

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

UnB-HUB/EBSERH

LARISSA BOTELHO PEDRINI
YGOR MARCELO MENDES NEGREIROS

AVALIAÇÃO DO METABORREFLEXO EM
PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR
IDIOPÁTICA

BRASÍLIA

2024

LARISSA BOTELHO PEDRINI
YGOR MARCELO MENDES NEGREIROS

AVALIAÇÃO DO METABORREFLEXO EM
PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR
IDIOPÁTICA

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Pneumologia apresentado à Universidade de Brasília – Hospital Universitário de Brasília – UnB HUB/EBSERH, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pneumologia.

Orientador (a): Prof. Marcelo Palmeira Rodrigues, MD, MSc, PhD.

BRASÍLIA

2024

LARISSA BOTELHO PEDRINI
YGOR MARCELO MENDES NEGREIROS

AVALIAÇÃO DO METABORREFLEXO EM
PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR
IDIOPÁTICA

Brasília, 23/02/ 2024

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Palmeira Rodrigues, MD, MsC, PhD
Faculdade de Medicina- Universidade de Brasília-UnB
Orientador

Dra. Sandra de Barros Cobra Negreiros, MD, MsC, PhD
Hospital de Base do Distrito Federal

Dr. Sérgio Leite Rodrigues, MsC, PhD
HUB-Universidade de Brasília-UnB

AGRADECIMENTOS

A Deus pelas nossas vidas e por nos permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

Ao professor Marcelo Palmeira Rodrigues, nosso orientador, que conduziu o trabalho com dedicação, amizade e paciência. Seu comprometimento com a formação de qualidade e sua paixão pelo ensino e pela medicina nos inspiram.

A Dra. Sandra de Barros Cobra, por sua disponibilidade e competência que foram essenciais para este projeto.

Ao professor Lauro Casqueiro Vianna por ser solícito em compartilhar seu conhecimento e estrutura para a realização deste estudo.

A equipe do laboratório NeuroVasQ da Universidade de Brasília pela contribuição.

Aos alunos Carla Duhau Boni, Diego de Aguiar Castro Ribeiro e Vitória Maria Pinheiro Sousa, pela colaboração.

As colegas residentes Lorena de Sousa Fontenele e Paula Maria Miranda, pelo apoio e companheirismo durante este período.

A todos os pacientes que participaram deste estudo.

As nossas famílias, por todo o carinho e suporte recebido

RESUMO

Introdução:

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença com mal prognóstico, particularmente se associada à hipertensão pulmonar. O papel da regulação autonômica na circulação pulmonar é pouco conhecido. O metaborreflexo induz modificações hemodinâmicas pulmonares por meio de ativação simpática, podendo ter papel patogênico na hipertensão pulmonar. Contudo, seu efeito em pacientes com fibrose pulmonar idiopática é desconhecido. **Objetivo:** identificar o metaborreflexo em pacientes com FPI. **Métodos:** Foi estudado um total de nove pacientes com fibrose pulmonar idiopática, excluindo-se pacientes graves: $SpO_2 < 92\%$; mMRC 4; CVP $< 40\%$. Todos foram submetidos à medida seriada das pressões arteriais pulmonares por ecocardiografia antes, durante e após a provocação do metaborreflexo. **Resultados:** observou-se ganho significativo em percentual dos valores médios de frequência cardíaca (9,8% e 2,8% $p=0,002$), pressão arterial sistólica (31,0% e 16,9% $p<0,001$), resistência vascular periférica (23,9% e 20,2% $p=0,004$) e pressão sistólica da artéria pulmonar (15,8% e 23,1% $p=0,039$) durante a fase de exercício e isquemia, respectivamente, quando comparadas às médias do repouso, enquanto o débito cardíaco manteve-se sem alteração. **Conclusão:** A ativação do sistema nervoso simpático por meio do metaborreflexo é capaz de elevar significativamente a pressão sistólica da artéria pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, admitindo-se especular a respeito de um possível papel patogênico da ativação simpática sobre a hipertensão pulmonar nesses pacientes.

Palavras-chave: fibrose pulmonar idiopática; metaborreflexo; hemodinâmica pulmonar; hipertensão pulmonar.

ABSTRACT

Introduction: It has long been believed that the regulation of pulmonary hemodynamics and blood flow during exercise is passively mediated through the increase in cardiac output associated with exercise. Over the years, studies in animals and humans have demonstrated the effect of the metaboreflex on pulmonary hemodynamics. However, to date, there is no study of the effects of this reflex in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **Objectives:** to identify the metaboreflex in patients with IPF. **Methods:** A total of nine patients with idiopathic pulmonary fibrosis were studied, diagnosed in accordance with the ATS/ERS/JPS/ALAT, 2022 criteria, complying with clinical, functional and echocardiographic inclusion criteria, to carry out a metaboreflex stimulation protocol and analysis of its impact on pulmonary hemodynamics. **Results:** During the protocol, an increase in mean values of heart rate, systolic pressure, peripheral vascular resistance and pulmonary artery systolic pressure was observed during the exercise and ischemia phase, when compared to resting averages. During the recovery phase, a decrease in the mean values of these variables was seen, comparing them to data obtained during exercise and ischemia. Cardiac output remained unchanged during the phases. **Conclusion:** Activation of the sympathetic nervous system through the metaboreflex is capable of significantly increasing pulmonary artery systolic pressure in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, allowing speculation regarding a possible pathogenic role of sympathetic activation on pulmonary hypertension in these patients.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis; metaboreflex; pulmonary hemodynamics; pulmonary hypertension.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos participantes.....	15
Figura 2. Fluxograma de triagem ecocardiográfica dos participantes selecionados.....	16
Figura 3. Ganhos médios em cada fase do protocolo em relação a fase inicial do repouso.....	24
Tabela 1. Características da amostra.....	21
Tabela 2. Variáveis hemodinâmica entre as diversas fases do estudo	22
Tabela 3. Dados de ganho percentual entre as fases de exercício, isquemia e recuperação em relação a fase de repouso.....	23
Tabela 4. Ganhos de PSAP nas diversas fases do estudo	23

