

Jorge Manuel Costa da Cruz

**Efeitos cardiopulmonares da simpaticectomia
torácica videoassistida no tratamento da
hiperhidrose palmar e axilar**

Lisboa 2006

**A impressão desta dissertação foi aprovada pela Comissão
Coordenadora do Conselho Científico da Faculdade de
Medicina de Lisboa em reunião de 19 de Dezembro de 2006**

**Dissertação de Candidatura ao grau de Doutor em
Medicina apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade Clássica de Lisboa**

**As opiniões expressas nesta publicação
são da exclusiva responsabilidade do seu autor**

À Tina

Ao João

Ao Nuno

À minha mãe

À memória do meu pai

À memória da avó Maria

“O objectivo da ciência não é abrir a porta à infinita sabedoria, mas estabelecer um limite ao erro infinito”

Bertolt Brecht in *Laben des Galilei*

Índice

Abreviaturas	13
Prefácio	17
Capítulo I - Cirurgia Torácica videoassistida. Experiência pessoal	19
1.1. Cirurgia Torácica videoassistida	19
1.2. Experiência pessoal	20
1.2.1. Cirurgia Torácica videoassistida terapêutica	21
1.2.2. Cirurgia Torácica videoassistida diagnóstica	23
Capítulo II – Sistema Nervoso Autónomo	25
2.1. Introdução	25
2.2. Anatomia do Sistema Nervoso Autónomo	26
2.2.1. Sistema Nervoso Simpático	28
2.2.2. Sistema Nervoso Parassimpático	30
2.3. Regulação autónoma central	32
2.4. Neurotransmissão periférica	34
2.5. Reflexos autónomos	39
Capítulo III – Inervação autónoma cardiopulmonar	41
3.1. Inervação cardíaca autónoma	41
3.1.1. Inervação cardíaca extrínseca	41
3.1.2. Inervação cardíaca intrínseca	42
3.1.3. Aferências autónomas cardíacas	44
3.2. Inervação pulmonar autónoma	47
Capítulo IV- Hiperhidrose primária	51
4.1. Introdução	51
4.2. Hiperhidrose primária	53
4.3. Terapêutica médica	56
4.4. Terapêutica cirúrgica	56
Capítulo V – Objectivos do estudo	61
5.1. Introdução	61
5.2. Objectivos	63
Capítulo VI – População e métodos	65
6.1. População	65
6.2. Técnicas de investigação	65

6.2.1. Provas de função respiratória	66
6.2.2. Avaliação da função ventricular por ecocardiografia	67
6.2.3. Provas de esforço cardiorespiratórias	67
6.2.4. Análise da variabilidade RR e carga disrítmica	69
6.2.5. Técnica cirúrgica	71
6.2.6. Simpaticectomia torácica videoassistada	75
6.3. Condução do estudo	76
6.4. Análise estatística	76
Capítulo VII – Resultados	77
7.1. Provas da Função Respiratória	77
7.2. Avaliação da função ventricular esquerda por ecocardiografia	79
7.3. Provas de Esforço cardiorespiratórias	82
7.4. Variabilidade RR e carga disrítmica	85
7.4.1. Resultados no domínio da frequência	85
7.4.2. Resultados no domínio do tempo	90
7.4.3. Resultados da análise da carga disrítmica	94
Capítulo VIII – Discussão	95
8.1. Efeitos da STVA na função respiratória	95
8.1.1. Conclusão	99
8.2. Efeitos da STVA função ventricular esquerda	100
8.2.1. Conclusão	101
8.3. Efeitos da STVA no esforço cardiorespiratório	102
8.3.1. Mecanismos de ventilação	104
8.3.2. Mecanismos cardiovasculares	104
8.3.3. Mecanismos neurohumorais	106
8.3.4. Conclusão	108
8.4. Efeitos da STVA na variabilidade RR e carga disrítmica	109
8.4.1. Efeitos da STVA na VRR no domínio da frequência	110
8.4.2. Efeitos da STVA na VRR no domínio do tempo	111
8.4.3. Efeitos da STVA na carga disrítmica	112
8.4.4. Discussão multifactorial dos efeitos da STVA na VRR	112
8.4.4.1. Análise da amostra estudada	112
8.4.4.2. Mecanismos funcionais dos gânglios excisados	113
8.4.4.3. Factores neurohumorais da VRR	114
8.4.5. Conclusão	115
Resumo e conclusões	117
Summary	121
Bibliografia	125
Agradecimentos	151

Abreviaturas

AE - aurícula esquerda
AD - aurícula direita
AII - angiotensina II
ATP - adenosina trifosfato
C(a-v) O₂ - diferença arteriovenosa do conteúdo de oxigénio sanguíneo
CPO - Centro Pré-óptico
CPT - Capacidade Pulmonar Total
CTVA - Cirurgia Torácica Videoassistida
CVF - Capacidade Vital Forçada
DTDVE - diâmetros telediastólicos ventriculares esquerdos
DTSVE - diâmetros telesistólicos ventriculares esquerdos
DEM 25, DEM 50, DEM 75 - Débitos Expiratórios Máximos aos 25, 50 e 75% da CVF
DLCO - capacidade de difusão pulmonar (Medição do Monóxido de carbono)
DC - débito cardíaco
EAM - enfarte agudo do miocárdio
Fa - fisicamente activos
FC - frequência cardíaca
FC “peak” - frequência cardíaca “peak”
FE - fracção de encurtamento
GT - gânglios torácicos
h - horas
HF- high frequency
HF nu - high frequency em unidades normalizadas
HF power - high frequency power
HP - Hiperhidrose Primária
LA - limiar anaeróbio
LF - low frequency
LF nu - low frequency em unidades normalizadas
LF/HF - relação LF/HF
nAChRs - receptores acetilcolina nicotínicos
NA - noradrenalina
NPY - neuropéptido Y
nTS - núcleo do tracto solitário
Nu - unidades normalizadas

O₂ - oxigénio
O₂/Pulso - quantidade de oxigénio transportado por sístole cardíaca
ON - óxido Nítrico
PAD - pressão arterial diastólica
PAM - pressão arterial média
PAN - péptido auricular natriurético
PAS - pressão arterial sistólica
PECR - provas de esforço cardiorespiratórias
PIV - péptido intestinal vasoactivo
pNN50 - percentagem de intervalos NN com um ciclo superior a 50 ms ao intervalo anterior
PPVE_d - parede posterior ventricular esquerda em diástole
PPVE_s - parede posterior ventricular esquerda em sístole
RAL - receptores de adaptação lenta
RAR - receptores de adaptação rápida
Raw - Resistência das vias aéreas
RNCA - rede de neurónios centrais autónomos
rMSSD - raiz quadrada da média das diferenças de intervalos NN sucessivos
RNCA - rede de neurónios centrais autónomos
RV - reserva ventilatória
RVS - resistência vascular sistémica
S - sedentários
SDNN - desvio padrão dos intervalos NN
SDANN - desvio padrão da média dos intervalos NN calculados em períodos de 5 minutos
SDNN index - média dos desvios de 5 minutos dos intervalos NN
SIV_d - espessura do septo intraventricular em diástole
SIV_s - espessura do septo intraventricular em sístole
SNA - sistema nervoso autónomo
SNC - sistema nervoso central
SNS - sistema nervoso simpático
SNP - sistema nervoso parassimpático
ST - Simpaticectomia Torácica
STVA - Simpaticectomia Torácica Videoassistida
TP - total power
ULF - ultra low frequency
VE - volume minuto

VE/VO₂ - equivalentes respiratórias de oxigénio no LA
VE/VCO₂ - equivalentes respiratórias do gás carbónico no LA
VEMS - Volume Expiratório Máximo no 1º segundo
VEMS/CVF - Índice de Tiffeneau
VVM - ventilação voluntária máxima
VR - Volume Residual
VLF - very low frequency
VRR - variabilidade RR
VO₂ “peak” - consumo de oxigénio “peak”
VO₂/LA - consumo de oxigénio no LA

Prefácio

A realização de uma tese de doutoramento constitui um marco importante na carreira profissional de um médico. Em nosso entender, uma tese de doutoramento pode e deve reflectir as áreas de interesse técnicas e ou científicas dos candidatos. Neste caso, o tema escolhido, "Os efeitos cardiopulmonares da simpaticectomia torácica videoassistida no tratamento da hiperhidrose palmar e axilar", apresenta-se como uma consequência natural da nossa actividade diária dedicada à cirurgia torácica e, em particular, à cirurgia torácica videoassistida (CTVA).

O desenvolvimento da CTVA verificou-se no início dos anos 90, acompanhando o crescimento de toda a cirurgia videoassistida. Na evolução desta nova via de abordagem do tórax, foi determinante o aparecimento de novo instrumental cirúrgico e, principalmente, de equipamentos de vídeo apropriados. As vantagens e perspectivas futuras desta nova abordagem cirúrgica foram determinantes na decisão de iniciarmos, em Janeiro de 1993, um estágio de três meses no Departamento de Cirurgia do Hospital Limmatal, em Zurique. Durante este período trabalhámos com o Dr. Ralph Inderbitzi, um dos pioneiros da CTVA, que sempre demonstrou o maior interesse em transmitir-nos os seus conhecimentos sobre a técnica. A excelência da aprendizagem adquirida em Zurique permitiu que, em Abril de 1993, fosse possível operarmos o primeiro doente por CTVA no Hospital de Santa Maria. Passados treze anos, a cirurgia torácica videoassistida é uma cirurgia de rotina no Serviço de Cirurgia Córdio Torácica do Hospital Universitário de Santa Maria.

Em Abril de 2000 realizámos, no British Hospital, a primeira simpaticectomia torácica videoassistida (STVA) no tratamento da hiperhidrose primária (HP). Embora a simpaticectomia torácica no tratamento da HP seja realizada há mais de 80 anos, por toracotomia subaxilar ou por via supraclavicular, a possibilidade de realizar esta cirurgia por via videoassistida, com pós-operatórios menos dolorosos, tempos de internamento inferiores e menores taxas de morbilidade e mortalidade, provocou um aumento considerável deste tipo de operações na última década. Nesta técnica, procedemos à excisão ou ablação funcional bilateral dos gânglios T2 e T3 que, para além de regularem a temperatura e a sudorese das mãos e axilas, também interferem na modulação da inervação autónoma cardiopulmonar. Apesar de nunca termos verificado alterações cardiopulmonares no seguimento pós-operatório dos nossos doentes (1,2), a generalização desta cirurgia e a escassez de trabalhos sobre este tema, justificavam, em nosso entender, um estudo amplo, rigoroso e exaustivo dos potenciais efeitos cardiopulmonares da simpaticectomia torácica videoassistida no tratamento da hiperhidrose primária. Contudo, é necessário realçar que não estamos a avaliar globalmente a regulação autónoma cardiopulmonar, porque nesta técnica apenas são excisados os gânglios T2 e T3 e, na realidade os gânglios cervical médio e estrelado, são

os determinantes na regulação simpática cardíaca e pulmonar. Apesar da simpaticectomia ser parcial, teóricamente por diminuição da actividade simpática e potencial aumento da vagal, poderá aumentar a constricção brônquica, baixar a frequência cardíaca e diminuir a contractilidade miocárdica. Que influência poderão ter estas potenciais alterações na broncoreactividade, na função ventricular esquerda ou na capacidade de tolerância ao esforço? E em relação à variabilidade RR? Responder a estas questões é o objectivo desta tese.

Um aspecto interessante do estudo do Sistema Nervoso Autónomo (SNA), consiste no facto de ilustres mestres da medicina portuguesa se terem interessado pela fisiopatologia e cirurgia do Sistema Nervoso Autónomo. São de realçar os trabalhos de Serrano (1875), Bettencourt Raposo (1876), Salazar de Sousa (1904), Costa Santos (1905), Sousa Pereira (1929), A. Celestino da Costa (1940), Cid dos Santos (1944) e Teixeira Dinis (1968). No trabalho de A. Celestino da Costa “Os elementos anátomo-fisiológicos da teoria do vegetativo” publicado em Março de 1940, verificamos que muitos dos conceitos expressos nessa obra e, especialmente no que concerne à inervação autónoma cardiopulmonar, são ainda actuais (3). Sousa Pereira publica em 1929, um artigo onde descreve a técnica de acesso aos nervos esplâncnicos por via infra-diafragmática (4). Estes trabalhos, inovadores na época, são motivo de orgulho para a comunidade científica portuguesa.

Capítulo I. Cirurgia Torácica Videoassistida. Experiência pessoal

1.1. Cirurgia Torácica videoassistida

Em 1901, o internista sueco Jacobeus apresentou um trabalho, onde descrevia uma técnica de visualização da cavidade peritoneal e dos seus órgãos em humanos, inserindo um cistoscópio no abdómen sem indução de pneumoperitoneu (5). Em 1902, Kelling descreve esta técnica no cão, também utilizando um cistoscópio que era inserido após a criação de um pneumoperitoneu com ar filtrado (6). Este autor já tinha apresentado os seus trabalhos experimentais na Sociedade Biológica e Médica Alemã em Hamburgo em 1901. Não sabemos quem foi o pioneiro da laparoscopia diagnóstica, sendo provável que a ideia tenha surgido quase simultaneamente na Alemanha com Kelling, e na Suécia com Jacobeus. Independentemente de saber quem foi o primeiro, o mais importante é que estes autores, praticamente sem recursos, introduziram uma nova via de abordagem cirúrgica, que actualmente constitui uma cirurgia de rotina em várias especialidades, com benefícios evidentes para os doentes.

As dúvidas que se mantêm sobre quem introduziu pela primeira vez a laparoscopia não existem em relação à toracoscopia. Em 1912, Jacobaeus surpreende novamente a comunidade científica ao descrever a toracoscopia (8). Na abordagem endoscópica do tórax, utilizou também um cistoscópio que tinha sido desenvolvido por Georg Wolf. Inicialmente, a toracoscopia tinha apenas objectivos diagnósticos, no entanto, Jacobeus realizou pela primeira vez, em 1925, uma cirurgia que ficou conhecida como “operação de Jacobeus” e que consistia em dividir as aderências pleurais, de forma a permitir a indução de um pneumotórax iatrogénico, provocando assim o colapso das “cavidades tuberculosas”. A colapsoterapia, iniciada nos finais do século XIX, começou a ser utilizada como forma de terapêutica da tuberculose quando se verificou que os casos de tuberculose com aparecimento de pneumotórax espontâneo revelavam uma evolução mais positiva da doença. A “operação de Jacobeus” manteve-se como uma das alternativas terapêuticas mais válidas da tuberculose na primeira metade do século XX, mas com a introdução dos agentes tuberculostáticos esta técnica foi praticamente abandonada.

Alguns pneumologistas como Brandt (9), Loddenkemper (10), Sweiringa (11), Vanderschueren (12), Sattler (13) e Boutin (14) continuaram a realizar toracoscopias diagnósticas. Também alguns cirurgiões torácicos nas décadas de 40/50 aderiram às técnicas toracoscópicas, em particular na cirurgia do sistema nervoso autónomo. Hughes realizou a primeira abordagem toracoscópica do SNA em 1942 (15) e, posteriormente, R. Goetz em 1944 (16) e R. Wittmoser em 1955 (17) realizaram simpaticectomias e vagotomias torácicas e abdominais utilizando esta técnica. Na literatura médica científica

são muito pouco referidos os trabalhos de Kux que, em 1954 apresenta uma enorme experiência de mais de 1000 simpaticectomias e vagotomias por toracoscopia (18).

Semm desenvolveu, em 1960, um sistema automático de insuflação que permitia a manutenção de um pneumoperitoneu estável, que foi essencial para a evolução da laparoscopia. Durante a sua actividade laparoscópica entre 1965 e 1980, Semm começa a utilizar “várias portas de entrada” (19). Estavam dados os primeiros passos para que a moderna cirurgia endoscópica se pudesse desenvolver. Em 1981, Semm realiza a primeira apendicectomia laparoscópica em humanos (19). Em 1985, é desenvolvida uma câmara de video que permite visualizar as imagens num écran, modificando completamente o acto cirúrgico. A partir desta evolução técnica, a cavidade abdominal deixou de ser apenas visualizada pelo cirurgião através da óptica, mas todos os membros da equipa cirúrgica começaram a poder observar todos os procedimentos, o que permitiu o trabalho em conjunto entre cirurgião e ajudantes. A possibilidade de realizar estas operações em trabalho de equipa, constituiu provávelmente o maior avanço qualitativo no desenvolvimento da cirurgia videoassistida.

Em 1987, Mouret realiza a primeira colecistectomia endoscópica (20) e o posterior desenvolvimento e standardização da técnica em 1989 por Dubois (21), Pérrisat (22) e Reddick (23) desencadeia, entre os cirurgiões europeus, um movimento de grande entusiasmo pela cirurgia videoassistida.

A cirurgia videoassistida torna-se uma técnica fiável e segura e os cirurgiões torácicos, aproveitando as novas condições tecnológicas e a experiência já adquirida pelos seus antecessores, desenvolvem novas técnicas cirúrgicas no tratamento das doenças da pleura, do pulmão, do mediastino, do pericárdio e do Sistema Nervoso Autónomo (SNA). É importante realçar que, no caso da cirurgia do tórax, as vantagens da abordagem videoassistida são tão ou mais evidentes que na laparoscopia, onde a dor e as inerentes restrições respiratórias da toracotomia clássica são das principais causas de atelectasia e outras complicações pulmonares pós-operatórias. Os bons resultados cirúrgicos obtidos na abordagem torácica videoassistida permitiram que, em poucos anos, constituísse uma das cirurgias mais frequentes nos Serviços de Cirurgia Torácica.

1.2. Experiência pessoal

Como já referimos, foi no início da década de 90 do século XX que os cirurgiões torácicos beneficiando do desenvolvimento da cirurgia laparoscópica, começaram a desenvolver a cirurgia torácica videoassistida (CTVA). Os primeiros resultados desta nova via de abordagem do tórax, nomeadamente os apresentados por R. Indebitzi no “Simpósium sobre Toracoscopia” realizado em Marselha em Outubro de 1991, demonstraram que esta técnica poderia constituir um avanço qualitativo significativo para a cirurgia torácica (24). Em 1992, iniciámos um programa de cirurgia torácica videoassistida

experimental no Serviço de Cirurgia Experimental do Hospital de Santa Maria. Neste programa, testámos várias técnicas cirúrgicas, nomeadamente a ressecção pulmonar atípica, a pleurectomia, a janela pleuro-pericárdica e a lobectomia pulmonar. Apesar deste treino ter sido muito útil, decidimos realizar um estágio num hospital com experiência de CTVA. Contactámos o Dr. Ralf Inderbitzi, que foi um dos pioneiros da CTVA no Hospital Universitário de Berna e que, à época, era Director do Serviço de Cirurgia no Hospital Limmatal de Zurique. Em Janeiro de 1993, iniciámos um período de estágio de três meses trabalhando directamente com o Dr. Ralf Inderbitzi, que mostrou o maior interesse em apoiar-nos tanto em relação ao treino cirúrgico, como em relação a projectos de investigação em curso no serviço. Em Abril de 1993 regressámos a Portugal e, em Maio de 1993, operámos o primeiro doente por CTVA no Serviço de Cirurgia Cardiorácica do Hospital de Santa Maria. Nesta primeira cirurgia procedemos à realização de uma janela pleuro-pericárdica num caso de tamponamento cardíaco provocado por derrame neoplásico.

1.2.1. Cirurgia torácica videoassistida terapêutica

As patologias mais frequentemente operadas com objectivos terapêuticos por CTVA são os pneumotórax primário e secundário, a hiperhidrose primária, o hemotórax traumático, o empiema pleural e o nódulo do pulmão (Quadro nº 1).

Cirurgia Torácica Videoassistida Terapêutica	
Pneumotórax - Ressecção de bolhas de enfisema+ pleurectomia	142
Hiperhidrose primária - Simpaticectomia torácica bilateral	422
Hemotórax - Drenagem e descorticação pleural	33
Empiema pleural - Drenagem e descorticação pleural	41
Derrame pericárdico neoplásico - Janela pleuro-pericárdica	17
Metástases pulmonares - Ressecção de metástases	2
Tumor do mediastino posterior - Ressecção de tumor do mediastino	7
Quisto do pericárdio - Ressecção de quisto	4
Quisto broncogénico - Ressecção de quisto	3
Síndrome de dor reflexa regional - Simpaticectomia torácica	3
Isquémia periférica dos membros superiores	3
Espondilodiscite - Drenagem de abscesso paravertebral	1
Total	678

Quadro nº 1 - Cirurgias videoassistidas terapêuticas realizadas pelo autor no período que decorreu entre 1993 e 2006.

Menos frequentes, mas também com indicação para abordagem cirúrgica videoassistida, temos operado os tumores do mediastino posterior, os derrames pericárdicos neoplásicos, os quistos do pericárdico e broncogénicos, o síndrome da dor reflexa simpática ou causalgia e, mais recentemente, um caso de espondilodiscite, em colaboração com o Dr. João Melancia do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Universitário de Santa Maria.

Consideramos que a cirurgia do cancro do pulmão, implica um esvaziamento ganglionar mediastínico completo, difícil de realizar com segurança por CTVA, pelo que, em nosso entender, a cirurgia videoassistida não é a melhor opção no tratamento cirúrgico desta patologia. No entanto, para além das intervenções diagnósticas, temos realizado por CTVA, ressecções de nódulos pulmonares neoplásicos periféricos, em doentes de risco, principalmente por insuficiência cardíaca ou respiratória.

No que concerne a outros tipos de cirurgia videoassistida torácica, vários autores publicaram os efeitos da STVA em doentes com doença coronária grave sem indicação para cirurgia ou angioplastia coronária transluminal percutânea, tendo verificado uma diminuição dos sintomas de dor anginosa, um aumento da tolerância ao exercício e uma diminuição da depressão do ST (25,26). Também está descrito o tratamento do Síndrome do QT longo congénito por STVA à esquerda, tendo-se verificado uma diminuição do valor médio do QTc nos registos de Holter de 24 horas e da FC no exercício, não se alterando o aumento do QTc. (27,28,29). Recentemente, começa a ser referida e discutida a cirurgia da fibrilhação auricular, por via videoassistida. Embora estas potenciais indicações da CTVA não estejam ainda claramente definidas, consideramos que a possibilidade de tratamento destas patologias por CTVA, poderá constituir uma realidade num futuro próximo.

1.2.2. Cirurgia torácica videoassistida diagnóstica

O diagnóstico da patologia da pleura é uma área principalmente pneumológica, pelo que as cirurgias diagnósticas mais frequentes na nossa casuística são as doenças do interstício pulmonar, o nódulo do pulmão e os tumores do mediastino anterior (Quadro nº 2).

Cirurgia Torácica Videoassistida Diagnóstica	
Doença do interstício pulmonar – Biópsia pulmonar	60
Nódulo do pulmão – Ressecção de nódulo	34
Tumor do mediastino anterior- Biópsia de tumor	19
Nódulo da pleura – Ressecção de nódulo	6
Total	119

Quadro nº 2 - Cirurgias videoassistidas diagnósticas realizadas pelo autor no período que decorreu entre 1993 e 2006.

O índice diagnóstico da CTVA nas doenças do interstício pulmonar é elevado, com baixa morbidade e mortalidade, o que tem permitido um aumento deste tipo de cirurgias. Inversamente, o número de cirurgias diagnósticas do nódulo solitário do pulmão tem diminuído, devido ao excelente índice diagnóstico das biópsias transtorácicas, orientadas por Tomografia Axial Computorizada.

