

TARSO AUGUSTO DUENHAS ACCORSI

**Avaliação da atividade do sistema nervoso simpático
por microneurografia muscular em pacientes com
insuficiência aórtica importante**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi

SÃO PAULO

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Accorsi, Tarso Augusto Duenhas
Avaliação da atividade do sistema nervoso
simpático por microneurografia muscular em
pacientes com insuficiência aórtica importante /
Tarso Augusto Duenhas Accorsi. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Flávio Tarasoutchi.

Descritores: 1.Insuficiência da valva aórtica
2.Coração/fisiopatologia 3.Sistema nervoso simpático
4.Insuficiência cardíaca 5.Miografia
6.Ecocardiografia Doppler

USP/FM/DBD-148/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

“Não tentes ser bem-sucedido, tenta antes ser um homem de valor”.

Albert Einstein

Dedicatória

Para minha mãe, Irene Duenhas Accorsi, meu referencial sempre.

Para meu pai, Armindo Accorsi Neto (*in memoriam*), sempre vivo comigo.

Para Liliane, meu amor e sustentáculo.

Para Adriano, Lene, Giuliano e Matheus - *família aeternam*.

Agradecimientos

Aos pacientes em que tive a oportunidade de colaborar no cuidado. São a razão e motivação da minha profissão e deste trabalho.

Ao meu segundo pai, Flavio Tarasoutchi, que me ensinou o sentido da vida.

Ao Dr. João Ricardo Cordeiro Fernandes e ao Dr. Antonio Sergio de Santis Andrade Lopes, verdadeiros amigos inspiradores, médicos icônicos e que viabilizaram este projeto.

Aos exemplares amigos: Dr. Eduardo Dante Bariani Peres, Dr. Guilherme Sobreira Spina e Dr. Fabio Antonio Gaiotto que motivaram minha escolha profissional e ensinaram-me “Ser Médico”.

À secretaria Mônica Udo, à assistente de pesquisa Rute Ribeiro e ao Dr. Marcelo Katz pelo apoio incondicional.

Aos amigos da Unidade Clínica de Valvopatias do InCor, grandes profissionais e companheiros: Dr. Roney Orismar Sampaio, Dr. Eduardo G. Rossi, Dra. Berta N. Boer, Dra. Solange Mansur e Dr. Paulo de Lara Lavítola.

À amiga Silvia Beatriz P. C. de Souza por toda ajuda e paciência na realização dos exames e pelos ensinamentos.

À Professora Fernanda Consolim Colombo pela confiança e oportunidade dada.

Ao Ibirá Team, por me aceitar, confiar, ajudar, ensinar e motivar diariamente. Time mais incrível do mundo! Aos amigos de dentro e fora da profissão, que embasam minha felicidade.

Aos exemplares Dr. José Leão de Souza Jr e Dr. Paulo Marcelo Zimmer por me fazer acreditar no “sistema” e evoluir progressivamente.

Normatização adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

	Lista de abreviaturas e siglas.....	
	Lista de símbolos.....	
	Lista de figuras.....	
	Lista de tabelas.....	
	Resumo.....	
	Abstract.....	
1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Aspectos fisiopatológicos da insuficiência aórtica.....	3
1.2	A atividade do sistema nervoso simpático.....	7
1.3	O bloqueio adrenérgico na insuficiência aórtica.....	17
2	OBJETIVO.....	22
2.1	Objetivo	23
2.2	Hipótese.....	23
3	MÉTODOS.....	24
3.1	Delineamento do estudo.....	25
3.2	Critérios de inclusão.....	26
3.3	Critérios de exclusão.....	28
3.4	População.....	29
3.4.1	Cálculo da amostra.....	29
3.4.2	Seleção dos pacientes.....	30
3.5	Avaliação clínica.....	30
3.6	Avaliação ecocardiográfica.....	31
3.7	Avaliação laboratorial.....	32
3.8	Microneurografia muscular.....	32
3.8.1	Condições de realização da microneurografia muscular.....	32
3.8.2	Metodologia da microneurografia muscular.....	33
3.9	Dinâmica do estudo.....	34

3.10	Variável desfecho.....	35
3.11	Análise estatística.....	36
4	RESULTADOS.....	37
5	DISCUSSÃO.....	46
6	CONCLUSÃO.....	57
7	ANEXOS.....	59
8	REFERÊNCIAS.....	68

Listas

ACE - acetilcolina

AE - átrio esquerdo

Ag - angiotensina II

Ald - aldosterona

ANP - peptídeo natriurético atrial

ANSM - atividade nervosa simpática muscular

Ao – diâmetro da raiz da aorta

AOR - área do orifício valvar

ASC – área de superfície corpórea

bat – batimentos cardíacos

BNP - peptídeo natriurético cerebral

bpm - batimentos por minuto

BVLc - bulbo ventro-lateral caudal

BVLr - bulbo ventro-lateral rostral

C - constante

CAPPesq - comissão de ética para análise de projetos de pesquisa

CF - classe funcional

CV - capacitância venosa

DC - débito cardíaco

DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DMV - núcleo motor do vago

DSVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

FC - frequência cardíaca

FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HAS - hipertensão arterial sistêmica

HC-FMUSP- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IAo - insuficiência aórtica crônica

IC - insuficiência cardíaca

iECA - inibidor da enzima conversora de angiotensina

IMC – índice de massa corpórea

InCor - Instituto do Coração

MM - microneurografia muscular

NA - núcleo ambíguo

NDA - nervo depressor aórtico

NOR - noradrenalina

NS - nervo sinusal

NTS - núcleo do trato solitário

NYHA - New York Heart Association

OT - ocitocina

PA - pressão arterial

PAd - pressão arterial diastólica

PAs - pressão arterial sistólica

PdmAo - pressão diastólica média na aorta

PdmVE - pressão diastólica média no ventrículo esquerdo

pO₂ - pressão parcial de oxigênio no sangue

PP - parede posterior

PSVD - pressão sistólica do ventrículo direito

RAP - resistência arterial periférica

RV - retorno venoso

S - septo

SNP - sistema nervoso parassimpático

SNS - sistema nervoso simpático

SRAA - sistema renina angiotensina aldosterona

TAVI - transaortic valve implantation

TCLE - termo de consentimento livre e esclarecido

Td - tempo de diástole ventricular

TVA - troca de valva aórtica

V - vago

VD - volume diastólico

VE - ventrículo esquerdo

VP - vasopressina

VR Ao - volume regurgitante pela valva aórtica

VS - volume sistólico

% - porcentagem

g - gramas

Hz - Hertz

Kg - quilogramas

m - metros

m² - metros quadrados

mg - miligramas

min - minutos

mL - mililitros

mm - milímetros

mmHg - milímetros de mercúrio

pg - picogramas

Figura 1	Resumo do controle neuro-humoral da pressão arterial por mecanorreceptores e quimiorreceptores arteriais.....	09
Figura 2	Dinâmica do estudo.....	34
Figura 3	Trecho de registro gráfico de microneurografia muscular.....	35
Figura 4	Média e desvio padrão do número de espículas obtidas pela microneurografia muscular durante os 10 minutos de monitorização.....	43
Figura 5	Variação do número de espículas obtidas pela microneurografia muscular durante os 10 minutos de monitorização.....	44

Tabela 1	Características demográficas e antropométricas da população.....	38
Tabela 2	Características clínicas da população	39
Tabela 3	Etiologia, classe funcional, características ecocardiográficas e BNP da população.....	41
Tabela 4	Análise de variância do número de espículas obtidas pela microneurografia muscular.....	42
Tabela 5	Variação do número de espículas obtidas pela microneurografia muscular durante os 10 minutos de monitorização.....	44
Tabela 6	Regressão logísticas para associação entre o número de espículas obtidas pela microneurografia muscular e características clínicas da população geral.....	45

Resumo

Accorsi TAD. *Avaliação da atividade do sistema nervoso simpático por microneurografia muscular em pacientes com insuficiência aórtica importante* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: O papel do sistema nervoso simpático (SNS) na remodelação ventricular esquerda na insuficiência aórtica crônica (IAo) é pouco conhecido. O aumento da atividade do SNS tem associação com remodelamento ventricular e mau prognóstico na insuficiência cardíaca (IC) não valvar, fazendo do seu bloqueio farmacológico importante conduta terapêutica. Apesar de similaridades na evolução clínica da IAo com IC não valvar, não há estudos com mensuração direta da atividade do SNS em IAo. **Objetivo:** Quantificar a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) em pacientes com IAo importante em três situações clínicas, representativas da história natural dessa doença. **Métodos:** Trata-se de estudo transversal, unicêntrico, incluindo 30 pacientes com IAo importante que foram alocados em três grupos: (I) assintomáticos (n = 10, 70% homens, 37,4 ± 13,6 anos), (II) sintomáticos em pré-operatório de troca de valva aórtica (TVA) (n = 10, 70% homens, 42,2 ± 12,1 anos) e (III) - pós-operatório de TVA (n = 10, 80% homens, 41,2 ± 15,4 anos). Grupo controle formado por voluntários saudáveis sem doença cardíaca estrutural (n = 10) correspondentes para idade, sexo e IMC também foram avaliados. Variáveis clínicas, ecocardiográficas e BNP (peptídeo natriurético atrial) foram analisadas nos grupos. Apenas a pressão arterial sistólica era significativamente menor no grupo III. A ANSM foi mensurada utilizando a técnica padrão de microneurografia muscular (MM). A variável desfecho foi a

média do número de espículas obtidas num registro contínuo de 10 minutos de MM. **Resultados:** Os grupos IAo não diferiram em relação às características demográficas, antropométricas e ecocardiográficas, assim como etiologia e BNP. A média de espículas obtidas pela MM, representativa da ANSM, nos grupos I, II, III e controle foi, respectivamente, $25,5 \pm 4,1$, $25,1 \pm 3,6$, $28,6 \pm 6,5$ e $15,6 \pm 1,5$ ($p=0,001$). Houve apenas diferença estatística entre os grupos IAo e o grupo controle. **Conclusão:** Houve aumento significativo da ANSM em pacientes com IAo importante associado ao remodelamento ventricular esquerdo em relação a indivíduos sem doença cardíaca estrutural. A ANSM foi similar em pacientes com IAo importante assintomáticos, sintomáticos e em pós-operatório de TVA. A participação da ação do SNS na IAo deve estar associada ao remodelamento ventricular, mas sem correlação com mudanças clínicas.

Descritores: insuficiência da valva aórtica; coração/fisiopatologia; sistema nervoso simpático; insuficiência cardíaca; miografia; ecocardiografia Doppler.

Abstract

Accorsi TAD. *Evaluation of sympathetic nervous system activity through muscle microneurography in patients with severe aortic regurgitation* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: The role of sympathetic nervous system (SNS) in the left ventricle remodeling of severe aortic regurgitation (AR) remains poorly understood. The increase in SNS activity is associated with ventricular remodeling and poor prognosis in non-valvular heart failure (HF), making its pharmacological blockade an important therapeutic approach. Despite similarities in the clinical evolution of AR with non-valvular HF, there are no studies with direct measurement of SNS activity in AR. **Aims:** The present study aimed to quantify muscular sympathetic nervous activity (MSNA) in patients with severe AR in three clinical situations: asymptomatic, symptomatic before aortic valve replacement (AVR), and patients submitted to AVR. **Methods:** Thirty patients with severe AR were allocated to three groups: (I) asymptomatic patients (n=10, 70% men, age: 37.4 ± 13.6), (II) symptomatic patients before AVR (n=10, 70% men, age: 42.2 ± 12.1), and (III) patients submitted to AVR (n=10, 80% men, age: 41.2 ± 15.4). Healthy volunteers (n = 10) matched for age, sex, and BMI were also assessed. The AR groups did not differ in relation to etiology, demographic, anthropometric or echocardiographic data. Only systolic blood pressure was significantly lower in group III. MSNA was recorded using microneurography, with a spike per minute result. **Results:** The means of 10-minute recordings in groups I, II, III and control were 23.2 ± 6.4 , 25.5 ± 4.1 , 25.1 ± 3.6 and 15.6 ± 1.5 , respectively (p=0.001). Only the AR and control groups differed from each other. **Conclusions:** AR is associated

with relatively higher SNS activity, which is similar across different stages of the disease (asymptomatic, symptomatic and postoperative). The role of the SNS in AR must be associated with ventricular remodeling, but without correlation with clinical changes.

Descriptors: aortic valve insufficiency; heart/physiopathology; sympathetic nervous system; heart failure; myography; echocardiography Doppler.

