

Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Doutorado em Saúde – Área de Concentração em Saúde Brasileira

Isabelle Magalhães Guedes Freitas

**FUNÇÃO BARORREFLEXA ARTERIAL ESPONTÂNEA DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO
ARTERIAL RESISTENTE**

Juiz de Fora

2017

Isabelle Magalhães Guedes Freitas

**FUNÇÃO BARORREFLEXA ARTERIAL ESPONTÂNEA DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO
ARTERIAL RESISTENTE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração: Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora.

Orientador: Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza
Co-Orientador: Dr. Edgar Toschi-Dias

Juiz de Fora

2017

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Irene e Ivam, aos meus irmãos, Danielle e Jefferson, e às minhas princesas Maria Eduarda, Manuela e Gabriela. Sem vocês nada disso faria sentido!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador da pós-graduação Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza. Agradeço por todas as oportunidades, por toda a confiança depositada e por todo o aprendizado ao longo desses anos. Certamente, contribuiu muito para o meu desenvolvimento profissional e pessoal.

Ao Dr. Edgar Toschi-Dias, co-orientador deste trabalho de doutorado. Tenho muita gratidão por sua fundamental participação neste processo, não só por toda a contribuição acadêmica, mas principalmente pelo exemplo de generosidade e profissionalismo. Admiro muito sua trajetória e tenho certeza de que você alcançará todos os seus objetivos.

Minha gratidão ao meu grande companheiro e amigo Felipe, que tanto me ajudou na execução deste trabalho. Sua participação foi decisiva no resultado final desta tese e seu suporte e carinho foram essenciais para que eu permanecesse firme ao longo dessa jornada. Amo Você!

Ao irmão de pós-graduação, Doutorando Pedro Augusto de Carvalho Mira, amigo presente desde o primeiro dia. Esse título de Doutora teria muito menos valor se não fosse acompanhado pelo presente de uma amizade como a sua. Sou grata por toda a parceria que foi decisiva na concretização desse trabalho. *"Is we, bro!"*

Ao amigo Leonardo Barbosa de Almeida agradeço muito pela amizade e pela generosidade que possibilitaram o desenvolvimento deste trabalho. Serei sempre grata por todo o carinho e compreensão nos inúmeros momentos difíceis e, sobretudo, pela alegria compartilhada a cada etapa vencida durante a minha caminhada.

Ao Dr. Rogério Baumgratz de Paula, pelo suporte clínico oferecido aos pacientes hipertensos avaliados nesta pesquisa.

À Doutoranda Natália Portela Pereira, minha gratidão pela ajuda no recrutamento dos voluntários e na realização das coletas de dados do projeto de pesquisa do qual originou esta tese.

Agradeço aos Professores Lilian Pinto da Silva e Daniel Godoy Martinez e também a todos os colegas da Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício da UFJF pelos conhecimentos compartilhados e pela amizade durante esses anos.

Minha enorme gratidão aos pacientes que participaram voluntariamente dessa pesquisa e possibilitaram meu desenvolvimento profissional, mas principalmente meu crescimento pessoal.

SUMÁRIO

Lista de figuras.....	vii
Lista de gráficos.....	ix
Lista de tabelas.....	x
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiv
INTRODUÇÃO.....	1
Hipertensão arterial resistente.....	1
Sistema nervoso autônomo e controle cardiovascular.....	5
Função autonômica cardiovascular e hipertensão resistente.....	10
OBJETIVOS.....	15
Objetivo primário.....	15
Objetivo secundário.....	15
HIPÓTESES.....	16
MÉTODO.....	17
Aspectos éticos.....	17
Amostra.....	17
Aferição da pressão arterial, da frequência cardíaca e da frequência respiratória.....	20
Aferição do fluxo sanguíneo periférico.....	22
Controle autonômico cardíaco e periférico.....	24
Função barorreflexa arterial.....	27
Análise estatística.....	28

RESULTADOS.....	29
DISCUSSÃO.....	42
Limitações.....	49
CONCLUSÃO.....	51
REFERÊNCIAS.....	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxo diagrama de recrutamento dos voluntários hipertensos da pesquisa.....	19
Figura 2 - Equipamentos posicionados para o registro das variáveis cardiovasculares e respiratória durante a coleta de dados.....	21
Figura 3 - Interface visual dos sinais coletados com o sistema de aquisição do Biopac®.....	21
Figura 4 - Equipamentos posicionados para o registro do fluxo sanguíneo periférico pela técnica de pletismografia de oclusão venosa durante a coleta de dados.....	23
Figura 5 - Interface visual do sinal de fluxo sanguíneo periférico.....	23
Figura 6 - Séries temporais dos sinais coletados, considerando os valores pontuais registrados continuamente: iRR, intervalos R-R (tacograma); Respiração (respirograma); PAS, pressão arterial sistólica (sistograma); PAD, pressão arterial diastólica (diastograma)...	26
Figura 7 - Espectros de potência construídos pelo método autorregressivo, a partir das séries temporais, para a análise espectral	

monovariada.....	26
Figura 8 - Função de transferência entre o sinal de pressão arterial sistólica e o sinal de intervalos R-R.....	28
Figura 9 - Exemplos da análise espectral pela função de transferência, considerando o sinal de pressão arterial e do eletrocardiograma.....	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - <i>Boxplots</i> dos valores de ganho da função barorreflexa da frequência cardíaca em LF, em cada grupo estudado.....	35
Gráfico 2 - <i>Boxplots</i> dos valores de coerência da função barorreflexa da frequência cardíaca em LF, em cada grupo estudado.....	36
Gráfico 3 - <i>Boxplots</i> dos valores de latência da função barorreflexa da frequência cardíaca em LF, em cada grupo estudado.....	36
Gráfico 4 - <i>Boxplots</i> dos valores de ganho da função barorreflexa da frequência cardíaca em HF, em cada grupo estudado.....	37
Gráfico 5 - <i>Boxplots</i> dos valores de coerência da função barorreflexa da frequência cardíaca em HF, em cada grupo estudado.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características físicas, medidas hemodinâmicas e medicamentos anti-hipertensivos.....	30
Tabela 2 - Controle autonômico cardíaco e periférico pela análise espectral.....	32
Tabela 3 - Função barorreflexa arterial pela análise espectral.....	34
Tabela 4 - Modelo linear generalizado ajustado para retirar o sexo como um fator de confusão.....	39

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial resistente é caracterizada por comprometimento em praticamente todos os mecanismos reguladores da pressão arterial, resultando em níveis pressóricos clinicamente elevados. Essas alterações hemodinâmicas estão associadas com o aumento da modulação simpática e a disfunção barorreflexa da atividade nervosa simpática muscular. Porém, a potência (ganho) e o tempo de ação (latência) do barorreflexo arterial espontâneo da frequência cardíaca permanecem desconhecidos nos pacientes com hipertensão arterial resistente.

Objetivo: O objetivo principal deste estudo foi determinar o ganho e a latência do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca em pacientes com hipertensão arterial resistente em comparação aos pacientes com hipertensão arterial essencial e indivíduos normotensos.

Método: Foram avaliados 18 pacientes com hipertensão arterial resistente (56 ± 10 anos de idade, em média com vigência de 4 antihipertensivos), 17 pacientes com hipertensão arterial essencial (56 ± 11 anos de idade, em média com vigência de 2 antihipertensivos) e 17 controles normotensos não tratados (50 ± 15 anos de idade) por meio da análise espectral das flutuações espontâneas da pressão arterial (batimento a batimento - FinometerPro®) e da frequência cardíaca (ECG - Biopac®). Esta análise estimou as modulações autonômicas vasomotoras e cardíacas, respectivamente. A potência espectral das séries foi quantificada na banda espectral de baixa frequência (LF_{iRR} ; 0,04 to 0,15 Hz) e na banda espectral de alta frequência (HF_{iRR} ; 0,15 to 0,40 Hz). A análise da função de transferência quantificou o ganho e a latência do controle

barorreflexo arterial da frequência cardíaca baseada na resposta do sinal de saída (intervalo RR) por unidade de mudança espontânea do sinal de entrada (pressão arterial sistólica). As variáveis autonômicas foram comparadas pela ANOVA *one-way*, seguida pelo *post hoc* de *Tuckey* ou pela ANOVA *Kruskall-Wallis*, seguida pelas comparações múltiplas quando apropriado. Foram consideradas diferenças significativas quando $p < 0,05$.

Resultados: O ganho do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca foi menor em pacientes com hipertensão arterial resistente e pacientes com hipertensão arterial essencial em relação a indivíduos normotensos ($4,67 \pm 2,96$ vs. $6,60 \pm 3,30$ vs. $12,56 \pm 8,81$ ms/mmHg; $P < 0,01$, respectivamente). No entanto, a latência do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca foi significativamente maior apenas nos pacientes com hipertensão resistente quando comparados aos pacientes com hipertensão essencial e indivíduos normotensos ($-4,01 \pm 3,19$ vs. $-2,91 \pm 2,10$ vs. $-1,82 \pm 1,09$ segundos; $P = 0,04$, respectivamente). Além disso, o índice de modulação simpática vasomotora (LF da pressão arterial sistólica) foi significativamente aumentado somente nos pacientes com hipertensão arterial resistente quando comparados aos pacientes com hipertensão arterial essencial e normotensos ($4,04 \pm 2,86$ vs. $2,65 \pm 1,88$ vs. $2,06 \pm 1,70$ mmHg² e $P < 0,01$, respectivamente).

Conclusão: Pacientes com hipertensão arterial resistente apresentam ganho reduzido e latência aumentada do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca. Estes pacientes também têm maior modulação simpática vasomotora.

Palavras-chave: hipertensão, latência do controle barorreflexo, variabilidade da frequência cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: Resistant hypertension is characterized by damage in practically all blood pressure regulating mechanisms, resulting in significantly elevated blood pressure levels. These hemodynamic changes are associated with increased sympathetic modulation and baroreflex dysfunction of muscle sympathetic nerve activity. However, the power (gain) and duration of action (latency) of spontaneous arterial cardiac frequency baroreflex remains unknown in patients with resistant hypertension.

Purpose: The aim of this study was to determine the gain and latency of arterial baroreflex control of heart rate in patients with resistant hypertension compared to patients with essential hypertension and normotensive subjects.

Methods: Eighteen patients with resistant hypertension (56 ± 10 years, mean of 4 antihypertensive drugs), 17 patients with essential hypertension (56 ± 11 years, mean of 2 antihypertensive drugs) and 17 untreated normotensive controls (50 ± 15 years) were evaluated by spectral analysis of the spontaneous fluctuations of arterial pressure (beat-to-beat) and heart rate (ECG). This analysis estimated vasomotor and cardiac autonomic modulations, respectively. The transfer function analysis quantified the gain and latency of the response of output signal (RR interval) per unit of spontaneous change of input signal (systolic arterial pressure).

Results: The gain was similarly lower in patients with resistant hypertension and patients with essential hypertension in relation to normotensive subjects (4.67 ± 2.96 vs. 6.60 ± 3.30 vs. 12.56 ± 8.81 ms/mmHg; $P < 0.01$, respectively). However, the latency of arterial baroreflex control of heart rate was significantly

higher only in patients with resistant hypertension when compared to patients with essential hypertension and normotensive subjects (-4.01 ± 3.19 vs. -2.91 ± 2.10 vs. -1.82 ± 1.09 seconds; $P=0.04$, respectively). In addition, the index of vasomotor sympathetic modulation was significantly increased only in patients with resistant hypertension when compared to patients with essential hypertension and normotensive subjects (4.04 ± 2.86 vs. 2.65 ± 1.88 vs. 2.06 ± 1.70 mmHg²; $P<0.01$, respectively).

Conclusions: Patients with resistant hypertension have reduced gain and increased latency of arterial baroreflex control of heart rate. These patients also have increased vasomotor sympathetic modulation.

Keywords: hypertension, latency of baroreflex control, heart rate variability.

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial resistente

A pressão arterial elevada é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares e está associada ao aumento da mortalidade tanto por origem cardiovascular quanto por todas as causas (CHOBANIAN *et al.*, 2003; CALHOUN *et al.*, 2008; FAGARD, 2012; MANCIA *et al.*, 2014). Aproximadamente 30% da população mundial apresentam hipertensão arterial (MANCIA *et al.*, 2014). Como forma de prevenção ao desenvolvimento desta doença, mudanças relacionadas aos hábitos e estilo de vida ganharam destaque nas últimas décadas (CHOBANIAN *et al.*, 2003; MANCIA *et al.*, 2014). E, adicionalmente a esse tratamento, a ação medicamentosa reduz os níveis pressóricos e as complicações nos pacientes que já possuem o diagnóstico de hipertensão (MANCIA *et al.*, 2014). Entretanto, mesmo com o conhecimento atual sobre a hipertensão e a grande disponibilidade de medicamentos anti-hipertensivos em todo o mundo, muitos pacientes permanecem com seus valores pressóricos não controlados. A dificuldade relacionada ao controle da pressão arterial pode ser consequência da hipertensão arterial resistente (CALHOUN *et al.*, 2008; FAGARD, 2012; CALHOUN, 2013).

A hipertensão resistente é definida pela permanência da pressão arterial acima das metas recomendadas apesar do uso de três medicamentos anti-hipertensivos em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles obrigatoriamente um diurético, ou pelo uso de quatro ou mais medicamentos

anti-hipertensivos, mesmo com a pressão arterial controlada (CALHOUN *et al.*, 2008; CALHOUN, 2013). Embora seja arbitrária em relação ao número de medicamentos adotados, esta definição tem se mostrado útil do ponto de vista clínico e científico, uma vez que possibilita a identificação de um fenótipo amplo de resistência ao tratamento anti-hipertensivo e, desta forma, é possível ressaltar a necessidade de considerações especiais como o diagnóstico de causas de hipertensão arterial secundária ou a adequação terapêutica com a inclusão, por exemplo, de diuréticos e antagonistas de receptores de mineralocorticóides (CALHOUN, 2013; MANCIA *et al.*, 2014).