Nos trabalhos que publicámos sobre cirurgia torácica videoassistida terapêutica e diagnóstica, tanto os resultados cirúrgicos, como o índice de diagnóstico revelaram-se positivos, e a morbidade e mortalidade (0,23%) foram baixas (1,2,7). Durante este período de 13 anos, realizámos um total de 797 cirurgias torácicas videoassistidas.

Capítulo II. Sistema Nervoso Autónomo

2.1. Introdução

No século II, no apogeu do Império Romano, Galeno descreveu pela primeira vez os troncos simpáticos, baseado em estudos anatómicos realizados em animais e possivelmente em observações feitas a gladiadores vítimas do circo romano. No século XIX, o anatomista francês François Xavier Bichat descreve as funções somáticas e viscerais do sistema nervoso e a influência das emoções no sistema nervoso autónomo (SNA). O controle da circulação pelo SNA foi descrito pela primeira vez em 1852 por Claude Bernard e Brown Sequard (30). No princípio do século XX, Gaskell e Langley demonstram que o SNA é composto pelos sistemas simpático e parassimpático (30,31).

Em 1904, Elliott apresentou um trabalho onde sugere que a adrenalina seria a substância libertada pelas terminações nervosas em resposta aos estímulos autónomos o que, para muitos autores, foi determinante no conhecimento da neurotransmissão química (32). Quase simultaneamente, Dale e o químico George Barger identificam a noradrenalina, verificando que era um potente simpaticomimético, mas pensaram que era um produto de laboratório, não percebendo que era produzida pelas terminações nervosas (33). Em 1913, Dale publica um artigo sobre as principais funções da adrenalina, a vasoconstrição, efeito predominante desta substância, e a vasodilatação também provocada pela adrenalina quando aplicada em pequenas doses. Embora não tivesse conseguido perceber a razão de uma substância poder ter efeitos opostos, nesta altura o autor já tinha percebido que existiam duas substâncias (adrenalina e acetilcolina) que aparentemente se relacionavam com as duas principais divisões do SNA (33). Posteriormente, na década de 50 do século XX, Ulf von Euler demonstrou a existência de noradrenalina nas terminações dos nervos simpáticos, o que confirmava as conclusões de Dale em 1910, sugerindo que a noradrenalina poderia ter mais importância que a adrenalina na actividade simpática (34). Mais tarde, Raymond Ahlquist encontra uma explicação considerada adequada para as acções aparentemente antagónicas da noradrenalina, adrenalina e acetilcolina, ao definir a existência de receptores alfa e beta adrenérgicos sensíveis às diversas catecolaminas em graus variados e com respostas diferentes (35).

A confirmação da libertação de noradrenalina pelos nervos adrenérgicos e de acetilcolina pelos colinérgicos foi fundamental na consolidação do conceito de neurotransmissão química. A ideia de uma simples dualidade de sistemas, simpático-adrenérgico e parassimpático-colinérgico, foi sendo gradualmente modificada, à medida que se ia verificando a existência de novos transmissores químicos e neuromoduladores. Nas décadas de 50 e 60 do século XX, verificou-se que muitas fibras autónomas não eram adrenérgicas, nem colinérgicas, no entanto, só em 1976 Burnstock demonstrou que as

células nervosas podem libertar diferentes neuro transmissores, o que abriu novas perspectivas na investigação do SNA (36). Actualmente, continuamos a não conhecer todos os mecanismos e efeitos destas combinações de neurotransmissores, o seu código químico e as perturbações fisiopatológicas do SNA. Nos próximos subcapítulos discutiremos com maior profundidade este sistema tão complexo como é o SNA, principalmente ao nível da regulação autónoma cardíaca e pulmonar.

2.2. Anatomia e Fisiologia do Sistema Nervoso Autónomo

Como já referimos, o SNA é um complexo conjunto de neurónios e de vias nervosas que controlam a função dos diferentes sistemas viscerais do organismo (37,38). Basicamente, a função do SNA consiste na manutenção da homeostase do organismo, regulando a adaptação aos diferentes estímulos internos e externos. O SNA, através dos três componentes eferentes que o integram, o sistema nervoso simpático (SNS), o parassimpático (SNP) e o entérico (SNE), inerva o músculo cardíaco, o músculo liso de todos os órgãos e as glândulas endócrinas e exócrinas (39). Estas funções permitem ao SNA controlar a respiração, a circulação, a digestão, o metabolismo, a secreção glandular, a temperatura corporal, a reprodução e, ainda, a coordenação de todas as funções vitais, permitindo assim manter a homeostase do organismo. Como o seu próprio nome indica, o SNA não se encontra sujeito ao controle voluntário ou consciente. A importância deste sistema implica que as disfunções ou disautonomias tenham variadas manifestações clínicas, algumas vezes não valorizadas na prática clínica, com consequências importantes na qualidade de vida dos doentes, principalmente a nível cardíaco. O SNA era considerado apenas um sistema eferente, mas verificou-se posteriormente que está integrado por vias aferentes viscerais, centros de integração a nível central nomeadamente o hipotálamo e o córtex cerebral e vias eferentes viscerais simpáticas e parassimpáticas (40). A regulação autónoma do organismo implica a existência de uma organização específica do SNC e de vias neuronais periféricas definidas e estruturadas, em função do efeito que provocam nos órgãos alvo que inervam. Deste ponto de vista, o SNA constitui o maior componente eferente do sistema nervoso periférico que ultrapassa em diversidade de funções e em dimensão as vias eferentes somáticas (41,42).

A maior parte dos órgãos recebem uma inervação dupla do SNA, tanto do simpático como do parassimpático. Em geral, os dois sistemas têm efeitos opostos sobre os órgãos, mas o controlo visceral é integrado e normalmente equilibrado. Alguns órgãos efectores recebem inervação de um só sistema, como por exemplo o músculo liso da maioria dos vasos sanguíneos que são controlados unicamente pelo simpático e, neste caso, o controle da actividade visceral depende da variação da frequência de descarga dos impulsos adrenérgicos, podendo naturalmente essa actividade aumentar ou diminuir, determinando uma maior ou menor vasoconstricção. Os vasos sanguíneos dos órgãos

genitais e parte da vascularização do músculo esquelético e do cérebro são inervados pelo simpático e parassimpático.

Como referimos, a maioria dos órgãos recebem inervação adrenérgica e vagal, dependendo a actividade do órgão da interacção e do equilíbrio entre os dois sistemas. Esta interacção pode exercer-se por acções contrárias sobre as mesmas células como acontece, por exemplo, no nódulo sinusal, onde as células nodais aumentam a frequência por estímulo do simpático ou baixam a frequência por acção do parassimpático. Em outros casos, como por exemplo a íris, a estimulação é feita em células distintas de efeitos contrários, verificando-se que as fibras radiais são inervadas pelo simpático, provocando midríase, e as fibras circulares pelo parassimpático, provocando miose pupilar. Neste contexto, os dois sistemas são activos e, quando as ordens centrais e reflexas estimulam um sistema, inibem o outro, provocando um equilíbrio funcional. A função do SNA consiste no controle multisistémico de forma contínua, adaptando as funções viscerais às alterações permanentes do organismo. Em fracções de segundo pode duplicar a frequência cardíaca e a pressão arterial, provocar um aumento de sudorese ou activar a motilidade ou secreções digestivas. O SNA também regula e reflecte as variações da actividade subjectiva e emocional, função já descrita por François Bichat que, no século XIX, descreveu a influência das emoções no sistema visceral (30).

As funções autónomas não podem ser analisadas isoladamente, porque na realidade o SNC integra permanentemente os dois sistemas efectores, o somático e o autónomo. As ordens determinadas pelo cérebro e as respostas reflexas desencadeadas por estímulos gerais ou específicos percorrem as duas vias efectoras que actuam respectivamente nos músculos esqueléticos e nos órgãos alvo. A actividade motora voluntária só é possível devido à actividade integrada da musculatura esquelética e dos sistemas endócrino e cardiovascular.

O SNA é um sistema complexo, que funciona como uma estrutura reticular em rede, assegurando a comunicação entre os seus subsistemas e, simultaneamente, com o sistema nervoso central e somático.

2.2.1. Sistema Nervoso Simpático (SNS)

As vias eferentes simpáticas do SNA são constituídas por uma cadeia de neurónios pré-ganglionares localizados nos cornos laterais pequenos da coluna intermédolateral da medula espinhal (43). Os neurónios pré-ganglionares (44) enviam axónios que fazem sinapse com os neurónios pós-ganglionares do SNS, localizados nos gânglios paravertebrais e nos prévertebrais ou esplâncnicos (Fig. nº 1).

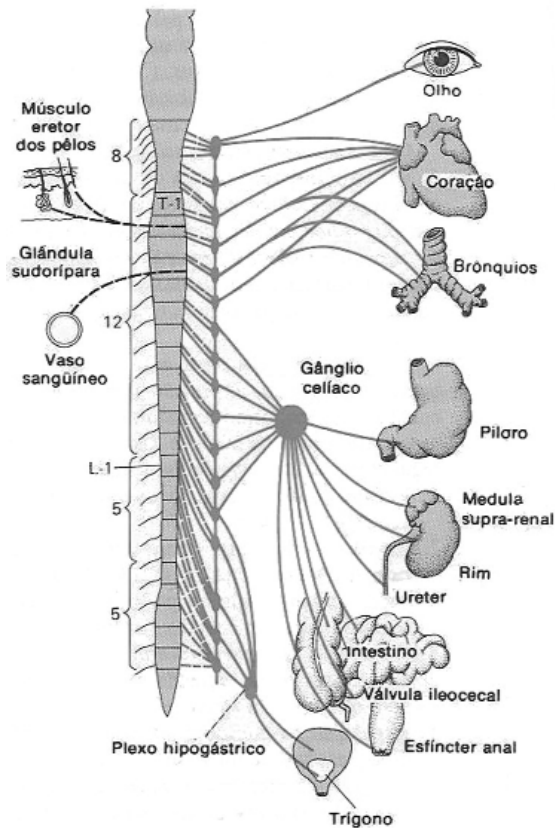


Fig. nº 1 - Sistema nervoso simpático

Os gânglios simpáticos paravertebrais formam uma cadeia bilateral paralela à coluna vertebral, entre a base do crânio e o cócix, constituindo os troncos simpáticos direito e esquerdo. Normalmente, a distribuição anatómica de cada cadeia ganglionar consta de 24 gânglios (37). Na região cervical, existem três gânglios, o superior, o médio e o inferior que normalmente está fundido com o primeiro gânglio torácico formando o gânglio estrelado, a nível dorsal 10 ou 11 pares de gânglios torácicos, na região lombar 4 pares, na sacral 3 ou 4 e na cocígea apenas 1 par de gânglios. Os axónios dos neurónios pré-ganglionares seguem um trajecto através da medula pelas raízes anteriores e continuam através dos ramos comunicantes brancos até à cadeia de gânglios simpáticos

paravertebrais, fazem sinapse com os neurónios pós-ganglionares localizados nos gânglios paravertebrais ao mesmo nível ou a níveis superiores ou inferiores e formam os nervos simpáticos que vão inervar os diversos órgãos craneanos e intratorácicos (Fig. nº 2). Outras fibras pós-ganglionares unem-se aos nervos periféricos somáticos para inervar os vasos sanguíneos, as glândulas sudoríparas e os músculos piloerectores, nos territórios cutâneos e musculares.

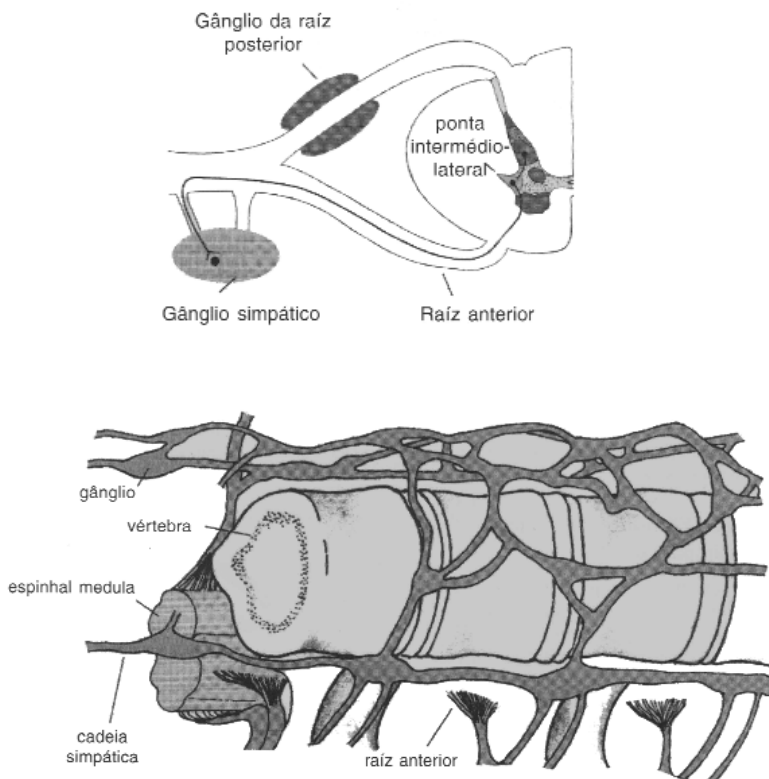


Fig. nº 2 - Trajecto dos neurónios pré-ganglionares simpáticos

Os axónios dos neurónios pré-ganglionares abaixo do diafragma não fazem sinapse nos troncos simpáticos, e através dos nervos esplâncnicos percorrem o trajeto até aos gânglios pré-vertebrais, nomeadamente o celíaco, mesentérico superior, mesentérico inferior e aorticorenal, que estão localizados à volta da aorta abdominal formando o plexo abdominal ou solar. Nestes gânglios fazem sinapse com os neurónios pós-ganglionares e formam os plexos périarteriais que vão inervar os órgãos abdominopélvicos (Fig. nº 1).

Como já foi referido, a activação maciça do sistema simpático desencadeia uma série de respostas, sendo as mais frequentes a dilatação pupilar para aumentar o campo

de visão, a piloereção para simular um maior volume corporal, que é irrelevante no homem pelo número reduzido de pêlos, e a sudação que é provocada pelo aumento da temperatura devido a intensa actividade muscular. O aumento da actividade cardíaca e da pressão arterial proporciona um maior fluxo sanguíneo muscular e a broncodilatação aumenta a entrada de ar nas vias aéreas. Estas alterações são acompanhadas do aumento da glicémia e da inibição das funções digestivas, urinárias e sexuais (45). Esta capacidade de resposta do sistema simpático é devida ao elevado grau de conexões entre os neurónios pré-ganglionares e os pós-ganglionares, verificando-se que cada axónio pré-ganglionar faz sinapse com uma média de 120 neurónios, amplificando a sua actividade nas conexões ganglionares (46). A segunda razão consiste no facto da actividade simpática estimular a secreção neurohormonal da medula suprarrenal que liberta catecolaminas no sangue, que actuam directamente sobre os órgãos efectores. Os neurónios pré-ganglionares simpáticos não são normalmente estimulados de uma forma generalizada, constituindo unidades funcionais separadas, nomeadamente a vasomotora muscular, a cutânea, a sudomotora, a pilomotora e a visceromotora, que exercem um controlo específico sobre determinado órgão, tal como ocorre com os neurónios parassimpáticos.

Nos nervos simpáticos, estão presentes fibras aferentes primárias e entéricas. As primárias actuam como linhas de transmissão entre o meio interno e o SNC, transmitindo a informação aferente que será usada nas respostas centrais autónomas integradas. Os neurónios aferentes simpáticos entéricos estão especificamente associados à inervação dos intestinos e restantes vísceras abdominais. As aferências simpáticas foram pouco estudadas, nomeadamente no que concerne aos órgãos torácicos, provavelmente devido ao difícil acesso ao tórax, ao contrário das aferências do vago, localizadas no pescoço. Também o conceito de que as aferências adrenérgicas, ao contrário das vagais, não teriam acção reflexa, pode explicar o pouco conhecimento da acção aferente adrenérgica (30). Actualmente, sabemos que as fibras aferentes simpáticas percorrem o trajecto dos órgãos alvo até à medula espinhal através dos nervos simpáticos, e que são tão importantes na regulação simpática como as fibras aferentes vagais na regulação da actividade parassimpática, embora a relação de fibras aferentes vagais e fibras aferentes simpáticas, seja superior a 3:1. Uma característica importante do sistema entérico e das suas aferências consiste na existência de um controle autonómico regional, independente da modulação central supra-espinhal (47,48,49,50).

2.2.2. Sistema Nervoso Parassimpático

O sistema nervoso parassimpático (SNP) está organizado em duas cadeias de neurónios. Os neurónios pré-ganglionares do sistema parassimpático localizam-se em núcleos eferentes viscerais no tronco cerebral e na coluna intermédio-lateral da medula

espinhal sagrada (42).

Na parte craniana os neurónios pré-ganglionares situam-se nos núcleos eferentes viscerais, a partir dos quais as fibras integradas nos nervos craneanos se distribuem periféricamente, seguindo os neurónios pré-ganglionares do núcleo salivar superior e lacrimal pelo nervo facial (VII), os do núcleo salivar inferior pelo nervo glossofaríngeo (IX) e os do núcleo dorsal do vago e núcleo ambíguo pelo nervo vago (X). Estas fibras pré-ganglionares fazem sinapse com os gânglios terminais parassimpáticos localizados próximo ou mesmo na parede dos órgãos alvo, de onde partem as fibras pós-ganglionares muito curtas, que inervam os órgãos da cabeça e do pescoço, a cavidade torácica e a cavidade abdominal (42). Os neurónios pré-ganglionares da porção sagrada, localizados nas colunas intermédias laterais entre os segmentos S2 e S4, enviam as suas fibras pelas raízes anteriores para formar os nervos pélvicos e terminam nos gânglios terminais do plexo pélvico, que inervam o cólon descendente e os órgãos urogenitais (Fig. nº 3).

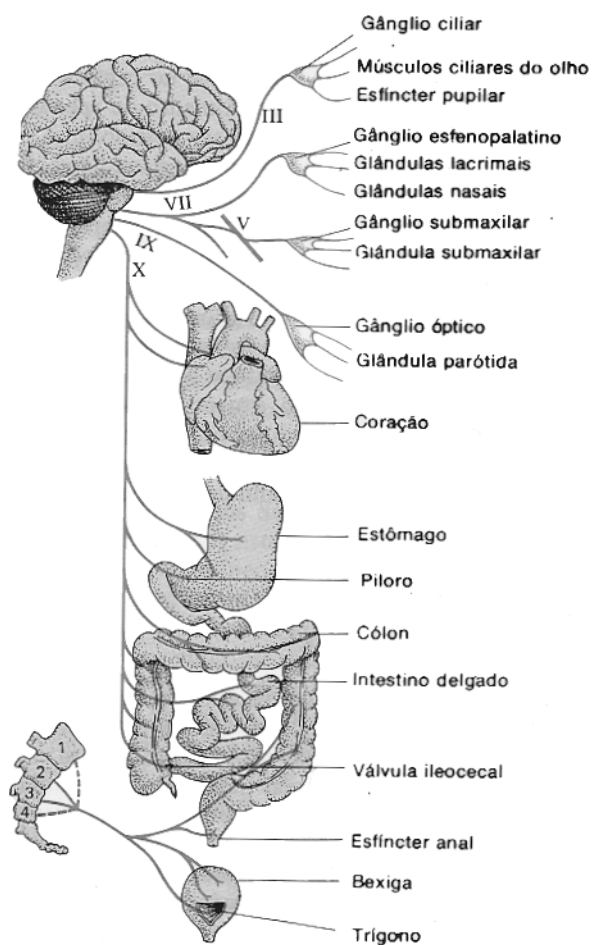


Fig. nº 3- Sistema Nervoso Parassimpático.

Através do nervo vago passam as fibras parassimpáticas que inervam os órgãos torácicos e quase todos os órgãos do abdómen. A inervação parassimpática da cabeça é assegurada pelos outros nervos craneanos e a bexiga e parte inferior do cólon e do recto pelas fibras sagradas. O nervo vago é responsável por 70% da inervação parassimpática, pelo que quando pensamos no SNP estamos a pensar no vago. Cerca de 85% dos axónios vagais são aferentes, o que demonstra a importância dos mecanismos de controle do SNP e de todo o SNA.

As aferências vagais têm origem nos receptores sensoriais localizados nos pulmões, sistemas cardiovascular, gastrointestinal, pélvicos e restantes órgãos, percorrendo um trajecto até ao núcleo do feixe solitário localizado no tronco cerebral (aferentes viscerais vagais) ou em direcção à medula espinhal sagrada (aferentes viscerais espinhais). A maioria destes aferentes viscerais vagais reagem à distensão ou contracção dos órgãos. A sua actividade também inclui a reacção à pressão intraluminal, nomeadamente dos aferentes dos baroreceptores arteriais e da bexiga, ao volume de enchimento que estimulam os aferentes dos intestinos, das aurículas e dos pulmões, e às substâncias químicas, como no caso dos receptores químicos dos corpos carotídeos.

Nesta resumida discrição dos sistemas simpático e parassimpático, quando falamos das aferências do SNA, temos noção de que não é fácil separar fisiologicamente estes aferentes, em simpáticos e vagais, porque a função principal é a monitorização da homeostase do organismo como um todo e, num sentido lato, poderemos afirmar que, funcionalmente, são aferentes do SNA. É também importante realçar que as aferências autónomas são um dos pilares do funcionamento do sistema, que contribuem para a grande capacidade de adaptação e plasticidade do SNA.

2.3. Regulação autónoma central

Os geradores centrais de padrões de actividade autónoma, como a alimentação, a reacção ao medo, as relações sexuais, a termoregulação e outros estão localizados no tronco cerebral. Os sistemas simpático e parassimpático são integrados e regulados por uma rede de neurónios centrais autónomos (RNCA), que permite a conexão de ambos os sistemas eferentes e dos núcleos de neurónios mais centrais, localizados no hipotálamo, amígdala e cérebro (51). A região anterior do hipotálamo parece regular o parassimpático, enquanto as posterior e lateral parecem controlar as respostas simpáticas. Uma estrutura que tem uma posição determinante na RNCA é o núcleo do feixe solitário (NFS). O NFS, situado na parte dorsal do bulbo raquidiano e, secundariamente, o núcleo parabraquial, constituem os principais centros de informação sensorial visceral. As principais entradas aferentes do NFS são provenientes dos sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal e gustativo. O NFS subdivide-se em vários subnúcleos, que desempenham funções distintas em função das aferências viscerais que recebem. Assim,

as aferências cardiovasculares terminam predominantemente no subnúcleo dorsal, as pulmonares no subnúcleo ventral, e o comissural ou caudal recebe aferentes de todos os componentes viscerais. As projecções ascendentes do NFS transmitem uma ampla informação visceral a núcleos superiores e estabelecem circuitos de conexão recíproca com regiões da formação reticular, nomeadamente os núcleos parabraqial, de Kolliker-Fusey e substância cinzenta periaqueductal (SCPA), hipotálamo, amígdala, sistema límbico e córtex cerebral insular e somestésico. No entanto, a informação tratada predominantemente pelo NFS é enviada para a face ventro rostro lateral do bulbo, estrutura central da actividade simpática, ou para os núcleos vagais determinantes na acção parassimpática (43,44). Este conjunto de estruturas constituem no seu conjunto a RNCA, onde são elaboradas as respostas integradas do controlo visceral (Fig. nº 4).

As vias eferentes descendentes inervam directamente ou mediante sinapse o NFS, os neurónios parassimpáticos e as colunas intermédias laterais simpáticas. As vias autónomas descendentes percorrem ipsilateralmente ao longo da porção anterior dos cordões laterais medulares (52). As projecções centrais sobre os neurónios autónomos pré-ganglionares têm origem principalmente no hipotálamo e nos diversos núcleos do tronco cerebral (42,51). A função destas vias centrais consiste em manter um estado tónico de excitabilidade dos neurónios pré-ganglionares, regular os reflexos segmentares e gerar padrões organizados de actividade (53).