1. Introdução

A IAo tem prevalência global em torno de 10% e até 2,7% da população apresenta IAo anatomicamente importante, condição com potencial evolução à insuficiência cardíaca (IC) e morte.¹ A história natural da IAo é caracterizada pelos estágios sucessivos: A – fator de risco, B – regurgitação leve a moderada, C – regurgitação importante assintomática e D – regurgitação importante sintomática. Num período de um ano, estudos observacionais mostram que os estágios A, B e C cursam com baixa morbimortalidade (< 1%), enquanto que o estágio D apresenta alta mortalidade (até 20%).²

A IAo apresenta uma fisiopatologia complexa e multifatorial, ainda não completamente conhecida e há mecanismos adaptativos que mantêm o paciente assintomático por longo período.³ Não há estudos que evidenciaram que o tratamento farmacológico melhore prognóstico da IAo importante assintomática - estágio C, sendo o tratamento cirúrgico da valva aórtica no paciente sintomático - estágio D - a única intervenção associada à redução de morbimortalidade.¹⁻³

Dentre os vários mecanismos fisiopatológicos associados à IAo, a atuação do SNS foi pouco estudada, não tendo sido estabelecido seu papel na evolução da história natural desta doença. O bloqueio farmacológico da ação do SNS em pacientes com IC não-valvar está associado à menor remodelamento ventricular, melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e menor morbimortalidade. Mas não há estudos com embasamento fisiopatológico, nem prospectivos com desfecho clínico, que evidenciaram benefícios do bloqueio adrenérgico em portadores de IAo.⁴

1.1 Aspectos fisiopatológicos da insuficiência aórtica

A IAo evolui com aumento progressivo da regurgitação valvar dos estágios A até C e a grande maioria dos estudos sobre fisiopatologia avaliou as repercussões hemodinâmicas, mas poucos estudos avaliaram os mecanismos neuro-humorais associados.¹⁻⁶

Durante sua evolução, a IAo apresenta alterações hemodinâmicas expressivas, sendo a principal o aumento progressivo do volume sistólico (VS) e conseqüentemente aumento do débito cardíaco (DC). O alto VS ejetado altera a resistência periférica e há elevação da pressão arterial sistólica (PAs) e, pela regurgitação aórtica, há redução da pressão arterial diastólica (PAd). A pressão arterial (PA) média depende do volume de sangue contido no leito arterial e por fatores funcionais como DC e a resistência arterial periférica (RAP). Estímulos que alteram a PA e a ação de mecanismos de controle são múltiplos e complexos, mas agem, como via final, nestes determinantes.⁷ Pacientes com IAo apresentam alterações nos determinantes primários da PA: RAP, VS e DC.

A IAo cursa com sobrecarga de volume e de pressão no ventrículo esquerdo (VE), aumento do estresse na parede e conseqüente hipertrofia concêntrica e excêntrica compensatórias.⁸ Na IAo, o VE adapta-se à sobrecarga volumétrica transformando-se em uma câmara de alta complacência, trabalhando com altos volumes sistólicos e diastólicos, sem incremento da pressão de enchimento ventricular. Estes mecanismos são compensatórios e mantém o paciente assintomático e com bom prognóstico

por longo período.⁹ O mecanismo adaptativo de VE – remodelamento – é multifatorial, porém com base predominantemente genética / molecular, através de mudanças da expressão gênica induzida pela sobrecarga pressórica e volumétrica nos cardiomiócitos. Apesar de bem documentado, o mecanismo exato do remodelamento na IAo foi pouco estudado, com informações extrapoladas de outros modelos de cardiopatias.^{6,9}

Tendo em vista o papel do volume regurgitante na IAo, é importante a compreensão dos seus determinantes, conforme expressado na equação abaixo⁷:

$$VRAo = AOR \times C2 \times \sqrt{PdmAO - PdmVE} \times Td$$

Em que:

VRAo = Volume regurgitante pela valva aórtica

AOR = área do orifício valvar

C = constante variável de acordo com a área da superfície corpórea

PdmAo = pressão diastólica média na aorta

PdmVE = pressão diastólica média no VE

Td = tempo de diástole ventricular

A interpretação da equação permite estabelecer três determinantes do volume regurgitante pela valva aórtica: área do orifício regurgitante, raiz quadrada do gradiente de pressão na diástole entre VE e aorta (gradiente transvalvar) e tempo de diástole. Em doenças primárias da valva aórtica

(cúspides), a área do orifício regurgitante tende a ser fixa e constante, sem possibilidade de alteração por medidas farmacológicas. Porém, em doenças que afetam o anel valvar por doença da aorta, variações pressóricas tendem a cursar com variações do orifício regurgitante (quanto maior a pressão, maior a dilatação aórtica e conseqüentemente o orifício), com potencial modificação de seus valores com medicações anti-hipertensivas. O gradiente de pressão transvalvar durante a diástole, apesar de possivelmente modificável farmacologicamente, tem pouca influência no volume regurgitante, tendo em vista que influi na regurgitação considerando-se a raiz quadrada do seu valor. O tempo de diástole é diretamente proporcional ao volume regurgitante, sendo a bradicardia potencialmente deletéria.^{7,9}

Com estas múltiplas alterações hemodinâmicas, postula-se que o SNS possa ter papel na adaptação da IAo importante e alterações da ativação do SNS possam estar associadas à fase de desadaptação. No entanto, com as evidências de que o remodelamento de VE depende fundamentalmente do volume regurgitante na IAo, os primeiros estudos que avaliaram estratégias terapêuticas embasadas na fisiopatologia foram principalmente direcionados para avaliação de efeitos de fármacos vasodilatadores. Estudos iniciais de curta duração, com diferentes tipos de vasodilatadores, mostraram efeito de diminuição do volume regurgitante e diminuição dos sintomas, motivando estudos de seguimento a longo prazo.³ Apenas dois estudos testaram vasodilatadores em pacientes com IAo com intuito de avaliar alteração da história natural, isto é, aumento da sobrevida livre de cirurgia. O primeiro estudo, publicado por Sconamiglio e colaboradores em 1994, randomizou pacientes para receber digoxina ou nifedipina e demonstrou melhora de

sobrevida e diminuição de eventos no grupo nifedipina.¹⁰ Várias críticas foram feitas a este estudo, entre elas, a não randomização com placebo, múltiplos efeitos adversos no grupo nifedipina com alta porcentagem de abandono do tratamento, pouco efeito objetivo da diminuição da PA e possível malefício da digoxina.¹¹ O segundo estudo, realizado por Evangelista e colaboradores, em publicação de 2005, randomizou pacientes para receber placebo, ou nifedipina, ou enalapril. Não houve diferença entre os grupos, em relação à sobrevida livre de eventos, com tendência a pior prognóstico nos grupos com vasodilatadores.¹² A principal crítica a este estudo foi que as medicações vasodilatadoras praticamente não alteraram a PA de base dos pacientes, provocando dúvidas quanto ao efeito hemodinâmico esperado.¹¹ Portanto, apesar da demonstração da dependência do volume regurgitante ao nível da PA, não há evidência que a vasodilatação a longo prazo altere a história natural da valvopatia, podendo inclusive ser deletéria se mascarar o aparecimento de sintomas, fazendo com que se perca a confiabilidade no quadro clínico para indicação de tratamento cirúrgico.^{2,6,13-14}

Poucos estudos avaliaram outros possíveis mecanismos compensatórios na IAo.¹ Kopel e colaboradores, realizando ultrassonografia de alta resolução para aferição dos diâmetros sistólico e diastólico da artéria carótida comum, mostraram que a complacência e distensibilidade arterial foram significativamente maiores no grupo da IAo.¹⁵

Na IAo importante, as múltiplas alterações em VE e periféricas são um racional para a hipótese de que há alterações do controle neuro-hormonal da circulação. Maurer e colaboradores, em 1982, publicaram estudo que

evidenciaram que resposta hiperadrenérgica em teste de esforço em portadores de IAo sintomática estava associada a alteração no metabolismo miocárdico de catecolaminas. O estudo foi realizado através da dosagem plasmática de catecolaminas (norepinefrina, normetanefrina, epinefrina e dopamina) ao repouso e após estresse e documentação de tais substâncias na parede atrial com biópsia da parede realizada concomitante à cirurgia de implante de prótese aórtica. Foi usado como grupo controle pacientes com defeito do septo atrial que tinham indicação cirúrgica.¹⁶ Este foi o primeiro estudo em IAo com avaliação da participação de componentes do SNS na fisiopatologia desta doença.

No entanto, há inexistência de outros estudos mecanísticos para avaliação da atividade do sistema nervoso central na IAo, apenas evidências indiretas de estudos com repercussão do tratamento de bloqueio adrenérgico.

1.2 A atividade do sistema nervoso simpático

Com exposto anteriormente, o SNS tem papel fundamental no controle neuro-humoral da circulação. De forma resumida, os mecanismos que regulam a PA atuam de forma instantânea no DC, RAP e capacitância venosa (CV) e a longo prazo através de alterações da volemia.¹⁷ Os eferentes neurais que controlam a PA são fibras do sistema nervoso parassimpático (SNP) e fibras do SNS, ambos exercendo ação imediata na circulação. Estes eferentes neurais têm mecanismo de ação antagônico, além de distribuição anatômica e neuromediadores diferentes.

O SNP usa acetilcolina (ACE) como mediador final, que se une aos receptores muscarínicos pós-sinápticos dos ramos vagais e cursa com:

a) inotropismo negativo nos átrios;

b) redução da velocidade de despolarização diastólica com ou sem hiperpolarização dos tecidos nodais, retardo acentuado na condução atrioventricular e encurtamento do potencial de ação atrial. Ocorre redução da FC e do DC, com queda da PA.

Quanto maior a deformação, maior o potencial de membrana. Porém há um limiar de ativação dos barorreceptores, abaixo do qual não há distensão vascular suficiente para ativar os mecanorreceptores e gerar potenciais de ação. Quando há elevação da PA acima dos valores basais há aumento da distensibilidade vascular e há formação de potenciais de ação nos mecanorreceptores - via aferente – que através do nervo sinusal (NS) e do nervo depressor aórtico (NDA) estimulam o núcleo do trato solitário (NTS). Estes neurônios estimulam o núcleo ambíguo (NA) e o núcleo motor do vago (DMV) que ativam o SNP determinando diminuição da FC. Ao mesmo tempo o NTS estimula o bulbo ventro-lateral caudal (BVLc) que inibe o bulbo ventro-lateral rostral (BVLr) reduzindo o tono simpático do coração e vasos, que causa queda adicional da FC, contratilidade cardíaca, diminuição do RV por aumento da CV diminuindo enchimento cardíaco e conseqüentemente VS, reduzindo DC. Também há diminuição da RAP que diminui mais ainda a PA. Todo este fenômeno contrabalança a elevação inicial, trazendo de volta a PA aos valores basais, mantendo-a dentro de limites estreitos (Figura 1).^{17,18}

A resposta neural por barorreceptores ocorre em segundos, porém também ativa a resposta hormonal, com liberação de vasopressina, aumento da produção de renina e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) na hipovolemia. Porém, na hipervolemia, com menor ativação do SNS há diminuição da renina e ativação do SRAA, redução da liberação de vasopressina, mas há aumento da ocitocina e do peptídeo natriurético atrial (Figura 1).

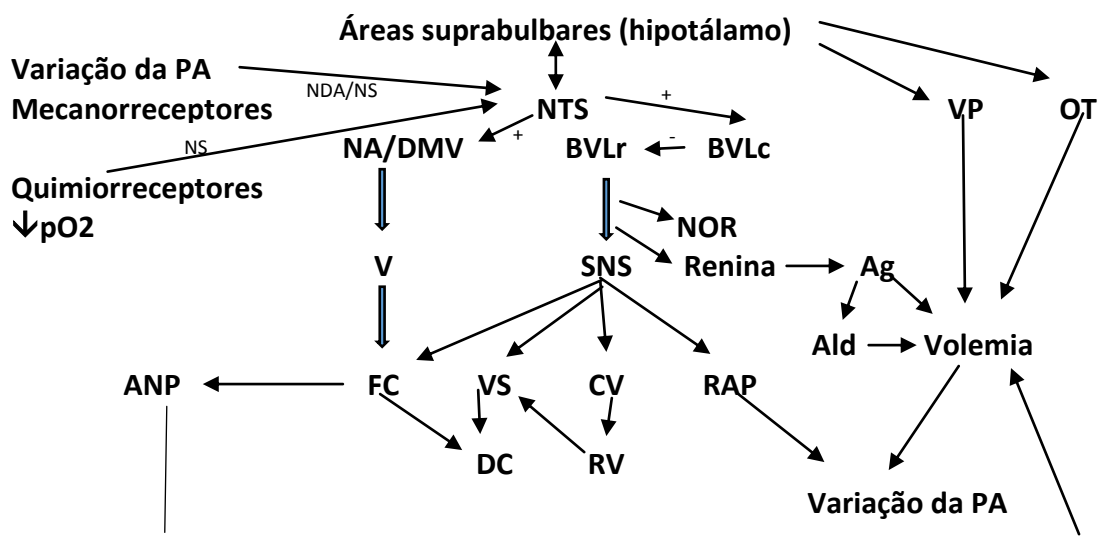


Figura 1- Resumo do controle neuro-humoral da pressão arterial por mecanorreceptores e quimiorreceptores arteriais

Ag: angiotensina II, Ald: aldosterona, ANP: peptídeo natriurético atrial, BVLc: bulbo ventro-lateral caudal, BVLr: bulbo ventro-lateral rostral, CV: capacitância venosa, DC: débito cardíaco, DMV: núcleo motor do vago, FC: frequência cardíaca, NA: núcleo ambíguo, NDA: nervo depressor aórtico, NOR: noradrenalina, NS: nervo sinusal, NTS: núcleo do trato solitário, OT: ocitocina, PA: pressão arterial, pO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue, RAP: resistência periférica, RV: retorno venoso, SNS: sistema nervoso simpático, V: vago, VP: vasopressina. Adaptado de Michelini LC. Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-hormonais. In: Margarida de Mello Aires; Fisiologia. – 3.ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ, 2008.18

Em pacientes com IAo várias considerações podem ser feitas a respeito das mudanças esperadas no controle neuro-hormonal, sem similares em outras cardiopatias. Conforme descrição da fisiopatologia inicial desta valvopatia, as alterações hemodinâmicas como diminuição da PA diastólica e aumento da PA sistólica, aumento do VS e do DC, altera a forma de ação dos mecanorreceptores arteriais e dos receptores cardiopulmonares, com alteração do tônus vagal e conseqüentemente do tônus simpático final. Como a doença é de longa evolução, espera-se alteração da sensibilidade dos receptores arteriais (downregulation), tornando-os menos sensíveis às sobrecargas de volume e pressão. Pacientes sintomáticos (desadaptados) cursam com aumento das pressões de enchimento de VE, diminuição do DC e retenção hídrica, com provável nova alteração no tônus simpático. Portanto, há racional para se esperar variações da atividade simpática ao longo da história natural da IAo.