LISTA DE ABREVIATURAS

AD Átrio direito

AE Átrio esquerdo

CVF Capacidade vital forçada

DC Débito cardíaco

FAC Fração de encurtamento da área

FC Frequência cardíaca

FEVE Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FPI Fibrose pulmonar idiopática

MRC Medical research council

PA Pressão arterial

PAM Pressão arterial média

PD Pressão diastólica

PS Pressão sistólica

PSAP Pressão sistólica da artéria pulmonar

RP Resistência periférica total

RVP Resistência vascular periférica

RVS Resistência vascular sistêmica

S^{Tricúspide} Velocidade da onda S tricúspide

TAPSE Excursão sistólica do plano do anel tricúspide

VD ventrículo direito

VS Volume sistólico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS	14
3. METODOLOGIA	15
4. RESULTADOS.....	22
5. DISCUSSÃO.....	26
6. CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	30
APÊNDICES.....	32
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	32

1. INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é considerada o protótipo da doença pulmonar fibrótica, tratando-se de uma doença crônica, que se caracteriza pelo padrão morfológico de pneumonia intersticial usual, na ausência de causa conhecida, de caráter inexoravelmente progressivo e que está associada a elevada morbimortalidade com prejuízo acentuado de qualidade de vida e sobrevida equiparável às neoplasias malignas de prognóstico ruim, ou seja, com uma mediana de sobrevida de 2 a 5 anos (Raghu G, 2022).

Embora sua fisiopatologia não seja completamente elucidada, acredita-se que decorra de reparo aberrante da transição epitélio-mesenquimal como consequência à lesão epitelial recorrente em indivíduos geneticamente predispostos com intensa deposição de colágeno (Amaral, 2023).

A prevalência mundial de FPI varia de 0,5 a 60 casos por 100 mil habitantes, sendo a DIP idiopática mais frequente. Infelizmente não existem dados epidemiológicos precisos na população brasileira, mas estima-se que sua incidência no Brasil seja de 3 a 5 casos por 100 mil habitantes e prevalência de 7 a 9 casos por 100 mil habitantes, costumando figurar entre as causas mais frequentes de doença intersticial pulmonar junto com sarcoidose, doenças do tecido conjuntivo e pneumonia de hipersensibilidade (Baddini-Martinez J, 2015).

Apesar de, por definição, não existir causa conhecida da FPI, alguns fatores de risco para o desenvolvimento da doença já são muito bem estabelecidos e ela tipicamente ocorre em um perfil clínico bem conhecido, sendo os principais: idade acima dos 60 anos, excepcionalmente abaixo dos 50; tabagismo, um fator bastante elevado na população com FPI; constituição genética, sobretudo em parentes de primeiro grau (Borie R, 2016).

Devido ao complexo mecanismo fisiopatológico da FPI, uma das complicações possíveis é a hipertensão pulmonar, constituindo-se de um marcador de pior prognóstico neste grupo de pacientes (Machado, 2008)

A dispneia e a limitação ao exercício são características da doença intersticial pulmonar fibrosante, no entanto, os mecanismos fisiopatológicos não são completamente compreendidos. Em outras doenças respiratórias, há evidências de que um metaborreflexo aumentado pode estar implicado na fisiopatologia da dispneia (Bruce, 2016).

O metaborreflexo muscular é ativado pelo acúmulo de metabólitos durante o exercício, o que normalmente resulta em vasoconstrição periférica e elevação da pressão arterial. Durante essa manobra, os subprodutos metabólicos da contração muscular, como ácido láctico, potássio, produtos do ácido araquidônico e adenosina, ficam retidos e estimulam as fibras aferentes metabolicamente sensíveis (Hoffmeister, 2019).

Atividades físicas como corrida, ciclismo e remo recrutam um grande volume de massa muscular e produzem intensa vasodilatação no músculo em atividade devido ao acúmulo de subprodutos metabólicos. A produção local de metabólitos supera o aumento do tônus simpático induzido pelo exercício, levando a uma redução na resistência vascular sistêmica (RVS), um fenômeno chamado simpatólise funcional. Logo, a vasodilatação resultante do acúmulo de metabólitos com consequente redução da RVS consiste em um desafio para a regulação cardiovascular, uma vez que causaria uma queda na pressão arterial. No entanto, em indivíduos saudáveis, os mecanismos de controle cardiovascular aumentam o débito cardíaco (DC), mantendo assim a pressão arterial média (PAM) em um nível estável (Crisafulli A, 2017).

O fino ajuste hemodinâmico está sob controle de alguns mecanismos neurais que garantem o suprimento sanguíneo aos músculos em exercício e evitam alterações excessivas da PAM. Existem pelo menos três mecanismos neurais que contribuem para esse ajuste cardiovascular: 1) reflexo pressor do exercício (mecano e metaborreflexo); 2) comando central; 3) barorreflexo arterial. A medula espinal contém os principais núcleos que controlam a pressão arterial e o sistema cardiovascular e é responsável pela integração e elaboração de sinais decorrentes desses três mecanismos neurais (Crisafulli A, 2017).

Relatos de experimentos em animais e também em humanos sugerem que o metaborreflexo é capaz de induzir uma venoconstrição mediada pelo simpático e uma vasoconstrição esplâncnica que, juntas, aumentam a pressão de enchimento ventricular, aumentando assim o retorno venoso. O melhor retorno venoso resulta na “centralização” do volume sanguíneo, que suporta o volume sistólico (VS) e o DC durante o metaborreflexo.