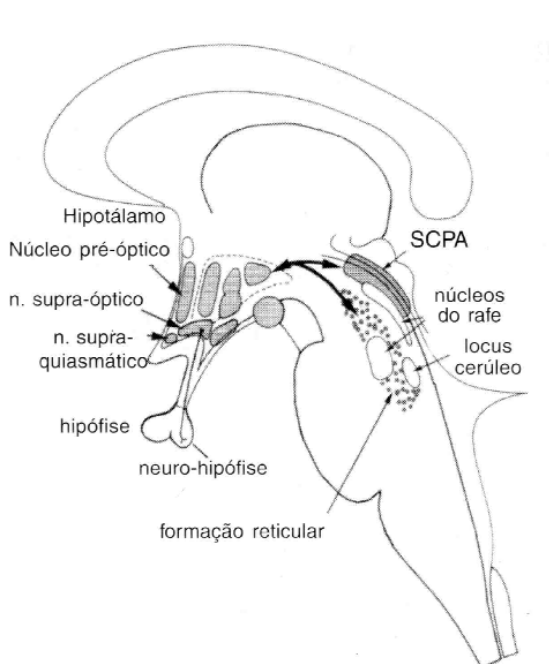


Fig. nº 4 – Rede de neurónios centrais autónomos (RNCA)

2.4. Neurotransmissão periférica

Ao nível da transmissão periférica, a sinapse neuroefectora autónoma não é uma estrutura tão bem definida como é a união neuromuscular do músculo esquelético (53). As fibras pós-ganglionares autónomas apresentam uma série de dilatações ou varicosidades sinápticas quando se aproximam dos órgãos alvo. Nessas dilatações encontram-se mitocôndrias e vesículas sinápticas de grande densidade que contêm diversos neurotransmissores. A libertação do neurotransmissor é desencadeada pelos impulsos nervosos. As dilatações ou varicosidades permitem que o neurotransmissor libertado se difunda a distâncias variáveis no órgão alvo, podendo activar múltiplos receptores, alargando assim o efeito autónomo.

Os neurotransmissores clássicos do SNA periférico são a acetilcolina e a noradrenalina. O neurotransmissor dos neurónios pré-ganglionares simpáticos e parassimpáticos é a acetilcolina. No caso dos pós-ganglionares parassimpáticos, a acetilcolina mantém-se como neurotransmissor principal, enquanto nos pós-ganglionares simpáticos é libertada a noradrenalina, com excepção das glândulas sudoríparas e de alguns vasos sanguíneos musculares que produzem a acetilcolina (54).

Os receptores colinérgicos classificam-se convencionalmente em dois tipos: os muscarínicos e os nicotínicos. Os nicotínicos estão presentes nos gânglios do sistema nervoso periférico e dividem-se em dois subtipos: os localizados nos neurónios pós-ganglionares e os localizados na placa motora do músculo esquelético. Estes receptores ionotrópicos, tanto os musculares, como os neuronais, estão distribuídos em todo o organismo e interferem com todas as funções fisiológicas, incluindo a respiração, o movimento, a cognição, a memória e o temperamento. Os receptores nicotínicos formam os canais iónicos, proteínas que controlam o fluxo de iões através das membranas das células. Estas acções são controladas pela acetilcolina e pela nicotina e estimulam as fibras pós-ganglionares colinérgicas (56,57,58,59).

Os receptores muscarínicos regulam todas as acções pós-ganglionares da acetilcolina no sistema nervoso parassimpático. Estão localizados nas sinapses pós-ganglionares parassimpáticas e também nas sinapses pós-ganglionares colinérgicas simpáticas, nomeadamente nas glândulas sudoríparas. Estes receptores são metabotrópicos, estão acoplados à proteína G, activam enzimas que catalizam a produção de um segundo mensageiro e, no que concerne, ao sistema parassimpático são os únicos existentes nos órgãos alvo (60,61,62). Quando estimulados provocam inotropismo e cronotropismo negativos, broncoconstricção, miose, salivação e hipermotilidade gástrica. Conhecem-se cinco subtipos, nomeadamente o M1, M2, M3, M4 e M5. A distribuição e actividades destes vários subtipos são diferentes, estando os M1 localizados predominantemente nos gânglios, os M2 no coração, os M3 e M4 no músculo liso e nas glândulas e o M5 no SNC. Os mais frequentes no músculo liso das vias aéreas são os M2

e M3. Os M3, embora menos numerosos, comparativamente aos M2, representando apenas 10 a 30% dos receptores múscarínicos localizados nas vias aéreas, são os responsáveis pela contracção do músculo liso da traqueia e dos brônquios (60, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69).

Os receptores adrenérgicos subdividem-se em alfa e beta, estando ambos acoplados à proteína G e possuindo vários subtipos (Quadro nº 3). Os receptores alfa são subdivididos em dois subtipos: os alfa 1 e os alfa 2. Os receptores do tipo alfa 1 são predominantemente excitatórios e encontram-se nas membranas pós sinápticas e no músculo liso vascular. Localizam-se nos vasos sanguíneos, íris, esfíncter uterino, intestino, bexiga, genitais, fígado e coração. A acção destes receptores é constrictora, excepto ao nível do músculo liso intestinal cuja acção é relaxante. A nível cardíaco, os alfa 1 têm uma acção inotrópica positiva (70,71).

Os receptores do tipo alfa 2 encontram-se nos terminais nervosos pré-sinápticos nos vasos sanguíneos, pâncreas e rins. Estes receptores intervêm na inibição pré-sináptica, reduzindo a libertação do neurotransmissor. Têm uma acção constrictora ao nível do músculo liso vascular (70).

Os receptores beta são inibitórios excepto no coração, subdividem-se em beta 1, beta 2 e beta 3 e todos estes três subtipos estão localizados no músculo liso (Quadro nº 3). Os beta 1 estão predominantemente localizados no coração e rim e geralmente são estimulantes; os beta 2 nos pulmões, vasos sanguíneos, aparelho gastrointestinal, músculo liso génitourinário e fígado e são inibidores; os beta 3 localizam-se nos adipócitos, sendo actualmente discutida a acção destes receptores na regulação do metabolismo dos lípidos e da glucose, o que indicia uma associação destes receptores à obesidade, diabetes, doença coronária e hipertensão (72,73).

No que concerne ao coração, os beta 1 e 2 modulam a estimulação inotrópica e cronotrópica cardíacas (63) e, em relação ao aparelho respiratório, os beta 2 modulam o relaxamento do músculo liso das vias aéreas. A acção dos beta 1 e 3 ao nível das vias aéreas não está esclarecida (60). Recentemente, foi confirmada a acção relaxante dos beta 3 no músculo liso gastrointestinal e na bexiga. (74).

Receptores Colinérgicos	Ação
Nicotínicos	Regulação da respiração, movimento, cognição, memória e temperamento.
Muscarínicos	Inotrópicos e cronotrópicos negativos, broncoconstricção, miose, salivação e hipermotilidade gástrica.
Receptores Adrenérgicos	Ação
Alfa 1	Inotrópicos positivos
Alfa 2	Vasoconstritores
Beta 1	Inotrópicos e cronotrópicos positivos
Beta 2	Broncodilatadores
Beta 3	Relaxantes do músculo liso gastrointestinal e bexiga

Quadro nº 3 – Receptores autónomos

Este é o esquema clássico de funcionamento da neurotransmissão autónoma. No entanto, actualmente sabe-se que, ao nível do SNA, para além da acetilcolina e da noradrenalina, existem outros neurotransmissores (75). Foi demonstrada a coexistência de neuropéptidos com os transmissores clássicos em diversos neurónios autónomos, como por exemplo o péptido intestinal vasoactivo (PIV) e o neuropéptido Y (NPY). Os neurotransmissores clássicos e os neuropéptidos podem actuar conjunta ou separadamente como transmissores ou neuromoduladores. A estimulação das fibras colinérgicas das glândulas salivares ou sudoríparas provoca a libertação da acetilcolina que têm um efeito secretor, e do PIV que provoca vasodilatação. A nível cardíaco, o NPY potencia os efeitos da acção contráctil da NA e inibe a acção vagal (76). O controle autónomo simpático e parassimpático está organizado em unidades funcionais ou grupos de neurónios que inervam órgãos alvo específicos, distinguindo-se nos gânglios simpáticos os subtipos de neurónios vasomotores, sudomotores, pilomotores e visceromotores. Os neurónios ganglionares de cada subtipo têm um código químico específico em função dos neurotransmissores sintetizados (Quadro nº 4).

Fibras nervosas	Neurotransmissores
Vasoconstrictores	Noradrenalina, NPY
Vasodilatadores	Acetilcolina, PIV
Sudomotores	Acetilcolina, PIV
Piloerectores	Noradrenalina, Dinorfina
Sialomotores	Péptido gene calcitonina, NPY
Gânglios intestinais	Noradrenalina, Somatostatina

Quadro nº 4 - Código neuroquímico dos diversos tipos de fibras nervosas

Quando os órgãos são desinervados, a maioria adquire uma hipersensibilidade aos neurotransmissores humorais (77). Este facto explica que a miose causada pela secção das fibras simpáticas pós-ganglionares da pupila diminua em estados de excitação emocional, devido ao aumento da adrenalina plasmática. Uma excepção deste princípio são as glândulas sudoríparas, que quando desinervadas se mantêm inactivas, apesar da estimulação colinérgica (78,79).

A acção destes neurotransmissores encontra-se definida e comprovada mas, ao nível de outros neurotransmissores e receptores autónomos, têm sido particularmente estudados os receptores purínicos e a neurotransmissão purinérgica e o óxido nítrico (ON). Clássicamente pensava-se que a vasoconstricção simpática era mediada unicamente pela noradrenalina libertada pelos nervos simpáticos. No entanto, vários trabalhos demonstraram que a adenosina trifosfato (ATP) tem uma acção neurotransmissora a nível vascular no músculo liso, sendo libertada pelos nervos simpáticos conjuntamente com a noradrenalina (80,81,82,83). Esta acção da ATP resulta da estimulação dos receptores purinérgicos. Estes receptores subdividem-se em receptores P2X, que são vasoconstrictores e estão localizados principalmente a nível vascular no músculo liso, e os P2Y, que são vasodilatadores e estão primariamente localizados nas células endoteliais (80,81,82,83,84,85,86). Pensa-se que a libertação da ATP estimula preferencialmente os receptores purinérgicos P2X. Estudos experimentais recentes demonstraram que os receptores P2X podem interferir na regulação do tónus vascular do músculo esquelético durante o exercício (87,88,89).

O estudo da capacidade do sistema simpático modular o fluxo sanguíneo no músculo esquelético durante o exercício permitiu comprovar que a vasoconstricção simpática é atenuada durante o esforço, e esta diminuição da resposta vascular constrictora à estimulação simpática durante a contracção muscular foi denominada "simpatólise funcional" (90,91,93,94,95,96,97,98,99,100). Tem sido estudada a actividade

do ON na regulação do mecanismo de atenuação da vasoconstricção simpática, sendo considerada por alguns autores como determinante na “simpatólise funcional”

O óxido nítrico endotelial é sintetizado no endotélio vascular e o neurogénico nos miócitos e a sua produção aumenta com a contracção muscular (108,109,110,111). Este neuromodulador cardíaco e do fluxo sanguíneo periférico no músculo esquelético tem sido exaustivamente estudado na última década. Como já referimos, entre as substâncias vasoactivas activadas pelos músculos durante o exercício, o ON parece ter uma acção fundamental na modulação da vasoconstricção simpática do músculo esquelético durante o exercício (108,111,112,117). A relação que se verifica entre o fluxo eferente adrenérgico e o ON é confirmada por Gail D. Thomas, que demonstrou que o ON participa na modulação do controle simpático da oxigenação e do fluxo sanguíneo da microcirculação do músculo esquelético humano, durante o esforço (113). Este autor também demonstrou que a interrupção da síntese do ON em ratos, através da infusão do “N-nitro-L-arginine methyl ester” (L-NAME), desencadeia um aumento da actividade vasoconstrictora simpática no músculo esquelético durante o exercício, tendo posteriormente verificado a mesma resposta em doenças como a “distrofia muscular de Duchenne” (114). Crandall, num trabalho recente, também confirmou em estudos da vascularização cutânea que o ON tinha a capacidade de controlar a vasoconstricção provocada pelo fluxo eferente simpático (115). Hamann, num trabalho a que sugestivamente deu o título de “Attenuated sympathetic vasoconstriction in contracting muscles: just say NO” também demonstrou a acção do ON, como modulador da simpatólise funcional, confirmando que o ON atenua a vasoconstricção simpática no músculo esquelético durante o exercício (116). Eisenach e Charkoudian também demonstraram que a vasodilatação dependente do ON estava aumentada nos doentes simpaticectomizados, reforçando a tese do aumento da actividade do ON pós STVA (118).

Em síntese, julgamos poder afirmar que estes estudos sugerem que o ON tem uma acção moduladora da “simpatólise funcional”, provocando um aumento da vasodilatação periférica e do fluxo sanguíneo da microcirculação do músculo esquelético humano durante o exercício, sendo esta actividade mais evidente nos doentes com hiperhidrose primária, após a realização da STVA.

2.5. Reflexos autónomos

Os circuitos reflexos autónomos que regulam muitas das funções viscerais são de grande importância na acção do SNA. Os componentes eferentes são activados ou inibidos pelos aferentes que circulam através de vias reflexas. Estes circuitos reflexos são frequentemente modulados por impulsos emitidos por estruturas centrais que integram as respostas somáticas e autónomas. Por vezes, em actos reflexos fundamentalmente somáticos existem respostas viscerais, como perante um estímulo doloroso haver uma resposta motora em “forma de fuga”, por exemplo da mão, mas simultaneamente verifica-se uma resposta reflexa autónoma, como a taquicárdia e o aumento da pressão arterial. Da mesma forma, reflexos fundamentalmente viscerais são acompanhados de respostas somáticas, como por exemplo no caso de uma dor intestinal intensa se verificar uma paragem da actividade peristáltica, mas concomitantemente observa-se uma resposta somática, com contracção muscular abdominal. Os circuitos reflexos autónomos são complexos, havendo conexões polisinápticas entre as vias aferentes e eferentes a vários níveis do SNC. São variados os reflexos reguladores autonómicos, nomeadamente o baroreceptor e o termoregulador.

Os baroreceptores são receptores mecânicos situados nas paredes das artérias carótidas e aorta, extremamente sensíveis às variações de tensão nas paredes arteriais. Os baroreceptores são excitados pelo estiramento das paredes arteriais provocadas pelo aumento da pressão arterial e enviam esta informação através das vias aferentes, que seguem o nervo glossofaríngeo e vago até ao núcleo do feixe solitário (NFS). Deste são enviados sinais que vão aos centros de controle bulbar, desencadeando uma resposta parassimpática e a inibição do sistema simpático, provocando vasodilatação periférica e diminuição da frequência e contractilidade cardíacas (38,51,119). Resumindo, a estimulação dos baroreceptores provoca uma diminuição reflexa da pressão arterial, em consequência da diminuição da resistência periférica e do trabalho cardíaco. Inversamente, a diminuição da pressão arterial provoca um efeito contrário no circuito baroreceptor e o respectivo aumento das resistências periféricas, do trabalho cardíaco, e correspondente aumento da pressão arterial para valores normais.

A actuação do baroreceptor é rápida, regulando segundo a segundo a pressão arterial sistémica. De facto, o controle da pressão arterial é eficaz a curto prazo, não acontecendo o mesmo na regulação da pressão arterial a médio prazo, em consequência dos baroreceptores se adaptarem a qualquer nível de pressão a que estão expostos de maneira continuada (48 h), com consequências graves na regulação da hipertensão.

A determinação dos valores da temperatura do organismo é efectuada por sensores periféricos e centrais. Os termoreceptores cutâneos de calor e frio captam variações do meio ambiente e enviam informação através dos aferentes para zonas sensoriais corticais e no hipotálamo. Na área pré-óptica hipotalâmica existem grupos de

neurónios sensores que determinam a temperatura no sangue (Fig nº 4). Existem, igualmente, termorreceptores em outros órgãos, principalmente na medula espinhal, vísceras abdominais e veias. Os termorreceptores cutâneos e termosensores centrais enviam a informação para o centro termoregulador localizado no hipotálamo posterior, onde é integrada toda a informação que vai permitir a elaboração das respostas adequadas, com a finalidade de permitir manter a temperatura corporal estável. Quando é detectada uma diminuição da temperatura corporal, o centro de controle hipotalâmico promove um conjunto de respostas reflexas, das quais destacamos a vasoconstricção da pele, a piloerecção pouco importante nos humanos, a inibição dos neurónios simpáticos sudomotores, o aumento do metabolismo basal e a resposta sudomotora com calafrios, que provocam calor devido à contracção muscular. O conjunto de respostas conduz a uma diminuição da perda de calor e aumento da sua produção. Quando há aumento da temperatura corporal, verifica-se um conjunto de respostas em sentido inverso (120).

Em síntese, o SNA controla a função dos diferentes sistemas viscerais do organismo, nomeadamente o reflexo da micção, as respostas sexuais, a respiração, a digestão e todas as restantes funções vitais, de modo a que seja mantida a homeostase, ou seja, o equilíbrio global do organismo humano (53).

Capítulo III. Inervação autónoma cardiopulmonar

3.1. Inervação cardíaca autónoma

A inervação autónoma do coração continua insuficientemente conhecida, apesar dos métodos de estudo histoquímicos e imunohistoquímicos e da cintigrafia cardíaca com a metaiodobenzilguanetidina I-123, que tem permitido uma melhor compreensão das inervações simpática e parassimpática cardíacas. Estudos recentes têm demonstrado grande heterogeneidade da inervação autónoma, principalmente a nível simpático. A ausência de uma inervação simpática cardíaca padrão levanta problemas na compreensão da regulação autónoma do coração e, conseqüentemente, da cirurgia directa do SNS, como no caso da STVA (37,38,121,122).

3.1.1. Inervação autónoma cardíaca extrínseca

A anatomia dos nervos cardíacos, nomeadamente a sua origem e localização, têm sido objecto de controvérsia. Na generalidade, todos os autores consideram a existência dos plexos cardiopulmonares ventral e dorsal, constituídos por ramos nervosos com origem no vago e no simpático. Classicamente, considerava-se que os nervos autónomos simpáticos que inervam o coração tinham origem principalmente nos gânglios cervicais superior, médio e inferior, gânglio estrelado e simpáticos torácicos, T2, T3 e T4. Mais recentemente, verificou-se que os ramos cardíacos com origem no cervical superior são raros e, em relação ao médio, embora mais raramente, também estão descritos casos de ausência de fibras cardíacas (121,122). Janes publicou um artigo em 1986 sobre a inervação cardíaca autónoma, onde foram dissecados 23 cadáveres e não encontrou qualquer fibra eferente cardíaca ou pulmonar com origem nos gânglios abaixo do estrelado (122). Ellison e Williams estudaram a inervação cardíaca simpática bilateralmente em 12 fetos, tendo constatado a existência de grandes variações anatómicas, principalmente nos T2, T3 e T4 onde, contrariamente a Janes, encontraram fibras eferentes cardíacas, mas com uma prevalência e distribuição muito irregulares (123). Também estão descritos casos de ausência de ramos cardíacos do 2º gânglio torácico, sendo nestes casos compensada pelo 3º e 4º GT (37,122). Em relação ao gânglio estrelado, normalmente é constituído pela fusão do cervical inferior com o 1º torácico, podendo em alguns casos também haver fusão com o 2º torácico. Estão descritas conexões entre ramos cardíacos à direita e à esquerda, entre ramos simpáticos e vagais e, ainda, entre os gânglios simpáticos paraganglionares longitudinalmente (37,122). No essencial, podemos afirmar que a heterogeneidade e as diferenças individuais caracterizam a inervação eferente adrenérgica cardíaca, principalmente abaixo do gânglio estrelado.

Os nervos cardíacos parassimpáticos têm origem nos nervos recorrentes laríngeos e, principalmente, no vago torácico. Estes nervos formam com os nervos

cardíacos simpáticos anteriores e posteriores à artéria pulmonar principal, os plexos cardiopulmonares dorsal e ventral. Destes plexos emergem três nervos cardíacos, os coronários direito e esquerdo e o lateral esquerdo. Para além destes nervos cardíacos “major”, outros pequenos nervos cardíacos emergem dos plexos e do vago (122).

3.1.2. Inervação autónoma cardíaca intrínseca

A anatomia cardíaca intrínseca também se caracteriza pela sua heterogeneidade. Desde 1960, a inervação intrínseca tem sido estudada microscopicamente com a aplicação do azul de metileno, mas este método não permite a distinção entre os nervos colinérgicos e adrenérgicos. Os métodos histoquímicos e imunohistoquímicos constituíram um avanço significativo na compreensão da distribuição e regulação autónoma cardíaca intrínseca. Classicamente, considerava-se que o sistema nervoso cardíaco intrínseco era constituído apenas por neurónios parassimpáticos pós-ganglionares. Actualmente, sabe-se que o sistema também integra eferentes e aferentes simpáticos, permitindo que o sistema nervoso cardíaco intrínseco actue como um processador que integra as informações eferentes simpática e parassimpática e as informações aferentes enviadas pelos neurónios sensoriais cardíacos (124,125,126,127).

Alguns estudos recentes demonstraram com maior definição a distribuição autonómica regional no coração normal do adulto, permitindo perceber com maior precisão a distribuição nervosa autónoma intrínseca cardíaca. Verificou-se que os nervos simpáticos e parassimpáticos são em maior número nas aurículas que nos ventrículos, e que nas aurículas existem mais nervos colinérgicos que adrenérgicos, enquanto nos ventrículos a inervação é inversa sendo, no entanto, em maior número na base que no ápex. Também foi demonstrado que os nervos colinérgicos são em maior número no endocárdio que no epicárdio, e que a inervação colinérgica no tecido de condução é superior à do restante miocárdio (128). Esta heterogeneidade da inervação autónoma cardíaca, provavelmente também pode variar de indivíduo para indivíduo, tal como acontece com a inervação simpática extrínseca. Pace e Randall verificaram que a estimulação dos nervos cardíacos provoca respostas específicas e homogéneas, como no caso da estimulação do tronco vagosimpático cervical esquerdo, que provoca alterações da contractilidade mais evidentes na base que no ápex, reflectindo a maior inervação adrenérgica na base do ventrículo (129). No entanto, a heterogeneidade da inervação simpática cardíaca não impede uma adaptação fisiológica do SNA, que permite manter o equilíbrio da regulação autónoma (130,131,132).

Os receptores beta adrenérgicos localizados no miocárdio são fundamentais na regulação da função cardíaca. Actualmente são conhecidos três subtipos de receptores beta: os beta1, beta 2 e beta 3 (267). Cada subtipo tem uma distribuição específica que pode ser determinante no controle das funções autónomas. Os beta 1 existem em maior

número no coração e têm um efeito inotrópico e cronotrópico positivos. Tanto os beta 2, que se localizam principalmente no músculo liso das vias aéreas e do útero e são basicamente relaxantes, como os beta 3, que têm um efeito regulador do metabolismo lipídico e aumentam a captação de glucose no músculo esquelético, são relativamente raros no coração (75,133).

Os receptores adrenérgicos alfa 1 modulam a automaticidade das fibras de Purkinje, a vasoconstrição, e têm um efeito inotrópico positivo. A acção dos alfa 2 a nível cardíaco não é relevante (63).

