensão atrial seja o gatilho para ativação simpática na progressão da HAP[55].

Finalmente, nosso estudo apresenta limitações a serem reconhecidas. O número de pacientes abaixo do cálculo da amostra, como decorrência da dificuldade de recrutamento ao longo da pandemia, é uma fragilidade significativa e prejudicial às análises estatísticas, potencialmente subestimando o achado de diferenças entre os grupos. A indisponibilidade da medida de gases arteriais ou capilares prejudicou a avaliação da ventilação de espaço morto durante o TCP, de maneira que não foi possível o estudo desse componente na comparação entre os grupos. Ainda em relação ao exercício, a avaliação dos dados do $PETCO_{2\ máx}$ poderia ter agregado à investigação da resposta ventilatória nesses pacientes. Apesar das limitações, nossos dados permitiram caracterizar a VFC e atividade simpática medida pela ANSM em pacientes com HAP-Sch e HAPI, e correlacionar suas medidas com variáveis clínicas e hemodinâmicas.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Nosso estudo demostrou que:

1) Pacientes com HAP-Sch e HAPI apresentam padrões semelhantes de ativação autonômica medida pela de atividade neural simpática muscular e variabilidade de frequência cardíaca.

2) A ativação simpática medida pela ANSM:

- **a.** não se correlacionou com marcadores da resposta ventilatória no TCP;
- **b.** correlacionou-se negativamente com o componente espectral total (TP) e de muito baixa frequência (MBF) da análise espectral de FC;
- **c.** correlacionou-se diretamente com a pressão de átrio direito medida pelo cateterismo de câmaras direitas, um marcador de gravidade.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, Jing ZC, Gibbs JS. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med. 2016;4(4):306-22.

2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1):1801913.

3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2022.

4. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, Kawut SM, Langleben D, Lumens J, Naeije R. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. Eur Respir J. 2019;53(1):1801900.

5. Barst RJ, Ivy DD, Foreman AJ, McGoon MD, Rosenzweig EB. Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry). Am J Cardiol. 2014;113(1):147-55.

6. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation. 2010;122(2):164-72.

7. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, Barst RJ, Benza RL, Liou TG, Turner M, Giles S, Feldkircher K, Miller DP, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. Chest. 2010;137(2):376-87.

8. Alves JL, Jr., Gavilanes F, Jardim C, Fernandes C, Morinaga LTK, Dias B, Hoette S, Humbert M, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. Chest. 2015;147(2):495-501.

9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(9):1023-30.

10. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2015;65(18):1976-97.

11. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991;115(5):343-9.

12. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaïci A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Cottin V, Degano B, Jaïs X, Montani D, Souza R, Simonneau G. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation. 2010;122(2):156-63.

13. Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L. The global status of schistosomiasis and its control. Acta Trop. 2000;77(1):41-51.

14. World Health Organization. Schistosomiasis. 8 January 2022. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis.

15. Zoni AC, Catalá L, Ault SK. Schistosomiasis prevalence and intensity of infection in latin america and the caribbean countries, 1942-2014: a systematic review in the context of a regional elimination goal. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(3):e0004493.

16. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, Farias A, Tsutsui J, Terra-Filho M, Humbert M, Souza R. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. Circulation. 2009;119(11):1518-23.

17. Mauad T, Pozzan G, Lancas T, Overbeek MJ, Souza R, Jardim C, Dolhnikoff M, Mello G, Pires-Neto RC, Bernardi Fdel C, Grunberg K. Immunopathological aspects of schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. J Infect. 2014;68(1):90-8.

18. dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S, Humbert M, Souza R. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(9):715-20.

19. Fernandes C, Dias BA, Jardim CVP, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza S, Suesada M, Breda AP, Souza R. The role of target therapies in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. Chest. 2012;141(4):923-8.

20. Knafl D, Gerges C, King CH, Humbert M, Bustinduy AL. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. Eur Respir Rev. 2020;29(155):190089.

21. Sibomana JP, Campeche A, Carvalho-Filho RJ, Correa RA, Duani H, Pacheco Guimaraes V, Hilton JF, Kassa B, Kumar R, Lee MH, Loureiro CMC, Mazimba S, Mickael C, Oliveira RKF, Ota-Arakaki JS, Rezende CF, Silva LCS, Sinkala E, Ahmed HY, Graham BB. Schistosomiasis pulmonary arterial hypertension. Front Immunol. 2020;11:608883.

22. Ferreira Rde C, Montenegro SM, Domingues AL, Bandeira AP, Silveira CA, Leite LA, Pereira Cde A, Fernandes IM, Mertens AB, Almeida MO. TGF beta and IL13 in Schistosomiasis mansoni associated pulmonary arterial hypertension; a descriptive study with comparative groups. BMC Infect Dis. 2014;14:282.