Conforme exposto, o controle da PA é complexo e multifatorial. Porém há uma participação fundamental do SNS, com sua vasta inervação, como pilar do controle pressórico. Alterações na ação do SNS podem colaborar para o desenvolvimento de várias doenças do sistema cardiovascular, como por exemplo: hipertensão arterial sistêmica (HAS), IC e insuficiência renal crônica. Assim como, o controle farmacológico, ou intervencionista, minimizando o efeito do SNS pode ser parte importante do tratamento destas patologias.¹⁹

A atividade do SNS, também chamada de drive simpático, pode ser estimada por vários métodos:

a) avaliação da FC;

b) dosagem de catecolaminas plasmáticas, com destaque para dosagem de NOR (norepinefrina);

c) dosagem da excreção urinária de NOR e metabólitos;

d) pletismografia;

e) microneurografia muscular

As avaliações da FC e catecolaminas no sangue ou urina são sujeitas a múltiplos interferentes e podem não expressar corretamente a atividade do SNS. A pletismografia, através da oclusão venosa e aferição do fluxo sanguíneo muscular, é considerada método indireto de avaliação da atividade do SNS. Outros mecanismos, além da ativação simpática, que alteram o fluxo sanguíneo muscular, podem alterar a interpretação da pletismografia como a disfunção endotelial e ativação de fatores neuro-humorais. As técnicas que mais ajudaram a entender a atividade do SNS foram a dosagem de NOR radio marcada e a microneurografia, que é o único método direto, com registro de atividade do nervo simpático muscular eferente pós-ganglionar.¹⁹

A microneurografia é um método de registro do impulso nervoso em nervos periféricos, que permite avaliação direta da atividade do SNS –ANSM. Desde os primeiros experimentos, houve o registro de ruídos intermitentes, com frequência menor que 1 Hz, posteriormente confirmado serem atividades neurais de fibras eferentes. Avaliações posteriores documentaram que tais ruídos representavam a atividade do SNS. A técnica foi padronizada por Hagbarth e Vallbo que inicialmente afastaram denervação complementando o exame com eletroneuromiografia. Apesar de poucos, alguns efeitos colaterais

foram descritos, daí a importância de técnica adequada e treinamento da equipe.²⁰ O método pode ser usado em três sistemas neurais: sensação cutânea, controle proprioceptivo de movimentos voluntários e atividade eferente simpática muscular, sendo esta a utilizada rotineiramente. Após descrição do método, o primeiro registro da atividade simpática foi publicado em 1968.²¹ Não houve desenvolvimento de aplicações diagnósticas, mas os dados da microneurografia deram informações para fisiopatologia de doenças cardiovasculares principalmente por melhor compreensão dos mecanismos dos efetores simpáticos.²² A mensuração da ANSM, pela MM é expressa através do registro gráfico do número de espículas obtidas por minuto, em geral, uma média de 10 minutos.

Em 1972, Delius e colaboradores demonstraram, através de cateterização arterial e venosa para determinação de PA invasiva e pressão venosa central, que durante estresse mental há elevação do número de espículas da atividade do SNS e aumento da PA média. Também demonstraram variação da atividade simpática e da PA durante períodos de respiração profunda. Tais dados foram importantes para demonstração direta de mecanismos do controle cardiovascular.²³

Wallin e colaboradores, em 1973, publicaram o primeiro registro simultâneo de dois nervos peroneais, sendo um cutâneo e outro muscular, associado à aferição da FC e PA. Houve demonstração da presença de ritmicidade cardíaca e correlação inversa da atividade simpática no músculo com a FC e PA, o que não aconteceu no registro cutâneo.²⁴ Esta informação implica modulação do tônus simpático por barorreceptores arteriais.²⁵

Delius e colaboradores em dois estudos simultâneos de 1972 observaram que, diferentemente do que ocorre no registro da atividade simpática em nervo muscular, o registro em nervo cutâneo sofre várias interferências por excitação, emoções, respiração profunda e alteração da temperatura do ambiente.^{23,25}

A primeira microneurografia em mulher hipertensa evidenciou alto grau de atividade ao repouso com sequências irregulares de longa duração emitidas pela caixa de som.²²

Inicialmente, acreditava-se que o sistema simpático era organizado em feixes semelhantes distribuídos a diferentes órgãos. Com a microneurografia, demonstrou-se que o sistema simpático é altamente diferenciado, cujos efetores são diferentes em cada indivíduo e são controlados pelos seus próprios sistemas de controle e reflexos específicos.²⁶ Em diferentes indivíduos, o território muscular apresenta distribuição uniforme de fibras simpáticas ao repouso, porém a força de cada estímulo é característica individual. A variabilidade interindividual não permite estabelecer um valor limite, acima do qual, a atividade do SNS é patológica.²⁷

O registro simultâneo da atividade neural de dois nervos musculares ao repouso evidenciou grande coincidência de espículas. Portanto, um neurograma em feixe nervoso muscular aleatório representa a atividade do sistema nervoso simpático de um indivíduo, podendo ser comparada com atividade de outros indivíduos saudáveis ou com doenças.²⁷

Wallin e colaboradores, em 1981, publicaram o primeiro trabalho que correlacionou positivamente o número de espículas registradas no neurograma

de nervos musculares e a concentração plasmática de norepinefrina.²⁸ No entanto, como a descarga simpática é diferente para cada órgão-alvo, não era claro porque a concentração venosa plasmática correlacionou-se com a atividade simpática muscular. A explicação é multifatorial: a NOR oriunda do músculo do antebraço foi adequadamente mensurada no território venoso e há correlação da magnitude da inervação simpática muscular com inervação cardíaca e renal, isto é, há um paralelismo da atividade simpática nestes órgãos.^{29,30}

Após esta série de estudos sobre a técnica, a microneurografia foi realizada em estudos de pacientes com HAS, com insuficiência renal crônica e com IC. Em todos eles, há correlação de lesão em órgão-alvo com aumento da atividade do SNS demonstrada por este método.

Estudo pioneiro de Cohn e colaboradores, de 1984, demonstrou que, em pacientes com IC, a elevação dos níveis de NOR está relacionada com gravidade e com pior prognóstico. Este estudo foi uma evidência objetiva da participação do SNS na fisiopatologia da IC.³¹

A IC é caracterizada por ativação generalizada do SNS e inibição do SNP. Inicialmente a estimulação adrenérgica é resposta compensatória aos mecanismos que levaram à IC, porém a longo prazo a maior ativação adrenérgica leva a necrose miocárdica, retenção de sódio, vasoconstrição periférica e progressão da doença.^{32,33}

Três estudos em ordem cronológica, realizados respectivamente por Leimbach e colaboradores, Ferguson e colaboradores e Negrão e colaboradores (este em nosso meio), evidenciaram que, em pacientes com IC

– em diferentes classes funcionais (CF) pela definição da New York Heart Association (NYHA), a ANSM é maior que em indivíduos saudáveis. Todos estes estudos analisaram a atividade do SNS sem o uso concomitante de betabloqueadores, potenciais inibidores da ação adrenérgica.³⁴⁻³⁶

No estudo pioneiro de Leimbach e colaboradores, publicado em 1986, houve evidência significativa que os 16 pacientes com IC avaliados apresentavam alta atividade simpática (média de 54 impulsos/minutos) quando comparada com média de 28 indivíduos normais (25 impulsos/minutos). Neste estudo também houve correlação positiva entre os níveis de NOR e a atividade simpática. Mas não houve diferença dentre atividade simpática entre as diferentes CF da IC. O padrão de atividade simpática sincrônico com o ritmo cardíaco estava presente tanto nos pacientes com IC, como nos indivíduos do grupo controle, sinalizando que a modulação da atividade simpática por barorreflexos arteriais ainda estavam presentes.³⁵

Em 1990, Ferguson e colaboradores avaliaram 29 pacientes com IC e compararam com 10 indivíduos normais. Os pacientes com IC apresentavam média de 54,7 impulsos por minuto na MM, enquanto o grupo controle 16,7. Mas não houve diferença da ativação simpática em relação à CF da IC.³⁴

Em nosso meio, estudo de Negrão e colaboradores, publicado em 2001, avaliou pacientes com IC leve e grave, realizando MM antes e após exercício isométrico (handgrip) leve e moderado. Houve demonstração estatisticamente significativa de maior atividade do SNS em exercício moderado em pacientes com IC grave quando comparado com o grupo de IC leve, além de demonstração de maior atividade do SNS neste grupo em relação ao

controle. Em exercício leve, só houve maior atividade do SNS no grupo de IC grave. Avaliado via aferente através do isolamento dos receptores musculares, com manutenção dos níveis de atividade do SNS. Os autores concluem que a maior ação simpática é atribuída principalmente a estímulo oriundo do sistema nervoso central.³⁶

Outros dois estudos evidenciaram que o aumento da ação simpática está correlacionado a pior prognóstico em pacientes com IC. Nestes estudos, houve diferença significativa da documentação da ação do SNS por número de espículas por minutos, sendo mais alta em pacientes com IC NYHA CF IV e nos pacientes que faleceram durante seguimento.^{37,38}

Apenas um estudo publicado em revista indexada avaliou a atividade do SNS com microneurografia em portador de valvopatia. Dumonteil e colaboradores, em 2013, publicou estudo com utilização de MM para avaliação da ANSM em pacientes com estenose aórtica pré e pós implante de bioprótese transcáteter (TAVI). Foram estudados 14 pacientes e houve demonstração de redução da atividade do SNS após a TAVI.³⁹ Ressalta-se que a fisiopatologia da estenose aórtica é distinta da IAo.

A IAo guarda correlações fisiopatológicas com IC não-valvar, com suposto aumento da atividade SNS podendo estar associado à evolução da doença, mas até o presente momento não havia estudos de mensuração direta da ação da atividade do SNS com MM nesta doença.

1.3 O bloqueio adrenérgico na insuficiência aórtica

Reconhecendo a complexidade da fisiopatologia da IAo, vários estudos avaliaram indiretamente o papel adrenérgico nesta doença, através de avaliação da repercussão da terapia betabloqueadora.

Em 2004, Plante e colaboradores, em modelo animal, publicaram o primeiro estudo demonstrando benefício de terapia betabloqueadora em IAo. Neste estudo foram estudados ratos adultos masculinos Wistar com indução de IAo importante através de punção retrógrada guiada por ecocardiografia. Após duas semanas de IAo, os animais foram randomizados para braço de tratamento com metoprolol 25mg/Kg ou para braço sem tratamento. Ecocardiografia foi realizada para avaliação de dimensões de VE, FEVE e parâmetros de enchimento. Após 1, 2, 14 e 180 dias havia análise anatomopatológica dos corações para detecção de hipertrofia, status dos receptores beta-adrenérgicos e remodelamento da matriz extracelular. O resultado deste estudo foi que, no grupo tratado com metoprolol, houve de forma estatisticamente significativa menor incidência de dilatação de VE, maior preservação da FEVE e parâmetros de enchimento na análise ecocardiográfica, além de diminuição da expressão de receptor dependente da proteína G, níveis de colágeno e grau de hipertrofia na análise anatomopatológica. Os autores concluíram que há papel do SNS na patogênese da IAo e o benefício do bloqueio adrenérgico com terapia betabloqueadora pode interferir na história natural desta doença.⁴⁰

O estudo pioneiro de Plante e colaboradores deu o substrato para avaliação do efeito de betabloqueadores em IAo em humanos, anteriormente considerado inadequado pelo raciocínio fisiopatológico, em que a bradicardia aumenta o tempo de diástole e aumenta o volume regurgitante, piorando a evolução da doença. Em 2009, estudo publicado por Sampat e colaboradores avaliou o efeito da terapia com betabloqueador em pacientes com IAo importante em uma coorte prospectiva de 756 pacientes. Dos 756 pacientes, 355 (47%) receberam betabloqueador, tal grupo tinha média de idade de 61 + ou - 18 anos e FEVE de 54 + ou - 19%, com acompanhamento médio de 4,5 anos. O tratamento com betabloqueador foi independentemente associado à maior sobrevida, após ajustes de idade, sexo, FC, HAS, doença arterial coronária, diabetes mellitus, IC, insuficiência renal, FEVE e cirurgia valvar, comparado com grupo controle. A sobrevida média foi de 75% em 1 ano e 55% em 5 anos no grupo sem tratamento e de 90% e 70%, respectivamente, no grupo que recebeu betabloqueador ($p=0,0009$). Este estudo demonstrou o provável papel do SNS na evolução da IAo para sintomas, remodelamento e disfunção ventricular, sendo que a inibição da atividade adrenérgica se correlacionou a melhor sobrevida.⁴¹

Um estudo publicado em 2011 por Zendaoui e colaboradores, novamente em modelo animal (ratos Wistar adultos com IAo importante), avaliou o efeito de carvedilol 30mg/Kg por dia, comparando com grupo de ratos com IAo importante não tratados. O tratamento com carvedilol, que tem efeito betabloqueador e alfabloqueador, além de benefício bem estabelecido em IC, resultou em menor hipertrofia e dilatação de VE, melhor FEVE e menores

pressões de enchimento. Os autores concluem que o benefício dos betabloqueadores provavelmente é de classe através da inibição do SNS.⁴²

Em 2015, Wang e colaboradores fizeram estudo animal com ratos, desenhado para responder a hipótese de que o remodelamento exagerado na IAo seria consequência, pelo menos em parte, da redução do fluxo coronário e que a terapia com carvedilol poderia reverter esta evolução. Neste estudo, induziu-se IAo em ratos masculinos de 12 semanas de vida através da punção retrógrada da valva aórtica, guiada por ecocardiografia. Após quatro semanas de regurgitação, os ratos foram tratados com carvedilol ou não foram tratados (grupo controle). Houve análise do fluxo coronário e diâmetros ventriculares antes e após o tratamento, além de análise histológica ao fim do tratamento. Os autores demonstraram que no grupo tratado houve, com diferença significativa, menores diâmetros ventriculares, maior FEVE e menor fibrose comparado com o grupo controle.⁴³ Este estudo foi mais uma evidência de benefício de tratamento com betabloqueador na IAo, com melhora de desfecho anatômico e histológico.