Como já referimos anteriormente, foram reconhecidos nos neurónios intracardíacos quatro dos cinco subtipos dos receptores muscarínicos: o M1, o M2, o M3 e o M4, embora os mais frequentes sejam os M2 (63). Têm sido discutidos os efeitos destes receptores no ritmo de contracção dos cardiomiocitos, sendo os resultados contraditórios. No entanto, parece indiscutível que estes receptores interferem na modulação autónoma cardíaca (134,135,136,137,138).

No que concerne aos receptores nicotínicos, vários autores sugerem que o ritmo contráctil dos miocitos cardíacos é parcialmente mantido por estímulos de neurónios que utilizam sinapses nicotínicas. Também foi verificado que a nicotina pode exercer um efeito cardíaco depressor, o que sugere que os efeitos dos receptores nicotínicos podem ser antagónicos, tal como se verifica com os muscarínicos (136,137).

A importância da inervação autónoma intrínseca é claramente comprovada em estudos realizados em doentes com enfarte agudo do miocárdio. Vários trabalhos demonstraram que a isquémia ou necrose das células miocárdicas podem produzir distorsão mecânica ou destruição das fibras eferentes ou aferentes do SNA, devido a alterações da geometria relacionadas com a necrose e posterior acinésia de segmentos do coração, provocando uma desregulação do controle autónomo do sistema cardiovascular, de que pode resultar um aumento da actividade simpática e uma diminuição do tónus vagal, criando condições favoráveis ao aparecimento de arritmias ventriculares (139,140,141,142,143,144).

Também tem sido estudada a actividade espontânea dos neurónios intrínsecos cardíacos, em casos de desinervação cardíaca autónoma extrínseca total, como no caso dos transplantes cardíacos. De facto, nos doentes transplantados tem-se verificado que o sistema nervoso autónomo intrínseco mantém a existência de actividade autónoma de baixa intensidade, a qual, passados alguns meses, aumenta provavelmente devido a um processo de reinervação parcial (145). Armour verificou num grupo de doentes submetidos a revascularização coronária que os neurónios cardíacos intrínsecos, durante a circulação extracorporal, mantinham a actividade, embora em níveis reduzidos, e que no fim do "bypass" se restabelecia a actividade neuronal intrínseca normal. Estes vários estudos demonstraram que os neurónios cardíacos intrínsecos geram actividade espontânea ou

em resposta a estímulos desencadeados a partir de neurónios mecânicos sensoriais ventriculares, tendo sido colocada a questão da influência dos gânglios intrínsecos no débito cardíaco (55,146,147,148,149).

Em síntese, continuam por esclarecer com exactidão alguns dos mecanismos de acção da inervação autónoma intrínseca, mas os estudos mais recentes sugerem que os gânglios intrínsecos cardíacos não são apenas centros de transmissão, tendo funções de processamento de informação sensorial cardiovascular, interferindo na regulação autónoma cardíaca, à semelhança do que acontece com o sistema nervoso autónomo entérico (49,50,134,135,150,151).

3.1.3. Aferências autónomas cardíacas

O centro cardiovascular localizado no tronco cerebral e incluído no RNCA, integra o núcleo ambíguo, o núcleo motor dorsal do vago, as regiões ventrais do núcleo do feixe solitário, onde terminam as aferências quimiorreceptoras aórticas e, a linha arciforme da formação reticular que liga estes focos e os núcleos do rafe, que constituem o componente simpático desta estrutura. Basicamente o trabalho do centro cardiovascular é modular o débito cardíaco (Fig. nº 5).

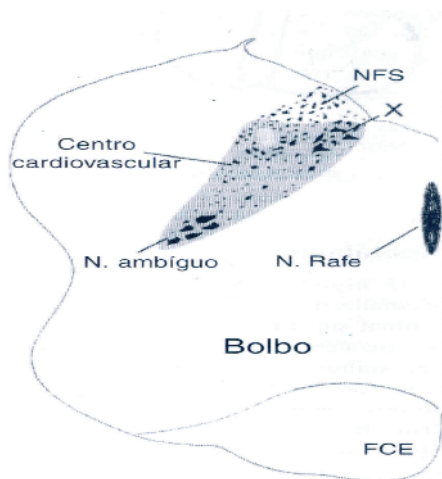


Figura nº 5 – Centro cardiovascular localizado no tronco cerebral

No conceito tradicional da regulação cardiovascular, existem as fibras aferentes com origem nos seios carotídeos e que correm através do IX par craniano, e as fibras aferentes vagais cardíacas, projectando-se na medula espinhal e tronco cerebral. Existem ainda as fibras aferentes vagais quimiorreceptoras, provenientes dos corpos carotídeos e aórticos, e os aferentes barorreceptores da aorta (Fig. nº6).

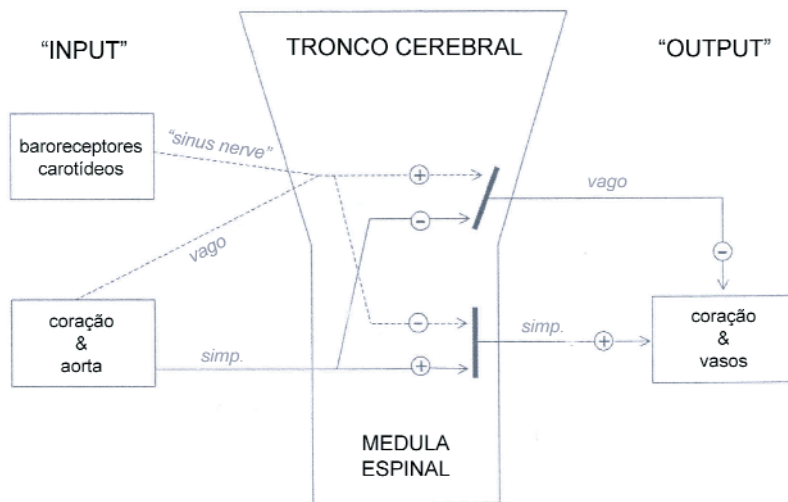


Fig nº 6 - Controle autônomo cardiovascular.

Neste sistema regulador cardiovascular autônomo, predominantemente vagal, as aferências espinhais viscerais simpáticas cardíacas não eram valorizadas. Estas fibras aferentes simpáticas têm os seus receptores no sistema cardiovascular e percorrem os nervos simpáticos e os ramos comunicantes para atingir os gânglios dorsais dos nervos espinhais (Fig nº 7).

Os reflexos mediados pelos aferentes simpáticos cardíacos podem ser interrompidos ao longo do percurso referido, sendo o mais selectivo a secção ao nível das raízes torácicas dorsais. A importância das aferências simpáticas no controle autonómico cardíaco foi realçada por Ruscone e Malliani, ao verificarem em estudos realizados em ratos que a secção das raízes espinhais dorsais de C8 a T6, e a provável interrupção de uma grande quantidade de fibras aferentes simpáticas cardiovasculares, provocava uma bradicardia reflexa significativa (152). O reconhecimento da importância das aferências simpáticas cardíacas também foi demonstrado por Bishop nas experiências animais que realizou. Este investigador seccionou a medula de gatos ao nível de C8, passando a inervação cardíaca destes animais a depender de dois arcos, o vago-vagal e o simpato-simpático. Inibiu o vagal com atropina e infundiu uma solução salina no animal durante um período de 5 minutos, provocando uma taquicardia importante. Posteriormente, seccionou as raízes torácicas dorsais de T1 a T6 e a medula ao nível de T6 e T7, verificando que a resposta adrenérgica era abolida, pelo que concluiu que o reflexo taquicárdico verificado anteriormente era mediado através de aferências simpáticas (153). A comprovação da existência e importância dos aferentes simpáticos cardíacos foi determinante no conceito de “arco reflexo” definido por Malliani e corroborado por Armour e Foreman. Malliani

considera o “arco reflexo” uma unidade de regulação autónoma regional que funciona de uma forma simplificada onde as aferências simpáticas, a partir de órgãos alvo, neste caso o coração, transmitem a informação directamente à medula provocando uma resposta reflexa eferente sem intervenção dos centros reguladores supraespinhais (Fig. nº 7). Foreman, em estudos realizados em coelhos, confirma pelo menos parcialmente, as conclusões de Malliani ao confirmar que a medula espinal não é apenas uma via de transmissão da informação sensorial da periferia para o tronco cerebral, podendo ter funções importantes ao nível de processamento e integração de informação, o que quer dizer que podem ser realizados a este nível ajustamentos e modulação da actividade nervosa autónoma eferente, funcionando como um “pequeno cérebro cardíaco”, sem interferência de mecanismos supraespinhais (47,48,49,50, 150,151,154).

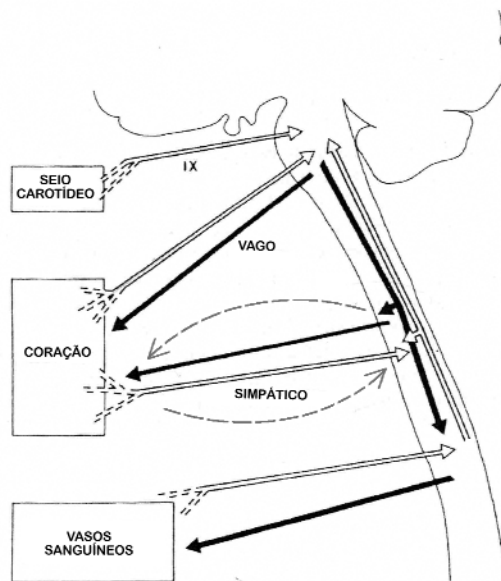


Fig. nº 7 - Regulação regional cardio-vascular
(arco reflexo a tracejado).

Em síntese, sabemos actualmente que, embora interdependentes, coexistem vários mecanismos de modulação autónoma centrais e regionais e que o coração, mesmo quando completamente desinervado, mantém actividade autónoma, provavelmente devido à capacidade dos neurónios cardíacos intrínsecos gerarem actividade espontânea, o que demonstra a complexidade do controle autónomo da função cardíaca.

3.2. Inervação pulmonar autónoma

Os nervos eferentes extrínsecos que regulam o tóno do músculo liso das vias aéreas têm origem nas fibras parassimpáticas pré-ganglionares vagais e nas fibras pós-ganglionares dos gânglios simpáticos cervicais e torácicos, que ao nível do hilo pulmonar formam os plexos pulmonares, o anterior e o posterior (155).

Funcionalmente, o controle neurogénico das vias aéreas é principalmente vagal, e o mecanismo depende dos receptores, vias aferentes, vias motoras eferentes e transmissão neuromuscular. A inervação contráctil do músculo liso das vias aéreas é parassimpática colinérgica, e a dilatadora é parassimpática não colinérgica (60, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161).

A inervação parassimpática colinérgica constrictora tem origem no núcleo vagal do tronco cerebral, percorre o vago e faz sinapse nos gânglios situados nas paredes das vias aéreas. Estes nervos colinérgicos diminuem nas pequenas vias aéreas, sendo praticamente inexistentes nos bronquíolos (60,155,161).

Tem sido discutida a acção reguladora dos nervos parassimpáticos não colinérgicos na broncodilatação brônquica, tendo-se verificado que a sua acção é regulada pelo óxido nítrico (ON) e pelo péptido intestinal vasoactivo (PIV). (60,155,156,157,158,162,164). Embora existam dúvidas que só poderão ser esclarecidas quando forem desenvolvidos antagonistas selectivos de receptores do PIV no músculo liso, a maioria dos autores estão convencidos que a função do PIV é neurotransmissora e a do ON neuromoduladora (60,155,156). Canning demonstrou que os efeitos broncodilatadores do PIV não são afectados por antagonistas dos beta receptores nomeadamente o propanolol, o que indicia um efeito directo sobre o músculo liso, confirmando não existir qualquer relação com os receptores beta adrenérgicos (60). Tal como as restantes fibras nervosas autónomas, também os nervos não colinérgicos são raros nas pequenas vias aéreas, sendo virtualmente inexistentes nos bronquíolos, o que como já referimos, parece ser confirmado pela ausência de resposta dos bronquíolos ao PIV exógeno (155). Os trabalhos de Canning (60), Ichinose (165) e Barnes (155) sugerem que os nervos parassimpáticos não colinérgicos constituem uma via autónoma parassimpática distinta da colinérgica, regulada por aferentes parassimpáticos distintos e cuja actividade broncodilatadora nas vias aéreas humanas é como referimos determinante (60). Em resumo, parece ser consensual que tanto a broncoconstricção, como a broncodilatação são predominantemente vagais, desconhecendo-se a importância da actividade adrenérgica broncodilatadora.

No entanto, apesar do controle autónomo da função brônquica depender principalmente do sistema parassimpático, existem outros mecanismos reguladores das vias aéreas, nomeadamente os receptores beta adrenérgicos, cuja estimulação tem efeitos broncodilatadores (156,166,167,168). Também foi comprovada a existência de

nervos simpáticos em gânglios parassimpáticos, o que sugere a possibilidade do sistema nervoso simpático poder interferir na modulação colinérgica (166,169,170). Nos “porquinhos da índia”, quando são estimulados os nervos torácicos verifica-se um efeito broncodilatador, o que sugere que, apesar de não haver evidência de inervação simpática directa nas vias aéreas intrapulmonares, existe actividade adrenérgica brônquica, provavelmente ao nível da modulação vagal (60,159,161,171,172,173,174,175,176).

Como já referimos anteriormente os receptores colinérgicos classificam-se convencionalmente em dois tipos: os muscarínicos e os nicotínicos.

Os receptores muscarínicos mais frequentes no músculo liso das vias aéreas são os M2 e os M3. Os M3, embora menos numerosos que os M2, representando apenas 10 a 30% dos receptores muscarínicos localizados no músculo liso das vias aéreas, são os responsáveis pela contração destes músculos na traqueia e nos brônquios (60,61,62,64,177,178,179). No entanto, os M2 contribuem para a contração das vias aéreas, inibindo a broncodilatação (60,61,62,69,178).

A acção dos receptores acetilcolina nicotínicos (nAChRs) no controle das vias aéreas não está completamente esclarecida. Fergusson estudou a acção dos nAChRs na transmissão dos impulsos aferentes constrictores dos receptores broncopulmonares para o núcleo do tracto solitário (nTS) e na mediação da broncoconstricção reflexa. Este autor verificou que a activação destes receptores pela nicotina, devido à exposição repetida ao fumo do tabaco, aumenta o fluxo colinérgico para as vias aéreas, mas o bloqueio dos nAChRs pelo hexametónio não tem um efeito significativo na broncoconstricção reflexa, o que sugere que estes receptores podem ser importantes na transmissão de informação das vias aéreas para o nTS e, deste para os neurónios pré-ganglionares vagais das vias aéreas, não sendo, porém, indispensáveis (180,181).

Os nervos simpáticos adrenérgicos broncodilatadores parecem pouco activos na regulação do tóno brônquico o que, aliás, é confirmado pelos níveis extremamente baixos de noradrenalina, em comparação com os de outros órgãos, nomeadamente o coração (155,156). Em relação aos receptores, verificou-se que os receptores beta estão localizados no músculo liso das vias aéreas desde a traqueia aos bronquíolos terminais e a sua acção é broncodilatadora, como se pode comprovar quando são administrados os beta agonistas, com uma acção muito eficaz na dilatação do conjunto das vias aéreas (155,182,183,184,185). Quanto ao subtipo, os receptores beta 2 existem em grande número no músculo liso das vias aéreas, especialmente nas de dimensão inferior a 2mm de diâmetro. Os receptores beta 1 adrenérgicos, inervados por fibras simpáticas aparentemente raras ou inexistentes, principalmente nas pequenas vias aéreas periféricas, são pouco numerosos a nível bronquiolar (186,187,188). Os receptores beta 2 são estimulados pela adrenalina libertada pela medula suprarrenal e têm uma acção broncodilatadora (189,190,191,192). No que concerne aos receptores beta 1 e beta 3, não

há qualquer evidência de que possam ter efeitos broncodilatadores (155,161).

Os receptores alfa adrenérgicos são pouco numerosos e a sua acção não está claramente definida. Foi demonstrada a sua acção broncoconstrictora em várias espécies, mas nos humanos a sua acção contráctil é mínima ou mesmo inexistente. Em estudos realizados em cães, verificou-se uma acção broncoconstrictora desencadeada pelos receptores alfa adrenérgicos, quando são bloqueados os receptores beta (155,72). Nas vias aéreas dos humanos não se verificaram efeitos alfa adrenérgicos broncoconstrictores mas, no caso de indivíduos com bronquite crónica, foram demonstradas respostas broncoconstrictoras alfa adrenérgicas, sugerindo que alterações patológicas nas vias aéreas, podem activar os receptores alfa (155). No caso dos doentes asmáticos, tem sido discutida a acção dos receptores alfa adrenérgicos, mas esta parece limitada, como é comprovado pela ausência de efeitos dos alfa antagonistas no tratamento da asma. Em síntese, podemos afirmar que nos humanos a acção dos receptores alfa 1 e alfa 2 nas vias aéreas é mínima ou mesmo inexistente (60,155, 193,194).

Os nervos aferentes vagais constituem a comunicação principal entre o sistema broncopulmonar e o SNC. Existem três sub-tipos de aferentes vagais broncopulmonares: os receptores de adaptação rápida (RAR), os receptores de adaptação lenta (RAL) e as fibras C.

Os receptores de adaptação rápida monitorizam alterações da “compliance pulmonar” e, quando activados, provocam broncoespasmo. A activação dos RAR também desencadeia a activação dos nervos parassimpáticos não colinérgicos, o que permite a modulação do grau de broncoconstricção provocado pela activação colinérgica reflexa (60,158,195).

Os receptores parassimpáticos de adaptação lenta, por alterações dos volumes ou das pressões pulmonares, diminuem o tóno colinérgico brônquico, verificando-se que este reflexo contraria directamente os reflexos provocados pela estimulação dos receptores de adaptação rápida. Quando os RAR são activados pela contracção do músculo liso em resposta à administração de broncoconstrictores exógenos, verifica-se uma activação dos RAL, que inibem ou deprimem o broncoespasmo reflexo. Desconhece-se os efeitos dos RAL na actividade dos nervos parassimpáticos não colinérgicos (158,195, 196,197).

As fibras C reagem a estímulos químicos, nomeadamente a histamina, provocando broncoespasmo e hiperpneia. As respostas destes receptores não ocorrem isoladamente e estão associadas ou influenciadas pelo tóno colinérgico de base, como no caso da asma ou da doença pulmonar obstrutiva crónica (57,58). A activação das fibras C também provoca a activação dos nervos parassimpáticos não colinérgicos (60,158,195).

A activação dos aferentes extrapulmonares pode alterar a actividade dos nervos autonómicos nas vias aéreas. A activação dos aferentes do músculo estriado dos membros ou do diafragma provoca broncodilatação, por inibição do tóno colinérgico. Inversamente,

a activação dos aferentes esofágicos ou das vias aéreas superiores pode provocar broncoespasmo reflexo colinérgico. Estes reflexos podem contribuir para alterações pulmonares, no caso da rinite, ou para o aparecimento de asma em doentes com refluxo gastroesofágico (60,158, 120,197).

Em conclusão, o controle autónomo do tóno brônquico das vias aéreas é predominantemente parassimpático. Os nervos vagais não colinérgicos são morfológica e fisiologicamente distintos dos colinérgicos, constituindo uma via autónoma reguladora das vias aéreas (58). No que concerne à modulação adrenérgica brônquica, embora estudos electrofisiológicos em nervos simpáticos pós ganglionares brônquicos indiquem a existência de actividade simpática no músculo liso das vias aéreas, confirmado pelos efeitos na reactividade brônquica dos antagonistas e agonistas beta adrenérgicos, a mediação reflexa simpática do tóno brônquico continua indefinida (60,155,156).

Capítulo IV. Hiperhidrose primária. Terapêutica cirúrgica.

4.1. Introdução

A termoregulação do corpo humano é uma das principais funções do sistema nervoso autónomo. Este processo de regulação da temperatura corporal é extremamente complexo, implicando um conjunto de acções eferentes e aferentes centralizadas a partir do Centro Pré-óptico (CPO) localizado no hipotálamo anterior (Fig. nº 4). É formado por um grupo de neurónios que reagem à temperatura sanguínea e formam duas zonas distintas, o centro simpático de produção de calor e o centro parassimpático de perda de calor (198,199).

O centro de produção de calor reage à diminuição da temperatura sanguínea que irriga o CPO, estimulando os nervos simpáticos que desencadeiam uma série de acções, nomeadamente a vasoconstricção periférica que reduz o fluxo de sangue aquecido para a pele e diminui a perda de calor, permitindo que as zonas mais profundas do organismo conservem o calor, aumentando a temperatura corporal. A estimulação dos nervos simpáticos permite a libertação da noradrenalina pelas terminações nervosas e de adrenalina pela medula suprarrenal. Estas catecolaminas vão promover o aumento da degradação do glicogénio em glicose, aumentando a intensidade de algumas reacções enzimáticas que provocam a oxidação dos alimentos e acelerando, assim, a libertação de energia que pode corresponder a um aumento do metabolismo de 100% por períodos curtos ou, de uma forma contínua, de 10 a 20%. Este aumento do metabolismo vai provocar um aumento da temperatura corporal. O aumento de actividade do centro produtor de calor provoca a emissão de sinais para a formação reticular bulbar e para o núcleo rubro do mesencéfalo, provocando o aumento do tónus de todos os músculos e do calor produzido. Quando o corpo é exposto ao frio, o tremor, que pode aumentar a intensidade de produção de calor até 300 a 400%, é muito importante para manter a temperatura corporal normal. Quando o organismo fica exposto ao frio durante algumas semanas, é produzida na região pré-óptica do hipotálamo anterior uma hormona neurosecretória que desencadeia a formação da hormona tireoestimulante TSH, que vai estimular a secreção de tiroxina. Esta hormona provoca o aumento da velocidade de quase todas as reacções químicas em todas as células do corpo, provocando um aumento prolongado da produção de calor de 20 a 30% (200,201).

O centro parassimpático de perda de calor reage à elevação da temperatura, desencadeando uma série de acções, nomeadamente a vasodilatação cutânea, que permite o aquecimento da pele de modo a que o calor seja perdido com muita rapidez. Também a diminuição da estimulação simpática, reduzindo o tónus muscular, vai provocar uma baixa da temperatura, tal como a redução de produção de hormona tiroideia com a consequente diminuição do metabolismo corporal (202).

Se a reversão dos efeitos produtores de calor não for suficiente para fazer com que a temperatura corporal baixe, o hipotálamo anterior desencadeia o processo de sudorese, permitindo aumentar a perda de calor por evaporação. Em condições extremas pode ser segregado cerca de 1,5 L de suor por hora, o que corresponde a uma perda 800 calorias, que equivale a cerca de 12 vezes o nível basal de produção de calor. No entanto, parte das acções atrás referidas são respostas a situações de alteração da temperatura ou por doença infecciosa ou por alterações extremas da temperatura ambiente, onde se verifica a importância e complexidade da função reguladora do sistema autónomo (202).

Transpirar é uma função normal no nosso organismo, que tem como principal objectivo regular a temperatura corporal, mas também contribuir para manter a camada córnea maleável, facilitando a prensão nas superfícies palmares, prevenir a acção traumática da fricção sobre a superfície epidérmica, em especial nas regiões de maior atrito, principalmente as plantas dos pés e palmas das mãos, nas axilas, nos sulcos sub-mamários ou nas virilhas.