Ainda que a definição de hipertensão arterial resistente seja útil principalmente para a gestão clínica de pacientes de alto risco, é necessário reconhecer que esta caracterização ampla da doença pelo múltiplo número de medicamentos anti-hipertensivos e o não controle da pressão arterial pode incluir diversas outras causas para pressão arterial elevada e descontrolada como o efeito da hipertensão do jaleco branco, a não adesão ao tratamento medicamentoso e o tratamento inadequado da hipertensão (CALHOUN *et al.*, 2008; CALHOUN, 2013). Em função da existência destes casos de pseudo-resistência, têm sido utilizados na literatura os termos “hipertensão resistente verdadeira” e “hipertensão resistente aparente” (CALHOUN, 2013). Esses fatores dificultam a determinação exata da prevalência da hipertensão arterial resistente, porém estima-se que esta condição de saúde esteja presente entre 9 e 18% dos hipertensos e que este percentual tem aumentado não só no Brasil, mas também em diversas regiões do mundo (DAUGHERTY *et al.*, 2012; CALHOUN, 2013; ACHELROD *et al.*, 2015; DOROSZKO *et al.*, 2016).

A hipertensão arterial resistente pode ser caracterizada pela elevação da pressão arterial sistólica e/ou diastólica, mas a primeira condição apresenta maior prevalência (CALHOUN *et al.*, 2008; DAUGHERTY *et al.*, 2012). Apesar de hipertensão arterial descontrolada não ser sinônima de hipertensão arterial resistente, valores clínicos e de 24 horas da pressão arterial são significativamente maiores em pacientes com hipertensão arterial resistente quando comparados a pacientes com hipertensão arterial não resistente (GRASSI *et al.*, 2014). Neste cenário, existem várias causas para a hipertensão arterial resistente das quais se destacam: causas secundárias, algumas potencialmente curáveis, como feocromocitoma, estenose da artéria renal e aldosteronismo primário; hipertensão induzida por medicamentos como antiinflamatórios não esteróides, hormônios contraceptivos orais e corticosteróides; condições relacionadas ao estilo de vida como obesidade e consumo excessivo de álcool; causas associadas à sobrecarga de volume como insuficiência renal crônica, alta ingestão de sódio e inadequada terapia com diuréticos; e finalmente, síndrome da apneia obstrutiva do sono (CALHOUN, 2013; GRASSI *et al.*, 2014; ACHELROD *et al.*, 2015; DOROSZKO *et al.*, 2016).

Alguns pesquisadores desenvolveram estudos demográficos com o objetivo de identificar quais são as principais características dos pacientes com hipertensão arterial resistente (DE LA SIERRA *et al.*, 2011; FAGARD, 2012; DOROSZKO *et al.*, 2016). Neste contexto, vale ressaltar que o fenótipo da hipertensão arterial resistente é caracterizado por fatores como idade avançada, maior duração da hipertensão, tabagismo, diabetes e lesão de órgãos alvo como hipertrofia ventricular esquerda e doença cardiovascular

documentada (DE LA SIERRA *et al.*, 2011). Todos esses aspectos podem contribuir para o aumento do risco cardiovascular verificado nessa população. Pacientes com hipertensão resistente apresentam risco relativo 47% maior para os desfechos de morte, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e doença renal crônica quando comparados ao pacientes com hipertensão não resistente (DAUGHERTY *et al.*, 2012).

A resistência ao tratamento medicamentoso é uma das razões para a pressão arterial não controlada e o entendimento dos mecanismos responsáveis por esta resistência é fundamental para a definição de estratégias terapêuticas mais efetivas. A pressão arterial elevada é o resultado do prejuízo de complexos ajustes relacionados não apenas à manutenção de níveis pressóricos clínicos e ambulatoriais mais altos, mas também ao aumento das variações pressóricas momento a momento (PARATI *et al.*, 2013). Na hipertensão resistente, existe comprometimento em praticamente todos estes mecanismos e isso dificulta a definição de qual deles apresenta o principal papel na manutenção da hipertensão (CALHOUN *et al.*, 2008). Sabe-se até o momento que estes fatores estão associados com o aumento da modulação simpática (LOHMEIER, 2001; DIBONA, 2013; GRASSI *et al.*, 2014). Portanto, o entendimento das alterações relacionadas à função do sistema nervoso autônomo é de grande importância para o esclarecimento dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipertensão arterial resistente.

Sistema nervoso autônomo e controle cardiovascular

O sistema nervoso autônomo, dividido em simpático e parassimpático (vagal), exerce controle sobre as vísceras com o objetivo de manter o equilíbrio das funções do organismo. Geralmente, os dois sistemas atuam de forma antagonista, controlando e trabalhando harmonicamente para adequar as funções viscerais às diversas situações as quais o organismo é submetido. Essas funções autonômicas acontecem principalmente por meio de reflexos autonômicos, nos quais uma grande variedade de fatores pode influenciar e modular tais reflexos. O barorreflexo arterial representa um típico exemplo de reflexo autonômico, que envolve receptores sensoriais, transmissão e interpretação de sinais, neurônios motores e células efectoras (LA ROVERE *et al.*, 1995; LANFRANCHI e SOMERS, 2002; LA ROVERE *et al.*, 2013). Desta forma, o controle dos níveis pressóricos está diretamente associado à função deste reflexo.

Os barorreceptores arteriais são classificados como barorreceptores intra-carotídeos, localizados nos seios carotídeos, e extra-carotídeos localizados no arco aórtico, no coração e nos vasos pulmonares. O estiramento aferido pelos barorreceptores na parede dos vasos é transmitido ao sistema nervoso central por meio do nervo glossofaríngeo a partir dos barorreceptores carotídeos e por meio do nervo vago a partir de receptores extra-carotídeos. Estas informações são conduzidas à região dorsal do tronco encefálico, especificamente no núcleo do trato solitário. Após a interpretação destas informações, os sinais atingem a região ventral bulbar de onde partem as conexões efectoras inibitórias deste reflexo, que envolvem respostas cardíacas,

vasculares e renais (LA ROVERE *et al.*, 1995; LANFRANCHI e SOMERS, 2002; LOVIC *et al.*, 2014).

Para exemplificar a ação deste reflexo, quando a pressão arterial aumenta, a transmissão de impulsos aferentes é aumentada e a área vasomotora central reduz o fluxo de sinais do sistema simpático para a periferia, alcançando como resultado final a redução da pressão arterial. O efeito contrário é verificado quando há redução da pressão arterial. Assim, o sistema de barorreceptores é programado para reagir a qualquer alteração da pressão arterial. Em regra, sua importância merece destaque no controle da elevação da pressão arterial por meio da resposta de redução da resistência vascular periférica, de bradicardia e de redução da liberação de renina e do hormônio antidiurético. Em função disso, o barorreflexo arterial é caracterizado como um reflexo de inibição simpática, uma vez que promove respostas de aumento da modulação vagal em detrimento da modulação simpática (LA ROVERE *et al.*, 1995; LANFRANCHI e SOMERS, 2002; LOVIC *et al.*, 2014).

A atuação eferente do sistema nervoso autônomo, simpático e parassimpático, promove oscilações rítmicas sobre a frequência cardíaca e pressão arterial. Essas oscilações rítmicas são influenciadas pela interação entre os dois sistemas que agem por meio da acetilcolina (parassimpático) e da noradrenalina (simpático). A acetilcolina atua sem a necessidade da atividade de segundos mensageiros, propiciando um curto período de latência da atividade vagal sobre o coração. Além disso, o nó sinoatrial e o nó átrio-ventricular possuem a enzima colinesterase que degrada a acetilcolina, ocasionando rápido enfraquecimento da resposta vagal. Por outro lado, o estímulo simpático tem maior período de latência, devido, principalmente, à

liberação de noradrenalina pelas terminações simpáticas e à participação de segundos mensageiros para a sua atuação nos receptores. O enfraquecimento da resposta ao estímulo simpático ocorre de maneira gradual, pois a noradrenalina liberada tem de ser recapturada pelas terminações nervosas ou removida pela corrente sanguínea, o que leva a alterações mais lentas e duradouras em comparação a atuação vagal. Dessa forma, a atividade simpática altera o ritmo cardiovascular mais vagorosamente do que a atividade vagal (MALIK e CAMM, 1995).

A interação contínua entre sistema nervoso simpático e parassimpático pode ser avaliada pelo padrão de oscilações espontâneas do ritmo das variáveis cardiovasculares. Esta avaliação considera as frequências das oscilações estimadas pela análise espectral. A análise espectral da variabilidade de sinais cardiovasculares, como a variabilidade da frequência cardíaca e a variabilidade da pressão arterial, é um método indireto não-invasivo amplamente utilizado para quantificar a modulação autonômica (PAGANI *et al.*, 1986; MONTANO *et al.*, 1994; MONTANO *et al.*, 2009).

Para esta análise, a série temporal dos sinais cardiovasculares é decomposta em seus componentes de frequência dando origem à função densidade espectral de potência ou espectro de potência. A partir do espectro de potência destes sinais são definidas três bandas de frequência, porém são consideradas as interações entre os dois componentes principais: Banda de baixa frequência (LF, faixa de oscilação entre 0,04-0,15 Hz) e banda de alta frequência (HF, faixa de oscilação entre 0,15-0,4 Hz). As amplitudes de frequência podem ser medidas em valores absolutos de potência (fornecida pela área do espectro), em valores relativos (%) ou em unidades normalizadas

(u.n.). A interpretação fisiológica destes componentes pode variar de acordo com o sinal cardiovascular, uma vez que reflete a modulação mediada pelo sistema nervoso autônomo (TASK FORCE, 1996). Portanto para cada sinal, estas variáveis podem ser calculadas em unidades diferentes respeitando a possibilidade de significado fisiológico.

Em relação à variabilidade da frequência cardíaca a banda espectral LF está relacionada aos mecanismos reflexos e representa a modulação predominantemente simpática. Por outro lado, a banda espectral HF está relacionada à respiração e reflete a modulação vagal. O cálculo da razão entre as bandas espectrais LF e HF (LF/HF) reflete o balanço simpato-vagal. As medidas em u.n. representam o valor relativo da amplitude das componentes de frequência, presentes nas bandas LF e HF, em proporção à potência total do espectro (PT) sem a interferência da banda VLF. Desta forma, por meio das u.n. é possível determinar a modulação de uma banda espectral em relação à outra (MALIK e CAMM, 1995; Heart rate variability. TASK FORCE, 1996). Por outro lado, na variabilidade da pressão arterial, o componente LF reflete a modulação simpática vasomotora. Considerando que o sistema vascular praticamente não recebe inervação de fibras do sistema nervoso parassimpático, a interpretação do componente HF da pressão arterial, reflete os mecanismos locais de regulação da pressão arterial, principalmente o efeito mecânico que a respiração exerce sobre os vasos. Assim, o componente de HF não representa um índice de modulação parassimpática (PAGANI *et al.*, 1986; BERTRAM *et al.*, 2000; STAUSS e PERSSON, 2006). Vale ressaltar que a análise espectral monovariada considera separadamente cada sinal biológico, frequência cardíaca e pressão arterial, com o objetivo de quantificar a

modulação do sistema nervoso autônomo em cada um deles. Contudo, conforme anteriormente mencionado, as funções autonômicas acontecem principalmente por meio de reflexos autonômicos. Portanto investigar a relação entre as flutuações destas duas variáveis fornece informações adicionais sobre o controle das funções cardiovasculares.

Assim, a análise espectral bivariada permite considerar o padrão de oscilação de duas séries temporais, representadas por sinais cardiovasculares, e estabelecer a relação entre eles. Esta análise é denominada função de transferência, pois determina a partir das flutuações de um sinal de entrada a relação com as flutuações observadas em outro sinal de saída. A função barorreflexa, previamente descrita, participa da regulação imediata da pressão arterial durante o ciclo cardíaco, detectando oscilações pressóricas e, conseqüentemente, promovendo respostas de oscilações de frequência cardíaca. Portanto, ao considerar a transferência de informações nesse circuito torna-se possível estabelecer a potência (ganho) e o tempo de ação (latência) entre o estímulo e a resposta. É importante salientar que a latência, neste caso, é resultante do tempo de condução das vias neurais aferentes, do processamento das informações no sistema nervoso central e da atuação das vias eferentes, juntamente ao tempo de resposta vascular local. Desta forma, a regulação da pressão arterial dentro de uma faixa de oscilação fisiológica é resultado não só da intensidade da resposta efetora por unidade de mudanças espontâneas da pressão arterial (sensibilidade ou ganho do sistema), mas também, do tempo de resposta (latência) (KEYL *et al.*, 2001; CHAPUIS *et al.*, 2004; FISHER *et al.*, 2009; LOVIC *et al.*, 2014; OLIVEIRA-SALES *et al.*, 2014). Sabe-se até o momento que o prejuízo da função barorreflexa da frequência

cardíaca está associado ao aumento do risco cardiovascular em diversas condições de saúde. Portanto, o entendimento das alterações relacionadas a este reflexo é de grande importância para o esclarecimento dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipertensão arterial resistente.

Função autonômica cardiovascular e hipertensão arterial resistente

O papel do barorreflexo arterial na regulação da pressão arterial em curto prazo, batimento a batimento, é inquestionável. Por outro lado, os achados na literatura referentes à função barorreflexa como mecanismo regulatório da pressão arterial em longo prazo não são universais. Estudos experimentais já mostraram que na hipertensão arterial pode haver uma redefinição do limiar de ativação dos barorreceptores para níveis mais altos, justificando a manutenção de níveis pressóricos elevados (BRISTOW *et al.*, 1969). Além disso, também já foi verificado em alguns experimentos que a denervação de barorreceptores carotídeos ou aórticos não foi acompanhada pelo desenvolvimento de hipertensão persistente, ou seja, níveis pressóricos permanentemente elevados (LOHMEIER, 2001). O fato é que inúmeros mecanismos são responsáveis pelo controle da pressão arterial, sendo que para a manifestação da hipertensão muitos destes fatores estão prejudicados, inclusive o barorreflexo arterial. Desta forma, podemos inferir que o comprometimento da função barorreflexa é responsável diretamente pela piora da regulação em curto prazo da pressão arterial e, conseqüentemente, de forma indireta, prejudica o controle dos níveis pressóricos a longo prazo. Considerando que o barorreflexo é um dos mecanismos responsáveis por

controlar o aumento da atividade autonômica simpática, indivíduos que apresentam disfunção deste reflexo possuem alterações do sistema nervoso autônomo (LANFRANCHI e SOMERS, 2002; LA ROVERE *et al.*, 2013; GRASSI *et al.*, 2014; LOVIC *et al.*, 2014).