Estes estudos não só evidenciam um provável papel adrenérgico na progressão da IAo, mas também provável benefício da inibição da atividade simpática, compensando o potencial deletério da bradicardia, sinalizando para uma terapêutica farmacológica que pode ser modificadora da história natural desta valvopatia.⁴⁴

Entretanto, recentemente, em 2016, Broch e colaboradores publicaram estudo randomizado, duplo cego, em pacientes portadores de IAo assintomática que foram submetidos à terapia farmacológica com metoprolol

(betabloqueador seletivo). Neste estudo, 75 pacientes, com idade de 44 + 14 anos, 89% do sexo masculino, apresentavam pelo menos duas avaliações ecocardiográficas com demonstração de IAo moderada a importante, sendo todos assintomáticos. Os pacientes foram randomizados para receber metoprolol (com dose aumentada conforme tolerância até máximo de 200mg/dia) ou placebo. O desfecho primário foi a avaliação dos volumes ventriculares por ressonância magnética após 6 meses de tratamento. Ao fim do período estipulado de tratamento, a variação do volume diastólico final entre pacientes que receberam metoprolol, comparado com aqueles que receberam placebo, foi de 8 mL (95% IC – 8 a 25, p=0,32), a variação da FEVE foi de 2,7 % (95% IC 0,1 a 5,3, p=0,04), discretamente maior no grupo metoprolol. Não houve diferença entre a capacidade de exercício e pico de consumo de oxigênio no teste ergoespirométrico realizado em ambos os grupos. Os valores do NT- pró BNP foram 139 pg/mL (95% IC 71 a 205, p<0,001), maiores no grupo metoprolol. O autor concluiu que o tratamento com metoprolol em adultos portadores de IAo crônica moderada a importante não teve efeito nos volumes ventriculares.⁴⁵

Após este estudo recente de Broch, mantém-se o paradigma da fisiopatologia da IAo crônica.⁴⁶ Por um lado, há demonstração contundente que sobrecarga progressiva de volume resulta em dilatação ventricular progressiva, cursando com sintomas e/ou disfunção ventricular sistólica. Assim como, também há demonstração que vasodilatação diminui volume regurgitante, mas estudos com vasodilatadores não evidenciaram mudança de desfecho clínico.

Em recente editorial, Broch, Otto e Evangelista comentam que apesar da ausência de benefício significativo dos betabloqueadores, estes provavelmente não são deletérios e há espaço para estudos de seguimento longo e principalmente com desfecho clínico.^{46,47}

Destaca-se que nenhum destes estudos com betabloqueador teve como embasamento estudos com demonstração da ação da atividade do SNS em pacientes com IAo.

2. Objetivo

2.1 Objetivo

Quantificar a ANSM através de MM em pacientes com IAo importante em três situações, comparados com grupo controle sem doença estrutural cardíaca:

- I) Assintomáticos;
- II) Sintomáticos em pré-operatório de troca de valva aórtica;
- III) Pós-operatório de troca de valva aórtica.

2.2 Hipótese

- Tendo em vista similaridade da evolução clínica na IAo com IC não valvar, a ANSM está elevada na IAo assintomática em relação a grupo controle sem doença estrutural cardíaca, mais elevada ainda no grupo da IAo sintomática e retorna a valores basais na condição pós-operatória.

3. Métodos

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo observacional, transversal e unicêntrico, com inclusão de pacientes com IAo importante segundo avaliação ecocardiográfica, submetidos à MM para determinação da atividade do SNS – ANSM. Três grupos foram formados para análise da ANSM. A denominação e composição de cada grupo estão expostas a seguir:

- GRUPO I – Pacientes com IAo importante assintomáticos;
- GRUPO II – Pacientes com IAo importante sintomáticos que serão submetidos a troca de valva aórtica - TVA;
- GRUPO III – Pacientes em pós-operatório de TVA por IAo importante sintomática.

Foi formado grupo controle de voluntários saudáveis sem doença cardíaca estrutural.

O protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), em sessão de 22 de janeiro de 2014, sob número SDC: 3983/3/108, On Line 11248. Foram obtidas as anuências no TCLE de todos os pacientes participantes ou seus familiares mais próximos, quando os pacientes estavam incapacitados de fornecê-la (Anexo A).

3.2 Critérios de inclusão

Para participação no estudo, foram necessários os seguintes critérios de inclusão:

- GRUPO I:
 - Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos.
 - Assinatura do TCLE.
 - IAo importante, independente da etiologia, definida por ecodopplercardiograma através da demonstração de pelo menos um dos seguintes achados:
 - Por jato do Doppler colorido central e com largura maior que 65% da via de saída do VE;
 - Largura da vena contracta maior que 6 mm;
 - Volume regurgitante maior ou igual a 60 mL por batimento;
 - Fração regurgitante maior ou igual a 50% do volume ejetado;
 - Área do orifício regurgitante maior ou igual à 3 mm².
 - Ausência de (critérios de tratamento clínico pela Diretriz Brasileira e Interamericana de Valvopatias 2011.⁴⁸):
 - Sintomas de IC, angina e síncope atuais e prévios;
 - FEVE < 55% avaliada pelo ecodopplercardiograma;
 - Diâmetro sistólico ventricular esquerdo (DSVE) > 55mm;
 - Ausência de aneurisma de aorta torácica com indicação cirúrgica.
 - Ausência de terapia medicamentosa com beta-bloqueador.

- GRUPO II:
 - Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos.
 - Assinatura do TCLE.
 - IAo importante, independente da etiologia, definida por ecodopplercardiograma através da demonstração de pelo menos um dos seguintes achados:
 - Por jato do Doppler colorido central e com largura maior que 65% da via de saída do VE;
 - Largura da vena contracta maior que 6 mm;
 - Volume regurgitante maior ou igual a 60 mL por batimento;
 - Fração regurgitante maior ou igual a 50% do volume ejetado;
 - Área do orifício regurgitante maior ou igual à 3 mm².
 - Indicação de tratamento cirúrgico da valva aórtica por critérios definidos pela Diretriz Brasileira e Interamericana de Valvopatias 2011:⁴⁸
 - Presença de sintomas de IC / angina / síncope atuais ou prévios e/ou;
 - Queda da FEVE para valores menores que 55% e/ou;
 - DSVE > 55 mm.
 - Aceitação do tratamento cirúrgico para TVA.
 - Ausência de terapia medicamentosa com betabloqueador.
- GRUPO III:
 - Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos.
 - Assinatura do TCLE.

- Submetido à TVA por IAo importante previamente sintomática e/ou com disfunção VE.
- Pelo menos 3 meses de pós-operatório (tempo estimado de resolução da morbidade inerente à cirurgia).
- Ausência de terapia medicamentosa com betabloqueador.
- **CONTROLE:**
 - Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos.
 - Assinatura do TCLE.
 - Ausência de HAS, IC de qualquer etiologia, valvopatia pela avaliação clínica, com eletrocardiograma de 12 derivações e radiografia de tórax.
 - Sem uso de medicações com efeito cardiovascular.
 - Ausência de antecedentes de doenças metabólicas, renais e neurológicas.

3.2 Critérios de exclusão

Os pacientes foram excluídos do estudo caso apresentassem um dos seguintes critérios:

- **GRUPO I:**
 - PA sistólica maior ou igual a 180mmHg no momento da avaliação.
 - Presença de outra valvopatia importante.

- Presença de doenças metabólicas, renais e neurológicas.

- GRUPO II:
 - PA sistólica maior ou igual a 180mmHg no momento da avaliação.
 - Presença de outra valvopatia importante.
 - Presença de doenças metabólicas, renais e neurológicas.

- GRUPO III:
 - PA sistólica maior ou igual a 140mmHg no momento da avaliação.

3.4 População

3.4.1 Cálculo da amostra

Não há estudos específicos com MM em pacientes com IAo. No entanto, em pacientes com IC, três estudos evidenciaram que a média de espículas por minuto em pacientes sintomáticos variavam de 49 a 55, enquanto que nos pacientes controle foi em torno de 15. O desvio padrão foi baixo em todos os grupos. Extrapolando-se estes achados para os pacientes deste estudo e tendo em vista o pequeno desvio padrão nas médias e grande diferença de médias prevista entre o grupo sintomático e controle, o número de pacientes necessário para o estudo é baixo, cerca de 5 por grupo. Pelo fato do estudo ser realizado em ambulatório especializado, com grande volume de pacientes, optou-se por trabalhar com 10 pacientes por grupo, na tentativa de minimizar erro estatístico.

3.4.2 Seleção dos pacientes

Foram selecionados sequencialmente portadores de IAo em seguimento regular na Unidade Clínica de Valvopatias do InCor-HC-FMUSP que apresentavam os critérios determinados, entre dezembro de 2013 a julho de 2016. Ao final, 30 pacientes com IAo foram selecionados, formando os 3 grupos de estudo, cada um com 10 pacientes. O grupo controle também foi formado com 10 voluntários saudáveis.

3.5 Avaliação clínica

Todos os pacientes tiveram avaliação clínica durante consulta assistencial de rotina. A avaliação consistiu em anamnese completa com exploração de antecedentes (como história de HAS e outras comorbidades); avaliação de sintomas (classe funcional de dispnéia segundo a New York Heart Association); registro de medicações em uso; exame clínico e dados demográficos.

Definiu-se HAS com valores sustentados de PA sistólica maiores ou iguais a 140 e/ou PA diastólica maiores ou iguais a 90 durante o atendimento ambulatorial. A exclusão de comorbidades metabólicas, renais e neurológicas foi realizada através de avaliação clínica e exames complementares da rotina

assistencial. O uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) e de diuréticos foi atribuído exclusivamente para tratamento de HAS ou sintomas de IC.

3.6 Avaliação ecocardiográfica

Todos os pacientes dos grupos IAo foram submetidos a ecocardiografia transtorácica bidimensional (iE33, *Philips medical systems*, Andover, MA, Estados Unidos), solicitada pela rotina assistencial, realizada por operadores alheios às características clínicas dos pacientes, com intervalo máximo de 180 dias em relação ao registro da MM. Não houve mudança do *status* clínico entre a realização da ecocardiografia e MM. O grupo controle não realizou ecocardiografia.

Os seguintes parâmetros foram analisados na ecocardiografia transtorácica: dimensões das câmaras (septo, parte posterior, diâmetro diastólico ventricular esquerdo (DDVE) e DSVE); dimensão da raiz da aorta; volumes diastólico e sistólico do VE; átrio esquerdo (AE); massa do VE; FEVE pelo método de Simpson; quantificação da IAo por jato do Doppler colorido central, largura da vena contracta, volume regurgitante maior, fração regurgitante ou área do orifício regurgitante; identificação e quantificação de outras valvopatias associadas e inferência etiológica da IAo.

3.7 Avaliação laboratorial

Pacientes do grupo I e II apresentavam dosagem de BNP solicitadas na rotina assistencial, com intervalo menor que 180 dias da realização da MM e sem mudança do *status* clínico neste período.

3.8 Microneurografia muscular

3.8.1 Condições de realização da microneurografia muscular

Todos os pacientes foram submetidos à MM sob as seguintes condições:

- Exame realizado pelo mesmo observador.
- Exame realizado pelo mesmo equipamento.
- Sempre no mesmo horário (no início da manhã).
- Mesmas condições de luminosidade e ruído externo.
- Padrão de sono da noite anterior ao exame como de habitual,
- Ingestão habitual do desjejum, sem café e outras substâncias com cafeína e sem consumo de álcool.
- Sem dor de qualquer natureza ao início do exame.
- Micção completa imediatamente antes do exame.

- Vestimenta sem cobrir perna direita ou com calça larga que permita exposição da perna, sem garroteamento do membro.

3.8.2 Metodologia da microneurografia muscular

Todos os pacientes submetidos à MM foram avaliados conforme protocolo padrão, validado da literatura e empregado regularmente no Laboratório de Hipertensão da Unidade Clínica de Hipertensão do InCor HC-FMUSP:

- Permaneceram deitados na maca apropriada para o exame.
- Submetidos à monitorização cardíaca, respiratória e de PA não invasiva.
- Registro da monitorização basal após 10 minutos de repouso.
- Determinação da localização do feixe nervoso muscular fibular, imediatamente abaixo da cabeça da fíbula.
- Assepsia local.
- Punção do nervo com microeletrodo e microeletrodo referência aproximadamente a 1 cm do primeiro.
- Ambos eletrodos conectados a amplificadores de sinal e filtro de ruído, com espículas documentadas por gráfico e com correlação com ruído emitido por caixa de som.
- Registro de 10 minutos da atividade neural.