No organismo humano existem dois tipos de glândulas sudoríparas, as glândulas écrinas que existem em quase toda a superfície corporal, e as apócrinas que se localizam principalmente junto dos folículos pilosos no couro cabeludo, nas axilas e nos genitais. As glândulas apócrinas segregam um produto com um elevado conteúdo de componentes orgânicos e a sua decomposição pela acção bacteriana saprofítica origina um odor corporal característico. No homem, ao contrário de outros animais, estas glândulas praticamente não possuem uma função termoreguladora.

As glândulas sudoríparas écrinas, para além da lubrificação da pele, desempenham, como já referimos, uma função importantíssima na termoregulação do organismo humano. Existem entre dois e cinco milhões de glândulas écrinas, encontrando-se distribuídas em toda a superfície corporal, excepto nos lábios, canal auditivo externo, clítoris ou pequenos lábios vaginais. No entanto, considera-se que existem dois tipos de glândulas écrinas no organismo: as glândulas localizadas na generalidade da superfície corporal cuja função termoreguladora é determinada pelos estímulos térmicos aferentes ou eferentes e as existentes nas palmas das mãos, plantas dos pés e cabeça, que também respondem aos estímulos sensoriais, mentais e emocionais.

A função termoreguladora das glândulas écrinas é fundamental na manutenção da temperatura corporal, verificando-se que, quando a temperatura corporal aumenta, ultrapassando um determinado nível, inicia-se a sudorese écrina. Os receptores termosensitivos localizam-se na área pré-óptica localizada no hipotálamo anterior e, em estudos de experimentação animal, verificou-se que o aquecimento dessas áreas do cérebro provoca uma reacção que activa várias funções, nomeadamente a transpiração, a respiração ofegante e a vasodilatação periférica. O efeito termoregulatório incide

principalmente ao nível do tronco e da face, mas ocorre em todo o corpo, incluindo a palma das mãos e a planta dos pés (203,204).

O hipotálamo posterior está mais envolvido nos mecanismos comportamentais, nomeadamente a transpiração desencadeada por estímulos emocionais, que provoca sudorese principalmente ao nível da palma das mãos e da planta dos pés (205).

A secreção écrina, ao contrário da secreção apócrina, tem um ritmo muito variável, dependente de factores endógenos e exógenos. A inervação das glândulas sudoríparas écrinas é formada por eferentes simpáticos cujo percurso tem início no córtex cerebral, seguindo para o hipotálamo, medula, corno lateral da medula espinhal, gânglio simpático e, finalmente, para as glândulas sebáceas através de fibras não mielinizadas. Se os nervos pós ganglionares não mielinizados forem excisados ou lesados, as glândulas não respondem a qualquer estímulo, mesmo que histológica ou anatomicamente se mantenham normais. Ao contrário de todas as outras fibras simpáticas do organismo, estas são colinérgicas e não adrenérgicas, libertando acetilcolina de efeito estimulante de que resulta a secreção do suor. No entanto mantém-se uma actividade, embora mínima, alfa e beta adrenérgica, tendo sido encontrados vários neuropéptidos nos neurónios pós-ganglionares axilares, nomeadamente o péptido intestinal vasoactivo (204,205,206).

O suor écrino é um soluto aquoso hipotónico, que contém 99% de água e quantidades mínimas, mas variáveis, de sódio, potássio, ureia e lactatos. As variações destas concentrações dependem da quantidade de suor produzido e, em menor grau de factores endócrinos, sobretudo supra-renais. A concentração normal de cloreto de sódio é entre 10 e 20 mmol / L , podendo, no entanto, atingir níveis de 100 mmol/L, nos casos de sudorese intensa. Quando há aumento da sudorese como, por exemplo, na hiperhidrose, diminuem os níveis de potássio, lactatos e ureia, mas aumentam os níveis de cloreto de sódio, provavelmente por redução do tempo de reabsorção tubular. No entanto, a quantidade de substâncias excretadas pelo suor, com a excepção da água e cloreto de sódio, em geral não têm qualquer repercussão sistémica (203,204).

4.2. Hiperhidrose Primária.

As perturbações da fisiologia das glândulas sudoríparas écrinas expressam-se principalmente em relação à quantidade de suor secretado, podendo ser em excesso (hiperhidrose), diminuído (hipohidrose) ou mesmo abolido (anidrose). O excesso de transpiração em resposta a um estímulo pode ser fisiológico, como no caso dos atletas, cujo aumento generalizado da sudorese é normal e está relacionado com o exercício, ou pode ser patológico, como se verifica na hiperhidrose primária (HP).

A hiperhidrose define-se clinicamente como uma transpiração excessiva, que pode ser primária, secundária, generalizada ou localizada. As causas mais frequentes de hiperhidrose generalizada secundária são as doenças infecciosas com destaque para a

tuberculose, malária, brucelose e endocardite bacteriana, as doenças metabólicas, nomeadamente a diabetes e o hipertiroidismo, a doença de Parkinson, a insuficiência cardíaca, a gravidez, a menopausa e algumas doenças neurológicas tanto periféricas, como centrais. Em relação às neuropatias periféricas, o Síndrome de Riley-Day, uma disautonomia familiar que aparece nos judeus “Ashkenazi”, ou outras alterações autonómicas como a Disfunção Autonómica Congénita com perda completa da sensação de dor, e o Síndrome de sudorese profusa induzida pelo frio, são situações raras que se caracterizam por uma hiperhidrose generalizada. A hiperhidrose generalizada pode também aparecer em consequência de lesões cerebrais traumáticas ou lesões do diencéfalo, do corpo caloso ou outras. Outra etiologia secundária possível são os medicamentos, a mais conhecida a fluoxetina, um dos antidepressivos mais frequentemente prescritos (201,207). A hiperhidrose localizada, relativamente rara, normalmente é causada por lesões centrais ou das vias autonómicas periféricas (201,207,208,209,210).

A hiperhidrose primária é uma doença relativamente frequente, principalmente nas populações asiáticas, e apresenta baixa incidência nas pessoas de raça negra. Aparece frequentemente entre membros da mesma família, pelo que se discute a sua hereditariedade, mas ainda não foi possível qualquer confirmação genética. Calcula-se que nos países ocidentais possa afectar entre 0.6 e 1% da população (208,209,210,211)

A HP pode ser palmar, axilar, plantar ou craniofacial, mas a apresentação clínica mais frequente é a palmar, axilar e plantar. A HP axilar ou craniofacial isoladas são raras (1,2,211). Os doentes referem hipersudorese quase constante, frequentemente sem factores desencadeantes, embora os estímulos emocionais, nomeadamente em eventos sociais ou profissionais, sejam referidos como factores importantes e determinantes no início dos episódios de hipersudorese. No caso dos doentes com hiperhidrose craniofacial, estes episódios são acompanhados de ruborização da face, o que vem agravar ainda mais o desconforto desta situação tornando-se num sofrimento muitas vezes com consequências graves para a vida dos doentes, tanto a nível social como profissional. O início dos sintomas pode ocorrer na infância, na adolescência ou somente na idade adulta, por razões que continuam desconhecidas. No entanto, na nossa experiência pessoal, os sintomas aparecem maioritariamente na infância, podendo agravar-se na adolescência ou na idade adulta. Aparece em ambos os sexos, embora na nossa casuística e nas de outros autores seja mais frequente no sexo feminino. Alguns autores referem que esta doença pode melhorar ou desaparecer na idade adulta, mas na nossa experiência temos operado doentes com idade superior a 50 anos e tivemos mesmo um caso de uma doente de 74 anos que desejava ser operada, o que não fizemos por ser uma doente com risco cirúrgico elevado por insuficiência cardíaca, hipertensão e diabetes (1,2).

Desconhecemos se a hiperhidrose primária é uma doença sistémica ou se o

aumento da sudação e vasoconstricção periféricas correspondem apenas a alterações locais, por aumento da estimulação simpática local ou eventualmente por uma maior densidade de glândulas sudoríporas nas zonas hiperhidróticas, como foi considerado por Senard (212). Noppen realizou um estudo comparativo da VRR entre um grupo de doentes com HP com um grupo de controle, tendo verificado não existirem diferenças na VRR em repouso, mas a resposta ao “stress” mostra uma reacção adrenérgica aumentada nos doentes com HP (213). As conclusões de Wilkund num estudo similar foram sobreponíveis, mas também verificou um aumento da actividade parassimpática que considerou compensatória, justificando a ausência de diferenças do tónus basal em repouso pré e pós cirurgia, como resultado da modulação da VRR em repouso ser basicamente parassimpática (214). Shih demonstrou que antes da cirurgia, quando comparados com indivíduos saudáveis, os doentes com HP possuíam um reflexo bradicárdico em resposta à manobra de Valsava menos evidente, sugerindo ou uma maior actividade simpática ou uma menor actividade parassimpática (83). Senard também realizou um estudo comparativo de doentes hiperhidróticos com indivíduos saudáveis, tendo verificado a existência de hiperactividade simpática em repouso, não encontrando quaisquer diferenças na resposta ao “stress”, exactamente o oposto das conclusões de Noppen, Shih e Wilkund (211,212,213,214). Esen considerou que a HP é uma disfunção autónoma complexa onde, para além da hiperactividade simpática, pelo menos a nível dos membros também envolve o sistema parassimpático, considerando a HP uma doença sistémica (215,216). Esta discrepância de resultados nos diversos estudos referidos, mostra a incapacidade actual de definir se estamos perante uma doença sistémica ou local. No entanto, uma questão que nos parece importante no esclarecimento desta patologia, consiste no facto da transpiração ser uma função normal no nosso organismo, que têm como principal objectivo regular a temperatura corporal, sendo um mecanismo fundamental na manutenção da homeostase e, tanto quanto podemos compreender, a sudorese na hiperhidrose primária, aparentemente não têm qualquer função homeostática. São várias as situações em que se verifica um aumento da actividade simpática, aparentemente sem qualquer objectivo homeostático como, por exemplo, na insuficiência cardíaca congestiva, onde constatamos um aumento do fluxo eferente simpático resultante da estimulação aferente, com a conseqüente subida da PA e da FC, sem efeitos positivos no débito cardíaco. Também no enfarte agudo do miocárdio, a hiperactividade simpática é responsável por arritmias graves ou morte súbita. Estas situações são patológicas, interferem nos mecanismos normais da homeostase e julgamos que têm pontos de contacto com a HP, pelo que em nosso entender nos parece legítimo enquadrar a HP, no grupo de patologias em que existe um aumento da actividade simpática local ou sistémica e, eventualmente, uma menor actividade vagal, sem qualquer objectivo homeostático (141,142,143).

4.3. Terapêutica médica

O tratamento médico tem consistido no uso de antiperspirantes e adstringentes, talco ou amido de milho natural, fármacos antidepressivos, ansiolíticos e anticolinérgicos, iontoforese e psicoterapia. No geral, estas terapêuticas médicas não têm demonstrado eficácia no tratamento da HP. Recentemente, tem sido administrada localmente a toxina botulínica, eficaz no controle da sudorese por períodos que variam entre 3 e 6 meses, o que implica uma terapêutica periódica crónica.

4.4. Terapêutica cirúrgica

Desde que Galeno, no século II, identificou os troncos simpáticos, foram necessários 17 séculos para que os anátomo-fisiologistas começassem a compreender as diversas funções deste sistema. Em 1889, Gaskell e Langley descreveram pela primeira vez a anatomia do sistema simpático, embora desconhecêssem a distribuição segmentar da sua inervação (30,31). Em 1889, Alexander realiza a primeira simpatectomia cervical com a intenção de tratar um doente epiléptico, logicamente sem qualquer resultado terapêutico (217). Em 1899, Jaboulay e Jonnesco fizeram várias ressecções do gânglio estrelado, com o objectivo de tratar a exoftalmia, também sem sucesso terapêutico (218).

Outros cirurgiões no início do século XX tentaram a ressecção do gânglio estrelado no tratamento de várias patologias, como Abadie, no tratamento do glaucoma, Pappalado na neuralgia do trigémio, Ball na atrofia do nervo óptico (219), Kotzareff num caso de angioma da carótida externa de uma criança de 7 meses (220) e em todos estes casos o insucesso foi total. No caso da simpaticectomia periarterial realizada por Jaboulay em 1899 e, posteriormente, por Leriche em 1913, no tratamento do Síndrome de Raynaud, a operação resultava apenas a curto prazo, confirmando que a vasodilatação pós cirurgia era apenas transitória (218,221). Em 1920, Kotzareff operou uma doente com hiperhidrose, tendo procedido à ressecção dos gânglios simpáticos cervical médio e estrelado e apesar da ptose palpebral, os resultados em relação à hiperhidrose foram excelentes (220). Em 1921, Jonnesco realizou uma ressecção do gânglio estrelado num doente com angina de peito, referindo o doente melhorias clínicas acentuadas (222). No início de 1920 foram definidas algumas indicações para a simpaticectomia torácica, nomeadamente na hiperhidrose primária, na angina de peito e nas doenças vasospásticas periféricas. Kuntz, em 1927, fez uma importante descoberta, ao verificar que em 10% da população existe um nervo que conecta directamente o 2º e 3º gânglios simpáticos torácicos com o plexo braquial. A não destruição ou excisão do nervo de Kuntz impede uma desinervação simpática completa das extremidades superiores (223). Desde que, em 1920, Kotzareff operou com sucesso uma doente com hiperhidrose primária, tendo procedido à ressecção dos gânglios simpáticos cervical médio e estrelado, que os cirurgiões torácicos descreveram várias técnicas cirúrgicas, procurando definir a melhor

via de abordagem para a realização da simpaticectomia torácica. (Quadro nº 5).

<p><u>Cirurgia aberta</u></p> <p>Posterior: Adson (1935)</p> <p>Supraclavicular: Telford (1935)</p> <p>Transtorácica: Goetz e Marr (1944)</p> <p>Transaxilar: Atkins (1954)</p> <p><u>Mínimamente invasiva:</u></p> <p>Toracoscopia: Kux (1954)</p>

Quadro nº 5 - Vias de abordagem da simpaticectomia torácica

Adson e colaboradores (224,225), foram os primeiros a descrever, em 1935, a simpaticectomia torácica por toracotomia posterior no tratamento da hiperhidrose primária e das alterações arteriais periféricas. Telford, também em 1935, utiliza a via supraclavicular na abordagem do simpático (226) e Atkins, em 1954, aborda o tórax por via subaxilar, técnica usada durante várias décadas na simpaticectomia torácica (227). Em 1969, Cloward utiliza uma abordagem dorsal mediana que permite o acesso bilateral. Esta nova abordagem cirúrgica torna-se muito popular especialmente entre os neurocirurgiões (228).

Todas as técnicas cirúrgicas atrás referidas são abordagens clássicas de “cirurgia aberta”, no entanto, estão descritas na literatura técnicas menos invasivas, como foi o caso de Withe que, em 1927, iniciou um método percutâneo, com o objectivo de destruir os gânglios simpáticos com a injeção de álcool (229). Posteriormente, em 1984, Wilkinson propõe a realização da simpaticectomia torácica por radiofrequência percutânea (230). Mais recentemente, em 1990, Adler descreveu a destruição dos gânglios simpáticos com a injeção percutânea de fenol, guiada por tomografia axial computadorizada (TAC), o que permitia uma maior precisão na abordagem dos gânglios (231). Contudo, estas técnicas percutâneas não permitem a visualização directa do Sistema Nervoso Simpático (SNS), e embora algumas delas utilizassem métodos de imagem sofisticados como a TAC, os resultados não demonstraram a eficácia exigida, pelo que estas abordagens não tiveram grande adesão entre a comunidade médica.

A primeira abordagem toracoscópica do SNS foi realizada por Hughes em 1942 (15). Em 1944, Goetz e Marr descrevem alguns casos de simpaticectomia endoscópica, referindo os autores alguns pormenores da técnica, nomeadamente o pneumotórax pré operatório, para se certificarem que o doente não tinha aderências pleurais que impedissem o procedimento cirúrgico (16).

O cirurgião alemão Kux, que consideramos o "pai da simpaticectomia toracoscópica", publica em 1954 uma experiência de mais de 1400 simpaticectomias e vagotomias, mas por razões que não compreendemos, o seu trabalho não obteve aceitação pela comunidade científica (232). Em 1978, Kux descreve uma nova abordagem toracoscópica da simpaticectomia torácica, que de novo, não despertou grande interesse por parte dos cirurgiões torácicos (233). Até 1990 aparecem, especialmente em jornais ingleses, algumas referências a simpaticectomias endoscópicas, mas o interesse generalizado pela simpaticectomia torácica videoassistida surge apenas na última década do século XX, acompanhando o desenvolvimento da cirurgia torácica videoassistida.

Como referimos, o desenvolvimento da cirurgia torácica video-assistida permitiu o incremento da simpaticectomia torácica no tratamento da hiperhidrose palmar e axilar (1,2,234,235,236,237). A técnica cirúrgica clássica consiste na excisão dos 2º e 3º gânglios simpáticos torácicos, responsáveis pela inervação simpática dos membros superiores, axilas e face. No entanto, existem outras técnicas alternativas, nomeadamente a cauterização ganglionar, a divisão do tronco simpático principal ou a aplicação de "hemoclips" no tronco simpático, acima e abaixo dos gânglios T2 e T3 e, actualmente nos casos de hiperhidrose palmar sem axilar associada, alguns cirurgiões ressecam apenas o T2. O número de doentes com hiperhidrose, que actualmente é operado, é incomparavelmente superior ao número de casos operados antes da STVA se ter tornado uma cirurgia de rotina dos serviços de Cirurgia Torácica. As vantagens da cirurgia video-assistida em relação às abordagens torácicas clássicas, permitiram uma maior adesão dos cirurgiões e dos doentes ao tratamento cirúrgico da hiperhidrose palmar e axilar. No entanto, e citando Christer Drott, foram necessários 77 anos após Jacobeus iniciar a técnica toracoscópica e 33 após Kux apresentar uma experiência de 1400 toracoscopias, para que a cirurgia torácica videoassistida se tornasse uma via de abordagem de rotina para os cirurgiões torácicos (238).

Em 1993, no período em que trabalhamos em Zurique com R. Inderbitzi, tivemos oportunidade de participar nas primeiras simpaticectomias torácicas videoassistidas no tratamento da hiperhidrose primária. No entanto, como já mencionámos no Prefácio, só realizámos a primeira simpaticectomia torácica videoassistida (STVA) em Abril de 2000, no British Hospital de Lisboa. Desde essa altura até Abril de 2006, já operámos no British Hospital e no Serviço de Cirurgia Cardiorácica do Hospital Universitário de Santa Maria, 422 doentes com hiperhidrose primária, que corresponde a 844 simpaticectomias torácicas videoassistidas.



Fig. nº 8 - Mãos de doente com hiperhidrose palmar primária pré STVA.



Fig. nº 9 – Mãos da doente pós STVA.

Num trabalho que publicámos em 2002, estudámos uma amostra de 62 doentes com hiperhidrose primária, submetidos a STVA. Verificámos um predomínio de doentes do sexo feminino (72,5%), em relação ao sexo masculino (27,5%), e a média de idades foi de 22,8 anos. Do total de doentes operados, 94 % referiam sintomas de hiperhidrose palmar, axilar e plantar, 4 % de hiperhidrose axilar isolada e 2 % referiam queixas de hiperhidrose palmar e plantar. O seguimento geral de todos os doentes operados variou entre 2 e 22 meses e todos referiram o desaparecimento das manifestações clínicas de hiperhidrose palmar e axilar (Fig. nº 8 e nº 9). Não houve mortalidade nesta série.

Quanto à hiperhidrose plantar 69% dos doentes referiram o desaparecimento ou melhoria dos sintomas. Ficámos surpreendidos com este resultado, porque a regulação simpática dos pés é função dos gânglios lombares. Actualmente estuda-se a possibilidade, à semelhança das fibras de Kuntz que fazem o “by-pass” do 2º e 3º gânglios torácicos e o plexo braquial, de existirem fibras perpendiculares ao tronco simpático que fazem o “by-

pass” entre os primeiros gânglios dorsais e os lombares. É provável que a nossa técnica cirúrgica que inclui a cauterização ao longo das 2^a, 3^a e 4^a costelas, permita a secção dessas fibras quando existem, justificando assim a diminuição da sudorese plantar na amostra estudada (1,2,239). Neste estudo verificou-se o aparecimento de hiperhidrose compensatória em 27 doentes (43.5%), mas apenas 1 doente considerou esta complicação muito desconfortável, enquanto os restantes doentes a consideraram tolerável (1,2). No entanto, a questão da hiperhidrose compensatória é um problema que nos preocupa, porque quando relevante, actualmente não existe correcção cirúrgica válida. Teóricamente, esta complicação é consequência da ausência de “feedback” negativo para o hipotálamo, a partir dos gânglios excisados T2 e T3, provocando uma ampliação dos estímulos eferentes, de que resulta um aumento da actividade simpática dos gânglios torácicos imediatamente abaixo (T4 e seguintes), o que explica ser o abdómen e o dorso, as regiões mais frequentemente afectadas pela hiperhidrose compensatória. Estamos convencidos, que o desaparecimento ou diminuição dos sintomas desta complicação, resulta da adaptação progressiva do sistema simpático à ausência dos gânglios excisados. No entanto os doentes devem ser claramente esclarecidos desta e de outras possíveis complicações da STVA (240).

Resumindo, o desenvolvimento da cirurgia torácica videoassistida, veio permitir um tratamento cirúrgico da hiperhidrose primária mais simples e menos doloroso para os doentes. Os resultados obtidos mostram uma baixa morbidade, com tempos de drenagem e de internamento muito curtos. Parecem evidentes os bons resultados desta terapêutica cirúrgica quando verificamos que todos os doentes referem o desaparecimento das queixas de hiperhidrose palmar e axilar e em 69 % dos casos houve desaparecimento ou diminuição das queixas plantares (1, 2, 234, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 347, 248, 249, 250, 251, 252).

Capítulo V - Objectivos do estudo.

5.1. Introdução

Como já foi referido anteriormente, a simpaticectomia torácica videoassistida no tratamento da hiperhidrose palmar e axilar consiste na ressecção ou ablação funcional bilateral dos 2º e 3º gânglios torácicos da cadeia simpática e interrupção dos ramos acessórios, incluindo os de Kuntz. Os gânglios simpáticos excisados, para além de regularem a temperatura e sudorese das mãos e axilas, em princípio também interferem na inervação cardíaca e pulmonar (1,2,238,253,254). Apesar da prática clínica e do seguimento pós operatório dos doentes, aparentemente não revelarem efeitos secundários cardiopulmonares adversos, considerámos importante desenvolver esta investigação, com o objectivo de caracterizar as potenciais alterações cardíacas e pulmonares provocadas pela STVA (1,2,163,235,236,255).