23. Kumar R, Mickael C, Chabon J, Gebreab L, Rutebemberwa A, Garcia AR, Koyanagi DE, Sanders L, Gandjeva A, Kearns MT, Barthel L, Janssen WJ, Mauad T, Bandeira A, Schmidt E, Tuder RM, Graham BB. The causal role of IL-4 and IL-13 in schistosoma mansoni pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(8):998-1008.

24. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gómez-Sanchez MA, Barberà JA. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. Eur Respir J. 2012;40(3):596-603.

25. Boucly A, Savale L, Jaïs X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, Beurnier A, Bourdin A, Bouvaist H, Bulifon S, Chabanne C, Chaouat A, Cottin V, Dauphin C, Degano B, De Groote P, Favrolt N, Feng Y, Horeau-Langlard D, Jevnikar M, Jutant EM, Liang Z, Magro P, Mauran P, Moceri P, Mornex JF, Palat S, Parent F, Picard F, Pichon J, Poubeau P, Prévot G, Renard S, Reynaud-Gaubert M, Riou M, Roblot P, Sanchez O, Seferian A, Tromeur C, Weatherald J, Simonneau G, Montani D, Humbert M, Sitbon O. Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(7):842-54.

26. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Grohe C, Lange TJ, Behr J, Klose H, Wilkens H, Filusch A, Germann M, Ewert R, Seyfarth HJ, Olsson KM, Opitz CF, Gaine SP, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Pittrow D. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Int J Cardiol. 2013;168(2):871-80.

27. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grünig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ. Initial use of Ambrisentan plus Tadalafil in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2015;373(9):834-44.

28. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2005;26(5):858-63.

29. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2021;385(25):2361-76.

30. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevot G, Picard F, de Groote P, Jevnikar M, Bergot E, Chaouat A, Chabanne C, Bourdin A, Parent F, Montani D, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2017;50(2):1700889.

31. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, Gillies H, Kawut SM. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. Chest. 2013;143(2):315-23.

32. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, Frost AE, Badesch DB, Benton WW, McGoon MD. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. J Heart Lung Transplant. 2015;34(3):356-61.

33. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. Circulation. 2002;106(3):319-24.

34. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. Med Sci Sports Exerc. 2008;40(10):1725-32.

35. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(2 Pt 1):487-92.

36. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation. 2001;104(4):429-35.

37. Farina S, Bruno N, Agalbato C, Contini M, Cassandro R, Elia D, Harari S, Agostoni P. Physiological insights of exercise hyperventilation in arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2018;259:178-82.

38. Chaouat A, Sitbon O, Mercy M, Ponçot-Mongars R, Provencher S, Guillaumot A, Gomez E, Selton-Suty C, Malvestio P, Regent D, Paris C, Hervé P, Chabot F. Prognostic value of exercise pulmonary haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2014;44(3):704-13.

39. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, van de Veerdonk MC, Boonstra A, Westerhof N, Bogaard HJ. Prognostic relevance of changes in exercise test variables in pulmonary arterial hypertension. PLoS One. 2013;8(9):e72013.

40. Agostoni P, Guazzi M. Exercise ventilatory inefficiency in heart failure: some fresh news into the roadmap of heart failure with preserved ejection fraction phenotyping. Eur J Heart Fail. 2017;19(12):1686-9.

41. Weatherald J, Sattler C, Garcia G, Laveneziana P. Ventilatory response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity and dead space. Eur Respir J. 2018;51(2):1700860.

42. Ingle L, Goode K, Carroll S, Sloan R, Boyes C, Cleland JG, Clark AL. Prognostic value of the VE/VCO2 slope calculated from different time intervals in patients with suspected heart failure. Int J Cardiol. 2007;118(3):350-5.

43. Valois FM, Nery LE, Ramos RP, Ferreira EV, Silva CC, Neder JA, Ota-Arakaki JS. Contrasting cardiopulmonary responses to incremental exercise in patients with schistosomiasis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension with similar resting hemodynamic impairment. PLoS One. 2014;9(2):e87699.

44. Weatherald J, Boucly A, Montani D, Jaïs X, Savale L, Humbert M, Sitbon O, Garcia G, Laveneziana P. Gas exchange and ventilatory efficiency during exercise in pulmonary vascular diseases. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2020;56(9):578-85.