A fisiopatologia da hipertensão arterial resistente e o fenótipo desta doença envolvem uma série de complicações que favorecem tanto o surgimento da disfunção autonômica quanto a manutenção e o aumento desta desordem funcional (DE LA SIERRA *et al.*, 2011; MARTINS *et al.*, 2011; DIBONA, 2013). Por exemplo, a obesidade, é caracterizada por elevação dos níveis de leptina e de angiotensina II, está associada à piora da excreção de sódio, à maior retenção de líquido corporal e à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ocasionando maior modulação simpática e elevação dos níveis pressóricos sendo, portanto, frequentemente associada à hipertensão arterial resistente, (ESLER *et al.*, 2006; PALECZNY *et al.*, 2016). Adicionalmente, a maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona é responsável pela elevação dos níveis de aldosterona que pode contribuir para o desenvolvimento e manutenção de uma forma de hipertensão mais grave. A aldosterona pode causar a hipertensão arterial resistente por mediar modificações negativas nos sistemas renal, cardiovascular e nervoso central (EPSTEIN e CALHOUN, 2007).

Neste cenário, o tratamento indicado para os pacientes com hipertensão arterial resistente tem como objetivo controlar as complicações anteriormente descritas. Em relação ao tratamento medicamentoso, preconiza-se preferencialmente a inclusão no esquema terapêutico de pelo menos um diurético, além de bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima

conversora de angiotensina ou bloqueadores de receptores de angiotensina e antagonistas de receptores de mineralocorticóides (CALHOUN *et al.*, 2008; MANCIA *et al.*, 2014). De acordo com a necessidade individual e das complicações apresentadas pelos pacientes, outras classes de medicamentos anti-hipertensivos podem ser adicionadas ao esquema terapêutico (MANCIA *et al.*, 2014). É importante destacar que todos esses medicamentos participam de alguma forma, direta ou indiretamente, controlando a cascata de mecanismos que suportam a hipótese noradrenérgica da hipertensão arterial resistente e a necessidade de múltiplas classes medicamentosas definem a resistência ao tratamento (CALHOUN *et al.*, 2008; CALHOUN, 2013). Ainda assim, mesmo sob o uso de pelo menos quatro classes de medicamentos anti-hipertensivos, pacientes com hipertensão resistente apresentam maiores níveis pressóricos, maior atividade nervosa simpática muscular e pior controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular em comparação a pacientes com hipertensão não resistente e indivíduos normotensos (GRASSI *et al.*, 2014).

Diante disso, estudos foram conduzidos utilizando técnicas invasivas e de dispositivos que visam oferecer uma via terapêutica alternativa na presença da resistência ao tratamento medicamentoso e de níveis pressóricos exacerbados, corrigindo diretamente alguns mecanismos responsáveis pela disfunção autonômica e elevação sustentada da pressão arterial (PAPADEMETRIOU *et al.*, 2011; ILIESCU *et al.*, 2014; LOVIC *et al.*, 2014; NG *et al.*, 2016). Essas intervenções são realizadas principalmente nos pacientes com hipertensão arterial resistente que mantêm a pressão arterial sistólica superior a 160 mmHg e/ou pressão arterial diastólica superior a 90 mmHg, merecendo destaque a técnica de denervação renal simpática e a terapia por

ativação barorreflexa (PAPADEMETRIOU *et al.*, 2011; NG *et al.*, 2016). Especificamente relacionada à terapia por ativação barorreflexa, os trabalhos têm mostrado redução da pressão arterial de aproximadamente 30 mmHg (ILIESCU *et al.*, 2014; NG *et al.*, 2016). Essa redução pressórica, em pacientes com pressão arterial descontrolada, pode significar para muitos destes indivíduos que os níveis pressóricos se mantiveram em níveis clínicos satisfatórios com a pressão arterial sistólica inferior a 140 mmHg e/ou diastólica inferior a 90 mmHg, reduzindo conseqüentemente o risco cardiovascular. Por se tratar de uma técnica por implantação de um despolarizador elétrico automático dos barorreceptores e considerando os significativos benefícios obtidos, esses achados sinalizam que a disfunção do barorreflexo arterial possa ser um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipertensão arterial resistente (ILIESCU *et al.*, 2014; LOVIC *et al.*, 2014; NG *et al.*, 2016). Entretanto, até o momento, o estudo que investigou a disfunção barorreflexa nesta população em comparação a pacientes com hipertensão arterial não resistente e indivíduos normotensos, o fez considerando a atividade nervosa simpática muscular e em condições de alça reflexa aberta, por meio de infusões de drogas vasoativas (GRASSI *et al.*, 2014). Além disso, no referido estudo, as propriedades vasculares e a resposta adrenérgica sobre o leito vascular não foram investigadas. Portanto, diante do exposto, a potência (ganho) e o tempo de ação (latência) do barorreflexo arterial espontâneo da frequência cardíaca permanecem desconhecidos nesses pacientes. Assim, tanto a intensidade quanto o tempo de condução das vias neurais aferentes, do processamento das informações no sistema nervoso central e da atuação das vias eferentes, juntamente ao tempo de resposta local precisam ser

investigados em pacientes com hipertensão resistente para o maior entendimento da fisiopatologia desta doença e para auxiliar na melhora de condutas terapêuticas direcionadas a esta população.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Avaliar o ganho e a latência do barorreflexo arterial espontâneo da frequência cardíaca em pacientes com hipertensão arterial resistente.

Objetivo secundário

Determinar a modulação simpática vasomotora em pacientes com hipertensão arterial resistente.

HIPÓTESES

Neste estudo testamos a hipótese de que em pacientes com hipertensão arterial resistente o barorreflexo arterial espontâneo da frequência cardíaca estaria prejudicado, caracterizado por menor ganho e maior latência em comparação a pacientes com hipertensão não resistente e indivíduos normotensos. Além disso, testamos também a hipótese de que em pacientes com hipertensão arterial resistente a modulação simpática vasomotora estaria aumentada em comparação a pacientes com hipertensão arterial não resistente e indivíduos normotensos.

MÉTODO

Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa do qual originou a presente tese foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os indivíduos que concordaram em participar desta pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Parecer CEP: 766.317 - ANEXO I). A pesquisa foi realizada na Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, da Faculdade de Educação Física e Desportos e do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e a coleta de dados e análise dos resultados ocorreram em 2015 e 2016.

Amostra

No presente estudo, foram avaliados indivíduos hipertensos recrutados do ambulatório do Centro Hiperdia. A figura 1 apresenta o fluxograma de recrutamento destes pacientes. Dezoito pacientes apresentaram hipertensão arterial resistente de acordo com o diagnóstico médico e o número de medicamentos anti-hipertensivos utilizados diariamente, três ou mais medicamentos. Dezesete pacientes apresentaram hipertensão arterial não resistente controlada por até três medicamentos anti-hipertensivos utilizados diariamente. Nos pacientes sob o uso de três fármacos, foi realizada a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) durante 24 horas para confirmação da hipertensão arterial resistente quando a média global da

pressão arterial fosse superior a 130/85 mmHg (MANCIA *et al.*, 2014). Para a exclusão de casos de pseudorresistência, incluindo a falta de controle da pressão arterial secundária pela má adesão ao tratamento, foi aplicado o questionário de Morisk aos hipertensos (MORISKY *et al.*, 1986) e incluídos no estudo apenas os aderentes ao tratamento. Adicionalmente, foram avaliados dezessete indivíduos normotensos sem uso de medicamentos. Os voluntários foram elegíveis para participação no estudo caso fossem sedentários há pelo menos três meses, não fumantes, sem história de consumo excessivo de álcool e sem história e/ou evidência clínica de maiores comorbidades envolvendo neuropatia, doença vascular, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca e arritmias graves.

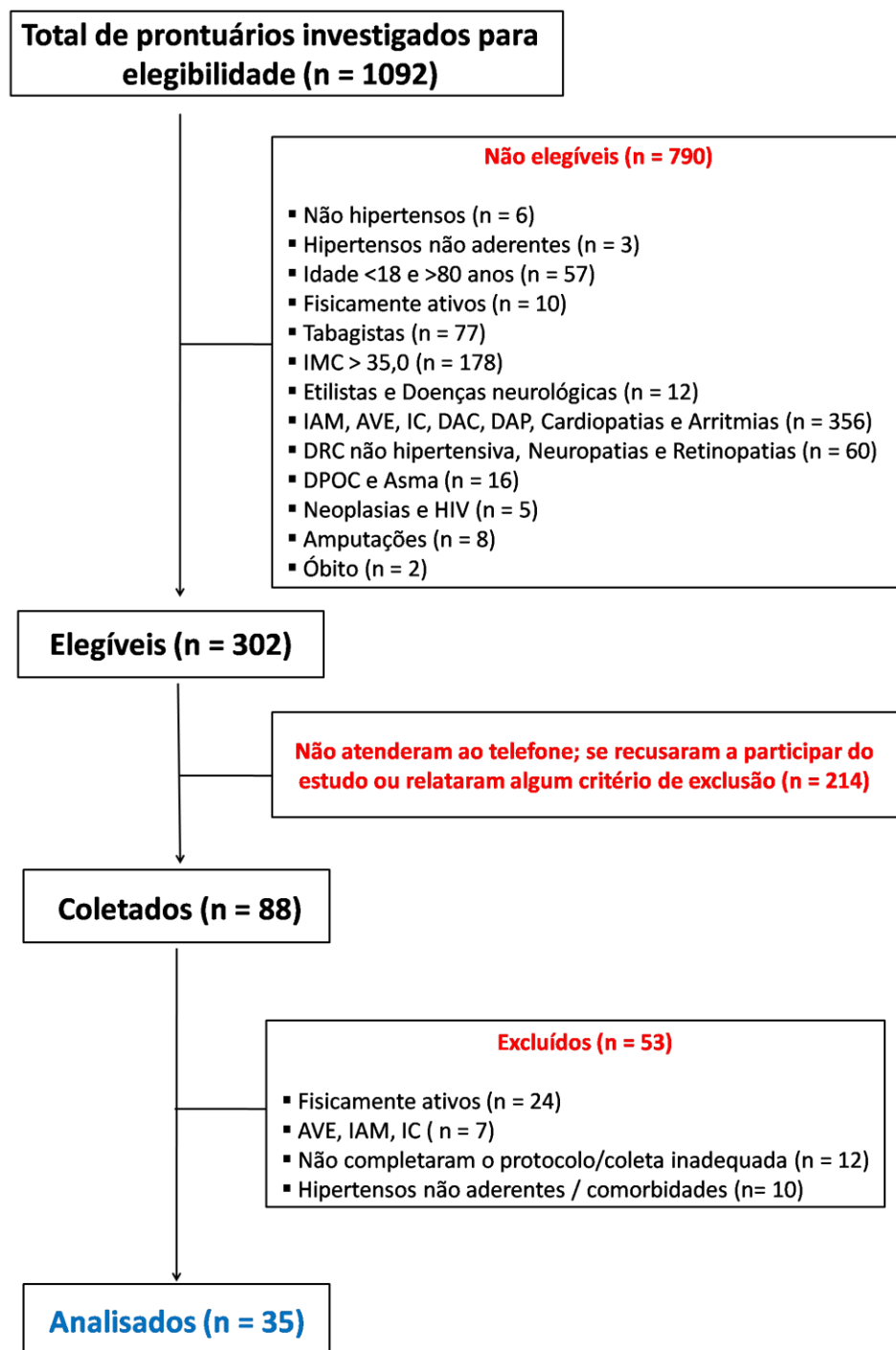


Figura 1 - Fluxo diagrama de recrutamento dos voluntários hipertensos da pesquisa. IMC = índice de massa corporal; IAM = infarto agudo do miocárdio; AVE = acidente vascular encefálico; IC = insuficiência cardíaca; DAC = doença arterial coronariana; DAP = doença arterial periférica; DRC = doença renal crônica; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

Fonte: A autora (2017).

Aferição da pressão arterial, da frequência cardíaca e da frequência respiratória

Inicialmente, a pressão arterial clínica foi aferida no membro superior esquerdo em repouso na posição supina pelo método auscultatório por meio de esfigmomanômetro de coluna de mercúrio calibrado (Unitec®) e estetoscópio (Littmann®). As fases I e V dos sons Korotkoff foram adotadas para identificar a pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente.

Posteriormente, a pressão arterial não invasiva foi continuamente registrada a cada batimento cardíaco pelo método de fotopletagemografia (FinometerPro®). Para este registro, foi utilizado um manguito de tamanho adequado posicionado na falange média do terceiro dedo da mão direita. Durante as medidas, o membro superior direito foi mantido apoiado na maca de forma que o manguito fosse mantido à altura do ventrículo esquerdo do coração. Este manguito permaneceu conectado ao sensor de altura para calibração e ao monitor de pressão arterial que registrou a pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média a cada batimento cardíaco. Simultaneamente, a frequência cardíaca foi continuamente registrada por meio do eletrocardiograma (ECG) e a frequência respiratória por meio da cinta torácica. Esses sinais foram coletados e processados pelo sistema de aquisição de sinais biológicos e conversor A/D com resolução de 16 bits e frequência de amostragem de 1kHz (Biopac®). A análise dos dados foi conduzida em um computador remoto (TOSCHI-DIAS *et al.*, 2013). As figuras 2 e 3 ilustram os equipamentos utilizados para a avaliação destas variáveis e os sinais registrados, respectivamente.