A estrutura anatómica e fisiológica do SNA, em particular a inervação autónoma cardíaca e pulmonar continuam, como referimos anteriormente, a ser motivo de estudo e discussão na comunidade científica. Desde o princípio do século XX que Gaskell e Langley descreveram que as fibras nervosas eferentes cardíacas e pulmonares têm origem no cervical superior, médio, estrelado e 2º, 3º e 4º gânglios torácicos (30,31). No entanto, como já referimos no capítulo II, vários estudos anatomofisiológicos da inervação simpática cardíaca, realizados por Ellison e Janes, demonstraram grandes diferenças na inervação simpática cardíaca, principalmente ao nível do cervical superior e das fibras eferentes dos gânglios torácicos abaixo do estrelado (121,123). Estes estudos demonstram que a inervação cardíaca simpática abaixo do estrelado é muito variável pelo que, no estudo dos efeitos cardíacos da simpaticectomia torácica, temos de considerar que, ao excisar o T2 e T3, provavelmente estaremos a realizar uma desinervação simpática cardíaca que, para além de parcial, teoricamente poderá não ser uniforme, consequência da variabilidade anatómica atrás descrita. Para além da variabilidade da anatomia do SNA, confirmamos a grande complexidade do SNA, quando analisamos a regulação autónoma a nível cardíaco. A regulação do sistema é basicamente vagal, predominando os mecanismos de “feedback” negativos compensatórios do balanço simpático-vagal, resultantes da informação a nível central da actividade simpática transmitida pelos aferentes vagais, de que resulta a depressão da actividade simpática e o aumento da actividade parassimpática. Inversamente, as fibras aferentes simpáticas cardíacas desencadeiam respostas eferentes adrenérgicas, isto é, estimulam mecanismos de “feedback” positivo. Este tipo de resposta desencadeada pelas aferências simpáticas tem um sinal “mais”, ao contrário da vagal, que é negativa ou compensatória com um sinal “menos” (256,257). No entanto, como já referimos no Capítulo IV, estas respostas simpáticas podem, por vezes, ser fisiologicamente anti-homeostáticas, como por exemplo

nos casos de enfarte agudo do miocárdio, em que a actividade aferente simpática pode provocar hiperactividade adrenérgica, facilitando o aparecimento de arritmias e morte súbita, contrariando os objectivos homeostáticos da actividade do sistema nervoso autónomo (258). Até muito recentemente, pensava-se que o sistema simpático era basicamente eferente e que a regulação do sistema era exclusivamente central. Malliani demonstrou que as fibras simpáticas aferentes são importantes na regulação autónoma cardíaca, têm os seus receptores no sistema cardiovascular, localizam-se nos nervos simpáticos e atingem os gânglios dorsais dos nervos espinhais através dos ramos comunicantes. A valorização funcional das aferências simpáticas na definição do “arco reflexo” implicou que fosse considerada a regulação regional cardiovascular, atribuindo também aos gânglios simpáticos torácicos uma função reguladora, contrariando o conceito de modulação central exclusiva (125,126,256,258,259). Ao pretendermos analisar os efeitos cardíacos da simpaticectomia torácica, a primeira questão que se pode colocar é se o facto da inervação cardíaca simpática eferente a partir dos gânglios T2 e T3 ser muito variável podendo até, como refere Janes (122), não haver qualquer fibra cardíaca eferente simpática com essa origem, podermos estar perante um quadro onde as potenciais alterações cardíacas secundárias à simpaticectomia, serem completamente diferentes, em função das características da inervação simpática de cada doente. Especificando a questão, é colocar a hipótese de que a uma potencial variabilidade anatómica das eferências cardíacas autónomas dos 2º e 3º gânglios torácicos ressecados na STVA corresponderia uma variabilidade funcional, podendo ser considerada a possibilidade de encontrar no pós-operatório casos sem qualquer repercussão cardíaca, alterações ligeiras, moderadas ou até graves. Esta última hipótese, é no entanto muito improvável, não só porque a prática clínica demonstra o inverso, mas também em função do consenso geral de que a inervação cardíaca simpática mais importante tem origem no cervical médio e estrelado (37,121).

O estudo dos efeitos pulmonares pode ainda ser mais complexo, devido ao facto da inervação simpática brônquica ser, na opinião da maioria dos autores, bastante rudimentar, dependendo o controle da função brônquica principalmente do sistema parassimpático (60,155,156). Teoricamente e considerando que, tanto quanto sabemos, as fibras eferentes simpáticas brônquicas são relativamente raras, seria natural considerar a hipótese da simpaticectomia torácica não ter qualquer efeito brônquico ou pulmonar. No entanto, em todos os trabalhos publicados sobre os efeitos pulmonares pós simpaticectomia torácica, em geral têm sido encontradas alterações, sendo as mais frequentes o aumento das resistências periféricas brônquicas (163,260,261,262,263,264).

Estudos recentes de Bleecker (156), Barnes (155), Canning e Fischer (60), demonstraram que existem mecanismos de regulação simpática das vias aéreas para além dos receptores beta e alfa adrenérgicos, nomeadamente a existência de fibras

nervosas simpáticas nos gânglios parassimpáticos, glândulas sub-mucosas e nos vasos brônquicos. Estes novos dados confirmam a possibilidade de existirem mecanismos de interferência simpática no tônus brônquico, nas secreções brônquicas, na permeabilidade vascular e mesmo na modulação da actividade colinérgica (60,155,156).

Uma característica do SNA que, pela sua importância, deve ser considerada na discussão dos resultados desta investigação, é a capacidade de adaptação do sistema nervoso autónomo às mais diversas alterações fisiopatológicas, sejam de causa cirúrgica, iatrogénica ou de patologias diversas como a diabetes, a doença de Parkinson e outras doenças degenerativas. Esta grande plasticidade e capacidade de adaptação do SNA tem sido confirmada em situações distintas, nomeadamente quando se verificou que a excisão de um gânglio cervical superior foi compensada através da reinervação dos vasos cerebrais desinervados, a partir do gânglio contralateral (265,266,267). Também nos casos de desinervação extrínseca das vias aéreas e coração, provocada pela transplantação cardiopulmonar, se verificou a síntese por neurónios parassimpáticos brônquicos de substâncias como a noradrenalina e o neuropeptídeo Y que, normalmente, se encontram nos nervos simpáticos (268).

É neste contexto de um sistema complexo e de uma adaptabilidade e plasticidade muito acentuadas, acrescida do facto da actividade do SNA ser avaliada por métodos indirectos, nomeadamente através do estudo da variabilidade RR, que propomos a realização desta investigação.

5.2. Objectivos

Como já referimos, o objectivo desta investigação é o estudo dos efeitos cardiopulmonares da simpaticectomia torácica videoassistida bilateral, no tratamento de doentes com HP.

Nos trabalhos publicados sobre os efeitos cardiopulmonares da STVA em doentes com HP verificou-se uma coincidência de resultados, nomeadamente o aumento das resistências periféricas das vias aéreas e um efeito cronotrópico negativo (213, 235, 236, 237, 255, 260, 261, 262, 263, 269, 270). No entanto, verificámos que os grupos estudados são relativamente pequenos, não tendo sido avaliadas as actividades cardíaca, pulmonar e autónoma no seu conjunto. Considerando a importância da avaliação destes efeitos, decidimos estudar globalmente os doentes a nível cardíaco e pulmonar, pelo que definimos um protocolo pré e pós-cirurgia, com inclusão de provas de função respiratória, de esforço cardiorespiratória, avaliação da função ventricular esquerda por Ecocardiografia Modo M, bidimensional e Doppler de fluxos transmitral e aórtico e ainda a avaliação da variabilidade R-R e carga disrítica através da realização de registos ambulatoriais de Holter de 24 horas.

Pensamos que este protocolo nos permitirá responder a um conjunto de perguntas

que consideramos fundamentais para compreender os efeitos cardiopulmonares da STVA nos doentes com HP, e que passamos a especificar:

1. A STVA tem efeitos cardiopulmonares ?
2. A nível pulmonar, a STVA provoca alterações que interfiram com a sua função?
3. A nível cardíaco, a STVA interfere com a função ventricular esquerda e a contractilidade miocárdica?
4. A STVA pode provocar alterações na capacidade de esforço destes doentes?
5. A STVA provoca alterações na variabilidade RR ou na carga disrítica?

Capítulo VI – População e métodos

6.1. População

Definimos que podem ser incluídos nesta investigação doentes de ambos os sexos, de qualquer idade, com o diagnóstico de HP e com indicação para simpaticectomia torácica videoassistida bilateral. O diagnóstico de HP foi clínico, baseado nos sintomas de sudorese intensa a nível palmar, axilar e plantar e, mais raramente, da face e couro cabeludo, e sinais de vasoconstricção periférica, nomeadamente as mãos e os pés frios e húmidos e a sua coloração típica (Fig. nº 8). Também a descrição dos doentes sobre os episódios de hipersudorese, que são agravados pelas emoções e não encontram qualquer relação entre os episódios de hiperhidrose e a temperatura ambiente, são detalhes clínicos importantes no diagnóstico da hiperhidrose primária.

Foram considerados critérios de exclusão do estudo os doentes com provas de função respiratória pré-cirurgia onde se verificou um Índice de Tiffeneau < 70% ou/e um valor da Resistência > 3.5 kPa/L/s. Fumadores ou ex-fumadores com carga tabágica > 5 unidades maço ano (UMA), história de asma brônquica persistente definida por sintomas diurnos >1 vez por semana ou outras comorbilidades cardiorespiratórias com limitação funcional. O hipertiroidismo também foi considerado um factor de exclusão desta investigação, devido a ser uma das causas de hiperhidrose secundária, tal como a obesidade, a menopausa, as drogas antidepressivas e infecções várias, como a tuberculose ou a malária. Também foram considerados factores de exclusão, a alergia a anestésicos gerais ou a discrasia hemorrágica. Não foi permitida a medicação com qualquer tipo de fármacos que pudessem alterar as funções cardíaca ou pulmonar, durante o período de tempo em que decorreu o estudo, com excepção do metamizol magnésico e paracetamol, analgésicos prescritos no período pós-operatório. Os doentes foram instruídos a não realizar exercício físico num período de 30 dias após a cirurgia. Foram estudados 38 doentes, 28 do sexo feminino (73.69%) e 10 do sexo masculino (26.31%), com idades compreendidas entre os 15 e os 42 anos (média de 27.51).

Todos os doentes foram informados dos riscos deste protocolo, tendo assinado o consentimento previamente aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa.

6.2. Técnicas de investigação

No protocolo de “Avaliação dos efeitos cardiopulmonares da simpaticectomia torácica videoassistida no tratamento da hiperhidrose primária palmar e axilar” que foi desenhado para este estudo, foi definido que a avaliação cardiopulmonar desta amostra de doentes seria feita no pré-operatório, num período não superior a duas semanas antes da operação e seis meses após a cirurgia. A selecção dos exames realizados teve como

critérios únicos a capacidade de resposta às questões definidas, a fiabilidade, a reproductibilidade e a facilidade de execução. Baseados na nossa experiência e na de outros autores e respeitando os princípios atrás referidos, decidimos realizar a todos os doentes estudados, as seguintes provas no pré e pós operatório:

1. Prova de função respiratória.
2. Prova de esforço cardiorespiratória.
3. Análise da função ventricular esquerda em repouso por Ecocardiografia modo M, bidimensional e Doppler de fluxos e tecidual septal.
4. Holter de 24 horas para análise da variabilidade RR e da carga disrítica.

Parece-nos que este conjunto de exames proporciona uma avaliação funcional cardiorespiratória abrangente, pelo que, apesar das limitações próprias de cada prova realizada, estamos convictos de que esta investigação poderá constituir um contributo importante na resposta a algumas das questões relativas aos potenciais efeitos cardiopulmonares da simpaticectomia torácica videoassistida no tratamento da hiperhidrose primária.

As provas de função respiratória e de esforço cardiorespiratória foram realizadas no Serviço de Pneumologia (Dir: Prof. Doutor A. Bugalho de Almeida) e a Ecocardiografia MM, 2D e Doppler no Serviço de Cardiologia (Dir: Prof. Doutora M. Celeste Vagueiro) do Hospital de Santa Maria.

O estudo da Variabilidade RR e carga disrítica por Holter de 24 horas foi realizado no Instituto Cardiovascular de Lisboa (Dir: Prof. Doutor. Fernandes e Fernandes / Prof. Doutor. Fausto Pinto)

6.2.1. Provas de função respiratória

Na realização das provas de função respiratória foi utilizado um Pletismógrafo Sismomedics. Nas provas de função respiratória foram avaliados os seguintes volumes e capacidades pulmonares: a Capacidade Vital Forçada (CVF), a Capacidade Pulmonar Total (CPT), o Volume Residual (VR) e o Volume Expiratório Máximo no 1º segundo (VEMS).

Em relação aos parâmetros indicando uma eventual alteração ventilatória obstrutiva das grandes ou das pequenas vias aéreas, foram avaliadas a relação VEMS/CVF (Índice de Tiffeneau), a relação VR/CPT, a Resistência das vias aéreas (Raw) e os Débitos Expiratórios Máximos aos 25, 50 e 75% da CVF (DEM 25, DEM 50, DEM 75). Todas as determinações efectuadas, com excepção da relação VR / CPT, Índice de Tiffeneau e a Resistência das vias aéreas (Raw) são expressas como percentagem do valor previsto. As unidades de Raw são expressas em Kpa/L/s.

6.2.2. Avaliação da função ventricular esquerda por Ecocardiografia.

A avaliação da função ventricular esquerda pré e pós STVA foi realizada por Ecocardiografia modo M, bidimensional e Doppler de fluxos e tecidual septal. Foram avaliadas a FC em repouso, por Eco modo M, a aurícula esquerda (AE), os diâmetros telediastólicos e telesistólicos ventriculares esquerdos (DTDVE e DTSVE), a fracção de encurtamento (FE), a espessura do septo intraventricular em diástole (SIVd) e em sístole (SIVs), a parede posterior ventricular esquerda em diástole (PPVEd) e em sístole (PPVEs). No Eco bidimensional foram avaliadas as dimensões da AE e da aurícula direita (AD) e calculada a Fracção de ejeção pelo método de Simpson.

Obtiveram-se os registos de Doppler de fluxos transmitral (e, a, e/a, tempo de desaceleração) e transaórtico (velocidade máxima). Procedeu-se também à avaliação da função regional, através da quantificação de velocidades miocárdicas por Doppler tecidual com obtenção das curvas espectrais na localização septal, quantificando-se as velocidades sistólica (s) e diastólica (e', a' e a relação e'/a').

Todos os registos foram obtidos utilizando um ecocardiógrafo Aloka SSD 5500, equipado com sonda multifrequência, equipada com segunda harmónica (1.5 a 1.7 MHz velocidade de emissão), tendo sido arquivados em formato digital e posterior análise "offline".

6.2.3. Provas de esforço cardiorespiratórias

Nas Provas de esforço realizadas neste estudo, pretendeu-se comparar a capacidade de tolerância ao exercício e os mecanismos cardíacos e pulmonares na resposta ao esforço pré e pós STVA. As provas permitem estudar simultaneamente a fisiopatologia dos sistemas respiratório e cardiovascular em resposta a uma carga controlada. Foi utilizado um cicloergómetro Sensormedics-Ergometrics 900 e um analisador de gases Nova/Elnor.

O protocolo utilizado consistiu na aplicação de uma carga em crescente tipo rampa até o limite físico do indivíduo. O aumento da carga em Watts/minuto foi determinado em função da carga máxima prevista e foi aumentada numa sequência que permitisse que a prova fosse realizada num período aproximadamente de 10 minutos, não sendo considerada a "variável tempo de prova", que só teria interesse se o protocolo fosse realizado com carga constante. A predição da carga máxima foi calculada em função da idade, do sexo e da altura do indivíduo.

A monitorização cardíaca permitiu determinar a frequência cardíaca (FC) em repouso e a resposta a cargas progressivamente crescentes durante a prova de esforço. Os parâmetros utilizados para a avaliação da integridade funcional cardiorespiratória foram o consumo máximo de oxigénio durante a prova (VO₂ peak), a carga máxima

atingida em Watts, o limiar anaeróbio (LA), o consumo de oxigénio no LA (VO_2/LA), a quantidade de oxigénio transportado por sístole cardíaca ($O_2/Pulso$), a frequência cardíaca em repouso e na carga máxima (FC e FC “peak”), a reserva ventilatória (RV) e os equivalentes respiratórias de oxigénio (VE/VO_2) e gás carbónico (VE/VCO_2) no LA.

O VO_2 “peak”, a carga máxima em Watts, o $O_2/Pulso$ e a FC peak foram determinados como percentagem do valor previsto. O LA foi referenciado como percentagem do VO_2 “peak” previsto e o VO_2/LA , VE/VO_2 , VE/VCO_2 e a FC em repouso como valores absolutos. A reserva ventilatória foi determinada pela diferença entre a ventilação voluntária máxima (VVM) e o volume minuto (VE) medido no esforço máximo. Esta diferença foi expressa como fracção da ventilação voluntária máxima calculada.

O VO_2 representa o produto do débito cardíaco e da diferença arteriovenosa do conteúdo de oxigénio sanguíneo ($C(a-v) O_2$). O seu aumento durante a prova de esforço traduz a utilização acelerada de oxigénio a nível muscular, reflectindo a produção de energia pelo sistema energético aeróbio. O VO_2 “peak” representa o valor mais elevado de captação de oxigénio durante a prova, isto é, reflecte a capacidade máxima da produção de energia pelo sistema energético aeróbico. O VO_2 foi medido por oxímetros a partir do ar expirado, representando a diferença entre o conteúdo de O_2 existente no ar ambiente e o eliminado no ar expirado.

O LA corresponde a uma intensidade de esforço submáxima, a partir da qual não é possível manter o equilíbrio (“steadystate”) com o lactato produzido pelo metabolismo anaeróbio que, em termos fisiológicos entra em acção quando a pressão parcial do oxigénio arterial (PaO_2) atinge 15-20 mmHg a nível capilar. A partir desta PaO_2 “crítica” assiste-se a uma acumulação de ácido láctico e a um aumento adicional da eliminação de gás carbónico, resultante do tamponamento de ácido láctico através do sistema tampão bicarbonato-ácido carbónico. O LA foi determinado ao registar a eliminação de gás carbónico (VCO_2) como função do consumo de oxigénio (método de V-slope). Na fase da transição energética o Quociente Respiratório (VCO_2/VO_2) que, em repouso, é de aproximadamente 0,8, ultrapassa o valor de 1.

O VO_2/LA representa o consumo de oxigénio no LA constituindo, também, um índice da capacidade de produção de energia pelo sistema aeróbio e não dependendo, tal como o LA, de um esforço máximo do indivíduo, ao contrário do VO_2 “peak”.

O $O_2/pulso$ é calculado pela relação $VO_2-pulso$ e representa o produto do volume de ejeção pela diferença arteriovenosa do conteúdo de oxigénio sanguíneo ($C(a-v) O_2$). Na ausência de alterações na utilização de oxigénio a nível muscular, o $O_2/pulso$ é considerado um índice fiável do volume de ejeção.

A reserva ventilatória (RV) é calculada pela diferença entre a ventilação voluntária máxima calculada pela fórmula: $VEMS \times 40$ e o volume/minuto medido no esforço máximo (VE_{max}). Esta diferença, habitualmente, é expressa como fracção da ventilação voluntária

máxima calculada. A Reserva Ventilatória reflecte a capacidade teórica para aumentar a ventilação no fim da prova. Uma diminuição da RV é altamente sugestiva de compromisso ventilatório, ao contrário das alterações cardiocirculatórias que, normalmente, estão associadas a uma Reserva Ventilatória aumentada, devido à interrupção precoce da prova de esforço nestes indivíduos.

Os equivalentes ventilatórios de oxigénio e gás carbónico (VE/VO_2 e VE/CO_2) dão-nos uma ideia da economia da respiração, pois os seus valores indicam quantos litros de ar é necessário ventilar para captar um litro de O_2 e eliminar um litro de CO_2 , respectivamente. Durante uma prova de esforço com carga crescente, o VE/VO_2 , normalmente, desce para o seu ponto mais baixo no limiar anaeróbio, altura em que se inicia a compensação ventilatória da acidose metabólica.

6.2.4. Análise da variabilidade RR e carga disrítica

A análise da Variabilidade RR (VRR), realizada através de registos Holter de 24 h, reflecte a resposta cardiovascular a diferentes estímulos ambientais, comportamentais e a esforços variados, que caracterizam a vida normal dos humanos. Por este conjunto de factores, sugerimos a todos os doentes que participaram neste estudo que, durante o registo, tentassem reproduzir o mais fielmente possível a sua vida normal (271).

Como já referimos, a análise espectral da variabilidade RR permite a compreensão dos mecanismos autónomos de controle da actividade do nóculo sinusal e, basicamente, consiste numa série de medições das variações de origem sinusal de sucessivos intervalos RR. Existem vários factores que podem influenciar a VRR, nomeadamente a idade, o sexo, o ritmo circadiano, a respiração, a posição do corpo e o exercício (139,272). Os registos da VRR são realizados por Holter de 24 horas ou em curtos períodos que variam de 0.5 a 5 minutos (292). A análise da VRR foi realizada no domínio do tempo, em que são usados métodos estatísticos para quantificar a variação dos desvios padrão ou as diferenças entre intervalos RR sucessivos, e no domínio da frequência, calculando as altas e baixas frequências (273,274,275,276,277).

Nesta investigação, foram realizados registos de Holter de 24h, utilizando um equipamento de registo “Spacelab Burdick” de três canais, que dispõe de um sistema de análise “Holter Vision Premier”. Os registos iniciaram-se sistematicamente às 16 h, sendo os doentes desconectados 24h depois. Foi fornecida a todos os doentes uma folha de registo de todos os episódios considerados importantes durante o exame. Adoptámos a nomenclatura internacional padronizada e uniformizada no relatório apresentado pela “Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology” (271).

No domínio da frequência, a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca foi efectuada utilizando um algoritmo de conversão de “Fast Fourier”. Neste método os

intervalos RR registados são transformados em bandas com frequências espectrais diferentes. Estas bandas foram classificadas em quatro: ultra low frequency (ULF- Hertz), very low frequency (VLF- Hertz), low frequency (LF- 0,06-0,12 Hz) e high frequency (HF- 0,22-0,28 Hz). Nos registos de longa duração todas estas bandas são normalmente analisadas mas, no nosso estudo, por questões de programação do equipamento, não foi incluída a análise da ULF. Neste sistema, a análise é realizada de hora a hora, em séries de 5 minutos e escolhido o período com menos artefactos. A análise espectral no domínio da frequência descreve as oscilações periódicas do sinal da frequência cardíaca decomposta em diferentes frequências e amplitudes e fornece informação sobre a intensidade relativa destas oscilações no ritmo sinusal cardíaco. A correcção por existência de artefactos e extrasístoles supraventriculares ou ventriculares foi efectuada por interpolação (271,273,275,276,277).

Na análise do domínio da frequência, o total power (TP) corresponde à variação total dos intervalos RR, isto é, do conjunto das quatro bandas que, como já referimos, são a ULF, a VLF, o HF e o LF (276,278). O LF power e o HF power são expressos em valores absolutos, e os LF nu e HF nu em unidades normalizadas (nu) que representam o valor relativo de cada componente em proporção com o TP, subtraindo o componente VLF (273,279). O componente HF, também é modulado pelo ritmo respiratório, de que resulta a arritmia respiratória sinusal, representa a actividade vagal eferente, como foi constatado em estudos experimentais com estimulação ou ablação vagal ou ainda bloqueio dos receptores muscarínicos (273,280,281,282). A interpretação do componente LF é mais controversa, sendo considerado por vários autores como um marcador da actividade simpática (277,283,284,285) e, por outros, como um parâmetro que representa ambas as actividades vagal e simpática (271,286,287,288,289,290). A caracterização do LF torna-se ainda mais difícil porque, quando se verifica um aumento da actividade simpática, há uma diminuição do Total power, o qual corresponde ao somatório de todas as frequências, e o LF pode aparecer diminuído em valores absolutos, embora após a normalização em unidades (nu), se torne evidente um aumento de LF e da relação LF/HF, que é um índice do balanço simpático-vagal (385,386). Em indivíduos normais, no Holter de 24 horas os componentes LF e HF expressos em unidades normalizadas exibem um padrão circadiano e flutuações recíprocas, com valores mais elevados de LF durante o dia e de HF durante a noite. Nos registos de 24 horas, os componentes LF e HF representam apenas 5% do total power, enquanto os componentes ULF e VLF representam os restantes 95% do TP.