- Avaliação do número de espículas da atividade do SNS por minuto.
- Todos pacientes tiveram FC, PA diastólica e PA sistólica aferidas imediatamente antes do exame.

3.9 Dinâmica do estudo

A Figura 2 resume o desenho do estudo.

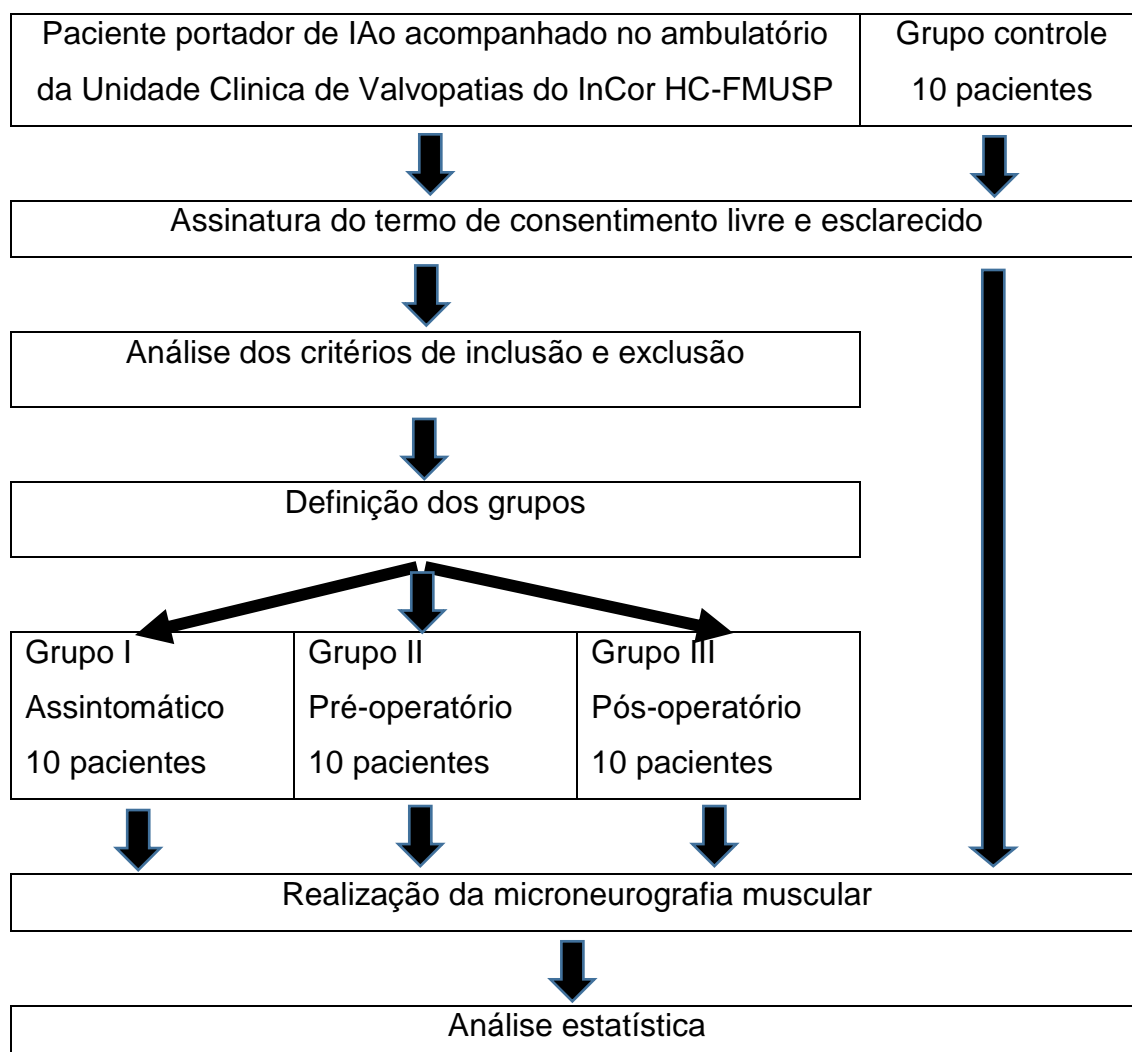


Figura 2- Dinâmica do estudo.

3.10 Variável desfecho

O desfecho foi definido como o número de espículas por minuto (quantificação da atividade nervosa simpática muscular) obtido pela média de um registro de 10 minutos contínuos. A figura 3 exemplifica um registro da atividade do SNS obtida por microneurografia muscular.

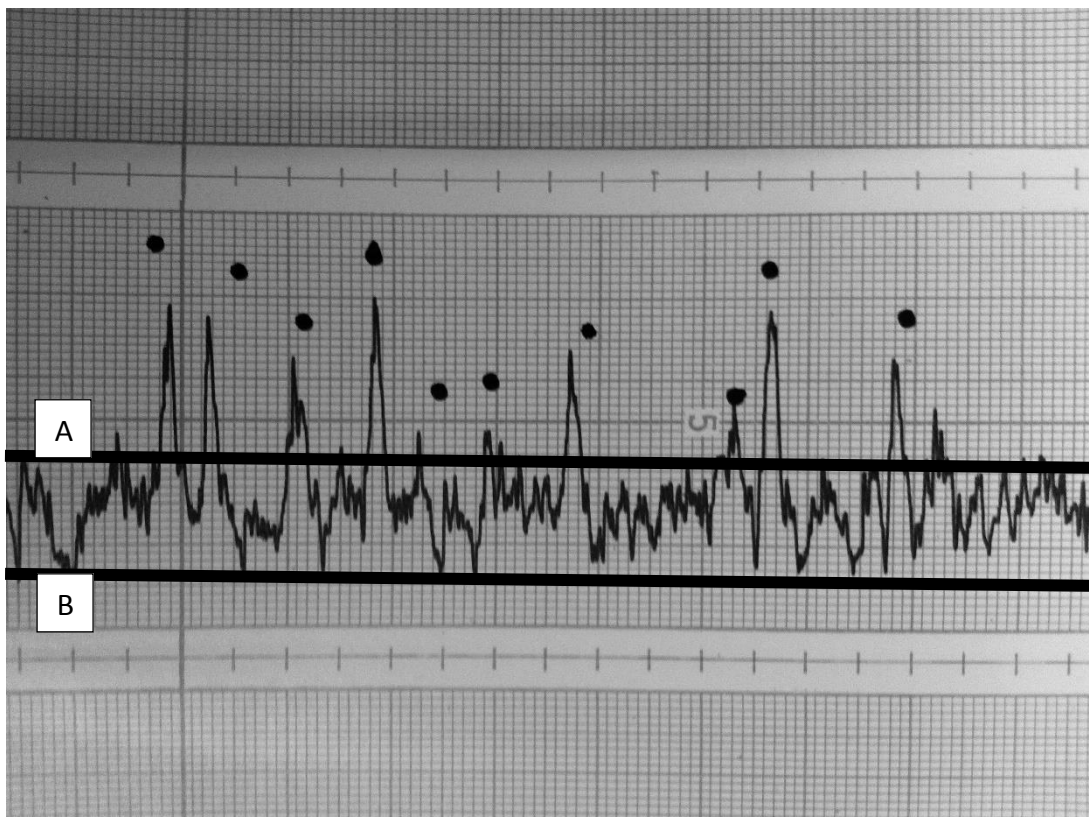


Figura 3- Trecho de registro gráfico de microneurografia muscular.

A atividade registrada entre as linhas A e B correspondem à atividade basal. As espículas acima da linha A assinaladas com círculo preto (sinal sonoro concomitante) correspondem à atividade simpática.

3.11 Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas na forma de média e desvio padrão e as variáveis categóricas foram apresentadas na forma de frequências absolutas e relativas. A comparação entre variáveis numéricas com distribuição normal foi realizada através do teste ANOVA e de teste complementar de Tukey, enquanto variáveis categóricas foram comparadas através do teste da razão de verossimilhança. Regressão linear múltipla foi utilizada para avaliação de associação independente de variáveis com o número de espículas obtido. A representação gráfica da variável desfecho foi feita através do Box-plot e gráfico da variação minuto a minuto do número de espículas durante o tempo do exame. Todas análises estatísticas foram realizadas através do software Stata 11 SE (São Paulo, Brasil). Um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4 . Resultado

Os pacientes dos grupos IAo (I, II e III) e do grupo controle não diferiram significativamente em relação à idade, sexo, peso, altura, IMC e ASC. Os pacientes são adultos não idosos, sendo a maioria com idade entre a 4ª e 5ª décadas de vida, predomínio do sexo masculino e com IMC com média maior que 25 Kg/m² (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas e antropométricas da população

	Grupo I Assintomáticos (10)	Grupo II Sintomáticos (10)	Grupo III Pós-operatório (10)	Controle (10)	p
Idade (anos)	37,4 ± 13,6	42,2 ± 12,1	41,2 ± 15,4	46,6 ± 17,5	0,584 [*]
Sexo masculino n (%)	7 (70)	7 (70)	8 (80)	9 (90)	0,635 [‡]
Peso (Kg)	70,9 ± 10,9	75 ± 17,6	77,2 ± 18,9	82,4 ± 15,9	0,459 [*]
Altura (m)	1,66 ± 0,08	1,68 ± 0,08	1,68 ± 0,11	1,74 ± 0,09	0,279 [*]
IMC (Kg/m²)	25,8 ± 3,1	26,4 ± 4,9	27,1 ± 4,2	27,3 ± 4,1	0,839 [*]
ASC (m²)	1,76 ± 0,08	1,84 ± 0,22	1,88 ± 0,29	1,93 ± 0,24	0,382 [*]

IMC: índice de massa corpórea, ASC: área superfície corpórea

Os resultados estão expressos em média e desvio padrão ou número absoluto e porcentagem.

^{*} Teste estatístico: ANOVA

[‡] Teste estatístico: Teste da razão de verossimilhança

Os pacientes dos grupos IAo diferiam em relação ao diagnóstico de HAS feito durante rotina assistencial no ambulatório de origem. Nenhum paciente do grupo I (assintomáticos) apresentava diagnóstico de HAS, nem fazia uso de iECA ou diurético. No entanto, 70% dos pacientes do grupo II (sintomáticos) e do grupo III (pós-operatório) tiveram diagnóstico de HAS

durante avaliação ambulatorial, com mais prescrição de iECA e/ou diurético, seja para controle da HAS e/ou sintomas de IC (Tabela 2). Nenhum paciente do grupo controle, conforme critérios de inclusão, apresentava HAS ou fazia uso de medicações.

Houve diferença estatística significativa entre a PA sistólica dos grupos I e II, em relação aos grupos III e controle. Assim como, houve diferença entre a PA diastólica dos grupos I, II e III em relação ao controle. Todos os indivíduos apresentavam FC dentro do normal (entre 50 e 100 batimentos por minuto - bpm), porém significativamente maior no controle em relação aos grupos I, II e III, que não apresentavam diferença entre si (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas da população

	Grupo I Assintomáticos (10)	Grupo II Sintomáticos (10)	Grupo III Pós-operatório (10)	Controle (10)	p
PAs (mmHg)	138,5 ± 6,4 ^a	137 ± 4,8 ^a	126,5 ± 13,6 ^b	125,9 ± 7,4 ^b	<u>0,002</u> [*]
PAd (mmHg)	61 ± 6,3 ^a	59,1 ± 4,8 ^a	59,1 ± 4,8 ^a	76,2 ± 5,4 ^b	<u><0,001</u> [*]
FC (bpm)	73,8 ± 8,5 ^a	74,1 ± 6,5 ^a	76,7 ± 10,7 ^a	85 ± 7,8 ^b	<u>0,018</u> [*]
HAS n (%)	0 (0) ^a	7 (70) ^b	7 (70) ^b	0 (0) ^a	<u><0,001</u> [‡]
iECA n (%)	0 (0) ^a	7 (70) ^b	7 (70) ^b	0 (0) ^a	<u><0,001</u> [‡]
Diurético n (%)	0 (0) ^a	2 (20) ^a	9 (90) ^b	0 (0) ^a	<u><0,001</u> [‡]

PAs: pressão arterial sistólica, PAd: pressão arterial diastólica, FC: frequência cardíaca, HAS: hipertensão arterial sistêmica, iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Os resultados estão expressos em média e desvio padrão ou número absoluto e porcentagem.

Letras diferentes correspondem a diferenças estatisticamente significantes

* Teste estatístico: ANOVA, teste complementar de Tukey

‡ Teste estatístico: Teste da razão de verossimilhança

Em relação aos grupos de IAo, não houve diferença em relação à etiologia da valvopatia, com predomínio de causa reumática. Os pacientes do grupo I eram assintomáticos, portanto todos em NYHA CF I, enquanto todos do grupo II eram sintomáticos, sendo 80% em NYHA CF II e 20% em NYHA CF III. No grupo III, 30% dos pacientes referiam sintomas persistentes (NYHA CF II) após a cirurgia. Os grupos I, II e III não apresentavam diferenças em relação aos diâmetros ecocardiográficos de raiz de aorta, átrio esquerdo, septo, parede posterior, DDVE, DSVE, volumes diastólico e sistólico, além de FEVE, massa ventricular e pressão sistólica de ventrículo direito (Tabela 3).

Pacientes do grupo I e do grupo II apresentavam dosagens de BNP solicitadas pela rotina assistencial, cujos valores não foram significativamente diferentes (Tabela 3).