Prejuízos no retorno venoso e na capacidade diastólica do coração levam a uma redução na resposta do VS durante o metaborreflexo e causam uma mudança de um mecanismo mediado por fluxo para um mecanismo mediado por vasoconstrição para atingir o nível alvo de pressão arterial (Crisafulli A, 2017).

Acredita-se há muito tempo que a regulação da hemodinâmica pulmonar e do fluxo sanguíneo durante o exercício é mediada de forma passiva por meio do aumento do DC associado ao exercício, com o sistema nervoso autônomo exercendo pouco ou nenhuma influência. No entanto, tanto a ativação simpática quanto a parassimpática são bem conhecidas por serem capazes de influenciar o tônus vascular pulmonar em vasos isolados em testes com animais. Investigações em humanos em repouso também têm apoiado a visão de que os vasos pulmonares e a hemodinâmica são sensíveis a influências neurais; no entanto, a função exata do sistema nervoso autônomo na regulação vascular pulmonar durante o exercício humano não é completamente clara (White, 2013).

Há evidências diretas de que na hipertensão pulmonar idiopática existe uma hiperatividade simpática, que ao que parece, sua mediação decorre pelo quimiorreflexo e pode estar relacionada à gravidade da doença. Existe uma indicação de que a sobreposição da ativação do mecano e do metaborreflexo muscular induz vasodilatação pulmonar e/ou diminuição da resistência vascular pulmonar (White, 2013).

Apesar das evidências da influência das respostas reflexas musculares na perfusão pulmonar, na literatura atual não existem estudos que avaliem o efeito do metaborreflexo em pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática.

2. OBJETIVO

O objetivo do estudo foi identificar o metaborreflexo em pacientes com FPI.

3. MÉTODOS

3.1 APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade de Brasília e seguindo os procedimentos éticos de pesquisas clínicas com seres humanos, em conformidade com a Declaração de Helsinque. Os objetivos do estudo, bem como suas implicações, e riscos potenciais inerentes aos testes foram explicados a todos os participantes de maneira clara e objetiva, os quais forneceram consentimento por escrito e assinado.

3.2 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Por meio do sistema de prontuários eletrônicos do Hospital Universitário de Brasília (AGHUX), foi realizado um levantamento dos registros de consultas dos ambulatórios de doenças pulmonares intersticiais, no intervalo de 2021 a 2023, em busca de pacientes com potenciais de inclusão no estudo.

Após realização desse levantamento, uma análise mais detalhada dos dados, das consultas e exames complementares foi executada, aplicando os critérios clínicos de inclusão, que foram os seguintes: **1)** diagnóstico de FPI estabelecido, em conformidade com os critérios da ATS/ERS/JPS/ALAT, 2022 ; **2)** capacidade vital forçada (CVF) em valores superiores a 40% do previsto para a faixa etária; **3)** saturação periférica de oxigênio em valores maiores ou iguais a 92% em repouso; **4)** classificado de acordo com a escala para dispneia *Modified Medical Research* (mMRC) em valor menor ou igual a três (ou seja, o indivíduo apresenta dispneia após andar menos de 100 metros ou após poucos minutos andando no plano); **5)** não necessitar de uso de oxigenoterapia suplementar em repouso; **6)** não apresentar condições que impeçam ou dificultem a aplicação do protocolo, tais como demências, doenças neuromusculares, deficiência auditiva, deficiência visual; **7)** não utilizar fármacos que atuam no sistema nervoso simpático e na vasodilatação pulmonar, tais como agonistas adrenérgicos, alfa e beta bloqueadores, inibidores da fosfodiesterase, estimuladores da guanilato ciclase, antagonistas dos receptores de endotelina, análogos da prostaciclina.

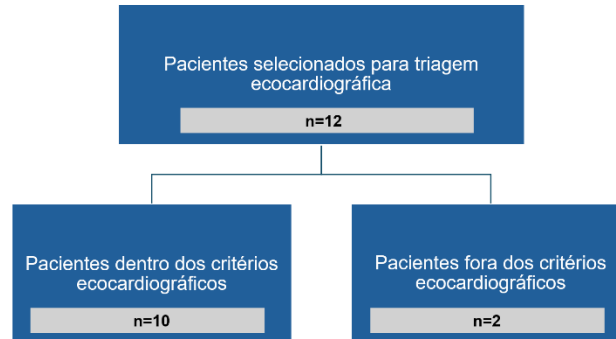
Com o levantamento dos prontuários, um total de 40 pacientes foram selecionados e após a aplicação dos critérios clínicos, excluiu-se um total de 18 pacientes, permanecendo 22. Do total de candidatos, o êxito de comunicar-se e/ou aceitarem participar do estudo foi de 12 indivíduos. Dos 10 candidatos subtraídos, três haviam falecido; dois não aceitaram participar por morar em município distante; um não aceitou por não ter logística familiar para auxiliá-lo no deslocamento para as fases do estudo; e quatro deles não conseguimos efetuar comunicação, por cadastro desatualizado em nosso sistema ou perda de seguimento ambulatorial.



*Figura 1: Fluxograma da seleção dos participantes

Após definirmos os candidatos seguindo os critérios clínicos, todos foram encaminhados para a realização de Ecocardiograma Transtorácico no Hospital de Base do Distrito Federal, com o objetivo de aplicar parâmetros visando a exclusão de condições com o potencial de interferir na análise. Os critérios ecocardiográficos para exclusão foram: **1)** alterações estruturais do coração; **2)** disfunção ventricular esquerda; **3)** valvopatia com disfunção valvar de classificação acima de leve; **4)** sinais de aumento nas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo. Essas situações motivaram a exclusão dos candidatos pois são associadas a respostas hemodinâmicas anormais e logo a um mal funcionamento do metaborreflexo.

Terminada a triagem ecocardiográfica, 10 pacientes se mantiveram aptos ao estudo, enquanto dois foram excluídos.