Estes componentes bastante representativos do total power (95%) ainda não estão suficientemente estudados, embora alguns autores, nomeadamente Bigger, tenham encontrado uma relação significativa do VLF com a mortalidade pós-enfarte agudo do miocárdio (291,292,293).

Harald Stauss, num trabalho de revisão sobre a variabilidade da frequência

cardíaca publicado em 2003 (140), também refere a relação da frequência ultra baixa (ULF) com o ritmo circadiano e da frequência muito baixa (VLF) com a regulação da temperatura (294,295). Aliás, esta relação da temperatura com um dos principais componentes da análise espectral, o VLF, é comprovada com o aumento da FC nos estados febris, confirmando-se também na cirurgia cardíaca, pelo efeito de paragem cardíaca provocada pelo arrefecimento. Langer, num estudo em corações de ratos isolados, isto é, completamente desinervados, verificou que quando reduzia a temperatura de 37° para 31°C, a frequência cardíaca baixava de 332 para 215 pulsações por minuto e aumentava a variabilidade da frequência cardíaca, demonstrando que, parte dos efeitos da baixa de temperatura são independentes da actuação do sistema nervoso autónomo a nível central (296).

No domínio do tempo os parâmetros determinados foram os intervalos NN, a média dos intervalos NN, o SDNN que corresponde ao desvio padrão dos intervalos NN, o SDANN que representa o desvio padrão da média dos intervalos NN, determinados em períodos de 5 minutos, durante as 24 h de registos e o SDNN index que corresponde à média dos desvios padrões dos intervalos NN, determinados em períodos de 5 minutos durante as 24 horas.

O SDNN traduz globalmente a VRR e, embora o SDANN represente a baixa frequência que constitui a maior parte da variabilidade total, também foi considerado um índice de avaliação global. O rMSSD, que corresponde à raiz quadrada da média das diferenças de intervalos NN sucessivos e o pNN50, correspondente à percentagem de intervalos NN com um ciclo superior a 50 ms ao intervalo anterior, são parâmetros de modulação vagal (139,296,297).

Em conclusão, podemos afirmar que a actividade autónoma cardíaca global é avaliada pelo SDNN, SDANN e Total power e que os parâmetros que reflectem a modulação vagal são o pNN50, o rMSSD e o HF (293,294,388). O LF, embora ainda sujeito a controvérsia, quando expresso em unidades normalizadas é habitualmente considerado um índice de modulação simpática, e a relação LF/HF reflecte o balanço simpático-vagal (271,298,299). Em síntese, considera-se que o pNN50 e o rMSSD podem ser correlacionados com o HF, isto é, com a actividade vagal, e que o SDNN e o SDANN se correlacionam com o Total Power, ou seja, com a variabilidade total (277,291,300).

Tanto no domínio da frequência como no do tempo, em todos os parâmetros foram analisadas as médias dos registos de 24 horas, do período diurno, definido entre as 6 h e as 22 h, e do período nocturno, considerado entre as 22h e as 6h.

6.2.5. Técnica cirúrgica

O conhecimento da anatomia da cavidade torácica numa perspectiva endoscópica é fundamental nos procedimentos cirúrgicos videoassistidos. Tanto a cavidade torácica

direita, como a esquerda, visualizadas por via videoassistida, proporcionam uma óptima visão de todas as estruturas do tórax, como podemos verificar nas imagens seguintes. Na figura nº 10 podemos ver o pulmão, o tronco simpático direito e os ramos colaterais da ázigos.

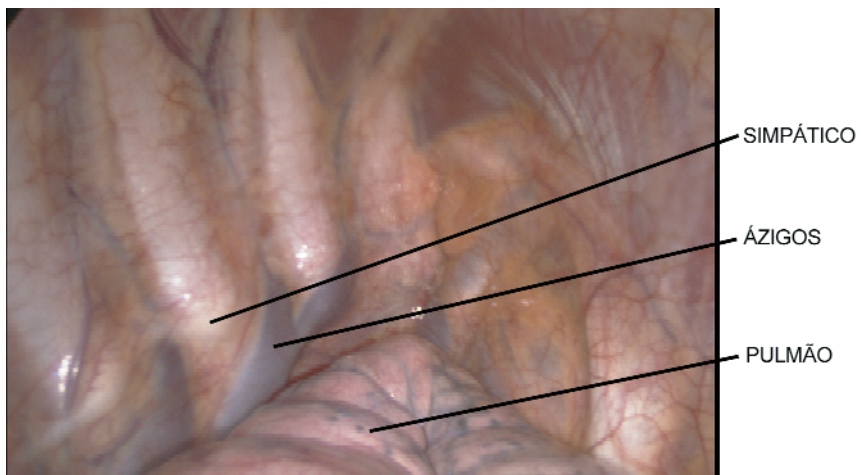


Fig. nº 10 - Nesta imagem do hemitórax direito visualiza-se o pulmão, o tronco simpático direito e os ramos colaterais da ázigos.

Nas imagens seguintes da cavidade torácica esquerda, visualizamos a aorta, os ramos colaterais da hémiázygos, o tronco simpático esquerdo e o coração (Fig. nº 11, 12 e 13).

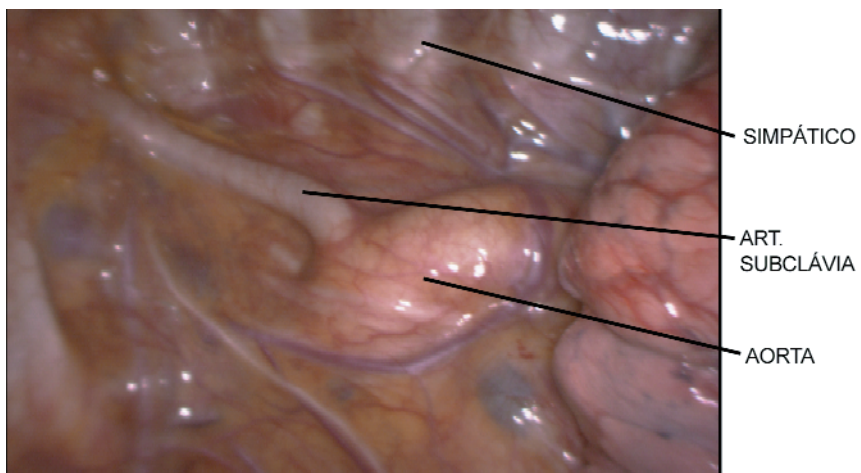


Fig. nº 11 - Nesta imagem do hemitórax esquerdo visualiza-se o pulmão, a crossa da aorta, a artéria subclávia e o tronco simpático.

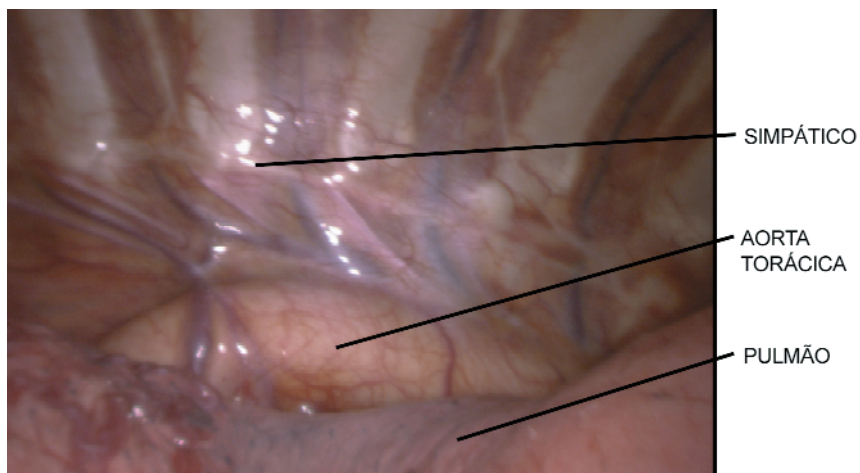


Fig. nº 12 - Nesta imagem do hemitórax esquerdo visualiza-se o pulmão, a aorta torácica e o tronco simpático esquerdo.

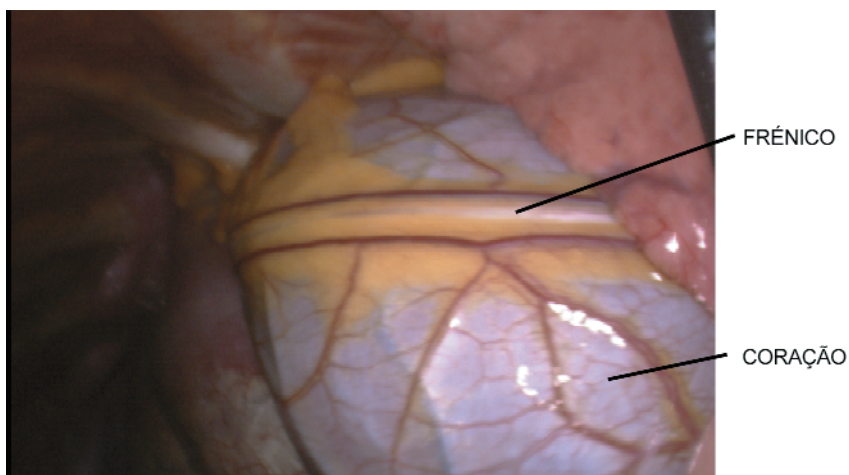


Fig. nº 13 - Nesta imagem do hemitórax esquerdo visualiza-se o coração e o frênico a percorrer o pericárdio.

Estas imagens, obtidas em doentes que operámos por patologias diversas, demonstram a qualidade da visualização de todas as estruturas torácicas, o que nos permite operar os doentes com elevado grau de segurança.

No que concerne à técnica cirúrgica da cirurgia torácica videoassistida (CTVA), o doente é posicionado em decúbito lateral. Esta posição, tal como na toracotomia clássica, permite a melhor visualização da cavidade torácica, garantindo também que, se for necessário efectuar uma toracotomia de urgência, não é preciso alterar o posicionamento do doente. O uso de um tubo de duplo lúmen permite a exclusão pulmonar, imprescindível

na maioria das cirurgias torácicas videoassistidas. Em 1993, quando iniciámos a CTVA, apesar da exclusão pulmonar, insuflávamos por rotina dióxido de carbono (CO₂) no tórax, com o objectivo de permitir o colapso mais rápido do pulmão e, por outro lado, no caso de existirem aderências pleurais eram facilmente reconhecidas devido à impossibilidade de se insuflar CO₂ na cavidade torácica. Com a experiência adquirida, verificámos que devido à cavidade ser rígida, a exclusão pulmonar dispensava o uso de dióxido de carbono. Mesmo nos casos de grande aderência pleural pulmonar, como usamos introdutores metálicos reutilizáveis, antes de introduzir o trocar no tórax, abrimos a pleura com um dissector, que nos permite, na maioria dos casos, verificar se existem aderências pleurais que impeçam a realização da CTVA.

Nesta cirurgia, a escolha das portas de entrada é fundamental, sendo o 1º trocar introduzido no 4º espaço intercostal na linha médio-clavicular. Através deste trocar introduz-se a óptica (0º ou 30º) e procede-se à exploração da cavidade torácica. Após ser localizada a lesão, são escolhidas as novas portas de entrada. Habitualmente usam-se três, quase sempre dispostas em triângulo, e as distâncias entre os trocar devem ser superiores a 3 cm, de forma a permitir manobrar os instrumentos cirúrgicos com facilidade (Fig. nº 14). Do ponto de vista técnico, o tórax tem algumas características que facilitam os procedimentos cirúrgicos, principalmente o facto de ser uma cavidade rígida e de termos a possibilidade de colapsar o pulmão usando um tubo de duplo lúmen o que, como verificámos nas imagens anteriores, permite uma visualização bastante nítida dos órgãos intratorácicos. Tem, contudo, a desvantagem de as portas de entrada serem limitadas por estruturas ósseas (esternão, omoplata e costelas). Foi por esta limitação anatómica que alguns autores, nomeadamente R. Inderbitzi (24) desenharam instrumentos curvos, que em certos casos se revelaram extremamente úteis.

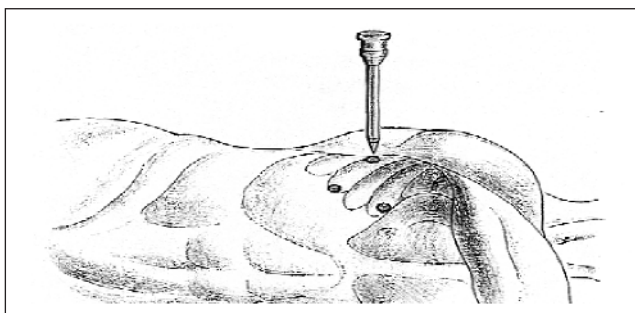


Figura nº 14 - Portas de entrada mais frequentes na CTVA.

6.2.6. Simpaticectomia torácica videoassistida

Na STVA os doentes são operados sob anestesia geral, utilizando um tubo de duplo lúmen, e posicionados em decúbito lateral. O tórax é abordado com duas portas de entrada, a primeira ao nível do 4º espaço intercostal na linha axilar média e a segunda na linha axilar anterior ao nível do 5º espaço intercostal. Visualiza-se o tronco simpático que se localiza ao longo da coluna vertebral e após identificação da 2ª costela e do tronco simpático, procede-se à incisão da pleura parietal com electrocoagulação (Fig. nº 15). O tronco simpático é exposto, e procedemos à ablação por electrocoagulação dos 2º e 3º gânglios torácicos. Finalmente, procede-se à interrupção das fibras de Kuntz, através da cauterização ao longo das 2ª, 3ª e 4ª costelas (Fig. nº 15, 16 e 17). Para o lado contralateral, reposiciona-se o doente e executa-se a mesma técnica. É colocada uma drenagem pleural apical em ambos os hemitórax, retirada 8 horas após a cirurgia.

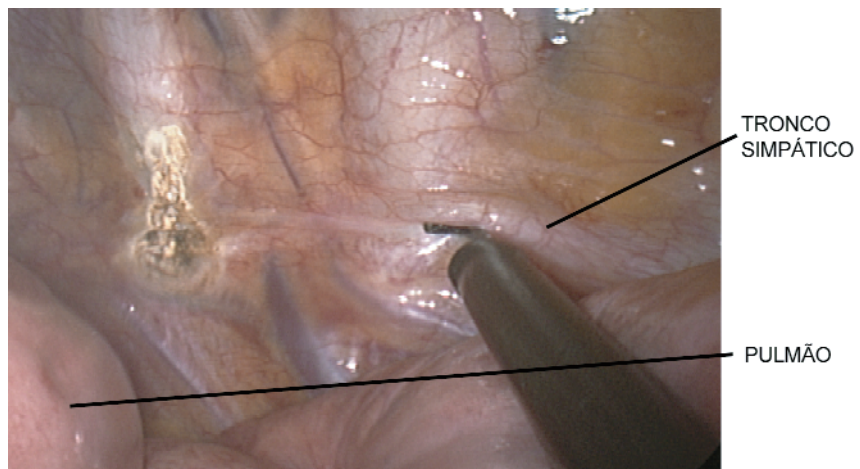


Fig. nº 15 – Visualização do tronco simpático por CTVA

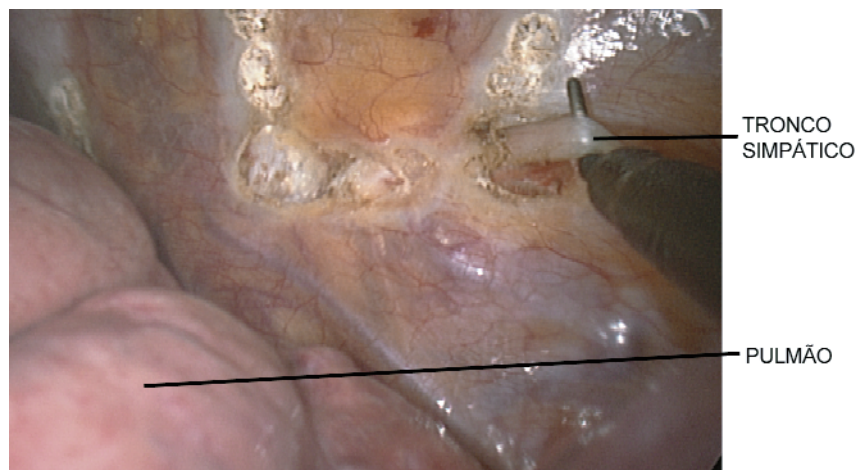


Fig nº 16 - Isolamento do tronco da cadeia simpática

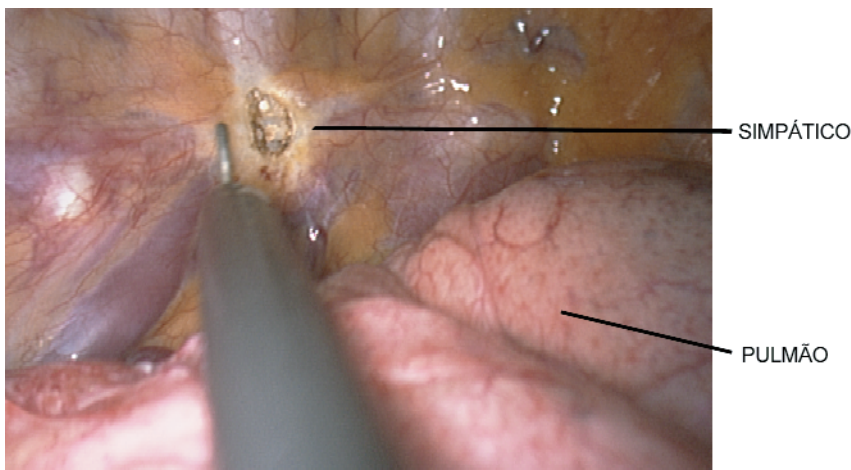


Fig. nº 17 - Ablação por electrocoagulação do 2º gânglio torácico

6.3. Condução do estudo

Foram incluídos 38 doentes neste estudo. As provas foram iniciadas em Março de 2003 e concluídas em Dezembro de 2003. Nas Provas de Função Respiratória, 2 doentes foram excluídos do estudo por não terem realizado as provas aos 6 meses, por motivos técnicos relacionados com o equipamento. Em relação aos exames de Ecocardiografia modo M, bidimensional e Doppler de fluxos e tecidual septal, 4 doentes não realizaram as provas aos 6 meses por questões de carácter pessoal. Nas Provas de Esforço Cardiorespiratórias, 2 doentes não realizaram as provas aos 6 meses por questões pessoais. Na avaliação da Variabilidade RR, por impedimento pessoal, 6 doentes não realizaram o Holter de 24 horas nem pré ou pós cirurgia e 2 doentes não realizaram as provas pós STVA.

6.4. Análise estatística

Para cada parâmetro analisado são apresentados a média e o desvio padrão das medições realizadas antes da cirurgia e 6 meses depois, assim como a estimativa pontual e os limites de confiança de 95% da diferença em cada indivíduo entre a segunda e a primeira observação. Para testar a hipótese nula de não existir diferença entre as duas observações de cada indivíduo, utilizou-se o “teste de Student” para amostras emparelhadas. Foram consideradas como estatisticamente significativas as diferenças com uma probabilidade (valor p) menor que 0,05. Todos os testes foram bilaterais.

Capítulo VII. Resultados

Neste capítulo apresentamos os resultados em separado de todas as provas incluídas neste protocolo pré e pós simpaticectomia torácica videoassistida. Os valores obtidos em cada variável são apresentados em gráficos, com exceção dos exames ecocardiográficos onde devido ao grande número de parâmetros avaliados, optámos por representar em gráfico, apenas os que mostraram diferenças estatisticamente significativas.

7.1. Provas da Função Respiratória

Na análise estatística das provas da Função Respiratória realizadas nesta investigação pré e seis meses após cirurgia, verificámos uma diminuição estatisticamente significativa dos Débitos Expiratórios máximos aos 50 e 75 % da Capacidade Vital Forçada e um aumento estatisticamente significativo do Volume Residual (Quadro nº 6).

Variáveis	Inicial		6 meses		Diferença			P≤
	Média	DP	Média	DP	Média	IC 95%		
CVF(%do previsto)	106.12	12.5	105.5	13.64	-0.62	- 3.01	1.77	0.6028
CPT(%do previsto)	101.82	9.50	101.6	10.41	-0.20	-1.71	1.30	0.7824
VR (% do previsto)	88.47	8.82	92.47	12.79	4	0.47	7.53	0.0275 *
VR/CPT	22.79	4.22	23.59	4.19	0.79	-0.22	1.81	0.1212
VEMS(% do previsto)	102.74	11.6	101.5	12.72	-1.20	-3.66	1.25	0.3252
Índice Tiffeneau	85.53	6.26	84.53	6.45	-1	-2.06	0.06	0.0634
Raw (kPa/L/s)	0.22	0.10	0.24	0.08	0.02	-0.01	0.05	0.1398
DEM25(% do previsto)	98.65	16.1	96.38	17.56	-2.26	-6.14	1.61	0.2434
DEM50(% do previsto)	92.20	20.9	86.59	19.76	-5.62	-9.18	-2.06	0.0029 *
DEM75(% do previsto)	84.74	24.3	78.76	20.98	-5.97	-10.94	-1.00	0.0200 *

Quadro nº 6 – Resultados das Provas de Função Respiratória (* p<0.05)

No Débito Expiratório Máximo aos 50% da Capacidade Vital Forçada verificou-se uma diminuição média seis meses após cirurgia, estatisticamente significativa de -5,62 pp, (IC95% -2.06 a -9,18 pp, p<0.0029), e no Débito Expiratório Máximo aos 75% da Capacidade Vital Forçada verificámos uma diferença média estatisticamente significativa de -5,97 pp, (IC95% -1 a -10.94 pp, p<0.020). Não foram encontradas diferenças

estatisticamente significativas no Débito Expiratório Máximo aos 25 % da Capacidade Vital Forçada e no Volume Expiratório Máximo no 1º segundo pós cirurgia (Gráfico nº 1).

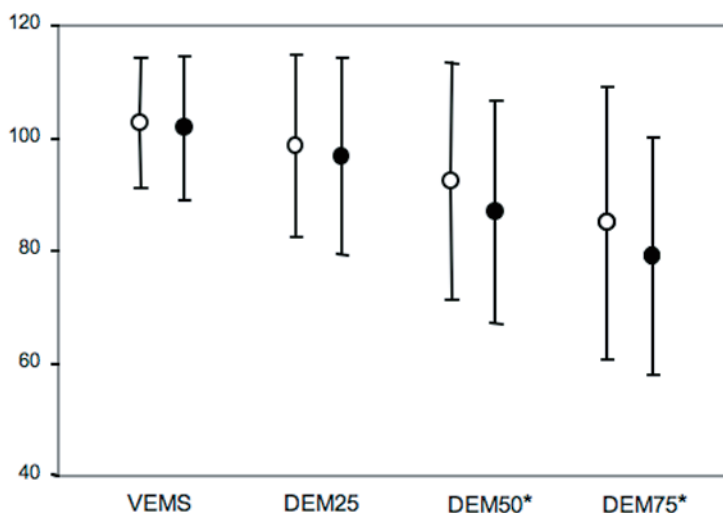


Gráfico nº 1 - Variação do VEMS, DEM25, DEM50* e DEM75* antes da STVA (círculos abertos) e 6 meses após a cirurgia (a sólido). Unidades expressas em % do valor previsto (*p<0.05)

Quanto aos volumes e capacidades pulmonares, na análise do Volume Residual verificou-se um aumento médio pós cirurgia, estatisticamente significativo de 4 pp, (IC95% 0,47 a 7,53 pp, $p < 0,0275$). Não encontramos alterações estatisticamente significativas nos resultados obtidos referentes à Capacidade Vital Forçada e à Capacidade Pulmonar Total (Gráfico nº 2).