Tabela 3 - Etiologia, classe funcional, características ecocardiográficas e BNP da população

	Grupo I Assintomáticos (10)	Grupo II Sintomáticos (10)	Grupo III Pós-operatório (10)	P
Etiologia n (%)				0,853 [‡]
Reumático	7 (70)	6 (60)	6 (60)	
Bicúspide	2 (20)	1 (10)	1 (10)	
Degenerativa	0 (0)	1 (10)	1 (10)	
Aortopatia	1 (10)	2 (10)	2 (10)	
NYHA CF n (%)				<u>0,001[‡]</u>
I	10 (100) ^a	0 (0) ^b	7 (70) ^a	
II	0 (0) ^a	8 (80) ^b	3 (30) ^a	
III	0 (0) ^a	2 (20) ^b	0 (0) ^a	
IV	0 (0) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	
Ao (mm)	36,2 ± 4	38,1 ± 5,7	36,7 ± 4,5	0,660 [*]
AE (mm)	36,2 ± 4	42 ± 5,4	40,3 ± 4,3	0,741 [*]
S (mm)	11,4 ± 2,1	10,5 ± 1,4	9,9 ± 1,4	0,137 [*]
PP (mm)	10,9 ± 1,9	9,7 ± 1,3	9,9 ± 1,4	0,194 [*]
DDVE (mm)	67,7 ± 8,3	71 ± 8,1	69,7 ± 6,8	0,637 [*]
DSVE (mm)	43,5 ± 7	50,2 ± 10,5	51 ± 12,2	0,211 [*]
VD (mL)	240,9 ± 66,6	267,6 ± 71,6	237,8 ± 66,1	0,568 [*]
VS (mL)	129,2 ± 62,4	127,3 ± 63,9	139,4 ± 45,2	0,160 [*]
FEVE (%)	59,9 ± 4,4	55 ± 11	49,5 ± 11,3	0,065 [*]
Massa (g)	193,8 ± 43,1	188,5 ± 45,4	176,3 ± 42,5	0,660 [*]
PSVD (mmHg)	20 ± 0	20,9 ± 2,8	20,6 ± 1,9	0,590 [*]
BNP (pg/mL)	70,2 ± 37,3	127,7 ± 217,2	-----	0,420 [*]

NYHA CF: New York Heart Association Classe Funcional, Ao: diâmetro da raiz aórtica, AE: átrio esquerdo, S: septo, PP: parede posterior, DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, VD: volume diastólico, VS: volume sistólico, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, PSVD: pressão sistólica do ventrículo direito, BNP: peptídeo natriurético atrial.

Os resultados estão expressos em número absoluto e porcentagem e em média e desvio padrão.

Letras diferentes correspondem a diferenças estatisticamente significantes

* Teste estatístico: ANOVA, teste complementar de Tukey

‡ Teste estatístico: Teste da razão de verossimilhança

A média do número de espículas por minuto obtida pela MM nos grupos I, II, III e controle foi, respectivamente $23,2 \pm 6,4$, $25,5 \pm 4,1$, $25,1 \pm 3,6$ e $15,6 \pm 1,5$, não havendo diferença entre os grupos IAo e ressalta-se diferença estatística entre eles e o grupo sem doença cardíaca estrutural ($p < 0,001$). Tendo em vista o grupo controle apresentar FC significativamente maior que os demais grupos (Tabela 2), também se ajustou o número de espículas obtidas para cada 100 batimentos cardíacos. A média do número de espículas por minuto a cada 100 bpm nos grupos I, II e III foi, respectivamente $35,2 \pm 8,9$, $33,9 \pm 3,1$, $38,3 \pm 11,5$ e $18,5 \pm 3$, não havendo diferença entre os grupos IAo, apenas deles para o controle ($p < 0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise de variância do número de espículas obtidas pela microneurografia muscular

	Grupo I Assintomáticos (10)	Grupo II Sintomáticos (10)	Grupo III Pós-operatório (10)	Controle (10)	p
Espículas					
/min	$23,2 \pm 6,4$	$25,5 \pm 4,1$	$25,1 \pm 3,6$	$15,6 \pm 1,5$	<u>0,001*</u>
Espículas					
/100 bat	$35,2 \pm 8,9$	$33,9 \pm 3,1$	$38,3 \pm 11,5$	$18,5 \pm 3$	<u>0,001*</u>

Espículas/min: espículas por minuto, Espículas/100 bat: espículas a cada 100 batimentos cardíacos.

Os resultados estão expressos em média e desvio padrão.

*Teste estatístico: ANOVA, teste complementar de Bonferroni

A figura 4 expressa, em gráfico *box-plot*, a ANSM em espículas por minuto nos 4 grupos estudados.

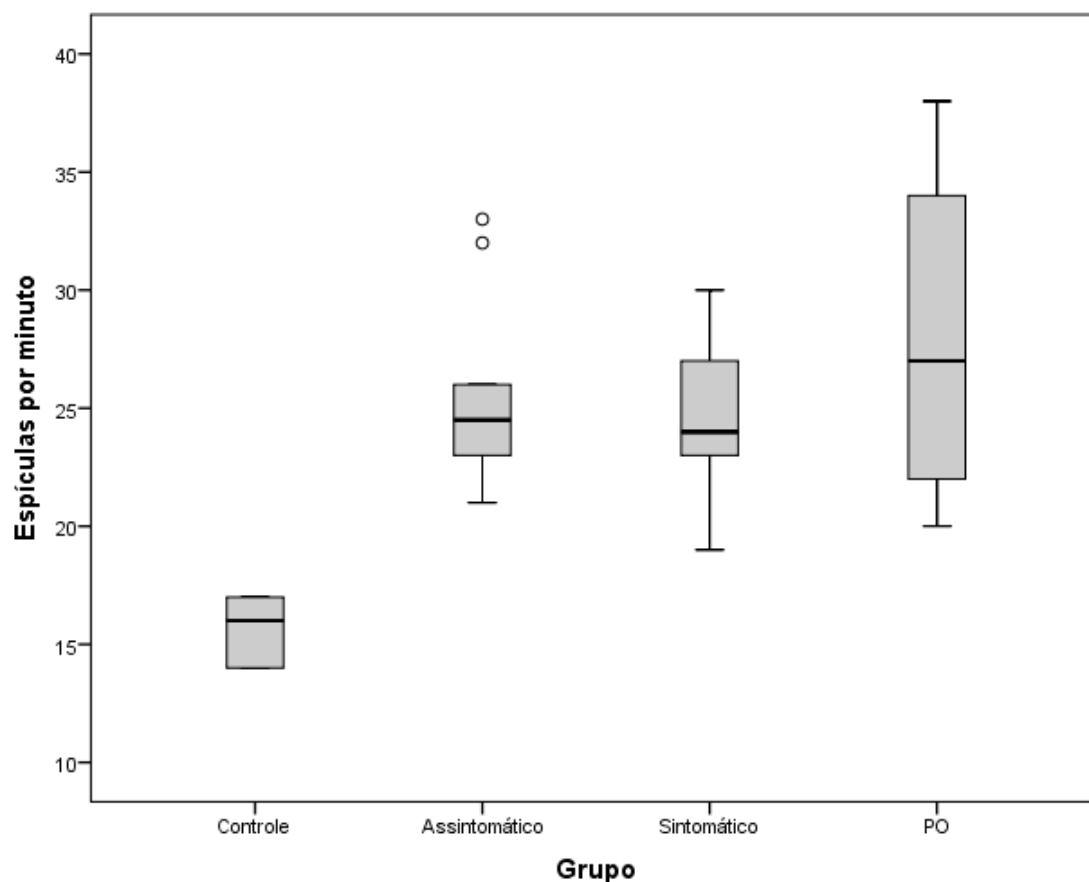


Figura 4 - Média e desvio padrão do número de espículas obtidas pela microneurografia muscular durante os 10 minutos de monitorização

Assintomático (Grupo I), Sintomático (Grupo II), PO – pós-TVA (Grupo III) $p=0,001$; ANOVA

A média e desvio padrão da variação do número de espículas obtidas entre os pacientes de cada grupo, a cada minuto, estão descritos na Tabela 5. Os grupos não diferiram em relação a esta variação, caracterizando boa qualidade e homogeneidade da aferição da atividade simpática. A Figura 5 representa os valores obtidos minuto a minuto durante 10 minutos de registro da microneurografia, com os respectivos desvios-padrão.

Tabela 5 - Variação do número de espículas obtidas pela microneurografia muscular durante os 10 minutos de monitorização

	Grupo I (10)	Grupo II (10)	Grupo III (10)	Controle (10)	p
Variação					
min a min	3,81 ± 1,18	3,88 ± 1,34	4,03 ± 0,67	4,3 ± 0,17	0,765*

Variação min a min: variação minuto a minuto do n

Os resultados estão expressos em média e desvio padrão.

*Teste estatístico: ANOVA

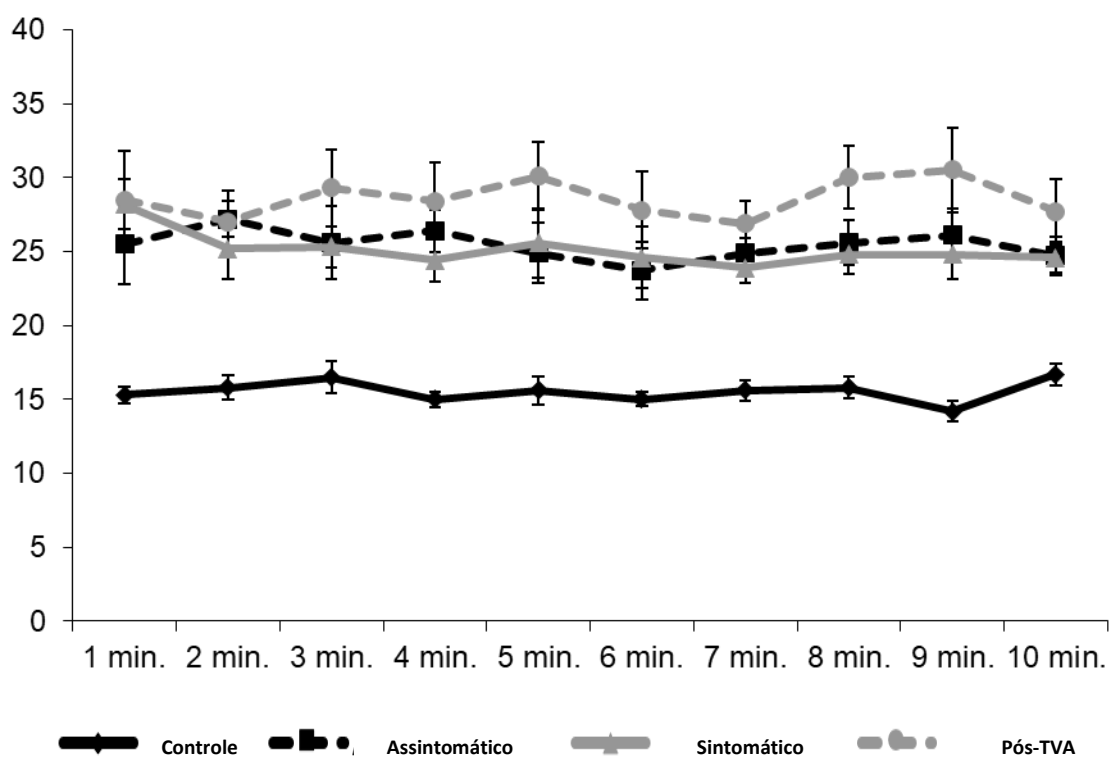


Figura 5- Variação do número de espículas obtidas pela microneurografia muscular durante os 10 minutos de monitorização

Control

Para análise multivariada empregamos a regressão linear múltipla para identificar fatores independentes relacionados ao número de espículas por minuto, aferida pela MM. Após ajustes para sexo, idade, ASC, PA sistólica e PA diastólica, o sexo masculino foi associado significativamente a maior

número de espículas (Tabela 6). Conforme expresso na Tabela 1, a grande maioria dos pacientes era do sexo masculino em todos os grupos.

Tabela 6 - Regressão logística para associação entre o número de espículas obtidas pela microneurografia muscular e características clínicas da população geral

Fator	Coefficiente	Erro padrão	Estatística de teste (Wald)	gl	p
Constante	29,70	14,72	4,075	1	0,044
Grupo III	2,90	2,39	1,476	1	0,224
Grupo II	-1,36	3,47	0,154	1	0,694
Grupo I	-0,24	3,29	0,005	1	0,942
Grupo IV	Ref.				
Masculino	5,04	1,93	6,807	1	0,009
Feminino	Ref.				
Idade (anos)	0,07	0,05	1,666	1	0,197
ASC	1,18	3,92	0,09	1	0,764
PAs	-0,02	0,09	0,06	1	0,807
PAd	-0,16	0,14	1,207	1	0,272

Regressão Linear Múltipla

ASC: área superfície corpórea; PAs: pressão arterial sistólica; PAd: pressão arterial diastólica

5. Discussão

A correta documentação da atividade simpática na IAo era necessária, não só para melhor esclarecimento da fisiopatologia desta doença, mas para embasamento de estratégia terapêutica (betabloqueio) que pudesse modificar história natural, prolongando fase latente. Evidências da atividade do SNS na IAo eram inconclusivas, não representativas de todas as fases da história natural, obtidas por métodos indiretos – passíveis de múltiplos vieses, além de serem extrapolações de estudos com betabloqueio em modelo animal e em humanos, sem desfechos clínicos mensurados prospectivamente.