*Figura 2: Fluxograma de triagem ecocardiográfica dos participantes selecionados

3.3 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado em sua primeira etapa no Hospital Universitário de Brasília, na especialidade da Pneumologia, no Centro de Doenças Pulmonares Intersticiais, na fase de levantamento e análise de prontuários, assim como consultas, anamneses e exame físico dos candidatos. Na etapa seguinte, de triagem ecocardiográfica, ocorreu no Hospital de Base do Distrito Federal, no setor de ecocardiografia. Posteriormente, o protocolo dos testes e coleta de dados aconteceu no Laboratório de Fisiologia Integrativa NeuroVasQ, no campus de Educação física da Universidade de Brasília.

3.4 MATERIAIS UTILIZADOS

Para a realização do teste de contração máxima foi utilizado um dinamômetro de prensão manual (ADInstruments, Bella Vista, NSW, Austrália). A medida da frequência cardíaca (FC) foi obtida através de um eletrocardiograma de derivação II (DX2022; Dixtal, Manaus, Brasil). A aquisição dos dados da pressão arterial (PA), foi feita através de fotopletagemografia digital usando um dispositivo Finometer (Human NIBP Controller; ADInstruments, Bella Vista, NSW, Austrália), colocado no dedo médio da mão não dominante, captando a PA continuamente de batimento a batimento. Para validação e afinamento dos valores de PA registrados pela fotopletagemografia digital, utilizamos um esfigmomanômetro digital automatizado (DX2022; Dixtal). Os dados de saturação periférica de oxigênio foi medida através de um oxímetro digital com armazenamento automático dos dados (Nonin Medical Inc, Plymouth, Minnesota, USA), com aferição contínua durante todo

o protocolo. Para obtenção dos dados de Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP) e índice de *Strain longitudinal global*, foi utilizado um aparelho de ecocardiograma transtorácico (Vivid I, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Para a monitorização, validação, aquisição e arquivamento dos dados, obtidos a 1.000Hz, para posterior análise offline, utilizamos o software LabChart versão 8 (ADInstruments).

3.5 PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO

Os indivíduos participantes do protocolo eram orientados previamente a não ingerir cafeína, bebidas estimulantes ou álcool na data do teste e no dia anterior; não realizar exercícios físicos nas últimas 24 horas; e permanecerem em jejum pelo menos duas horas antes do início do protocolo.

Os testes foram realizados com o laboratório em baixa luminosidade, com o máximo de silêncio e em temperatura ambiente controlada entre 22-24°C, tendo como objetivo não haver estimulação do sistema simpático antes do início do protocolo para não gerar inconformidades no momento das aferições.

O participante era colocado sentado em uma cadeira, com as pernas em ângulo de 90° em relação ao quadril, com ambos os braços apoiados em uma mesa de maneira confortável. Todo o passo a passo era explicado para que o participante se familiarizasse com os aparelhos, a monitorização e as ordens dadas pelo examinador a serem executadas. Em seguida, a instalação dos equipamentos de monitorização era realizada, aplicando os eletrodos do eletrocardiograma em posições anatômicas ao longo do tórax. O dispositivo Finometer, para medida da pressão arterial através da fotopletismografia digital, era posicionado no dedo médio da mão não dominante e apoiada confortavelmente em uma mesa na altura do coração. Para redundância dos dados de pressão arterial adquiridos pelo finometer, o esfigmomanômetro digital automatizado fora posicionado ao redor da porção do braço acima da articulação olecraniana. A região a esquerda do tórax do participante era deixada livre para garantir a melhor janela ecocardiográfica. A tela do computador com os dados em tempo real era posicionada de modo que o participante pudesse visualizar a linha de força que deveria ser mantida quando do teste de contração máxima e no exercício isométrico de preensão manual.

Instalada toda a monitorização, era dado início ao teste de contração máxima através do exercício de preensão manual utilizando um dinamômetro de preensão manual na mão dominante, com seus valores aferidos em unidades newton. Realizava-se de três a cinco medidas de contração máxima, com intervalo de um minuto entre elas. O maior valor atingido da contração voluntária máxima era eleito, calculando 30% deste para ser aplicado na fase de exercício isquêmico isométrico de preensão manual.

O protocolo foi dividido em quatro etapas: 1) Repouso; 2) Oclusão/Isquemia no exercício; 3) Isquemia em repouso; 4) Recuperação.

3.5.1 Fase de Repouso

Durante os cinco minutos dessa fase, os participantes eram mantidos em repouso para estabelecer variáveis fisiológicas de estado estacionário, mantido sentado com as pernas em posição de 90° em relação ao quadril, em silêncio, com o mínimo de examinadores possíveis em seu campo de visão com o objetivo de não provocar nenhum grau de estresse e consequente ativação do sistema simpático fora das fases de testes. Neste momento o finometer era calibrado, usando o software para feedback das informações. A fase de repouso era realizada em um tempo total de cinco minutos. Durante este período eram adquiridas três medidas de PA por meio do esfigmomanômetro digital automatizado, seguindo protocolo pré-definido de coleta da PA no minuto zero, minuto dois e no minuto três e meio. Durante os cinco minutos desta fase, nos minutos um e três a medida da PSAP era obtida por meio de ecocardiograma transtorácico.

3.5.2 Fase de Oclusão/Isquemia no exercício

Após os cinco minutos da fase anterior, iniciava-se a segunda fase, a de isquemia no exercício. Nesta etapa, o esfigmomanômetro digital automatizado era trocado por um de controle manual, colocado em mesma posição da do anterior no braço dominante, ou seja, ipsilateral ao da mão que segurava o dinamômetro de preensão manual, com o objetivo de manter uma pressão de 250 mmHg, ocasionando a isquemia do membro.

O metaborreflexo ocorre através de mecanismos neurais através de terminações nervosas do tipo III e IV dentro do músculo, as quais enviam informações para a medula espinal sobre o estado mecânico e metabólico muscular. No exercício, o músculo produz

uma grande quantidade de subprodutos metabólicos, os quais são detectados pelas fibras nervosas citadas. Com essas informações o Sistema Nervoso Central (SNC) realiza os ajustes de modo reflexo, para garantir equilíbrio da hemodinâmica durante o exercício físico.