45. de Man FS, Tu L, Handoko ML, Rain S, Ruiter G, Francois C, Schalij I, Dorfmuller P, Simonneau G, Fadel E, Perros F, Boonstra A, Postmus PE, van der Velden J, Vonk-Noordegraaf A, Humbert M, Eddahibi S, Guignabert C. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(8):780-9.

46. Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, Jennings G. Adrenergic nervous system in heart failure. Am J Cardiol. 1997;80(11A):7L-14L.

47. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. J Am Coll Cardiol. 2009;54(5):375-85.

48. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Robbi E, Caporotondi A, Guazzotti G, Sleight P, Febo O. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. J Am Coll Cardiol. 2009;53(2):193-9.

49. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, Pozzoli M, Opasich C, Tavazzi L. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. Circulation. 1997;96(10):3450-8.

50. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachiery JL, Naeije R, van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. Circulation. 2004;110(10):1308-12.

51. Hagbarth KE, Vallbo AB. Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle-nerves. Acta Physiol Scand. 1968;74(1):96-108.

52. Shoemaker JK, Klassen SA, Badrov MB, Fadel PJ. Fifty years of microneurography: learning the language of the peripheral sympathetic nervous system in humans. J Neurophysiol. 2018;119(5):1731-44.

53. Birks RI. Regulation by patterned preganglionic neural activity of transmitter stores in a sympathetic ganglion. J Physiol. 1978;280:559-72.

54. Wensel R, Jilek C, Dörr M, Francis DP, Stadler H, Lange T, Blumberg F, Opitz C, Pfeifer M, Ewert R. Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2009;34(4):895-901.

55. Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, Naeije R, van de Borne P. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(11):1269-75.

56. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. J Am Coll Cardiol. 2008;51(18):1725-33.

57. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO2 slope versus peak VO2 in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. Am Heart J. 2010;160(6):1004-14.

58. Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Katsaros F, Papazachou O, Tzanis G, Gerovasili V, Pozios H, Roussos C, Nanas J, Nanas S. Impairment of autonomic nervous system activity in patients with pulmonary arterial hypertension: a case control study. J Card Fail. 2009;15(10):882-9.

59. Ramos RP, Arakaki JS, Barbosa P, Treptow E, Valois FM, Ferreira EV, Nery LE, Neder JA. Heart rate recovery in pulmonary arterial hypertension: relationship with exercise capacity and prognosis. Am Heart J. 2012;163(4):580-8.

60. Paula-Ribeiro M, Ribeiro IC, Aranda LC, Silva TM, Costa CM, Ramos RP, Ota-Arakaki JS, Cravo SL, Nery LE, Stickland MK, Silva BM. Carotid chemoreflex activity restrains post-exercise cardiac autonomic control in healthy humans and in patients with pulmonary arterial hypertension. J Physiol. 2019;597(5):1347-60.

61. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2015;46(4):903-75.

62. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, Oudiz R, Satoh T, Torres F, Torbicki A. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1):1801897.

63. Boucly A, Weatherald J, Humbert M, Sitbon O. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2018;51(3):1800279.

64. Erratum: ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(10):1185.

65. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7.

66. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(2):211-77.

67. Guelen I, Westerhof BE, Van Der Sar GL, Van Montfrans GA, Kiemeneij F, Wesseling KH, Bos WJ. Finometer, finger pressure measurements with the possibility to reconstruct brachial pressure. Blood Press Monit. 2003;8(1):27-30.

68. Piscoya Roncal CG, Mendes AA, Muniz MTC, de Oliveira SA, do Valle Neto LM, de Vasconcellos Piscoya NA, Góes GHB, Sobral Filho DC, Gomberg-Maitland M. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: survival in endemic area in Brazil. Int J Cardiol Heart Vasc. 2019;25:100373.

69. Hoette S, Figueiredo C, Dias B, Alves JL, Jr., Gavilanes F, Prada LF, Jasinowodolinski D, Morinaga LT, Jardim C, Fernandes CJ, Souza R. Pulmonary artery enlargement in schistosomiasis associated pulmonary arterial hypertension. BMC Pulm Med. 2015;15:118.

70. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, Parent F, Savale L, Natali D, Günther S, Chaouat A, Chabot F, Cordier JF, Habib G, Gressin V, Jing ZC, Souza R, Simonneau G. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2010;36(3):549-55.

71. Ciarka A, Cuylits N, Vachiery JL, Lamotte M, Degaute JP, Naeije R, van de Borne P. Increased peripheral chemoreceptors sensitivity and exercise ventilation in heart transplant recipients. Circulation. 2006;113(2):252-7.

72. Dantzker DR, D'Alonzo GE, Bower JS, Popat K, Crevey BJ. Pulmonary gas exchange during exercise in patients with chronic obliterative pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis. 1984;130(3):412-6.