Este estudo foi o primeiro a utilizar metodologia direta de avaliação da atividade simpática nesta população – MM – obtendo a ASNM. Das estratégias de aferição direta exequíveis à beira-leito, a mensuração da ASNM tem correlação mais exata com atividade simpática sistêmica, sendo menos suscetível a interferentes. A MM é utilizada há quatro décadas e, apesar de não ser exame diagnóstico com implicação clínica rotineira, colaborou para documentação de processos fisiopatológicos de diversas doenças cardiovasculares, com destaque para IC não valvar. Em estudos de documentação da ASNM em IC não valvar, houve correlação de aumento da ação simpática proporcional ao remodelamento e à CF e, mais recentemente, associação com óbito.^{34,35,37} O resultado da ASNM é expresso em espículas por minutos, obtida de registro gráfico – média de 10 minutos - exemplificado na Figura 3. Tendo em vista o controle ter FC significativamente maior que os grupos I, II e III, a ASNM também foi expressa pareando-se o número de espículas a cada 100 batimentos para efeito de correção. Não há valor de corte padronizado para número de espículas da população normal, tendo em vista

documentação de diferença da ação simpática entre sexos, idades, etnias e *status* funcionais. Por isto, optado por fazer grupo controle com nossa população, pareada para características demográficas e antropométricas com os grupos IAo (Tabela 1). Neste presente estudo, a média de espículas do controle foi $15,6 \pm 1,5$, similar a maioria dos estudos com esta metodologia.^{28,33-}

38

A IAo tem características clínicas da história natural semelhantes à IC não valvar: período latente assintomático associado a remodelamento ventricular, manifestação de sintomas e associação de mau prognóstico com piora da CF. Na IC não valvar, conforme exposto, há documentação de progressivo aumento da atividade simpática ao longo destes estágios. Além disto, o uso de betabloqueador modificou significativamente a história natural da IC não valvar, prolongando fase assintomática, promovendo remodelamento reverso e melhorando prognóstico clínico; fazendo desta doença um exemplo de embasamento fisiopatológico associado à melhora de prognóstico com tratamento documentado em ensaios clínicos. De forma geral, esperava-se aumento da atividade do SNS progressiva ao longo da história natural da IAo. Diferente de IC de causa primária muscular, em que há demonstração que aumento do tônus simpático tem papel fundamental no remodelamento ventricular, isto ainda não foi demonstrado na IAo e a resultante final no tônus simpático das múltiplas alterações fisiopatológicas ainda não é conhecida. A extrapolação dos dados motivou a hipótese deste estudo: a ANSM está elevada na IAo assintomática em relação ao controle sem doença estrutural

cardíaca, mais elevada ainda no grupo da IAo sintomática e retorna a valores basais na condição pós-operatória.

À despeito da ausência de documentação precisa da ação simpática na IAo, as similaridades da história natural com IC não valvar motivaram estudos intervencionistas com betabloqueadores que foram sem desfecho clínico e controversos, mantendo dúvidas sobre o comportamento do SNS. Destaca-se que o componente mecânico da IAo – volume regurgitante – é mecanismo fisiopatológico estudado desde década de 70 e a correção cirúrgica no paciente sintomático está associada a melhora prognóstica, situação sem similaridade com a IC não valvar. Este diferencial ressalta o componente mecânico na IAo, individualizando esta doença, reforçando a necessidade de melhor documentação da ação do SNS nesta população, antes de ensaios clínicos de longo seguimento.

Pela história natural de décadas da IAo, não foi possível mensurar a ASNM de um mesmo paciente em estágios clínicos diferentes, optando-se por desenho de estudo transversal. Também, pela logística do serviço governamental (perda de seguimento de pacientes), pacientes submetidos à cirurgia em estágio avançado da doença e evolução com disfunção ventricular no contexto pós-operatório (implicando uso de betabloqueador – critério de exclusão) não foi possível analisar os mesmos pacientes do grupo II no contexto pós-operatório. No entanto, não houve diferença entre os grupos I, II e III em relação às características demográficas, antropométricas, ecocardiográficas e etiologia, sendo representativos dos estágios clínicos da história natural da IAo (Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 3).

A população de pacientes deste estudo era composta predominantemente por reumáticos jovens, sem comorbidades, sendo considerados portadores de IAo pura, minimizando interferentes na quantificação da atividade simpática. Os grupos de estudo tiveram exames complementares realizados de acordo com rotina assistencial do Ambulatório de Valvopatias do InCor HC-FMUSP, não sendo feitos simultaneamente à microneurografia muscular (intervalo de até 180 dias). No entanto, todos os pacientes não apresentaram alteração do *status* clínico entre a avaliação ecocardiográfica, a coleta do BNP e a MM, mantendo-se no mesmo estágio da história natural, situação – que em curto prazo - está associada a manutenção dos achados ecocardiográficos e de biomarcadores.^{1-3,6,14}

O grupo I – assintomático – apresentava número de espículas por minuto significativamente maior que o grupo controle ($23,2 \pm 6,4$ vs. $15,6 \pm 1,5$, $p < 0,001$), assim como espículas pareadas a cada 100 batimentos ($35,2 \pm 8,9$ vs. $18,5 \pm 3$, $p < 0,001$). Este achado era esperado, extrapolando-se dados de estudos que encontraram aumento da ASNM em portadores de cardiopatia estrutural, comparados com indivíduos saudáveis sem cardiopatia estrutural. Portanto, portadores de IAo assintomáticos apresentam elevação da atividade simpática.

O grupo II apresentava 70% de pacientes em uso de medicações – iECA e diurético – para controle de sintomas, assim como, no grupo III, 70% mantinha uso de iECA e 90% diurético, na fase de adaptação pós-operatória. O uso destas medicações é habitual em ambos contextos clínicos e não há correlação destes fármacos com alteração da atividade do SNS. Os pacientes

do grupo I e II apresentavam achados clássicos ecocardiográficos: documentação de IAo importante, com remodelamento ventricular excêntrico dentro de diâmetros habituais e preservação da FE (Tabela 3). Os estudos de história natural na IAo não demonstram alterações significativas dos parâmetros ecocardiográficos quando o paciente evolui da fase latente assintomática para manifestação de sintomas de IC.^{1-3,6,14} A manutenção do achado anatômico implica investigação de outros mecanismos associados à descompensação, principalmente os neuro-humorais.

Neste estudo, houve tendência de aumento dos valores de BNP entre grupo I e II, respectivamente, $70,2 \pm 37,3$ vs. $127,7 \pm 217,2$ pg/mL, $p=0,420$. Não houve significância estatística provavelmente decorrente da amostra reduzida e dispersão dos valores no grupo II, demonstrando que talvez ocorram interferências hormonais; entretanto na fase sintomática a participação do SNS deve ser menos expressiva. Neste grupo II – sintomático – houve número de espículas por minuto significativamente maior que o grupo controle ($25,5 \pm 4,1$ vs. $15,6 \pm 1,5$, $p<0,001$), mas não apresentava diferença estatística em relação ao grupo I ($25,5 \pm 4,1$ vs. $23,2 \pm 6,4$, $p>0,999$). Comportamento semelhante foi documentado com o número de espículas pareadas a cada 100 batimentos ($33,9 \pm 3,1$ vs. $15,6 \pm 1,5$, $p<0,001$ e $33,9 \pm 3,1$ vs. $35,2 \pm 8,9$, $p=0,998$). Desta forma, não há progressão da atividade simpática da fase assintomática para fase sintomática na IAo, achado que nega a hipótese do estudo e minimiza o papel do SNS na descompensação da doença.

O grupo III – pós-operatório de TVA – evoluiu com melhora significativa dos sintomas, comparados ao grupo II (CF I – 70%, CF II – 30%, CF III – 0%

vs. CF I – 0%, CF II – 80%, CF III – 20%, $p < 0,001$), mas não apresentou alterações dos achados ecocardiográficos (Tabela 3). No maior estudo clínico com pacientes portadores de IAo reumática, o subgrupo submetido à cirurgia de TVA apresentou remodelamento reverso, com variação significativa do DDVE e DSVE entre o pré e pós-operatório, sendo respectivamente 77 ± 4 vs. $52 \pm 0,5$, $p < 0,001$ e 52 ± 4 vs. $35 \pm 0,5$ mm, $p < 0,001$. Neste mesmo estudo, houve queda significativa da FE após TVA (54 ± 9 vs. 51 ± 4 % $p = 0,089$). No entanto, o intervalo médio entre a avaliação ecocardiográfica pré e pós-operatória foi de $1,97 \pm 1,18$ anos.⁴⁹ O grupo III do presente estudo fez avaliação ecocardiográfica entre 3 a 6 meses após TVA e os resultados estão compatíveis com evolução pós-cirúrgica esperada. Além da melhora significativa clínica, o grupo III apresentou normalização da PA sistólica, conseqüente à remoção do componente regurgitante, mas não da PA diastólica, provavelmente pelo tempo insuficiente de observação pós-operatória (Tabela 2). Houve similaridade do uso de medicações no grupo II e grupo III, mas apenas este teve melhora sintomática, que pode ser atribuída à retirada do componente mecânico. O grupo III apresentou número de espículas por minuto significativamente maior que o controle ($28,6 \pm 6,5$ vs. $15,6 \pm 1,5$, $p < 0,001$), mas não apresentava diferença estatística em relação ao grupo I ($28,6 \pm 6,5$ vs. $25,5 \pm 4,1$, $p > 0,728$) e em relação ao grupo II ($28,6 \pm 6,5$ vs. $25,1 \pm 3,5$, $p > 0,608$). Comportamento semelhante foi observado com o número de espículas pareadas a cada 100 batimentos do grupo III em relação, respectivamente, ao controle, grupo I e grupo II ($38,3 \pm 11,5$ vs. $18,5 \pm 3$, $p = 0,002$, $38,3 \pm 11,5$ vs. $35,2$ $38,3 \pm 11,5$ vs. $8,9$, $p = 0,981$ e $38,3 \pm 11,5$ vs.

33,9 ± 3,1, p=0,800). Portanto, não há redução da atividade simpática no grupo pós-TVA, mesmo com correção do problema mecânico e melhora sintomática.

Os resultados deste estudo evidenciam que os pacientes com IAo importante apresentam elevação significativa da atividade simpática, compatível com a presença de cardiopatia estrutural, quando comparados com indivíduos normais, mas sem evolução progressiva na fase sintomática e também, ressalta-se, sem alteração no pós-operatório. Provavelmente, a elevação da ação simpática em relação ao basal ocorre na transição da regurgitação moderada para importante (evolução do estágio B para C), que cursa com remodelamento adaptativo do VE. Neste estudo, o ponto em comum em todas as fases representativas da história natural da IAo foram os parâmetros cavitários ecocardiográficos, aumentando a probabilidade da associação da ação simpática com o remodelamento ventricular, mas não com desadaptação ou melhora clínica. Coortes observacionais evidenciaram melhora clínica e prognóstica no pós-operatório da IAo, embasando importância da regurgitação valvar no mecanismo fisiopatológico, mesmo quando ainda não há remodelamento reverso significativo. No entanto, os mecanismos fisiopatológicos associados à desadaptação clínica ainda não são claros, tendo em vista a manutenção dos achados ecocardiográficos entre a fase assintomática e sintomática.^{1-3,6,14} A provável explicação do platô de ação simpática é a adaptação progressiva dos mecanorreceptores arteriais e receptores cardiopulmonares às sobrecargas de volume e pressão alterando o tônus vagal e conseqüentemente o tônus simpático final. Estas adaptações provavelmente minimizam os efeitos da ação simpática e permanecem

constantes ao longo da evolução, incluindo estágios iniciais do pós-operatório. Outros processos fisiopatológicos devem ser investigados para explicar a desadaptação clínica. Não se sabe também, se com remodelamento reverso e avaliação em tempo mais prolongado no pós-operatório, há alteração da ação dos receptores e do tônus simpático final.

Os estudos em animais com uso de betabloqueadores talvez sejam falhos, tendo em vista que mecanismo da IAo (induzida por punção retrógrada) não guarde correlação exata com a longa evolução da doença em humanos. Também existe a possibilidade de efeito distinto entre os betabloqueadores, não sendo apenas um efeito de classe. Um dado interessante, é que, do ponto de vista fisiopatológico, o betabloqueio pode ser potencialmente deletério por aumentar o tempo de diástole e conseqüentemente o volume regurgitante na IAo, piorando evolução da doença. Com o betabloqueio, espera-se aumento do volume diastólico final, com aumento do volume ejetado e por fim aumento da PA sistólica, tornando a PA ainda mais divergente. No entanto, no estudo de Broch, os pacientes que receberam metoprolol apresentavam significativamente menor FC (55 ± 17 vs. 62 ± 18 bpm, $p=0,02$), mas também menor PA sistólica (124 ± 17 versus 134 ± 19 mmHg, $p=0,01$) e PA diastólica (58 ± 9 versus 67 ± 6 mmHg, $p<0,001$), mantendo pressão de pulso similar ao grupo não tratado. Este dado de certa forma ameniza o receio da estratégia do uso de betabloqueadores na IAo.⁴⁵

Na tentativa de mudança da história natural da IAo, vários estudos foram realizados com administração de fármacos embasados, em parte, em evidências fisiopatológicas. Não houve benefício do emprego de

vasodilatadores e havia grande expectativa em relação ao tratamento com betabloqueadores. Esperava-se que o betabloqueio cursasse com minimização do remodelamento de VE, manutenção da FEVE e prolongamento da fase assintomática, à semelhança do observado em pacientes com IC não valvar. O racional fisiopatológico para o uso de betabloqueadores seria a inativação da atividade do SNS, embasado em demonstrações indiretas de ativação simpática na IAo. Mas até o presente momento, os estudos com betabloqueadores são controversos. Apesar de não haver aparente malefício desta estratégia, nunca houve demonstração de melhor desfecho clínico e evidência de proteção significativa do ventrículo em estudos em humanos. Alguns autores atribuíram esta ausência de benefício do betabloqueador ao curto tempo de seguimento dos estudos, por se tratar de doença de décadas de evolução, insistindo em propor estudos de longo prazo e com desfecho clínico.⁴⁶ No entanto, este presente estudo não evidenciou – com análise direta - diferença significativa da ação simpática em três estágios diferentes de evolução (assintomático, sintomático e pós-operatório) da IAo. Estes resultados questionam o papel do SNS na história natural desta valvopatia e conseqüentemente benefício de tratamento com betabloqueadores, desmotivando-se estudos de seguimento a longo prazo em busca de desfecho clínico.