Todo o sistema muscular tem uma integração com o sistema cardiovascular, de maneira que a resposta hemodinâmica durante o metaborreflexo é caracterizada pelo recrutamento das reservas no inotropismo cardíaco, pré-carga, pós carga e cronotropismo. Desse modo, a isquemia muscular proporciona um maior acúmulo dos subprodutos e metabólitos gerados pelo exercício, impedindo sua fuga para o intravascular, ocasionando um maior estímulo para indução do metaborreflexo durante o teste.

Após a pressão de oclusão chegar no alvo de 250 mmHg, iniciava-se o exercício isquêmico isométrico de preensão manual com o dinamômetro, de modo que os participantes combinavam sua força de preensão manual com uma força alvo exibida na tela do computador para um feedback visual, de modo contínuo. O tempo total desta fase era de dois minutos, em que nos minutos um e dois fazia-se medidas da PSAP.

3.5.3 Fase de isquemia em repouso

Nesta etapa, o exercício isquêmico isométrico de preensão manual era interrompido, porém mantinha-se a isquemia com o esfigmomanômetro insuflado a 250mmHg, aplicando-se os mesmos princípios teóricos da fase anterior, em que desejamos manter o acúmulo dos metabólitos gerados pelo exercício, sem ter espaço para serem levados pela circulação devido a isquemia, afim de garantir estímulo para o metaborreflexo, isolando a ativação do controle do metaborreflexo muscular, do fluxo vasomotor simpático do comando central e do mecanorreflexo muscular.

Esta fase tinha uma duração de dois minutos, com o paciente mantido em silêncio, sem estímulos e nas mesmas condições iniciais do laboratório. Neste período, a PSAP era aferida duas vezes, nos minutos um e dois.

3.5.4 Fase de recuperação

Completado o tempo dos dois minutos da fase de isquemia em repouso, a pressão do esfigmomanômetro era zerada, dando início a esta etapa, com uma duração total de três minutos, na qual o primeiro passo era a troca do esfigmomanômetro manual para o esfigmomanômetro digital automatizado, para novas aferições de pressão arterial, as quais eram obtidas nos minutos zero e um e meio. Neste período, mais duas medidas de PSAP eram mensuradas nos minutos um e dois, totalizando oito aferições ao longo dos 12 minutos da aplicação do protocolo e uma mensura imediatamente antes do início. A SPO2 foi aferida continuamente durante todo o protocolo, não havendo variação em comparação aos níveis basais.

Passado os dois minutos da fase de recuperação, o protocolo era encerrado, finalizando o armazenamento dos dados amostrados a 1.000 Hz, para análise offline em software LabChart versão 8.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise foram expressos os dados como média \pm desvio padrão. As variáveis contínuas analisadas apresentaram distribuição normal ao serem submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação de médias das variáveis entre as diferentes etapas do estudo (repouso, exercício, isquemia e recuperação) foi utilizada a análise de variância de uma via (ANOVA). A significância estatística foi definida como $p < 0,05$. Os dados foram analisados usando o programa SPSS para Mac OS X© (v.25.0.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA).

4. RESULTADOS

Foram submetidos ao protocolo 10 pacientes, dos quais um foi excluído devido a impossibilidade de identificação do refluxo mitral no momento do teste. Dos 9 incluídos, 5 (55,5%) eram do sexo masculino e 4 (44,4%) do sexo feminino, os quais apresentaram idade entre 61 e 86 anos e média de $73,8 \pm 8,6$ anos. Em relação a categorização de grau de dispneia, avaliada por meio da classificação mMRC, 3 (33,3%) pacientes apresentavam grau MRC 1, 5 (55,5%) pacientes relataram dispneia grau MRC 2 e 1 (11,1%) paciente com grau MRC 3. A tabela 1 mostra as características analisadas na amostra.

Tabela 1. Características da amostra

Variáveis	Média
Idade (anos)	$73,8 \pm 8,6$
CVF (L)	$2,04 \pm 0,5$
CVF (%)	65 ± 15
SpO ₂ (%)	$94 \pm 2,1$
Volume AE (mL)	$24,6 \pm 2,5$
Volume AD (ml)	$16,76 \pm 2,7$
FE VE (%)	$72,75 \pm 6,0$
FAC VD (%)	$45,87 \pm 6,1$
TAPSE (cm)	$2,2 \pm 0,3$
s' tricúspide (cm/s)	$11,62 \pm 2,3$
Strain VD (%)	$22,93 \pm 4,1$
PSAP (mmHg)	$32,85 \pm 11,5$
Pressão capilar (mmHg)	$10,87 \pm 1,1$

CVF: capacidade vital forçada; SpO₂: saturação periférica de oxigênio, AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FAC: fração de encurtamento da área; VD: ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; s' tricúspide: velocidade da onda S tricúspide; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

Na amostra estudada, durante a medição da PSAP na fase de repouso, observou-se um paciente com hipertensão pulmonar provável e dois participantes com hipertensão pulmonar possível. Foi visto também disfunção de ventrículo direito pela medida de strain de VD em um participante.

A fim de identificar qualquer queda na SpO₂ que pudesse por sua vez interferir na medida da PSAP, procedeu-se a monitorização da mesma durante as diferentes etapas do

estudo. Não houve em nenhum momento qualquer observação de queda da SpO₂ em todos os pacientes avaliados.

Na tabela 2 como pode-se observar há objetivamente uma elevação dos valores médios de frequência cardíaca, pressão sistólica, resistência vascular periférica e PSAP durante a fase de exercício e isquemia, quando comparadas as médias do repouso. Já na fase de recuperação foi visto decréscimo dos valores médios dessas variáveis comparando-os aos dados obtidos no exercício e na isquemia.