73. Agostoni P, Apostolo A, Cattadori G, Salvioni E, Berna G, Antonioli L, Vignati C, Schina M, Sciomer S, Bussotti M, Palermo P, Fiorentini C, Contini M. Effects of beta-blockers on ventilation efficiency in heart failure. Am Heart J. 2010;159(6):1067-73.

74. Laveneziana P, Humbert M, Godinas L, Joureau B, Malrin R, Straus C, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G, Similowski T, Garcia G. Inspiratory muscle function, dynamic hyperinflation and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2015 May;45(5):1495-8.

75. McGowan CL, Swiston JS, Notarius CF, Mak S, Morris BL, Picton PE, Granton JT, Floras JS. Discordance between microneurographic and heart-rate spectral indices of sympathetic activity in pulmonary arterial hypertension. Heart. 2009;95(9):754-8.

76. Peçanha T, Silva-Júnior ND, Forjaz CL. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. Clin Physiol Funct Imaging. 2014;34(5):327-39.

77. Henkens IR, Van Wolferen SA, Gan CT, Boonstra A, Swenne CA, Twisk JW, Kamp O, van der Wall EE, Schalij MJ, Vonk-Noordegraaf A, Vliegen HW. Relation of resting heart rate to prognosis in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol. 2009;103(10):1451-6.

78. Minai OA, Gudavalli R, Mummadi S, Liu X, McCarthy K, Dweik RA. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(4):400-8.

79. Seviiri M, Lynch BM, Hodge AM, Yang Y, Liew D, English DR, Giles GG, Milne RL, Dugué PA. Resting heart rate, temporal changes in resting heart rate, and overall and cause-specific mortality. Heart. 2018;104(13):1076-85.

80. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Møller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. Circulation. 2000;101(1):47-53.

81. Bienias P, Ciurzynski M, Kostrubiec M, Rymarczyk Z, Kurzyna M, Korczak D, Roik M, Torbicki A, Fijalkowska A, Pruszczyk P. Functional class and type of pulmonary hypertension determinate severity of cardiac autonomic dysfunction assessed by heart rate variability and turbulence. Acta Cardiol. 2015;70(3):286-96.

82. Witte C, Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend JU, Andrié R, Schrickel JW, Hammerstingl C, Schwab JO, Nickenig G, Skowasch D, Pizarro C. Heart Rate Variability and Arrhythmic Burden in Pulmonary Hypertension. Adv Exp Med Biol. 2016;934:9-22.

83. Folino AF, Bobbo F, Schiraldi C, Tona F, Romano S, Buja G, Bellotto F. Ventricular arrhythmias and autonomic profile in patients with primary pulmonary hypertension. Lung. 2003;181(6):321-8.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do Comitê em Ética e Pesquisa - HC-FMUSP

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

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do comportamento cronotrópico e ventilatório de pacientes com hipertensão arterial pulmonar

Pesquisador: Rogério de Souza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09235419.6.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.615.735

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo a ser realizado em pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar (HAP), seguidos na Unidade de Circulação Pulmonar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que estejam em tratamento específico para HAP, apresentando classe funcional II ou III, sem história de descompensação clínica nos últimos 3 meses.

Objetivo da Pesquisa:

1.Caracterizar o comportamento de marcadores de atividade simpática e parassimpática em indivíduos com hipertensão arterial pulmonar.2.Investigar a associação entre marcadores de disautonomia e diferentes padrões de resposta ventilatória e cronotrópica ao esforço físico pelo teste cardiopulmonar nesses indivíduos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores descrevem os seguintes riscos e benefícios. Riscos:Teste cardiopulmonar: há risco de pré-sincope e/ou síncope ou dor torácica decorrente do exercício. Tal risco é minimizado pela seleção de pacientes estáveis e mais preservados funcionalmente (pacientes em classe funcional IV não foram incluídos).Microneurografia: risco de complicações sem gravidade locais, tais com dor no local da punção esangramento de vasos superficiais.Benefícios: Identificação de

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

potencial alvo terapêutico para tratamento da hipertensão pulmonar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As críticas foram respondidas e o projeto foi atualizado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi reformulado e encontra-se claro e conforme.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1214569.pdf	19/09/2019 08:56:52		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	1PROJETO_VERSAO_RESPOSTA.docx	19/09/2019 08:56:38	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	1TCLE_ATUALIZADO2.doc	19/09/2019 08:56:29	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	1Carta_Resposta.pdf	19/09/2019 08:56:21	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	08/03/2019 21:01:30	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	carta_pos_graduaccao.pdf	08/03/2019	Elaine Lagonegro	Aceito