No momento, não há medicação que altere o curso natural da IAo importante, nem embasamento fisiopatológico para estratégia com betabloqueadores. O principal componente da fisiopatologia da IAo, cuja intervenção está associada à melhora prognóstica, é o mecânico. A estratégia

atual de seguimento observacional em portadores de IAo sem repercussão e intervenção cirúrgica naqueles que apresentam IC e/ou complicadores anatômicos continua como a melhor evidência para tratar estes pacientes.

6. Conclusão

Houve aumento significativo da ANSM em pacientes com IAo importante associado ao remodelamento ventricular esquerdo em relação a indivíduos sem doença cardíaca estrutural. A ANSM foi similar em pacientes com IAo importante assintomáticos, sintomáticos e em pós-operatório de TVA. A participação da ação do SNS na IAo deve estar associada ao remodelamento ventricular, mas sem correlação com mudanças clínicas.

7. Anexos

Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:..... SEXO: .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
.....
BAIRRO: CIDADE
.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
.....
BAIRRO: CIDADE:
.....
CEP: TELEFONE: DDD
(.....).

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Avaliação do sistema nervoso simpático por microneurografia muscular em pacientes com insuficiência aórtica crônica importante

2. PESQUISADOR PRINCIPAL: Flavio Tarasoutchi

PESQUISADOR EXECUTANTE: Tarso Augusto Duenhas Accorsi

CARGO/FUNÇÃO: Médico assistente da Unidade Clínica de Valvopatias

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 100788 (Conselho Regional de Medicina de São Paulo)

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade Clínica de Valvopatias do Instituto do Coração do HC FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

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

Você está sendo convidado(a) a participar voluntariamente deste estudo por apresentar um problema no funcionamento de uma válvula do coração, chamado de insuficiência aórtica. O objetivo do estudo é avaliar como está a atividade elétrica pelos nervos do corpo. Para isto, faremos um exame (chamado microneurografia), em que você vai permanecer por cerca de 1 hora deitado(a) numa maca, com roupa normal. O único preparo necessário é não beber café, chá mate ou preto, refrigerante ou bebida alcoólica na manhã do exame. O início do exame é a avaliação do batimento do coração com monitor cardíaco normal (aqueles fios que são grudados com adesivos no peito) e da pressão arterial com aparelho normal (o mesmo usado nas consultas médicas) e com aparelho de dedo (semelhante a um prendedor de roupa colocado na ponta do dedo). Depois, com uma agulha bem fina, faremos uma punção através da pele no local de um nervo da perna para registrar a atividade elétrica deste nervo. A sensação deste exame é apenas de leve dolorimento no local da picada durante o exame. Não há nenhum tipo de complicação deste exame, nem seqüela.

Você terá como benefícios, além de colaborar para o melhor entendimento da sua doença no coração, saber como está sua pressão e ter acompanhamento médico mais próximo. Sua participação não é obrigatória e,

caso não queira participar, isto não influenciará no seu tratamento no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Também, em qualquer momento do estudo, você será livre para retirar este consentimento, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. Os principais investigadores são o Dr. Tarso Augusto Duenhas Accorsi e o Dr. Flavio Tarasoutchi que podem ser encontrados no InCor – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, número 44, andar AB, ambulatório de valvopatias. Telefone para contato: 11 2661-5056.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – telefone: 2661-6442 ramais 16,17,18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

Todas as informações obtidas neste estudo serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

Você tem garantido o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa. Os dados obtidos serão usados apenas para esta pesquisa.

Não há compensação financeira relacionada à sua participação nesta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação da

atividade do sistema nervoso simpático por microneurografia muscular em pacientes com insuficiência aórtica crônica importante”

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

Eu discuti com o Dr. Tarso Augusto Duenhas Accorsi sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

Anexo B - Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)

INSTITUTO DO CORAÇÃO – HC - FMUSP	Comissão Científica
PARECER CONSUBSTANCIADO DA PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA	
PROJETO DE PESQUISA	
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA SDC: 3983/13/108 On Line: 11248 Título da Pesquisa: "Avaliação da Atividade do Sistema Nervoso Simpático por Microneurografia Muscular em Pacientes com Insuficiência Aórtica Crônica Importante" Pesquisador: Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi	
<i>(Sr. Ad hoc é obrigatório o preenchimento de todos os itens que seguem, retornando este parecer à Secretaria da Comissão Científica, no prazo máximo de 10 dias).</i>	
Apresentação do projeto: Adequado Objetivo da Pesquisa: Avaliar atividade simpática em portadores de valvopatia aórtica. Avaliação de Riscos e Benefícios: risco mínimo e benefícios terapêuticos possíveis. Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: metodologia e exequibilidade adequadas Considerações sobre o TCLE: adequado Recomendações: aprovado Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: sem pendências	
Observações Complementares:	
Resultado: <input checked="" type="checkbox"/> Aprovado/ CIÊNCIA <input type="checkbox"/> Recusado <input type="checkbox"/> Devolver ao Pesquisador	
São Paulo, 20 de janeiro de 2014.	
Carimbo e assinatura do ad hoc:	

8. Referências

1. Bekeredjian R, Grayburn PA. Aortic regurgitation. *Circulation* 2005;112:125-134
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10;63(22):2438-88.
3. Enriquez-Sarano M, Tajik J. Aortic regurgitation. *N Engl J Med* 2004;351:1539-46.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15;62(16):e147-239.
5. Hegglin R, Scheu H, Rothlin M. Aortic insufficiency. *Circulation* 1968;38:77–92.
6. Tarasoutchi F, Grinberg M. Insuficiência aórtica crônica. Peculiaridades fisiopatológicas e clínicas. Editorial. *Arq Bras Cardiol* 1995;64(5):417-8.
7. Gaasch WH, Sundaram M, Meyer TE. Managing asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation. *Chest* 1997;111:1702-09.
8. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56–64.
9. Fred M. Kusumoto. *Cardiovascular Pathophysiology*. Hayes Barton Press 2004.
10. Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, Nistri S, Dalla Volta S. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N Engl J Med*. 1994 Sep 15;331(11):689-94.

11. Accorsi TAD, Tarasoutchi F. Uso de vasodilatadores da insuficiência aórtica crônica grave oligo ou assintomática: ainda uma questão em aberto. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2008;18(4):38-45.
12. Evangelista A, Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *N Engl J Med*. 2005 Sep 29;353(13):1342-9.
13. Carabello BA, Crawford FA: Valvular heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:32-41.
14. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451-96.
15. Kopel L, Tarasoutchi F, Medeiros C, Carvalho RT, Grinberg M, Lage SG. Arterial distensibility as a possible compensatory mechanism in chronic aortic regurgitation. *Arq Bras Cardiol* 2001;77:262-5.
16. Mäurer W, Ablasser A, Tschada R, Hausen M, Saggau W, Kübler W. Myocardial catecholamine metabolism in patients with chronic aortic regurgitation. *Circulation*. 1982 Aug;66(2 Pt 2):1139-42.
17. Michelini LC. Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-hormonais. In: Margarida de Mello Aires; colaboração de Ana Maria de Lauro Castrucci et al. *Fisiologia*. – 3.ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ, PP.571-93, 2008.
18. Michelini LC. Regulação neuroendócrina do sistema cardiovascular. In: Antunes-Rodrigues J, Moreira AC, Elias LLK, Castro M (Eds). *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro - RJ, pp. 162-170, 2005.

19. Grassi G. Assessment of Sympathetic Cardiovascular Drive in Human Hypertension: Achievements and Perspectives. *Hypertension* 2009;54:690-697.
20. Eckberg DL, Wallin BG, Fagius J, Lundberg L, and Torebjork HE. Prospective study of symptoms after human microneurography. *Acta Physiol Scand* 137: 567–569, 1989.
21. Hagbarth KE and Vallbo AB. Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle-nerves. *Acta Physiol Scand* 74: 96–108, 1968.
22. Vallbo AB, Hagbarth KE and Wallin G. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system *J Appl Physiol* 96:1262-1269, 2004.
23. Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, and Wallin BG. Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human skin nerves. *Acta Physiol Scand* 84: 177–186, 1972.
24. Wallin BG, Delins W, and Hagbarth K-E. Comparison of sympathetic nerve activity in normotensive and hypertensive subjects. *Circ Res* 33:9–21, 1973.
25. Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, and Wallin BG. Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 84: 82–94, 1972.
26. Hagbarth KE, Hallin RG, Hongell A, Torebjork HE, and Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human skin nerves. *Acta Physiol Scand* 84: 164–176, 1972.
27. Sundlof G and Wallin BG. The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man. *J Physiol* 272: 383–397, 1977.

28. Wallin BG, Sundlof G, Eriksson BM, Dominiak P, Grobecker H, and Lindblad LE. Plasma noradrenaline correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive man. *Acta Physiol Scand* 111: 69–73, 1981.
29. Wallin BG, Esler M, Dorward P, Eisenhofer G, Ferrier C, Westerman R, and Jennings G. Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans. *J Physiol* 453: 45–58, 1992.
30. Wallin BG, Thompson JM, Jennings GL, and Esler MD. Renal noradrenaline spillover correlates with muscle sympathetic activity in humans. *J Physiol* 491: 881–887, 1996.
31. Cohn JN, Levine B, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS.;et al. Plasma norepinefrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.*1984;311(13):819-23.
32. Mancía G. Sympathetic activation in congestive heart failure. *Eur HeartJ.*1990;11(Suppl A):3-11.
33. Packer M. New concepts in the pathophysiology of heart failure: beneficial and deleterious interaction of endogenous haemodynamic and neurohormonal mechanisms. *J Intern Med.*1996;239(4):327-33.
34. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS. Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. *J Am Coll Cardiol,* 1990;16(5):1125-34.
35. Leimbach WN, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, and Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 73:913–919, 1986.

36. Negrão CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJN, Roveda F, Braga, A.M.W et al. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(3):1286-92.
37. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Middlekauff HR, Negrão CE. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009 Jul 10;135(3):302-7. Epub 2008 Jun 26.
38. Munhoz RT, Negrão CE, Barretto AC, Ochiai ME, Cardoso JN, Morgado PC, Del Carlo CH, Ramires JA. Microneurography and venous occlusion plethysmography in heart failure: correlation with prognosis. *Arq Bras Cardiol*. 2009 Jan;92(1):46-53.
39. Dumonteil N, Vaccaro A, Despas F, Labrunee M, Marcheix B, Lambert E, et al. Transcatheter aortic valve implantation reduces sympathetic activity and normalizes arterial spontaneous baroreflex in patients with aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Nov;6(11):1195-202.
40. Plante E, Lachance D, Gaudreau M, Drolet MC, Roussel E, Arsenault M, et al. Effectiveness of beta-blockade in experimental chronic aortic regurgitation. *Circulation*. 2004 Sep 14;110(11):1477-83. Epub 2004 Sep 7.
41. Sampat U, Varadarajan P, Turk R, Kamath A, Khandhar S, Pai RG. Effect of beta-blocker therapy on survival in patients with severe aortic regurgitation results from a cohort of 756 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 28;54(5):452-7.
42. Zendaoui A, Lachance D, Roussel E, Couet J, Arsenault M. Usefulness of carvedilol in the treatment of chronic aortic valve regurgitation. *Circ Heart Fail*. 2011 Mar 1;4(2):207-13. Epub 2011 Jan 7.

-
43. Wang X, Wu J, Zhu D, You J, Zou Y, Qian J, Ge J. Characterization of coronary flow reserve and left ventricular remodeling in a mouse model of chronic aortic regurgitation with carvedilol intervention. *J Ultrasound Med.* 2015 Mar;34(3):483-93.
 44. Ennezat PV, Ouchallal K, Banfi C, Maréchaux S. Beta-blocker for severe aortic regurgitation? *J Heart Valve Dis.* 2011 Jul;20(4):478-9.
 45. Broch K, Urheim S, Lønnebakken MT, Stueflotten W, Massey R, Fosså K, et al. Controlled release metoprolol for aortic regurgitation: a randomised clinical trial. *Heart.* 2016 Feb 1;102(3):191-7.
 46. Otto CM. Hearbeat: beta-blocker of aortic regurgitation. *Heart* 2016;102:165-167.
 47. Evangelista A. Medical treatment for chronic aortic regurgitation: β -blockers—maybe not bad, but good? *Heart.* 2016 Feb 1;102(3):168-9.
 48. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñero DJ, Sánchez CRM, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias – SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(5 supl. 1): 1-67.
 49. Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina GS, Sampaio RO, Cardoso LF, Rossi EG, et al. Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Apr 16;41(8):1316-24.