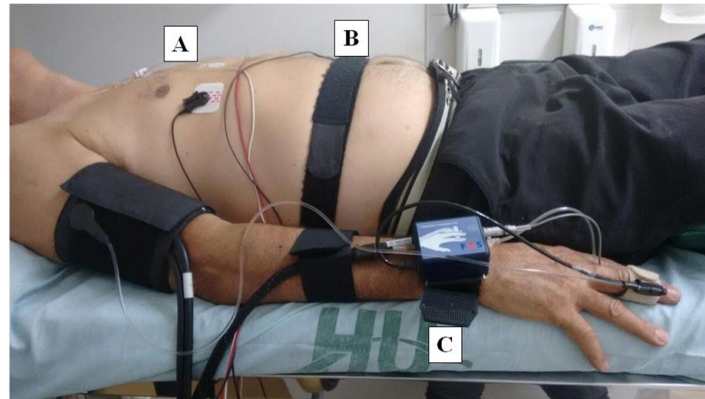


Figura 2 - Equipamentos posicionados para o registro das variáveis cardiovasculares e respiratória durante a coleta de dados. A) eletrodos para o registro do ECG; B) cinta torácica posicionada para o registro da respiração; C) aparelho para registro da pressão arterial não-invasiva batimento a batimento.

Fonte: A autora (2017).

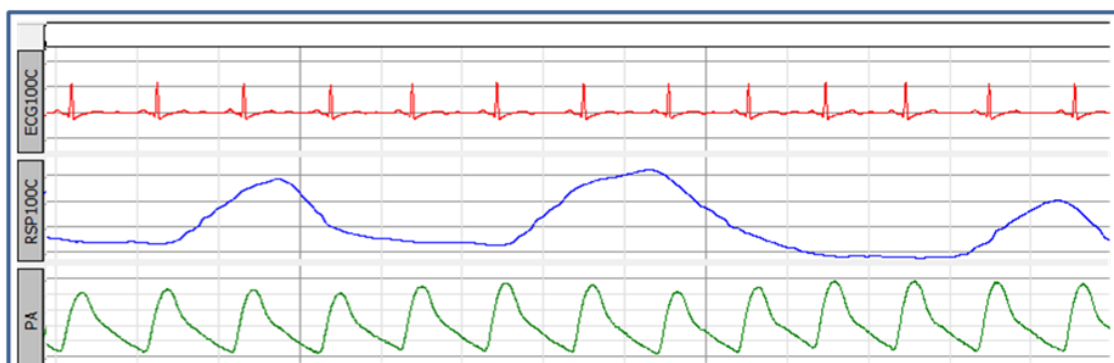


Figura 3 - Interface visual dos sinais coletados com o sistema de aquisição do Biopac®. Em vermelho o sinal de eletrocardiograma; em azul o sinal de respiração e em verde o sinal com as curvas de pressão arterial.

Fonte: A autora (2017).

Aferição do fluxo sanguíneo periférico

O fluxo sanguíneo do antebraço foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (Hokanson®). O voluntário foi posicionado em posição supina com o braço esquerdo elevado acima do nível do coração, garantindo adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido por mercúrio, conectado ao transdutor de baixa pressão e ao pletismógrafo, foi colocado ao redor do antebraço, a cinco cm de distância da articulação úmero-radial. Um manguito foi posicionado ao redor do punho e outro na parte superior do braço do voluntário. O manguito posicionado no punho foi inflado em nível de pressão supra sistólica (200 mmHg) antes de iniciarem as medidas e mantido insuflado durante todo o procedimento. Em períodos de 15 segundos, o manguito posicionado no braço foi inflado em nível de pressão supra venosa (60 mmHg) e mantido insuflado por 7 segundos e, em seguida, foi desinsuflado rapidamente e mantido pelo mesmo tempo. Esse procedimento totalizou 4 ciclos por minuto, durante 5 minutos. O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, o aumento no fluxo sanguíneo do antebraço, avaliado em ml/min/100ml. O sinal da onda de fluxo sanguíneo do antebraço foi adquirido em tempo real em um computador pelo programa *NIVP3* (MIRA *et al.*, 2016). A resistência vascular periférica foi calculada pela razão entre pressão arterial média e fluxo sanguíneo. As figuras 4 e 5 ilustram os equipamentos utilizados para a avaliação destas variáveis e o sinal registrado, respectivamente.



Figura 4 - Equipamentos posicionados para o registro do fluxo sanguíneo periférico pela técnica de pletismografia de oclusão venosa durante a coleta de dados.
Fonte: A autora (2017).

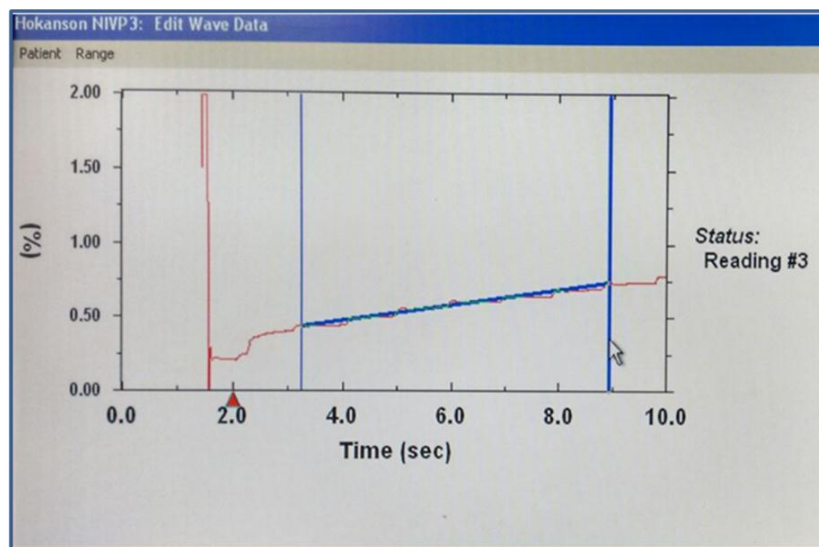


Figura 5 - Interface visual do sinal de fluxo sanguíneo periférico.
Fonte: A autora (2017).

Controle autonômico cardíaco e periférico

A diferença de tempo entre os sinais de ECG, pressão arterial e frequência respiratória foram corrigidos após a coleta de dados. Os sinais do ECG, da pressão arterial e da respiração geraram as séries temporais de frequência cardíaca (considerando os intervalos RR – iRR), pressão arterial sistólica e respiração, respectivamente (Figura 6). Nos casos de presença de batimentos ectópicos e/ou artefatos, constituindo até no máximo 3% de erro em relação ao sinal todo, foi utilizada interpolação parabólica da onda R pico. As flutuações espontâneas dos iRR, da pressão arterial e da respiração foram avaliados no domínio da frequência (PAGANI *et al.*, 1986; Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; BERTRAM *et al.*, 2000; STAUSS e PERSSON, 2000; TOSCHI-DIAS *et al.*, 2013) .

Para avaliar o controle autonômico cardíaco e periférico, foram considerados segmentos estacionários de 250 a 300 pontos das séries temporais de iRR e pressão arterial sistólica. Esses trechos foram analisados pelo método autorregressivo (TOBALDINI *et al.*, 2013). Nesta análise, os componentes oscilatórios presentes nas séries temporais foram calculados baseados na recursão de Levinson-Durbin, com a escolha da ordem do modelo baseada no critério de Akaike. Este procedimento permitiu a quantificação automática da frequência central e da densidade de cada componente oscilatório relevante presente nas séries temporais avaliadas (Figura 7).

A potência espectral da série de iRR, expressa em ms^2 , foi quantificada na banda espectral de baixa frequência (LF_{iRR} ; 0,04 to 0,15 Hz) representando predominantemente a modulação simpática cardíaca e na banda espectral de alta frequência (HF_{iRR} ; 0,15 to 0,40 Hz), sincronizada com a respiração, representando a modulação vagal cardíaca (Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). As densidades espectrais também foram determinadas em unidades normalizadas, por meio da divisão da potência de LF ou HF pela potência espectral total, da qual foi retirada a potência de muito baixa frequência (VLF_{iRR} ; 0 to 0,04 Hz), multiplicando este resultado por 100. Com estas medidas, foi possível observar a modulação de um componente autonômico em relação ao outro. Adicionalmente, a razão LF/HF foi calculada para obtenção do balanço simpatovagal. Para a série de pressão arterial sistólica, foram quantificadas as potências espectrais na mesma faixa de LF (LF_{PAS} ; 0,04 to 0,15 Hz), representando a modulação simpática vasomotora (STAUSS e PERSSON, 2000) e de HF (HF_{PAS} ; 0,15 to 0,40 Hz) que não representa um índice de modulação autonômica, mas reflete o efeito mecânico da respiração no coração e nos vasos (BERTRAM *et al.*, 2000). Tais índices foram expressos em mmHg^2 .

Além disso, a análise autorregressiva bivariada entre iRR e respiração foi considerada para evitar viés de alterações ventilatórias na interpretação dos resultados. Neste procedimento, foram considerados para os resultados apenas os dados que apresentaram correlação linear entre as oscilações dos sinais $> 0,5$ na banda HF (TOSCHI-DIAS *et al.*, 2013).

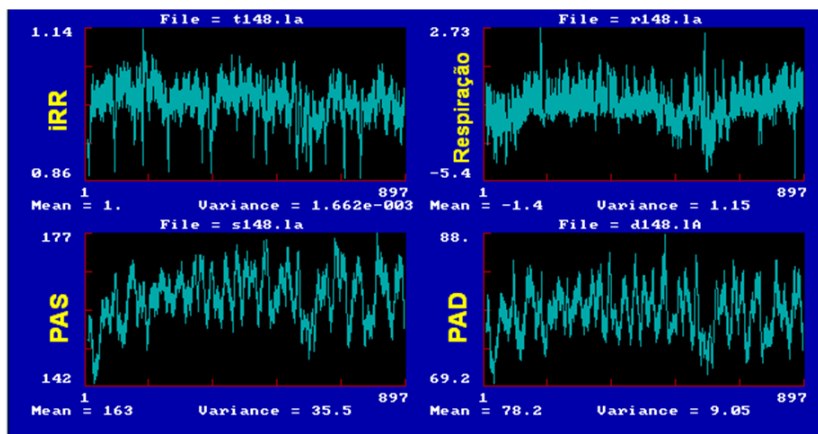


Figura 6 - Séries temporais dos sinais coletados, considerando os valores pontuais registrados continuamente: iRR, intervalos R-R (tacograma); Respiração (respirograma); PAS, pressão arterial sistólica (sistograma); PAD, pressão arterial diastólica (diastograma).
Fonte: A autora (2017).

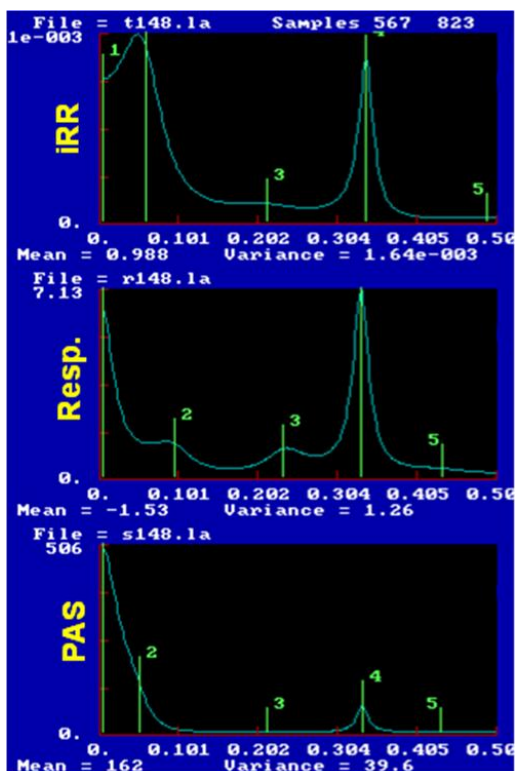


Figura 7 - Espectros de potência construídos pelo método autorregressivo, a partir das séries temporais, para a análise espectral monovariada. Foram considerados para a análise os sinais: iRR (intervalos entre os batimentos cardíacos); Resp. (valores pontuais da respiração); PAS (valores pontuais da pressão arterial sistólica).
Fonte: A autora (2017).

Função barorreflexa arterial

A função barorreflexa arterial da frequência cardíaca foi obtida no domínio da frequência pela análise da função de transferência, considerando o procedimento autorregressivo bivariado (Figura 8). Este procedimento permite a quantificação do ganho, coerência (K^2) e desvio de fase (ϕ) entre as séries temporais de iRR (sinal de saída) e pressão arterial sistólica (sinal de entrada). A magnitude da função de transferência (ganho), em ms/mmHg, quantifica a intensidade de resposta do sinal iRR por unidade de alteração espontânea de estímulo do sinal pressão arterial sistólica. Esta medida estima a sensibilidade espontânea do barorreflexo arterial da frequência cardíaca. A coerência mede o grau da função de correlação linear entre as oscilações na mesma frequência em ambos sinais de variabilidade e foram incluídos na análise os sinais em que $K^2 > 0,5$. Por outro lado, o desvio de fase mede o tempo de atraso entre os sinais e foi considerado quando negativo ($\phi < 0$ radians), sinalizando que as modificações da pressão arterial sistólica precederam as mudanças nos iRR. Todos estes índices foram calculados tanto para LF quanto para HF, considerando os valores médios obtidos nos pontos de coerência máxima entre as frequências centrais dos componentes oscilatórios de cada voluntário. Vale ressaltar que o desvio de fase é o produto entre latência (t_d) e velocidade angular (ω), sendo que a latência do barorreflexo arterial da frequência cardíaca em LF foi quantificada de acordo com a seguinte equação: $t_{dLF} = \phi_{LF}/\omega_{LF}$, na qual ω_{LF} é igual ao produto entre a frequência central de LF e 2π . A latência foi expressa em segundos (PINNA *et al.*, 2005; TOSCHI-DIAS *et al.*, 2013).