Tabela 2. Variáveis hemodinâmica entre as diversas fases do estudo

	Repouso	Exercício	Isquemia	Recuperação	p
FC (bpm)	71,45±11,9	78,51±12,2	73,52±13,8	71,63±12,7	0,617
DC (L/min)	3,52±0,9	3,63±1,0	3,32±0,6	3,49±0,7	0,895
VS (mL)	52,13±14,9	51,45±14,6	48,78±11	51,37±12,4	0,954
PS (mmHg)	135,72±25,4	177,89±41,2	158,74±37,7	133,31±21,9	0,021
PD (mmHg)	60,92±14,1	73,25±24,2	70,74±17,0	62,66±12,1	0,377
RP (mmHg.s/mL)	1,56±0,5	1,94±0,7	1,88±0,6	1,51±0,4	0,328
PSAP (mmHg)	32,90 ± 10,9	35,57 ± 8,8	38,57 ± 8,8	31,57 ± 7,78	0,575

FC: frequência cardíaca; DC: débito cardíaco; VS: volume sistólico; PS: pressão sistólica; PD: pressão diastólica; RP: resistência periférica total.

A tabela 3 reflete o ganho percentual em relação ao repouso e as fases subsequentes. Verifica-se que o débito cardíaco e o volume sistólico se mantiveram sem variação significativa durante as fases. Já nas demais variáveis analisadas todas obtiveram ganhos estatisticamente significativos nas fases de exercício e isquemia, com retorno aos valores próximos dos basais na fase de recuperação.

Tabela 3. Dados de ganho percentual entre as fases de exercício, isquemia e recuperação em relação a fase de repouso

	Exercício	Isquemia	Recuperação	p
FC %	9,88 ± 8	2,89 ± 7	0,25 ± 3	0,002
DC %	3,25 ± 23	-5,74 ± 11	-0,98 ± 14	0,706
VS %	-1,3 ± 17	-6,42 ± 13	-1,45 ± 14	0,875
PS %	31,07 ± 12	16,96 ± 7	-1,78 ± 5	<0,001
PD %	20,24 ± 20	16,11 ± 10	2,86 ± 15	0,019
RP %	23,97 ± 25	20,2 ± 20	-3,49 ± 17	0,004

FC: frequência cardíaca; DC: débito cardíaco; VS: volume sistólico; PS: pressão sistólica; PD: pressão diastólica; RP: resistência periférica.

Na tabela 4, expressa-se o ganho percentual de PSAP nas duas medidas executadas em cada fase do protocolo em relação ao repouso. Houve uma elevação dos valores medidos de PSAP durante a fase do exercício com continuidade do aumento na fase de isquemia chegando a uma média de ganho 23,1% nesta fase e se reduzindo durante a recuperação. A variação dessas medidas nas diversas etapas se mostrou estatisticamente significativa.

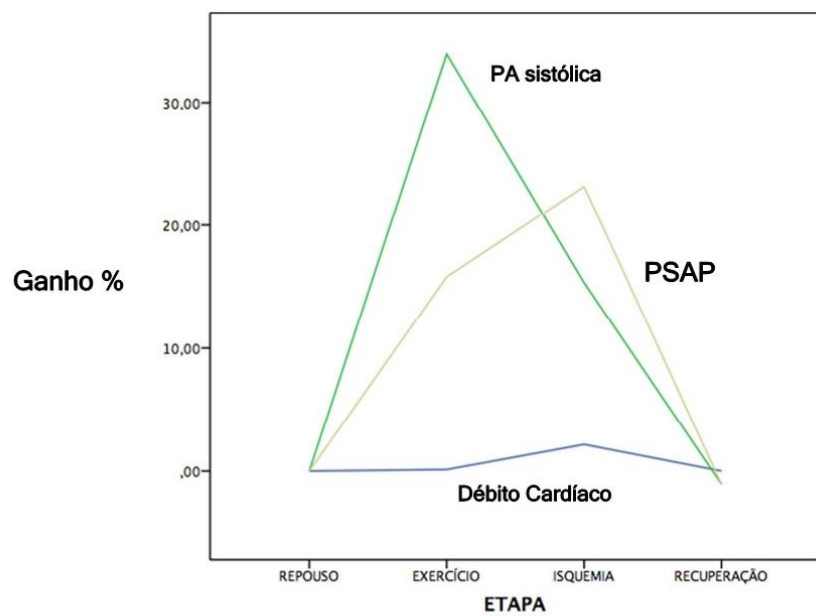
Tabela 4. Ganhos de PSAP nas diversas fases de exercício, isquemia e recuperação em relação a fase de repouso

	Exercício		Isquemia		Recuperação		p
	Medida 1	Medida 2	Medida 1	Medida 2	Medida 1	Medida 2	
Ganho médio (%)	10,9 ± 11	15,8 ± 15	16,0 ± 21	23,1 ± 22	- 8,4 ± 10	-1,0 ± 15	0,039

PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

O gráfico a seguir (figura 3) ilustra o comportamento da PSAP e DC e PS durante o protocolo. Percebe-se a elevação da PS e PSAP nas etapas de exercício e isquemia com redução subsequente na etapa de recuperação. O débito cardíaco manteve-se sem alteração durante as fases.

Figura 3. Ganhos médios em cada fase do protocolo em relação a fase inicial do repouso.



5. DISCUSSÃO

No estudo de Mark et al (Mark et al. 1985) foram utilizados microelétrodos inseridos no nervo fibular para a medição da descarga simpática e então observado a elevação da frequência cardíaca, da pressão arterial e da atividade nervosa simpática durante exercício de prensão manual e isquemia do antebraço em vinte indivíduos saudáveis. Desse modo foi documentado que a ativação do metaborreflexo elevou a atividade do sistema nervoso simpático.