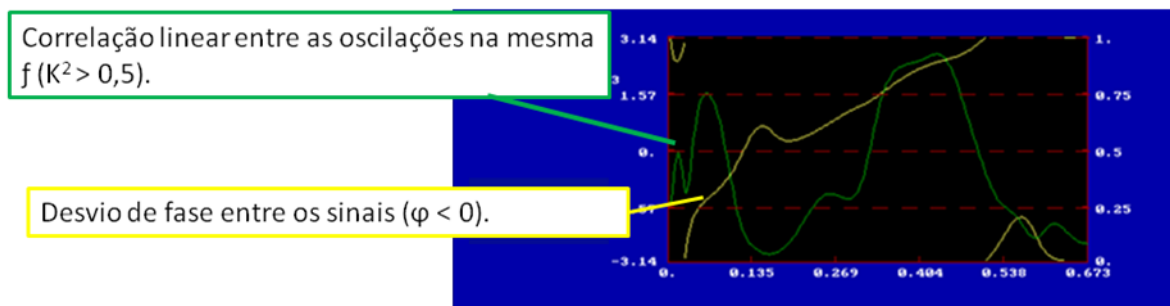


Figura 8 - Função de transferência entre o sinal de pressão arterial sistólica e o sinal de intervalos R-R. Para esta análise, foram considerados os picos de coerência dentro das faixas espectrais de LF e HF, desde que esta coerência (verde) fosse $> 0,5$ e o desvio de fase (amarelo) negativo.
 Fonte: A autora (2017).

Análise Estatística

Os dados estão apresentados como mediana (25th - 75th percentis). O poder da amostra foi calculado para Ganho, Latência e LF_{PAS} . O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis estudadas. O teste χ^2 testou as possíveis diferenças entre os grupos para as variáveis categóricas. As características físicas, as medidas hemodinâmicas e as variáveis autonômicas foram comparadas pela ANOVA one-way, seguida pelo post hoc de Tuckey ou pela ANOVA Kruskal-Wallis, seguida pelas comparações múltiplas quando apropriado. O modelo linear generalizado foi ajustado conforme a distribuição Gamma com a função logarítmica para retirar o sexo como um fator de confusão. Foram consideradas diferenças significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características físicas, as medidas hemodinâmicas e os medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelos pacientes hipertensos estão apresentados na tabela 1. Os grupos foram semelhantes em relação à idade, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo do antebraço, resistência vascular periférica e frequência respiratória. O grupo de pacientes com hipertensão arterial resistente apresentou proporção maior de mulheres em comparação aos outros dois grupos investigados. Vale ressaltar que todas as mulheres avaliadas no presente estudo não faziam terapia de reposição hormonal. O índice de massa corporal foi semelhante entre os grupos de pacientes hipertensos, porém foi significativamente menor nos indivíduos normotensos. Como esperado, a pressão arterial sistólica clínica apresentou valores progressivamente e significativamente maiores a partir do grupo de indivíduos normotensos até os grupos hipertensos, não resistentes e resistentes, respectivamente. Por outro lado, a pressão arterial diastólica clínica e o débito cardíaco foram significativamente maiores apenas no grupo de pacientes com hipertensão arterial resistente em comparação aos normotensos. Entre os hipertensos, os pacientes com hipertensão resistente apresentaram uso de maior número de medicamentos anti-hipertensivos.

Tabela 1 - Características físicas, medidas hemodinâmicas e medicamentos anti-hipertensivos dos indivíduos hipertensos resistentes, hipertensos não resistentes e normotensos

	HR (n=18)	HNR (n=17)	N (n=17)	p
Sexo (homens/mulheres)	2/16 [#]	8/9	12/5	<0,05
Idade (anos) ^a	52 (50-64)	54 (51-66)	56 (37-60)	0,56
IMC (Kg/m ²) ^a	30 (29-32) [*]	30 (27-31) [*]	26 (23-27)	<0,01
PAS clínica (mmHg) ^a	148 (142-170) ^{*#}	124 (122-130) [*]	106 (100-112)	<0,01
PAD clínica (mmHg)	80 (70-92) [*]	78 (72-82)	70 (60-79)	0,01
FC (bpm)	66 (60-79)	68 (61-73)	64 (57-69)	0,50
Fluxo (ml/min/100ml)	2,2 (1,7-3,5)	2,2 (1,6-2,7)	2,7 (2,0-3,2)	0,78
RVP (u)	52 (31- 57)	47 (35-53)	31 (28-42)	0,23
DC (L/min)	7,3 (5,5-9,3) [*]	6,5 (6,1-7,7)	5,7 (5,3-7,0)	0,04
FR (ipm)	19 (16-21)	17 (16-18)	18 (17-18)	0,26
Medicamentos				
Antihipertensivos (n ^o /dia) ^b	4 (4-5)	2 (2-2)	-	<0,01
Diureticos ^b	100%	53%	-	<0,01
Bloqueadores de canais de cálcio ^b	83%	35%	-	<0,01
BRAs ^b	72%	65%	-	0,45
Beta bloqueadores ^b	67%	18%	-	<0,01
IECAs ^b	39%	18%	-	0,15
Drogas de ação central ^b	33%	0	-	0,01
Antagonistas de aldosterona ^b	33%	6%	-	0,05

Valores apresentados como mediana (25th - 75th percentis) ou como valores percentuais (uso dos medicamentos anti-hipertensivos). HR, grupo hipertenso resistente; HNR, grupo hipertenso não resistente; N, grupo normotenso; IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; FC,

frequência cardíaca; RVP, resistência vascular periférica; FR, frequência respiratória; BRAs, bloqueadores de receptor de angiotensina; IECAs, inibidores da enzima conversora de angiotensina. ^a Variáveis analisadas por teste não paramétrico; ^b Variáveis comparadas entre HR vs. HNR; * $p < 0,05$ vs. N and # $p < 0,05$ vs. HNR.

O controle autonômico, cardíaco e periférico, está apresentado na tabela 2. Em relação à modulação autonômica cardíaca, a variabilidade total da frequência cardíaca, representada pela Variância_{iRR}, foi menor nos pacientes com hipertensão resistente quando comparados aos normotensos. Entretanto, a potência absoluta de LF_{iRR} apresentou-se similarmente reduzida em ambos os grupos de pacientes hipertensos em relação aos indivíduos normotensos. Por outro lado, a potência absoluta de HF_{iRR} e VLF_{iRR} foram semelhantes entre os três grupos investigados. Além disso, as bandas LF_{iRR} e HF_{iRR}, em unidades normalizadas, bem como a razão LF/HF_{iRR} também não apresentaram diferenças significativas entre os grupos avaliados.

Em relação à modulação autonômica periférica, a variabilidade total da pressão arterial sistólica não apresentou diferença significativa entre os grupos investigados. Porém, a potência absoluta de LF_{PAS} foi significativamente maior apenas no grupo de pacientes com hipertensão resistente em relação aos normotensos. Além disso, a potência absoluta de HF_{PAS} foi maior em ambos os grupos de pacientes hipertensos quando comparados ao grupo de indivíduos normotensos. A potência absoluta de VLF_{PAS} não foi diferentes entre os grupos avaliados.

Na análise espectral da respiração, de fato foi observada maior concentração da modulação autonômica sobre HF_{Resp} em relação à LF_{Resp}.

Tabela 2 - Controle autonômico cardíaco e periférico pela análise espectral monovariada dos indivíduos hipertensos resistentes, hipertensos não resistentes e normotensos

	HR (n=18)	HNR (n=17)	N (n=17)	<i>p</i>
<i>Modulação cardíaca</i>				
Variância _{iRR} (ms ²) ^a	336 (157-889)*	464 (374-973)	1169 (739-1716)	<0,01
VLF _{iRR} (ms ²) ^a	187 (94-492)	244 (155-766)	526 (325-963)	0,09
LF _{iRR} (ms ²) ^a	54 (22-171)*	113 (53-152)*	433 (144-961)	<0,01
HF _{iRR} (ms ²) ^a	101 (62-251)	167 (84-225)	191 (94-499)	0,14
LF _{iRR} (u.n.)	36 (33-68)	43 (30-70)	60 (43-756)	0,07
HF _{iRR} (u.n.)	64 (32-67)	57 (30-70)	39 (24-57)	0,07
LF/HF _{iRR} ^a	0,6 (0,5-2,2)	0,8 (0,4-2,3)	1,5 (0,7-3,2)	0,06
<i>Modulação periférica</i>				
Variância _{PAS} (mmHg ²) ^a	22 (11-32)	20 (13-26)	22 (14-33)	0,78
VLF _{PAS} (mmHg ²) ^a	16 (4-29)	13 (8-19)	21 (12-29)	0,42
LF _{PAS} (mmHg ²)	4,1 (1,3-6,6)*	2,9 (1,2-3,4)	1,7 (0,80-3,4)	<0,01
HF _{PAS} (mmHg ²) ^a	2,9 (1,9-4,0)*	2,6 (1,8-3,2)*	1,5 (1,1-2,1)	<0,01
<i>Respiração</i>				
LF _{Resp} (un) ^a	5 (0-16)	2 (0-7)	0 (0-2)	0,06
HF _{Resp} (un) ^a	95 (84-100)	98 (92-100)	100 (98-100)	0,06

Valores apresentados como mediana (25th - 75th percentis) ou como valores percentuais (uso dos medicamentos anti-hipertensivos). HR, grupo hipertenso resistente; HNR, grupo hipertenso não resistente; N, grupo normotenso; iRR, intervalo R-R; PAS, pressão arterial sistólica; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency; LF/HF, balanço simpato-vagal; un, unidades normalizadas. ^a Variáveis analisadas por testes não paramétricos; * *p* < 0,05 vs. N and # *p* < 0,05 vs. HNR.

A tabela 3 apresenta os resultados referentes aos critérios da análise da função de transferência entre pressão arterial sistólica e iRR, além da função entre respiração e iRR, tanto em LF quanto em HF. Em relação à função barorreflexa da frequência cardíaca (PAS-iRR), verificou-se em LF que a frequência central foi semelhante entre os três grupos avaliados. Entretanto, o desvio de fase foi significativamente maior no grupo de pacientes com hipertensão resistente quando comparados ao grupo de indivíduos normotensos. Por outro lado, em HF, a frequência central e o desvio de fase foram semelhantes nos grupos investigados. Na análise da função de transferência Resp-iRR, a frequência central e a coerência foram semelhantes entre os grupos avaliados em ambas as bandas espectrais, LF e HF. Vale ressaltar que esta função apresentou maior coerência em HF do que em LF.

Tabela 3 - Função barorreflexa arterial pela análise espectral bivariada dos indivíduos hipertensos resistentes, hipertensos não resistentes e normotensos

	HR (n=13)	HNR (n=15)	N (n=15)	<i>p</i>
PAS-iRR				
$f_{LF_{PAS-iRR}}$ (Hz)	0,09 (0,05;0,12)	0,09 (0,08;0,12)	0,10 (0,09;0,11)	0,22
$\Phi_{LF_{PAS-iRR}}$ (rad)	-1,50 (-2,02; -1,33)*	-1,41 (-1,86; -1,10)	-1,09 (-1,36; -0,83)	0,03
$f_{HF_{PAS-iRR}}$ (Hz) ^a	0,30 (0,26;0,33)	0,28 (0,26;0,32)	0,29 (0,27;0,30)	0,57
$\Phi_{HF_{PAS-iRR}}$ (rad) ^a	-0,08 (-0,86;0,12)	-0,17 (-0,63;0,11)	-0,07 (-0,46;0,32)	0,49
Resp-iRR				
$f_{LF_{Resp-iRR}}$ (Hz)	0,10 (0,05;0,12)	0,10 (0,07;0,12)	0,10 (0,09;0,11)	0,88
$K^2_{LF_{Resp-iRR}}$	0,30 (0,13;0,38)	0,28 (0,23;0,37)	0,31 (0,17;0,36)	0,90
$f_{HF_{Resp-iRR}}$ (Hz)	0,31 (0,27;0,33)	0,28 (0,26;0,32)	0,29 (0,27;0,31)	0,35
$K^2_{HF_{Resp-iRR}}$ ^a	0,94 (0,89;0,98)	0,94 (0,89;0,98)	0,92 (0,79;0,96)	0,14

Valores apresentados como mediana (25th ; 75th percentis) ou como valores percentuais (uso dos medicamentos anti-hipertensivos). HR, grupo hipertenso resistente; HNR, grupo hipertenso não resistente; N, grupo normotenso; PAS-iRR, função de transferência entre pressão arterial sistólica e intervalo R-R; Resp-iRR, função de transferência entre respiração e intervalo R-R; *f*, frequência central; Φ , desvio de fase; K^2 , coerência; LF, banda de low frequency; HF, banda de high frequency band. ^a Variáveis analisadas por testes não paramétricos; * *p* < 0,05 vs. N.

O ganho da função barorreflexa da frequência cardíaca em LF foi menor no grupo de pacientes hipertensos resistentes quando comparados aos grupos de hipertensos não resistentes e indivíduos normotensos (Gráfico 1). Atendendo aos critérios estabelecidos para esta análise de função de transferência, foi observada coerência $> 0,5$ entre pressão arterial sistólica e iRR, em LF, de forma semelhante em todos os grupos avaliados (Gráfico 2). Adicionalmente, confirmando a hipótese do presente estudo, foi verificada maior latência de resposta da frequência cardíaca às oscilações da pressão arterial sistólica apenas no grupo de pacientes com hipertensão resistente (Gráfico 3).

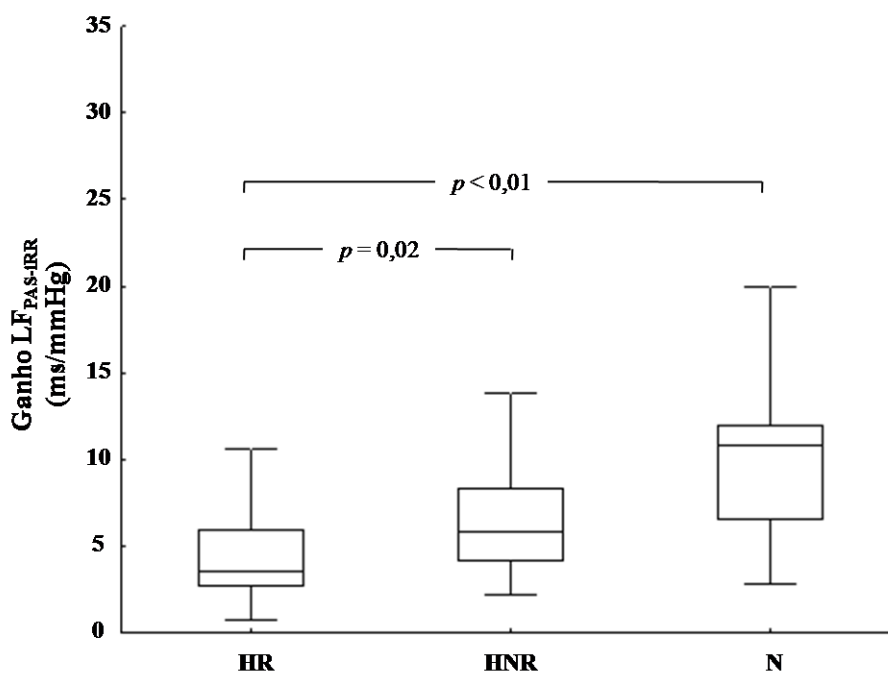


Gráfico 1 - *Boxplots* dos valores de ganho da função barorreflexa da frequência cardíaca em LF, em cada grupo estudado. HR, grupo hipertenso resistente; HNR, grupo hipertenso não resistente; N, grupo normotenso. Cada caixa representa os valores mínimo, 25th e 75th percentis e máximo, com a mediana ilustrada pela linha horizontal no interior da caixa.