Dentro dessa perspectiva, através da estimulação elétrica dos gânglios estrelados em cães foi visto que houve um aumento significativo na pressão média de perfusão da artéria lobar e aumento na resistência vascular pulmonar associada. Sendo descrito também a contribuição do sistema nervoso simpático para a regulação do funcionamento vascular sistêmico e pulmonar canino durante a estimulação dos nervos simpáticos (Kadowitz et al. 1973).

Em humanos, foi estudada a regulação neural da circulação pulmonar através de procedimento invasivo hemodinâmico com colocação de cateter na veia cava inferior, seguidos de testes de ativação do sistema simpático através de pressores a frios em seis indivíduos do sexo masculinos saudáveis. A estimulação causou aumento da resistência arteriolar pulmonar, no entanto teve pouco efeito sobre o débito cardíaco (Moruzzi et al. 1988).

Entretanto, no que se refere a ação do metaborreflexo sobre o comportamento da vasculatura e hemodinâmica pulmonar frente a ativação do sistema nervoso simpático, há pouca informação na literatura.

Lykidis et al. (Lykidis et al. 2008), estudaram um grupo de indivíduos jovens, saudáveis e fisicamente ativos, os quais foram submetidos ao teste de metaborreflexo para simpatoexcitação e foi observado aumento de aproximadamente 20% na PSAP, esta elevação também se deu nos valores de pressão arterial média. O débito cardíaco, a frequência cardíaca e o volume sistólico não foram diferentes dos valores iniciais em nenhum momento durante o ensaio.

No presente estudo realizado, agora com indivíduos doentes e mais velhos, houve também ganho médio de PSAP de cerca $23,15\% \pm 22,96$, o que se assemelhou ao estudo Lykidis et al. (Lykidis et al. 2008). Tais dados corroboram o papel do sistema simpático através da ativação pelo metaborreflexo na regulação da hemodinâmica pulmonar, utilizando a PSAP como índice de reatividade pulmonar.

Já foi observado também que a ativação do simpático demonstrou aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) e conseqüente elevação da pressão arterial, sem com isto diminuir o débito cardíaco (Mark et al. 1985). Este comportamento também está de acordo com o dado encontrado nos resultados do presente estudo. O aumento da RVP sustentado através da ação da musculatura lisa de contração na vasculatura pulmonar, estaria associado ao enrijecimento arterial que de forma sustentada e alimentada pelo sistema nervoso simpático poderiam caracterizar o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar. (Moruzzi et al. 1988).

Desse modo, observa-se que a simpatoexcitação induzida pelo metaborreflexo gera vasoconstrição pulmonar. Dessa forma, uma excitação excessiva do sistema simpático poderia estar relacionada a limitações cardiovasculares e respiratórias e posteriormente associadas ao desenvolvimento de alterações cardiopulmonares crônicas, bem como sua respectiva sintomatologia.

Plunkett MJ et al (Plunkett MJ et al. 2023) demonstraram o envolvimento da ativação simpática pelo metaborreflexo na mecânica, resposta respiratória e percepção de aumento da dispneia. Arelado a isto, com o aumento da RVP e da pós carga do ventrículo direito, poderia levar a hipoperfusão da musculatura esquelética potencializando assim a fadiga muscular com conseqüente acúmulo de metabólitos e seguido de resposta metaborreflexa, gerando então um ciclo de retroalimentação positiva.

No presente estudo, foram observados valores elevados de desvio padrão na grande maioria das variáveis analisadas. Isso provavelmente resulta da heterogeneidade da resposta reflexa na amostra. Apesar desse achado, todos os pacientes com FPI nesse estudo situam-se em estágio evolutivo moderado. Numa próxima análise possivelmente seria de grande importância estender os critérios de inclusão para doentes mais leves e mais graves com diferentes graus de comprometimento circulatório pulmonar, a fim de observar e identificar a ocorrência de subgrupos relacionados a aspectos clínicos e fisiopatológicos

específicos.

Ademais, neste estudo foram incluídos pacientes com faixas de SpO₂ em repouso normal ou pouco reduzida (>92%), sendo excluído o fator queda da SpO₂ durante a coleta de dados no protocolo como fator de confusão, já que o sistema simpático é retroalimentado também pela hipoxemia. Essa relação, embora previsível, nunca foi descrita e principalmente quantificada nos pacientes com FPI.

Aumentando o tamanho e espectro da amostra, portanto, poderia ser possível identificar subgrupos de maior ou menor resposta ao metaborreflexo e por conseguinte maior ativação e envolvimento do sistema simpático na hemodinâmica pulmonar, além da tentativa de estabelecer possível relação com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar e/ou disfunção de ventrículo direito nesses doentes sem hipoxia aparente.

6. CONCLUSÃO

A ativação do sistema nervoso simpático por meio do metaboreflexo é capaz de elevar significativamente a pressão sistólica da artéria pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, admitindo-se especular a respeito de um possível papel patogênico da ativação simpática sobre a hipertensão pulmonar nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

AMARAL, A. F.; COLARES, P. DE F. B.; KAIRALLA, R. A. Fibrose pulmonar idiopática: diagnóstico e tratamento atuais. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 49, p. e20230085, 7 ago. 2023.

BADDINI-MARTINEZ, J.; PEREIRA, C. **Quantos pacientes com fibrose pulmonar idiopática existem no Brasil?** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/6tdyFjHhRDNC7xwGZ7LydQc/?format=pdf&lang=pt>> . Acesso em: 15 fev. 2024.

BORIE, R. et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. **European Respiratory Journal**, v. 48, n. 6, p. 1721–1731, 11 nov. 2016.

BRUCE, R. M.; TURNER, A.; WHITE, M. J. Ventilatory responses to muscle metaboreflex activation in chronic obstructive pulmonary disease. **The Journal of Physiology**, v. 594, n. 20, p. 6025–6035, 14 jun. 2016.