Fonte: A autora (2017).

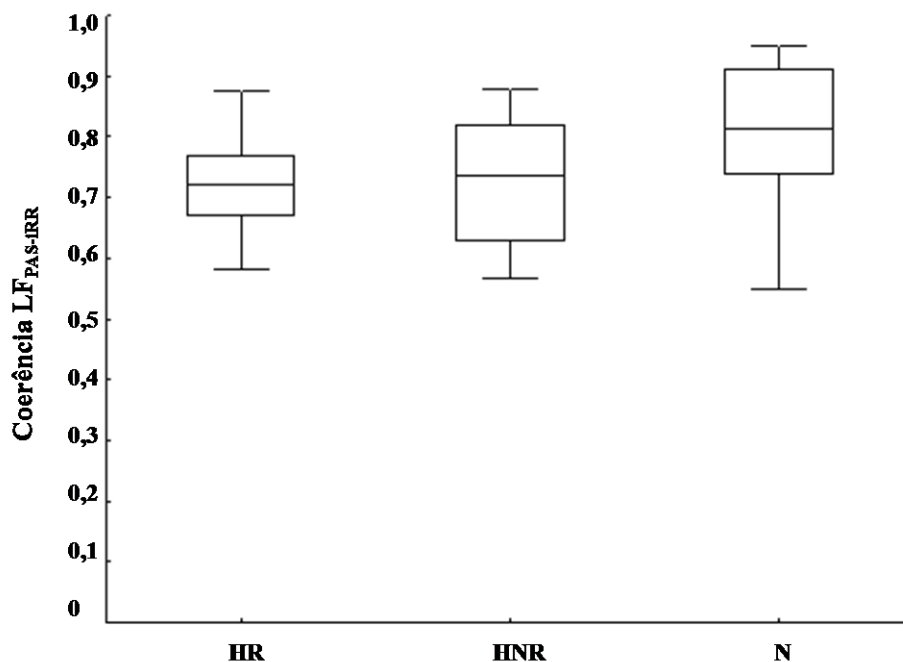


Gráfico 2 - *Boxplots* dos valores de coerência da função barorreflexa da frequência cardíaca em LF, em cada grupo estudado. HR, grupo hipertenso resistente; HNR, grupo hipertenso não resistente; N, grupo normotenso. Cada caixa representa os valores mínimo, 25th e 75th percentis e máximo, com a mediana ilustrada pela linha horizontal no interior da caixa.

Fonte: A autora (2017).

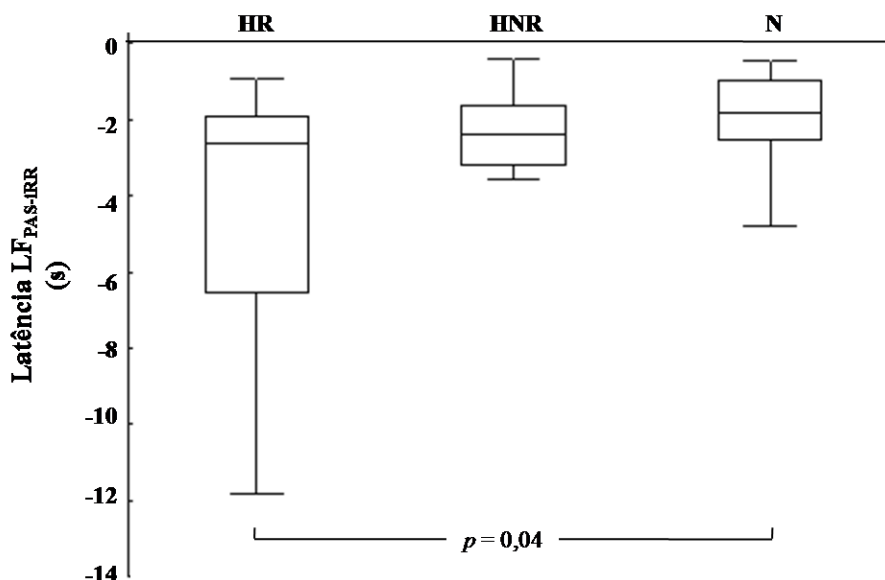


Gráfico 3 - *Boxplots* dos valores de latência da função barorreflexa da frequência cardíaca em LF, em cada grupo estudado. HR, grupo hipertenso resistente; HNR, grupo hipertenso não resistente; N, grupo normotenso. Cada caixa representa os valores mínimo, 25th e 75th percentis e máximo, com a mediana ilustrada pela linha horizontal no interior da caixa.

Fonte: A autora (2017).

O ganho da função barorreflexa da frequência cardíaca em HF foi menor no grupo de pacientes com hipertensão resistente quando comparado ao grupo de indivíduos normotensos (Gráfico 4). Atendendo aos critérios estabelecidos para esta análise de função de transferência, foi observada coerência $> 0,5$ entre pressão arterial sistólica e iRR, em HF, de forma semelhante em todos os grupos avaliados (Gráfico 5).

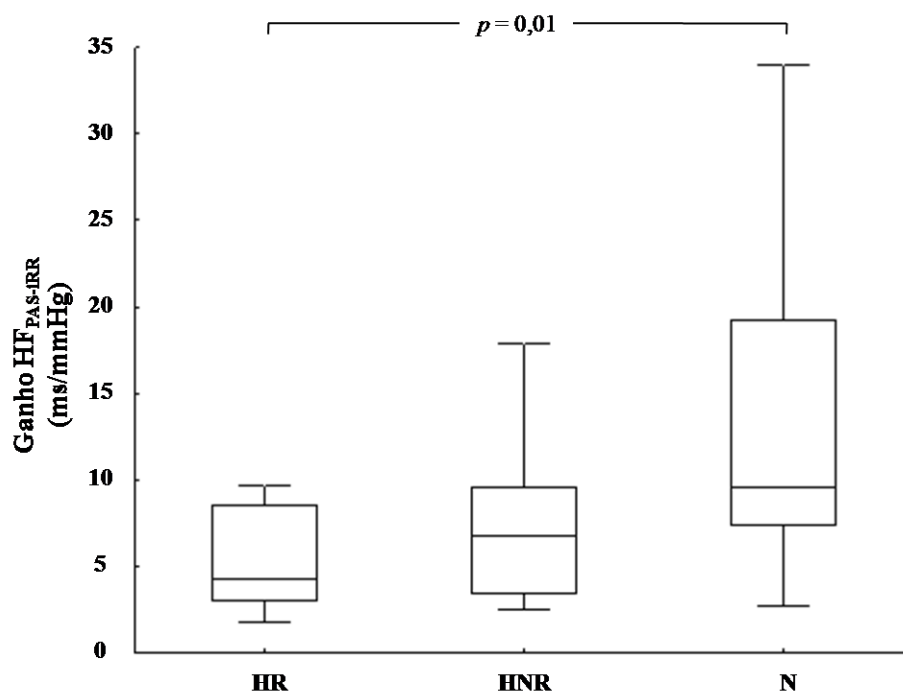


Gráfico 4 - *Boxplots* dos valores de ganho da função barorreflexa da frequência cardíaca em HF, em cada grupo estudado. HR, grupo hipertenso resistente; HNR, grupo hipertenso não resistente; N, grupo normotenso. Cada caixa representa os valores mínimo, 25th e 75th percentis e máximo, com a mediana ilustrada pela linha horizontal no interior da caixa.

Fonte: A autora (2017).

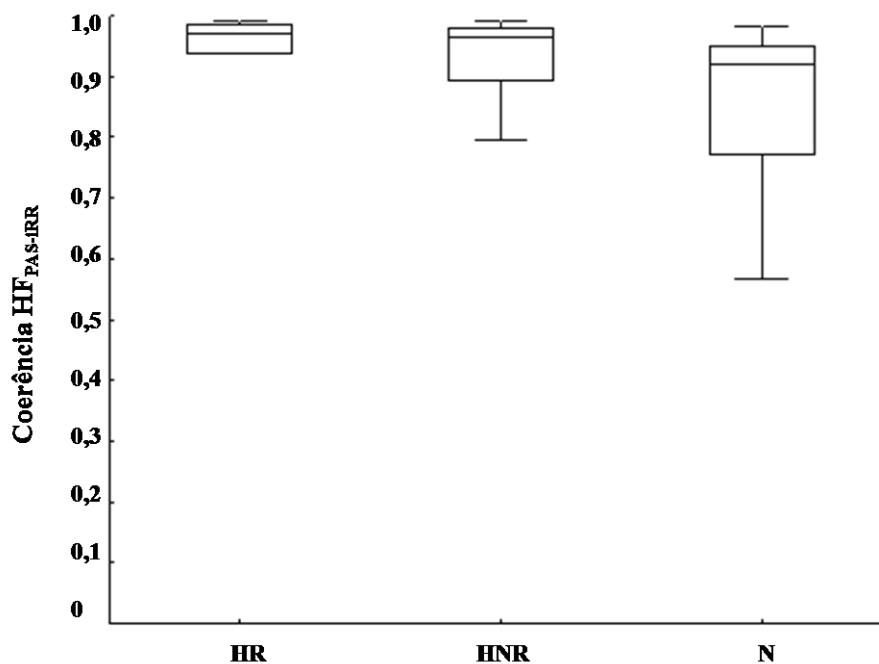


Gráfico 5 - *Boxplots* dos valores de coerência da função barorreflexa da frequência cardíaca em HF, em cada grupo estudado. HR, grupo hipertenso resistente; HNR, grupo hipertenso não resistente; N, grupo normotenso. Cada caixa representa os valores mínimo, 25th e 75th percentis e máximo, com a mediana ilustrada pela linha horizontal no interior da caixa.

Fonte: A autora (2017).

Considerando que houve diferença significativa na proporção do sexo dos indivíduos avaliados nos três grupos, o modelo linear generalizado mostrou que mesmo na análise efetuada com a retirada da influência do sexo como um fator de confusão, o grupo de pacientes com hipertensão resistente apresentam ganho e latência da função barorreflexa prejudicados, 43% menor e 54% maior, respectivamente em relação ao grupo de indivíduos normotensos (Tabela 4).

Tabela 4 - Modelo linear generalizado ajustado para retirar o sexo como um fator de confusão nos resultados obtidos

	Estimativa	Intervalo de Confiança (95%)		p
Ganho				
<i>Grupo</i>				
HR	0,57	0,42	0,78	<0,01
HNR	0,93	0,72	1,20	0,58
N	1,00	-	-	
<i>Sexo</i>				
Mulheres	1,05	0,86	1,27	0,64
Homens	1,00	-	-	
LF_{PAS}				
<i>Grupo</i>				
HR	1,36	0,84	2,18	0,21
HNR	1,03	0,70	1,50	0,90
N	1,00	-	-	
<i>Sexo</i>				
Mulheres	0,95	0,70	1,27	0,71
Homens	1,00	-	-	
Latência				
<i>Grupo</i>				
HR	1,54	1,09	2,17	0,01
HNR	1,09	0,82	1,44	0,55
N	1,00	-	-	
<i>Sexo</i>				
Mulheres	0,93	0,75	1,16	0,52
Homens	1,00	-	-	

HR, grupo hipertenso resistente; HNR, grupo hipertenso não resistente; N, grupo normotenso; LF_{PAS}, low frequency da pressão arterial sistólica

Para as principais variáveis de desfecho do presente estudo, ganho; latência e potência absoluta de LF_{PAS} foi observado poder da amostra de 0,99; 0,72 e 0,50; respectivamente.

A figura 9 exemplifica os sinais de pressão arterial e do eletrocardiograma que foram coletados em indivíduos dos três grupos avaliados.

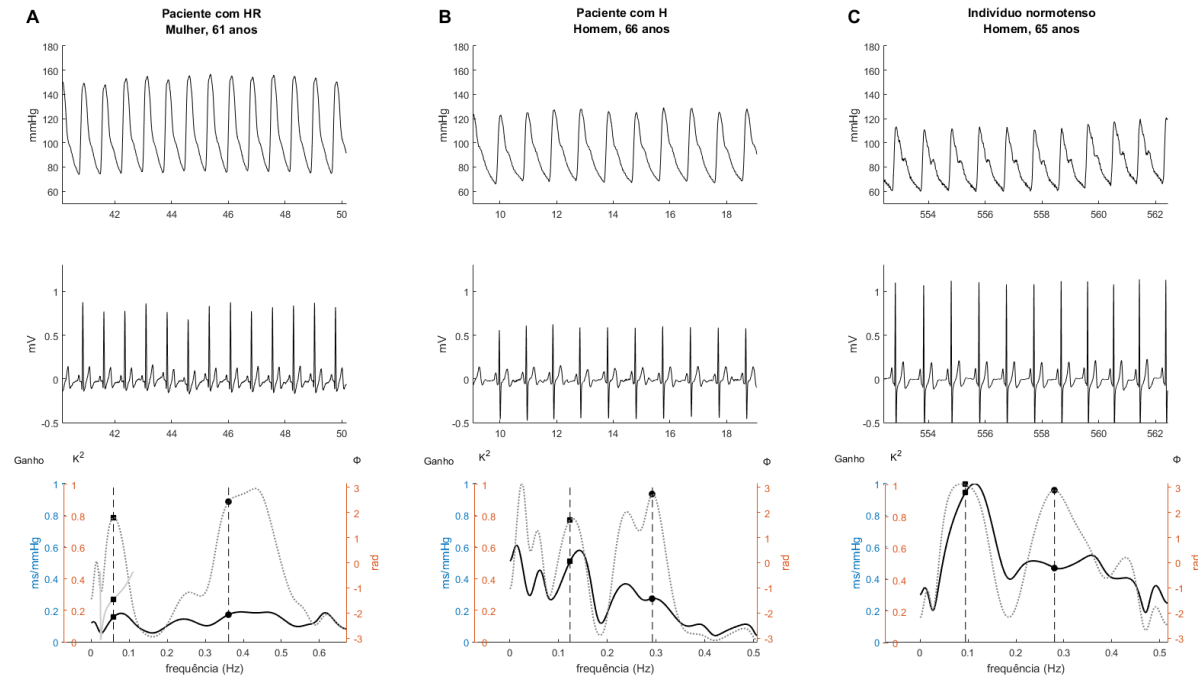


Figura 9 - Exemplos da análise espectral pela função de transferência, considerando o sinal de pressão arterial e do eletrocardiograma. O ganho da função barorreflexa da pressão arterial está representado pela linha sólida preta; a função de coerência (K^2), representada pela linha pontilhada e o desvio de fase (Φ) representado pela linha sólida cinza; o pico de coerência na frequência central de LF está representado por (■), com seus respectivos valores de desvio de fase e ganho da função barorreflexa; o pico de coerência na frequência central de HF está representado por (●), com seus respectivos valores de desvio de fase e ganho da função barorreflexa. A) paciente com hipertensão resistente (HR); B) paciente com hipertensão não resistente (HNR); C) indivíduo normotenso (N). Vale ressaltar que a pressão arterial foi expressivamente maior no paciente com HR em relação ao paciente com HNR e ao indivíduo N. Fonte: A autora (2017).

DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo são que pacientes com hipertensão arterial resistente apresentam: 1) ganho do barorreflexo arterial espontâneo da frequência cardíaca diminuído; 2) latência barorreflexa aumentada; e 3) modulação vasomotora simpática aumentada. Essas alterações autonômicas podem contribuir para a elevação sustentada da pressão arterial dos pacientes com hipertensão resistente, que é a principal característica desta população.

O menor ganho barorreflexo arterial espontâneo contribui para o ineficiente controle da pressão arterial em curto prazo, uma vez que os barorreceptores são ativados por pequenas oscilações na pressão arterial que acontecem diariamente (PARATI *et al.*, 2013). Portanto, tal prejuízo em detectar a distensão arterial em resposta a alterações na pressão arterial tem relevância clínica, visto que está associado ao aumento do risco cardiovascular (LA ROVERE *et al.*, 1988; LA ROVERE e SCHWARTZ, 1997; LA ROVERE *et al.*, 2008; LA ROVERE, PINNA *et al.*, 2013). Na hipertensão arterial, eventos cardiovasculares mais graves e maior probabilidade de morte foram associados com a sensibilidade espontânea do barorreflexo arterial reduzida. Por meio da análise com o método sequencial, a sensibilidade barorreflexa inferior a 4,5 ms/mmHg para aumentos da pressão arterial foi associada com risco de grave evento cardiovascular adverso 2,5 vezes maior (PINNA *et al.*, 2005). Adicionalmente, em pacientes com insuficiência cardíaca clinicamente estável com grau de leve a moderado, o ganho barorreflexo diminuído ($\leq 3,1$ ms/mmHg) verificado, avaliado pela função de transferência, foi associado com maior risco

de morte por causas cardíacas (DIBONA, 2013). No presente estudo, os pacientes com hipertensão arterial resistente apresentaram valor médio do ganho barorreflexo de 4,7 ms/mmHg, o que pode sugerir importante risco para esta população.

No presente estudo também foi verificada maior latência de resposta barorreflexa nos pacientes com hipertensão arterial resistente. Alguns pesquisadores já mostraram que não apenas o ganho, mas também o tempo de atraso da resposta barorreflexa pode determinar a eficiência deste reflexo (TOSCHI-DIAS *et al.*, 2013). Nossos achados mostraram que a latência ainda está preservada nos pacientes com hipertensão não resistente, mas esta variável está significativamente comprometida nos pacientes com hipertensão arterial resistente. Desta forma, é suposto que a latência barorreflexa esteja prejudicada em pacientes com condições clínicas mais graves, refletindo maior grau de disfunção. Neste contexto, vale ressaltar que o fenótipo da hipertensão arterial resistente é caracterizado pela presença de múltiplas condições cardiometabólicas (ESLER *et al.*, 2006) que podem ser observadas na amostra investigada no presente estudo.

Considerando o importante papel do barorreflexo arterial sobre a regulação neural do sistema cardiovascular, a disfunção deste reflexo resulta em simpatoexcitação baro-mediada (KEYL *et al.*, 2001; LATERZA *et al.*, 2007; GRASSI *et al.*, 2014; LOVIC *et al.*, 2014; SERAVALLE *et al.*, 2015). De fato, um estudo recente já mostrou que pacientes com hipertensão arterial resistente apresentam significativa hiperatividade simpática e comprometimento do barorreflexo da atividade nervosa muscular (GRASSI *et al.*, 2014). Apesar de estes pesquisadores terem avaliado diretamente a atividade nervosa simpática

muscular, por meio desta técnica não é possível estabelecer a magnitude da influência da modulação autonômica em ambos os sistemas, cardíaco e vascular. Por outro lado, no presente estudo foi verificado que a LF_{PAS} foi significativamente aumentada apenas nos pacientes com hipertensão arterial resistente. Além disso, foi observada $Variância_{iRR}$ reduzida, o que pode ser consequência indireta de maior modulação simpática cardíaca. Vale ressaltar que estas variáveis foram determinadas por métodos espontâneos e não-invasivos. A presente pesquisa não verificou LF_{iRR} aumentada e/ou HF_{iRR} diminuída, em unidades normalizadas, bem como LF/HF_{iRR} elevada em pacientes com hipertensão resistente. Provavelmente isto ocorreu em função do efeito de drogas anti-hipertensivas como betas bloqueadores, que são utilizados por 67% do grupo de pacientes com hipertensão resistente. Uma vez que a modulação simpática cardíaca foi parcialmente bloqueada nestes pacientes, foi verificada diferença quase significativa entre os grupos para estas variáveis (LF_{iRR} e HF_{iRR} ; $p=0,07$ e LF/HF_{iRR} ; $p=0,06$).

A eficiência da resposta autonômica é influenciada por padrões oscilatórios cardiovasculares. A função de coerência avalia o grau de correlação linear entre as oscilações em ambos os sinais e sua redução pode refletir elevação sustentada da modulação simpática, visto que esta alteração reflete comprometimento do acoplamento entre as vias aferentes e eferentes do reflexo (KEYL *et al.*, 2001; PINNA *et al.*, 2005). De fato, foi observada redução estatisticamente quase significativa de menor acoplamento entre pressão arterial sistólica e iRR nos pacientes com hipertensão resistente ($K^2_{PAS-iRR}$; $p=0,07$). Além disso, existe inequívoca evidência de que a simpatoexcitação baro-mediada seja responsável por elevação da pressão

arterial (DIBONA, 2013). Desta forma, no presente estudo, a pressão arterial sistólica clínica foi progressivamente e significativamente maior a partir do grupo de indivíduos normotensos até os pacientes hipertensos, com hipertensão não resistente e hipertensão resistente, respectivamente. Esse resultado foi verificado apesar dos pacientes com hipertensão resistente fazerem uso diário de maior número de medicamentos anti-hipertensivos. Portanto, para estes pacientes, a medicação utilizada mantém a frequência cardíaca similar aos outros indivíduos, porém o padrão oscilatório batimento a batimento está prejudicado e resulta em elevação sustentada da pressão arterial sistólica.

A resistência ao tratamento medicamentoso é uma das razões para a pressão arterial sistólica não controlada e o entendimento dos mecanismos responsáveis por esta resistência é fundamental para a definição de estratégias terapêuticas mais efetivas. Estudos têm mostrado que o fenótipo da hipertensão resistente pode ser resultado de fatores como envelhecimento, obesidade, excesso de aldosterona e apneia obstrutiva do sono (CALHOUN *et al.*, 2008; DE LA SIERRA *et al.*, 2011; MARTINS *et al.*, 2011). Estes fatores estão associados com o aumento da modulação simpática. Apesar de não terem sido avaliados no presente estudo, podem ter influenciado em nossos resultados, quando apresentados de forma combinada como efeito grupo.

A obesidade está associada com hipertensão arterial mais grave (ESLER *et al.*, 2006; PALECZNY *et al.*, 2016). Os mecanismos envolvidos na hipertensão induzida pela obesidade incluem excreção de sódio comprometida, retenção de líquido corporal e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esta hipótese noradrenérgica poderia atuar principalmente pela

ligação da leptina aos receptores localizados no hipotálamo e também pela ligação da angiotensina II aos receptores localizados na região bulbar. Assim, evidências relatam uma relação bidirecional entre o sistema renina-angiotensina e a modulação simpática. Adicionalmente, a prevalência de apneia obstrutiva do sono pode ser aproximadamente 83% nos pacientes com hipertensão resistente (LOGAN *et al.*, 2001). Apesar de essa comorbidade ser mais prevalente nos homens do que nas mulheres, este fator pode também contribuir para elevação da pressão arterial sistólica na amostra do presente estudo. Indivíduos com apneia obstrutiva do sono apresentam maior atividade simpática vascular (TSIOUFIS *et al.*, 2007) e também apresentam aumento da frequência cardíaca nos períodos de vigília (NARKIEWICZ *et al.*, 1998). A elevada modulação simpática nestes indivíduos pode ser explicada parcialmente pela ativação tônica do quimiorreflexo (NARKIEWICZ *et al.*, 1998). Além disso, mesmo com a não inclusão de pacientes com aldosteronismo primário no presente estudo, a aldosterona pode contribuir para o desenvolvimento e manutenção de uma forma de hipertensão mais grave. A aldosterona pode causar a hipertensão resistente por mediar modificações negativas nos sistemas renal, cardiovascular e nervoso central. O tratamento com medicamentos que atuam bloqueando centralmente receptores de aldosterona e promovem significativa redução da atividade simpática tem sido preconizado para pacientes com hipertensão resistente (NARKIEWICZ *et al.*, 1998; CALHOUN *et al.*, 2008; MANCIA *et al.*, 2014). No presente estudo, 33% dos pacientes com hipertensão resistente faziam uso destas medicações.

Devido à falha dos medicamentos anti-hipertensivos controlarem a pressão arterial, valores inferiores a 140/90 mmHg, em pesquisas atuais,

pacientes com hipertensão arterial resistente têm sido tratados com denervação renal (PAPADEMETRIOU *et al.*, 2011) ou terapia de ativação barorreflexa (ILIESCU *et al.*, 2014; LOVIC *et al.*, 2014; NG *et al.*, 2016). A terapia de ativação barorreflexa é uma técnica caracterizada pelo uso de um dispositivo capaz de produzir supressão da atividade simpática por meio de ativação elétrica do barorreflexo carotídeo. Em alguns trabalhos, os pacientes com pressão arterial não controlada por medicamentos apresentaram redução na pressão arterial sistólica de até 30 mmHg com este dispositivo, mostrando que a disfunção do barorreflexo arterial possa ser um dos maiores fatores que contribuem para a elevação sustentada da atividade simpática e, conseqüentemente, da pressão arterial (ILIESCU *et al.*, 2014; LOVIC *et al.*, 2014). Os barorreceptores arteriais nos hipertensos resistentes podem não controlar a pressão arterial pela detecção da distensão arterial devido à redução da complacência central e da adaptação crônica central com modificação do limiar deste reflexo. A avaliação em alça aberta deste reflexo em pacientes com hipertensão resistente mostrou que estes pacientes apresentam hiperatividade simpática, reforçando esta hipótese. No entanto, a terapia de ativação barorreflexa é uma técnica invasiva e apresenta alguns riscos e possíveis complicações. Além disso, uma vez que consiste em ativação elétrica sustentada, aspectos relacionados ao limiar de ativação e à acomodação dos receptores devem ser considerados e melhor investigados.

De acordo com nossos achados, alterações na função barorreflexa arterial observada podem identificar novos marcadores de risco cardiovascular em pacientes com hipertensão arterial resistente. Considerando que a medicação falha em controlar a pressão arterial, mas, por outro lado,

dispositivos invasivos que corrigem o barorreflexo conseguem reduzir a pressão arterial, outras técnicas, tais como o treinamento físico, deveriam ser investigadas. Isso porque já é conhecido o efeito benéfico do exercício físico regular sobre a melhora da função barorreflexa na hipertensão (LATERZA *et al.*, 2007).

Limitações

Embora a influência do sexo no barorreflexo não esteja completamente esclarecida na literatura (FISHER *et al.*, 2012), há evidências de que as mulheres que não fazem uso de terapia de reposição hormonal apresentam menor barorreflexo cardiovagal durante a fase IV da manobra de Valsalva (OKADA *et al.*, 2012). Nesse sentido, pode-se questionar se os nossos achados estão relacionados à hipertensão arterial resistente por si só ou às diferenças de sexo observadas entre os grupos. Assim, um modelo linear generalizado foi ajustado para estimar o efeito da hipertensão arterial resistente, independentemente do sexo. Esta análise mostrou que os pacientes com hipertensão arterial resistente apresentam ganho barorreflexo 43% menor e latência 54% maior do que os controles normotensos. Assim, a sensibilidade barorreflexa em pacientes com hipertensão arterial resistente é menor e a resposta da frequência cardíaca é retardada em comparação com indivíduos normotensos. Esses achados ampliam nosso conhecimento e indicam que o controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca tem impacto clínico importante na hipertensão arterial resistente.

Outro aspecto do presente estudo é que nossos pacientes hipertensos tiveram de continuar a tomar os seus medicamentos durante o período experimental. No entanto, deve-se levar em conta que os medicamentos usados pelos pacientes hipertensos resistentes consistiram principalmente em bloqueadores do sistema renina-angiotensina e betabloqueadores, que têm efeito simpatomodulador (PARCERA *et al.*, 1999; CHERN *et al.*, 2006). Mesmo com o uso desses medicamentos, os pacientes hipertensos resistentes

apresentaram menor modulação autonômica e menor função barorreflexa em relação aos indivíduos normotensos.