CRISAFULLI, A. The Impact of Cardiovascular Diseases on Cardiovascular Regulation During Exercise in Humans: Studies on Metaboreflex Activation Elicited by the Post-exercise Muscle Ischemia Method. **Current Cardiology Reviews**, v. 13, n. 4, 23 nov. 2017.

HOFFMEISTER, A. D. et al. Metaboreflexo inspiratório eleva a pressão arterial em indivíduos obesos e eutróficos. **Fisioterapia em Movimento**, v. 32, 2019.

INCOGNITO, A. V. et al. Muscle sympathetic single-unit response patterns during progressive muscle metaboreflex activation in young healthy adults. **Journal of Neurophysiology**, v. 124, n. 3, p. 682–690, 1 set. 2020.

KADOWITZ, Philip J.; HYMAN, Albert L. Effect of sympathetic nerve stimulation on pulmonary vascular resistance in the dog. **Circulation research**, v. 32, n. 2, p. 221-227, 1973.

KATAYAMA, K. et al. High-intensity muscle metaboreflex activation attenuates cardiopulmonary baroreflex-mediated inhibition of muscle sympathetic nerve activity. **Journal of Applied Physiology**, v. 125, n. 3, p. 812–819, 1 set. 2018.

LYKIDIS, C. K., White, M. J., & Balanos, G. M.. The pulmonary vascular response to the sustained activation of the muscle metaboreflex in man. **Experimental physiology**, 93(2), 247-253, 2008.

MARK AL, et al (1985). Estudos microneurográficos dos mecanismos de respostas nervosas simpáticas ao exercício estático em humanos. **Circulation research** 57, 461–469. 1985

MACHADO, R. F. P. Hipertensão pulmonar em pneumopatias crônicas: temos que aprender mais. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, p. 65–66, 1 fev. 2008.

MORUZZI, P et al.. Respostas vasomotoras pulmonares à ativação neural no homem. **Cardiovascular Res** 22, 25–30. 1988

RAGHU, G. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 205, n. 9, p. e18–e47, 1 maio 2022.

SAMORA, M.; INCOGNITO, A. V.; VIANNA, L. C. Sex differences in blood pressure regulation during ischemic isometric exercise: the role of the β -adrenergic receptors. **Journal of Applied Physiology**, v. 127, n. 2, p. 408–414, 1 ago. 2019.

PLUNKETT, Michael J. et al. The skeletal muscle metaboreflex: a novel driver of ventilation, dyspnoea and pulmonary haemodynamics during exercise in pulmonary arterial hypertension. **European Respiratory Journal**, v. 63, n. 1, 2024.

WHITE, M. J.; LYKIDIS, C. K.; BALANOS, G. M. The pulmonary vascular response to combined activation of the muscle metaboreflex and mechanoreflex. **Experimental Physiology**, v. 98, n. 3, p. 758–767, 8 jan. 2013.

APÊNDICES

TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, abaixo assinado, declaro ter lido ou ouvido e compreendido totalmente o presente documento, por meio do qual dou meu consentimento para participar como voluntário nesta pesquisa médica, que informa que:

1. Estou participando por minha livre e espontânea vontade, a convite dos pesquisadores, de uma pesquisa para estudar doenças pulmonares por meio do exame de imagem do coração, pressão arterial e de procedimentos de força no braço. O objetivo da pesquisa é avaliar em que medida a atividade do sistema nervoso simpático está presente nos pacientes com e sem aumento da pressão da artéria pulmonar. [L] [SÉP]
2. Nenhum tipo de pagamento será feito ao voluntário e os pesquisadores se responsabilizam somente por problemas médicos pessoais que eventualmente possam surgir por causa da participação na pesquisa, embora nenhuma consequência danosa esteja prevista pelo tipo de pesquisa a ser realizada. [L] [SÉP]
3. Será feita uma consulta médica comum no início da sessão da pesquisa, por um dos pesquisadores responsáveis. Nessa consulta, serão feitas algumas perguntas sobre minha pessoa e meu estado de saúde e será feito um exame clínico habitual. No caso de serem necessários outros exames, estes serão pedidos e avaliados pelo próprio pesquisador ou, quando for o caso, recomendados para serem feitos de acordo com o médico que me acompanha.
4. A participação nessa pesquisa não obriga o voluntário nem o pesquisador a continuarem o acompanhamento médico um com o outro. Poderei escolher livremente o meu médico. [L] [SÉP]
5. A sessão de pesquisa será realizada no Hospital Universitário de Brasília e Universidade de Brasília. Será realizado ecocardiografia em diferentes situações [L] [SÉP] (repouso / força na mão), medida do sopro e da pressão arterial de forma não invasiva.
6. Quando os exames da pesquisa estiverem prontos, poderei ser informado sobre os resultados e ter um laudo por escrito. Quaisquer informações médicas ou resultados obtidos serão mantidos em segredo e somente serão mostrados em trabalhos científicos ou reuniões de médicos, sem a identificação dos voluntários. Os resultados desta pesquisa serão publicados em meios de divulgação científica. [L] [SÉP]

7. Nenhum benefício para o voluntário deverá ser obrigatoriamente obtido pela participação nessa pesquisa, a não ser o da consulta médica e o da realização dos exames especializados que poderão fornecer informações sobre o meu estado de saúde. ^[1]_{SEP}

8. Fica garantido o meu direito de abandonar a participação nessa pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma consequência ou prejuízo para mim, bastando para isso apenas comunicar o meu desejo aos pesquisadores. ^[1]_{SEP}

9. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, de acordo com as normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Ao Comitê cabe a solução ou o encaminhamento de quaisquer questões éticas dessa pesquisa, de interesse do voluntário ou dos pesquisadores envolvidos. ^[1]_{SEP}

Brasília - DF, ____ de _____ de _____.

**Voluntário ou representante legal Responsável pela obtenção do
consentimento**