No presente estudo, investigamos apenas o comportamento espontâneo da modulação autonômica, e nossos dados podem não ser traduzíveis para condições em que o sistema cardiovascular está sob estresse mental ou físico. Em alguns casos, a disfunção autonômica não é evidente em repouso, e manobras fisiológicas ou distúrbios autonômicos são necessários para produzir disfunção autonômica observável (por exemplo, estresse mental, exercício físico e manobra de Valsalva). No entanto, nossos resultados mostram disfunção autonômica em pacientes com hipertensão resistente, mesmo em condições de repouso (NOVAK, 2011). Em nosso estudo, realizamos a análise espectral de medidas espontâneas indiretas de pressão arterial, e os índices investigados refletem a modulação simpática vasomotora. No entanto, estudos futuros devem medir diretamente a atividade vascular simpática. Recentemente, Prodel et al. (PRODEL *et al.*, 2017) verificaram que os hipertensos têm exacerbada atividade simpática em resposta ao resfriamento facial. Portanto, tal avaliação pode ser futuramente realizada em pacientes com hipertensão arterial resistente.

CONCLUSÃO

Pacientes com hipertensão arterial resistente apresentam ganho reduzido e latência aumentada da função barorreflexa da frequência cardíaca. Além disso, estes pacientes apresentam maior modulação simpática vasomotora apesar do uso de vários medicamentos anti-hipertensivos. Esses achados são clinicamente relevantes para os pacientes com hipertensão resistente, pois foram avaliados por métodos espontâneos e não-invasivos.

REFERÊNCIAS

ACHELROD, D.; WENZEL, U.; FREY, S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. **Am J Hypertens**, v. 28, n. 3, p. 355-61, Mar 2015.

BERTRAM, D. et al. Norepinephrine reuptake, baroreflex dynamics, and arterial pressure variability in rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 279, n. 4, p. R1257-67, Oct 2000.

BRISTOW, J. D. et al. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. **Circulation**, v. 39, n. 1, p. 48-54, Jan 1969.

CALHOUN, D. A. Apparent and true resistant hypertension: why not the same? **J Am Soc Hypertens**, v. 7, n. 6, p. 509-11, Nov-Dec 2013.

CALHOUN, D. A. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. **Hypertension**, v. 51, n. 6, p. 1403-19, Jun 2008.

CHAPUIS, B. et al. Linear modelling analysis of baroreflex control of arterial pressure variability in rats. **J Physiol**, v. 559, n. Pt 2, p. 639-49, Sep 01 2004.

CHERN, C. C. et al. Effects of Atenolol and Losartan on Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in Uncomplicated Essential Hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 47, n. 2, p.169-74, 2006.

CHOBANIAN, A. V. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206-52, Dec 2003.

DAUGHERTY, S. L. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. **Circulation**, v. 125, n. 13, p. 1635-42, Apr 03 2012.

DE LA SIERRA, A. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. **Hypertension**, v. 57, n. 5, p. 898-902, May 2011.

DIBONA, G. F. Sympathetic nervous system and hypertension. **Hypertension**, v. 61, n. 3, p. 556-60, Mar 2013.

DOROSZKO, A. et al. Resistant Hypertension. **Adv Clin Exp Med**, v. 25, n. 1, p. 173-83, Jan-Feb 2016.

EPSTEIN, M.; CALHOUN, D. A. The role of aldosterone in resistant hypertension: implications for pathogenesis and therapy. **Curr Hypertens Rep**, v. 9, n. 2, p. 98-105, Apr 2007.

ESLER, M. et al. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. **Hypertension**, v. 48, n. 5, p. 787-96, Nov 2006.

FAGARD, R. H. Resistant hypertension. **Heart**, v. 98, n. 3, p. 254-61, Feb 2012.

FISHER, J. P. et al. New insights into the effects of age and sex on arterial baroreflex function at rest and during dynamic exercise in humans. **Auton Neurosci**, v. 172, n. 1-2, p. 13-22, Dec 24 2012.

FISHER, J. P. et al. Influence of ageing on carotid baroreflex peak response latency in humans. **J Physiol**, v. 587, n. Pt 22, p. 5427-39, Nov 15 2009.

GRASSI, G. et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. **Int J Cardiol**, v. 177, n. 3, p. 1020-5, Dec 20 2014.

Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Eur Heart J**, v. 17, n. 3, p. 354-81, Mar 1996.

ILIESCU, R.; TUDORANCEA, I.; LOHMEIER, T. E. Baroreflex activation: from mechanisms to therapy for cardiovascular disease. **Curr Hypertens Rep**, v. 16, n. 8, p. 453, Aug 2014.

KEYL, C. et al. Time delay of vagally mediated cardiac baroreflex response varies with autonomic cardiovascular control. **J Appl Physiol (1985)**, v. 91, n. 1, p. 283-9, Jul 2001.

LA ROVERE, M. T.; MORTARA, A.; SCHWARTZ, P. J. Baroreflex sensitivity. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 6, n. 9, p. 761-74, Sep 1995.

LA ROVERE, M. T. et al. Clinical value of baroreflex sensitivity. **Neth Heart J**, v. 21, n. 2, p. 61-3, Feb 2013.

LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; RACZAK, G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, v. 13, n. 2, p. 191-207, Apr 2008.

LA ROVERE, M. T.; SCHWARTZ, P. J. Baroreflex sensitivity as a cardiac and arrhythmia mortality risk stratifier. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 20, n. 10 Pt 2, p. 2602-13, Oct 1997.

LA ROVERE, M. T. et al. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. **Circulation**, v. 78, n. 4, p. 816-24, Oct 1988.

LANFRANCHI, P. A.; SOMERS, V. K. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 283, n. 4, p. R815-26, Oct 2002.

- LATERZA, M. C. et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1298-306, Jun 2007.
- LOGAN, A. G. et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. **J Hypertens**, v. 19, n. 12, p. 2271-7, Dec 2001.
- LOHMEIER, T. E. The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. **Am J Hypertens**, v. 14, n. 6 Pt 2, p. 147S-154S, Jun 2001.
- LOVIC, D. et al. The pathophysiological basis of carotid baroreceptor stimulation for the treatment of resistant hypertension. **Curr Vasc Pharmacol**, v. 12, n. 1, p. 16-22, Jan 2014.
- MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. **Blood Press**, v. 23, n. 1, p. 3-16, Feb 2014.
- MARTINS, L. C. et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. **J Hum Hypertens**, v. 25, n. 9, p. 532-8, Sep 2011.
- MIRA, P. A. et al. Blunted muscle vasodilatory response during mental stress in predialysis nondiabetic patients: a cross-sectional study. **Blood Press Monit**, v. 21, n. 6, p. 368-370, Dec 2016.
- MONTANO, N. et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 33, n. 2, p. 71-80, Feb 2009.
- MONTANO, N. et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation**, v. 90, n. 4, p. 1826-31, Oct 1994.
- MORISKY, D. E.; GREEN, L. W.; LEVINE, D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Med Care**, v. 24, n. 1, p. 67-74, Jan 1986.
- NARKIEWICZ, K. et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. **Circulation**, v. 98, n. 11, p. 1071-7, Sep 15 1998.
- NARKIEWICZ, K. et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. **Circulation**, v. 97, n. 10, p. 943-5, Mar 17 1998.
- NG, F. L. et al. Device-based Therapy for Hypertension. **Curr Hypertens Rep**, v. 18, n. 8, p. 61, Aug 2016.

NOVAK, P. Assessment of sympathetic index from the Valsalva maneuver. **Neurology**, v. 76, n. 23, p. 2010-6, Jun 07 2011.

OKADA, Y. et al. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. **Hypertension**, v. 59, n. 1, p. 98-104, Jan 2012.

OLIVEIRA-SALES, E. B. et al. Revealing the role of the autonomic nervous system in the development and maintenance of Goldblatt hypertension in rats. **Auton Neurosci**, v. 183, p. 23-9, Jul 2014.

PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circ Res**, v. 59, n. 2, p. 178-93, Aug 1986.

PALECZNY, B. et al. Increased body fat is associated with potentiation of blood pressure response to hypoxia in healthy men: relations with insulin and leptin. **Clin Auton Res**, v. 26, n. 2, p. 107-16, Apr 2016.

PAPADEMETRIOU, V.; DOUMAS, M.; TSIOUFIS, K. Renal Sympathetic Denervation for the Treatment of Difficult-to-Control or Resistant Hypertension. **Int J Hypertens**, v. 2011, p. 196518, 2011.

PARATI, G. et al. Assessment and management of blood-pressure variability. **Nat Rev Cardiol**, v. 10, n. 3, p. 143-55, Mar 2013.

PACERA, P. et al. Effect of losartan on heart rate and blood pressure variability during tilt test and trinitroglycerine vasodilation. **Journal of Hypertension**, v. 17, p. 513-21, 1999.

PINNA, G. D. et al. Applicability and clinical relevance of the transfer function method in the assessment of baroreflex sensitivity in heart failure patients. **J Am Coll Cardiol**, v. 46, n. 7, p. 1314-21, Oct 4 2005.

PRODEL, E. et al. Effects of face cooling on pulse waveform and sympathetic activity in hypertensive subjects. **Clin Auton Res**, v. 27, n. 1, p. 45-49, Feb 2017.

SERAVALLE, G. et al. Sympathetic nerve traffic and baroreflex function in optimal, normal, and high-normal blood pressure states. **J Hypertens**, v. 33, n. 7, p. 1411-7, Jul 2015.

STAUSS, H. M.; PERSSON, P. B. Role of Nitric Oxide in Buffering Short-Term Blood Pressure Fluctuations. **News Physiol Sci**, v. 15, p. 229-233, Oct 2000.

STAUSS, H. M.; PERSSON, P. B. Cardiovascular variability and the autonomic nervous system. **J Hypertens**, v. 24, n. 9, p. 1902-5, Sep 2006.

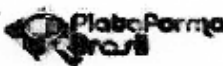
TOBALDINI, E. et al. Cardiac autonomic control in Brugada syndrome patients during sleep: the effects of sleep disordered breathing. **Int J Cardiol**, v. 168, n. 4, p. 3267-72, Oct 09 2013.

TOSCHI-DIAS, E. et al. Time delay of baroreflex control and oscillatory pattern of sympathetic activity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 304, n. 7, p. H1038-44, Apr 1 2013.

TSIOUFIS, C. et al. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. **J Hypertens**, v. 25, n. 1, p. 141-6, Jan 2007.

ANEXO I

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA-MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO SE

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Controle autonômico e comportamento hemodinâmico durante manobras fisiológicas em hipertensos resistentes.

Pesquisador: Mateus Camaroti Laterza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 31024014.4.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 766.317

Data da Relatoria: 30/06/2014

Apresentação do Projeto:

A hipertensão arterial resistente é definida quando a pressão arterial permanece acima dos valores recomendados com o uso de três fármacos antihipertensivos em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles um diurético, ou quando em uso de quatro ou mais fármacos antihipertensivos, mesmo com a pressão arterial controlada. Estima-se que 12-15% dos pacientes hipertensos apresentam resistência à ação farmacológica, sendo que a exposição prolongada a níveis pressóricos elevados aumenta o risco de mortalidade por origem cardiovascular nesses pacientes. Embora muito discutida atualmente, a fisiopatologia da hipertensão resistente ainda não está totalmente esclarecida. Assim, os objetivos do presente estudo são: avaliar o controle autonômico cardíaco e a sensibilidade barorreflexa durante o repouso, assim como a resposta vasodilatadora muscular durante o exercício físico e estresse mental de pacientes hipertensos resistentes. Para isso, serão comparados controle autonômico cardíaco e sensibilidade barorreflexa de repouso, e vasodilatação muscular durante o exercício físico e estresse mental de 60 pacientes

hipertensos resistentes, 60 pacientes hipertensos controlados e 60 indivíduos normotensos. O protocolo de exercício físico consistirá de 3 minutos de repouso, 3 minutos de exercício físico de preensão palmar a 30% da contração voluntária máxima, 2 minutos de oclusão circulatória e 3

Endereço: Rua Getúlio Breviglieri, s/n - Centro de Ótica
Bairro: Bairro Santa Catarina CEP: 38.006-110
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4038-6205 Fax: (32)4008-6190 E-mail: cep.fu@ufjf.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA-MG



Continuação de Parecer: 765.317

minutos de recuperação. O protocolo de estresse mental consistirá de 3 minutos de repouso, 3 minutos de estresse mental e 3 minutos de recuperação. O fluxo sanguíneo muscular será avaliado pela pletismografia de oclusão venosa; a pressão arterial pelo método auscultatório, pelo método oscilométrico e pela medida ambulatorial de 24 horas e a frequência cardíaca por cardiofrequencímetro e eletrocardiograma.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o controle autonômico e o comportamento hemodinâmico de pacientes hipertensos resistentes

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Todos os procedimentos apresentam risco mínimo. Durante a medida do fluxo sanguíneo do antebraço o voluntário poderá sentir leve formigamento nas mãos, fato que passará em poucos segundos após o término da medida. Durante o exercício físico o voluntário poderá sentir leve cansaço físico e formigamento no braço do exercício, fato que passará poucos segundos após o término do exercício físico.

Benefícios:

O voluntário conhecerá os valores de pressão arterial e frequência cardíaca no repouso e durante as manobras de exercício físico e estresse mental.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de valor científico e adequadamente justificado.

Pendências apontadas em parecer anterior foram contempladas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequadamente apresentados

Recomendações:

Os benefícios estão descritos de forma insuficiente, se restringindo apenas aos voluntários. Sugere-se acrescentar os possíveis benefícios do estudo para a ciência/sociedade, de forma geral.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Estudo aprovado, entretanto sugere-se readequar as considerações sobre risco e benefícios do estudo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Celso Brogliatti, s/n - Comitê de Ética			
Número: Bairro Santa Catarina		CEP: 36.038-110	
UF: MG	Município: JUIZ DE FORA		
Telefone: (32)4008-5205	Fax: (32)4008-5183	E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br	