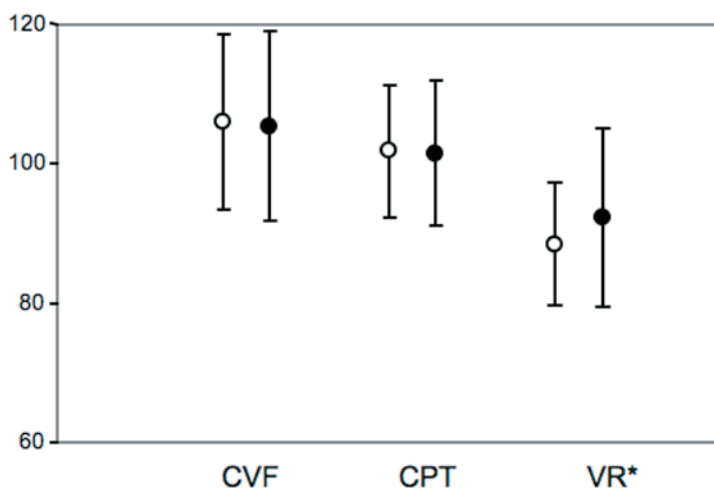


Gráfico nº 2 - Variação da CVF, CPT e VR* antes da STVA (círculos abertos) e 6 meses após a intervenção (a sólido). Unidades expressas em % do valor previsto (*p<0.05).

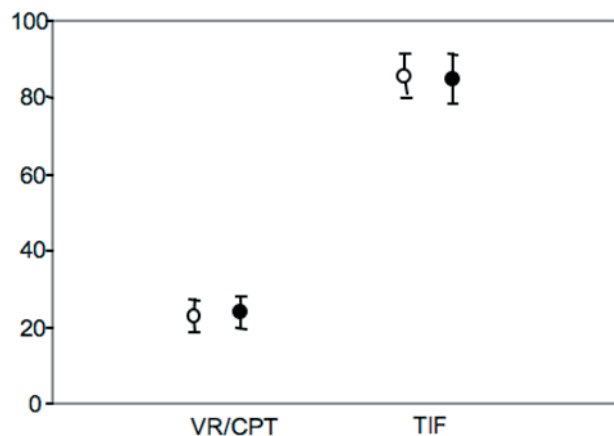


Gráfico n° 3 - Variação de VR/CPT e TIF antes da STVA (círculos abertos) e 6 meses após a intervenção (a sólido). Unidades expressas em valores absolutos.

Em relação VR/CPT, Índice de Tiffeneau e Raw não encontramos diferenças estatisticamente significativas pré e pós cirurgia (Gráfico n° 3).

Nesta investigação, foram incluídos dois doentes com o diagnóstico de asma intermitente, não se tendo verificado diferenças nos resultados, quando comparados com os outros casos. No que concerne às variáveis onde encontramos diferenças estatisticamente significativas, parece-nos importante referir que as alterações verificadas se situaram dentro dos valores considerados normais.

7.2. Avaliação da função ventricular esquerda por ecocardiografia.

Na análise estatística dos resultados dos ecocardiogramas modo M, bidimensional e Doppler de fluxos e tecidual septal realizados pré e pós cirurgia, verificámos uma diminuição estatisticamente significativa da frequência cardíaca em repouso, da fracção de ejeção e da relação e/a. (Quadros n° 7, 8 e 9). Nos ecocardiogramas modo M, verificámos uma diminuição média estatisticamente significativa da FC em repouso pós cirurgia de -5,15 pp, (IC95% -0,67 a -9,63 pp, $p < 0.025$). Não encontramos alterações estatisticamente significativas nos restantes parâmetros avaliados (Quadro n° 7).

No Ecocardiograma bidimensional verificámos uma diminuição média estatisticamente significativa na fracção de ejeção de -3,67 pp (IC95% -1,46 a -5,9 pp, $p < 0.0019$, Gráfico n° 4). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos restantes parâmetros avaliados (Quadro n° 8).

Variáveis	Inicial		6 meses		Diferença			P ≤
	Média	DP	Média	DP	Média	ÍC 95%		
Modo M								
Freq. Cardíaca (cpm)	69.85	12.2	64.7	8.74	-5.15	-9.63	-0.67	0.0256 *
A.E. (mm)	33.18	5.04	32.97	4.67	-0.21	-1.38	0.97	0.7242
D.T.D.V.E. (mm)	46.29	7.97	46.59	4.89	0.30	-2.97	3.56	0.8556
D.T.S.V.E (mm)	29.76	5.65	29.5	4.09	-0.26	-2.09	1.56	0.7702
S.I.V.d. (mm)	7.91	1.29	7.97	1.34	0.06	-0.43	0.55	0.8097
P.P.V.E.d. (mm)	7.73	1.59	9.12	8.32	1.39	-1.36	4.15	0.3107
S.I.V.s (mm)	11.23	2.45	11.03	1.98	-0.2	-1.05	0.63	0.6216
P.P.V.E.s. (mm)	13.76	2.29	13.73	1.87	-0.03	-0.85	0.79	0.9404
Fr. Encurt. (%)	39.97	8.78	36.82	4.65	-3.15	-6.61	0.31	0.0733

Quadro nº 7 – Resultados da Ecocardiografia modo M. (* p<0.05)

Variáveis	Inicial		6 meses		Diferença			P ≤
	Média	DP	Média	DP	média	IC 95%		
Eco 2 D								
A.E.	43.26	4.86	43.15	6.1	-0.11	-2.06	1.82	0.9027
A.D.	41.26	3.97	40.68	6.03	-0.58	-2.56	1.38	0.5477
Fr. Ejeção (%)	76.23	5.86	72.56	5.16	-3.67	-5.9	-1.46	0,0019*

Quadro nº 8 – Resultados da Ecocardiografia bidimensional (* p<0.05)

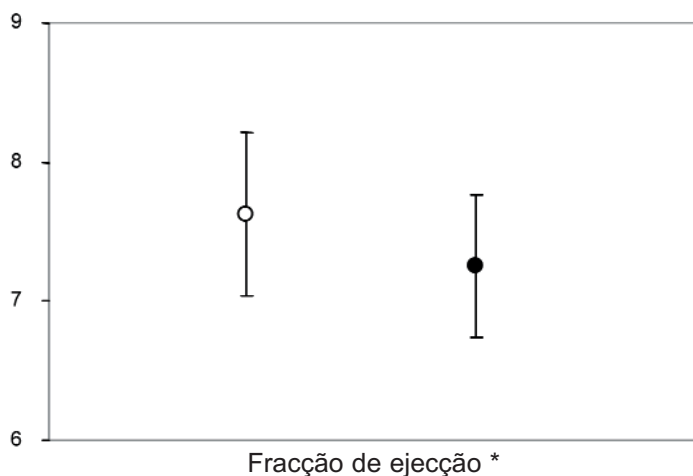


Gráfico nº 4 - Variação da Fracção de ejeção* antes da STVA (círculos abertos) e 6 meses após a intervenção (a sólido).

Unidades expressas em % do valor previsto (*p<0.05).

No estudo de Doppler de fluxos encontramos uma diminuição média estatisticamente significativa na relação e/a de -0,28 pp, (IC95% -0,03 a -0,53 pp, $p < 0.029$, Gráfico nº 5). Em todos os outros parâmetros, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas (Quadro nº 9).

Variáveis	Inicial		6 meses		Diferença			P ≤
	Média	DP	Média	DP	Média	ÎC 95%		
e (cm/s)	91.15	15.91	85.47	19.84	-5.68	-12.01	0.66	0.0774
a (cm/s)	42.35	9.84	43.88	9.76	1.53	-3.49	6.55	0.5399
e/a	2.25	0.60	1.97	0.41	-0.28	-0.53	-0.030	0.0298 *
Tempo de desaceleração	194.75	64.31	190	44.22	-4.75	-35.35	25.85	0.7488
Velocid. máx.v. Ao (cm/s)	122.55	17.69	123.03	24.2	0.48	-7.44	8.41	0.9016

Quadro nº 9 – Resultados do Doppler de fluxos (* $p < 0.05$)

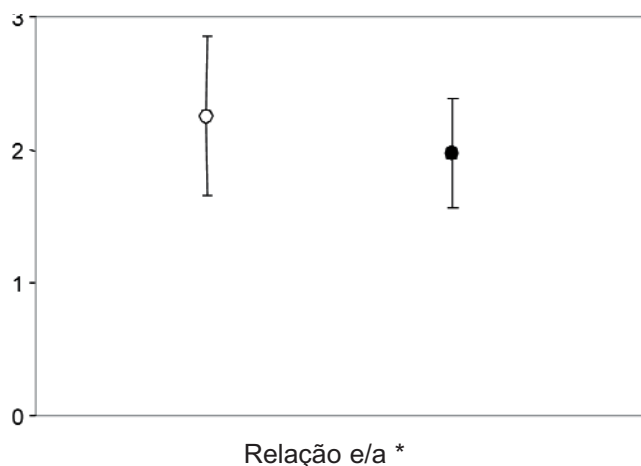


Gráfico nº 5 - Variação da relação e/a* antes da STVA (círculos abertos) e 6 meses após a intervenção (círculo sólido).

Unidades expressas em % do valor esperado (* $p < 0.05$)

Na avaliação dos resultados do Doppler tecidual septal não encontramos diferenças estatisticamente significativa pré e pós STVA (Quadro nº 10).

Variáveis	Inicial		6 meses		Diferença			P ≤
	Média	DP	Média	DP	Média	IC 95%		
Doppler tec. septal								
Sístole	0.1	0.02	0.1	0.02	0.01	0	0.02	0.0978
e'	0.16	0.030	0.17	0.030	0.01	-0.002	0.2	0.0953
a'	0.08	0.01	0.090	0.02	0.00	-0.005	0.01	0.4988
e'/a'	1.94	0.47	2.05	0.54	0.11	-0.1	0.32	0.2983

Quadro nº 10 – Resultados do Doppler tecidual septal

7.3. Provas de Esforço cardiorespiratórias

Na análise estatística dos resultados das provas de esforço cardiorespiratórias pré e pós STVA realizadas pré e pós cirurgia, verificámos uma diminuição estatisticamente significativa da FC em repouso e FC “peak”, e um aumento estatisticamente significativo do VO2 “peak” e do O2/pulso (Quadro nº 11).

Variáveis	Inicial		6 meses		Diferença			P ≤
	Média	DP	Media	DP	Média	IC 95%		
VO2 “peak” (%do previsto)	74.85	14.15	79.03	15.01	4.18	0.29	8.06	0.0359 *
Watts(%do previsto)	80.53	18.10	80.94	15.89	0.41	-2.35	3.17	0.7634
LA(%doVO2max previsto)	45.53	12.73	47.74	12.73	2.20	-0.13	4.54	0.0636
VO2/LA	16	4.58	16.38	4.44	0.38	-0.40	1.15	0.3286
O2/Pulso(% do previsto)	90.91	19.01	100.15	23.47	9.24	4.79	13.68	0.0002 *
FC (bpm)	84.68	15.01	78.44	14.59	-6.24	-10.08	-2.39	0.0023 *
FC “peak” (%do previsto)	93.18	7.30	88.18	6.15	-5	-7.37	-2.63	0.0001 *
Res.Vent.(%)	44.65	11.63	41.76	14.30	-2.88	-6.94	1.18	0.1580
VE/VO2	30.94	4.65	29.94	4.98	-1	-2.38	0.38	0.1513
VE/VC02	31.32	5.57	30.56	5.19	-0.76	-1.84	0.31	0.1578
VCO2/VO2 “peak” (QR)	1.27	0.099	1.26	0.09	0.011	0.011	0.014	0.42

Quadro nº 11 – Resultados das Provas de Esforço Cardiorespiratórias (*p<0.05)

No que concerne à frequência cardíaca (FC), verificou-se uma diminuição média estatisticamente significativa em repouso de -6,24 pp, (IC95% -2.39 a -10.08 p/m p<0.0023), e da FC “peak” prevista de -5 pp (IC95% -2.63 a 7.37 p/m, p<0.0001), como se pode verificar nos Gráficos nº 6 e 8.

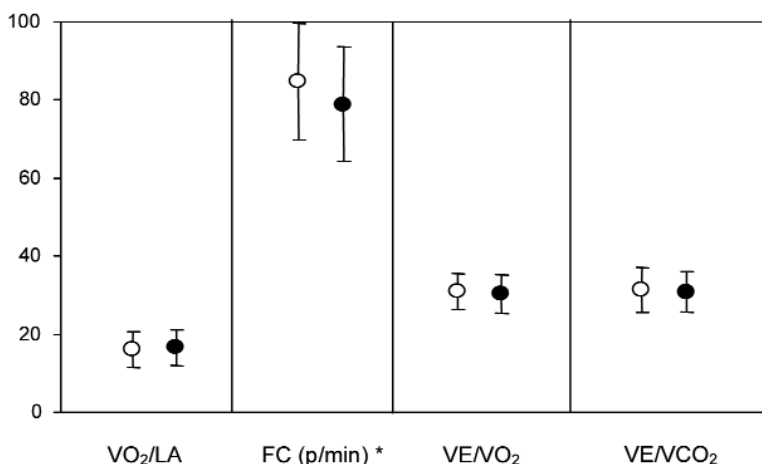


Gráfico nº 6 - Variação de VO₂/LA, FC, VE/VO₂ e VE/VCO₂ antes da STVA (círculos abertos) e 6 meses após a intervenção (a sólido).
Unidades expressas em valores absolutos (* p<0.05)

Também registámos aumentos médios estatisticamente significativos do VO₂ “peak” (Gráfico nº 7) de 4.18 pp (IC95% 0.29 a 8.06 pp, p<0,0359) e do O₂/pulso (Gráfico nº 8) de 9,24 pp (IC95% 4.79 a 13.68 pp, p<0.0002). Na análise do LA (Gráfico nº 7) verificou-se um aumento de 2.20 pp sem, significado estatístico (Gráfico nº 7). Em todos os outros parâmetros avaliados, nomeadamente o VO₂/LA, a RV, o VE/VO₂ e o VE/VCO₂ não se encontraram diferenças estatisticamente significativas (Gráficos nº 6 e nº 8). O quociente respiratório foi superior a 1.0 tanto no pré operatório (1.28), como no pós operatório (1.27), indiciando que na média, em ambas as provas, foi ultrapassado o limiar de anaerobiose.

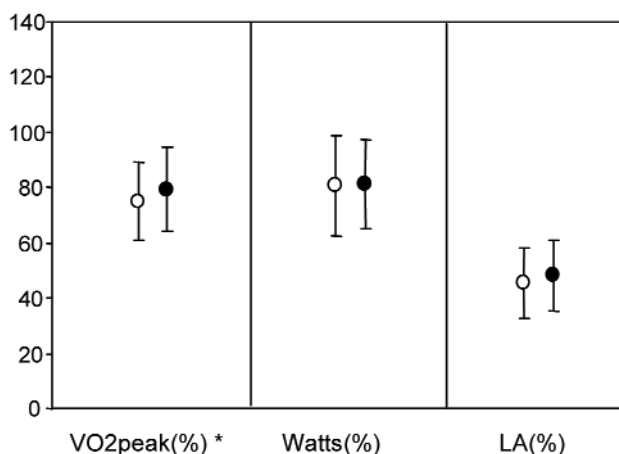


Gráfico nº 7 - Variação de VO₂peak, Watts e LA antes da STVA (círculos abertos) e 6 meses após a intervenção (a sólido).
Unidades expressas em % do valor (* p<0.05)

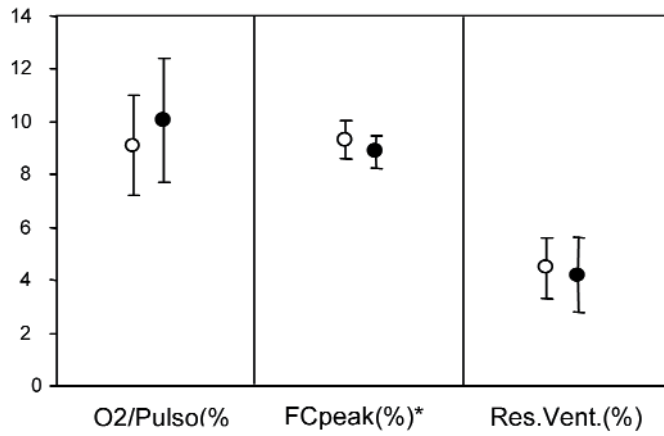


Gráfico nº 8 - Variação de O2/pulso, FCpeak e Res. Vent. antes da STVA (círculos abertos) e 6 meses após a intervenção (a sólido). Unidades expressas em % do valor (* p<0.05)

7.4. Variabilidade RR e carga disrítmica

7.4.1. Resultados no domínio da frequência

No domínio da frequência foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em todas as variáveis analisadas, com exceção do Total Power no período noturno, do LF power nos períodos diurno, noturno e 24 horas e do HF nu no período noturno (Quadro n  12).

Variáveis	Período	Inicial		6 meses		Diferença			P ≤
		Média	DP	Média	DP	Média	IC 95%		
Média RR (ms)	24 horas	828,9	130,8	913,3	129,8	84,4	55,3	113,6	0,000*
	Diurno	800,4	130,9	890,2	133,4	89,8	62,6	117,0	0,000*
	Nocturno	885,1	155,3	971,7	146,1	86,6	39,6	133,6	0,001*
FC (ppm)	24 horas	75,3	10,6	68,0	9,4	-7,4	-9,7	-5,0	0,000*
	Diurno	77,8	10,8	69,6	10,0	-8,2	-10,4	-6,0	0,000*
	Nocturno	70,3	13,0	63,6	9,6	-6,8	-10,5	-3,1	0,001*
TP (ms ²)	24 horas	6545,5	8397,6	7934,1	8257,1	1388,6	82,3	2694,9	0,038*
	Diurno	6781,5	9962,4	8286,0	10959,1	1504,6	658,5	2350,6	0,001*
	Nocturno	6404,7	7616,4	7851,4	7857,7	1446,7	535,1	4428,5	0,329
LF power (ms ²)	24 horas	1833,4	1468,1	1633,0	1420,7	-200,4	-531,3	130,4	0,225
	Diurno	1836,2	1687,5	1737,7	1472,1	-98,4	-445,5	248,6	0,565
	Nocturno	1783,3	1598,8	1522,7	1497,3	-260,6	-813,4	292,1	0,342
LFnu (ms ²)	24 horas	63,4	13,0	53,6	15,7	-9,8	-13,4	-6,2	0,000*
	Diurno	66,3	13,2	57,9	16,3	-8,3	-12,3	-4,4	0,000*
	Nocturno	58,3	14,8	46,8	17,8	-11,4	-17,1	-5,8	0,000*
HF power (ms ²)	24 horas	1184,2	1210,8	1717,7	1805,2	533,5	196,7	870,2	0,003*
	Diurno	1060,3	1252,7	1581,2	1636,6	520,9	251,8	790,0	0,001*
	Nocturno	1308,3	1360,0	1958,2	2303,9	649,9	21,2	1278,7	0,043*
HFnu	24 horas	34,2	11,4	40,8	13,6	6,6	3,2	10,0	0,000*
	Diurno	30,9	11,5	38,8	14,3	7,9	4,2	11,6	0,000*
	Nocturno	39,6	13,5	43,4	14,8	3,8	-1,5	9,1	0,152
LF/HF	24 horas	3,3	1,8	2,3	1,8	-0,9	-1,3	-0,5	0,000*
	Diurno	3,7	2,0	2,7	2,3	-1,0	-1,5	-0,5	0,000*
	Nocturno	2,6	1,6	1,8	1,4	-0,7	-1,3	-0,2	0,008*

Quadro n  12 – Resultados da VRR no domínio da frequência (* p<0.05)

No que concerne à média RR (Gráfico n  9), verificamos um aumento médio estatisticamente significativo no período diurno de 89.8 pp (IC95% 62.6 a 117.0 p<0.000), no período noturno de 86.6 pp (IC95% 39.6 a 133.5 p<0.001) e nas 24 h de 84.4 pp (IC95% % 55.3 a 113.5 p<0.000).

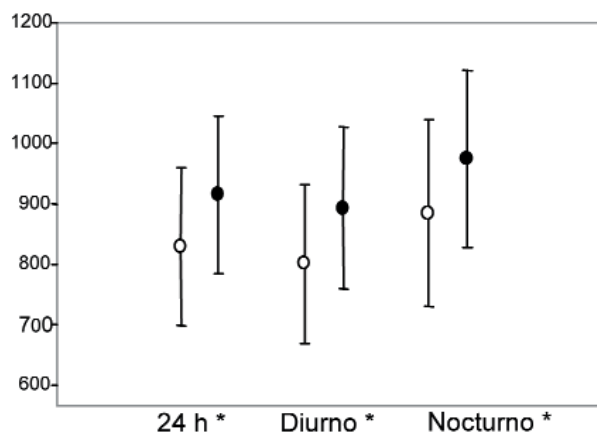


Gráfico nº 9- Análise da média RR pré e pós simpaticectomia.
Unidades expressas em ms (* $p < 0.05$)

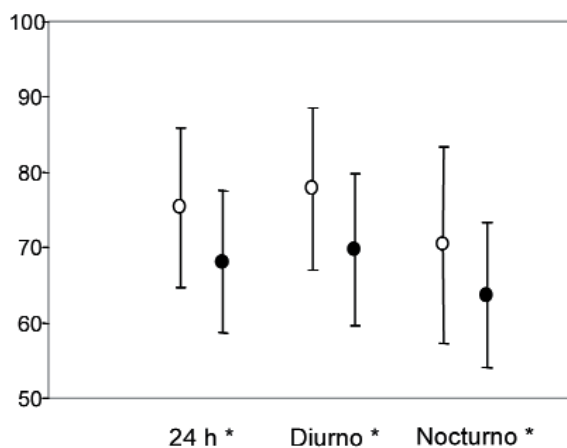


Gráfico nº 10 - Análise da FC pré e pós simpaticectomia.
Unidades expressas em ppm (* $p < 0.05$)

Em relação à frequência cardíaca (Gráfico nº 10), verificou-se uma diminuição média estatisticamente significativa no período diurno de -8.21 pp (IC95% -10.4 a -5.9 $p < 0.000$), no período noturno de -6.76 pp (IC95% -10.4 a -3.08 $p < 0.001$) e nas 24 h de -7.35 pp (IC95% -9.6 a -5.03 $p < 0.000$). Na análise do Total Power (Gráfico nº 11), verificou-se um aumento estatisticamente significativo no período diurno de 1504.5 pp (IC95% 658.4 a 2350.6 $p < 0.001$) e nas 24 h de 1388.5 pp (IC95% 82.2 a 2694.8 $p < 0.038$). No período noturno não houve diferenças estatisticamente significativas.

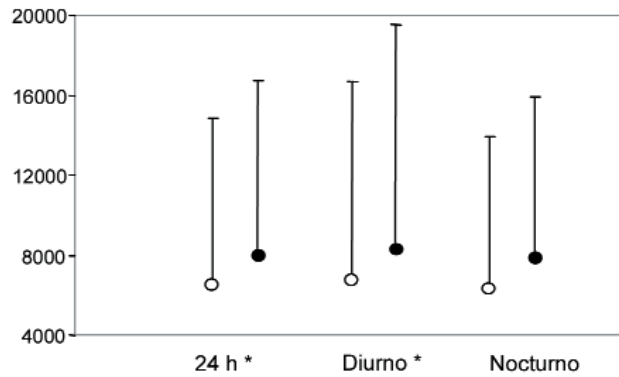


Gráfico nº 11 - Análise do TP pré e pós simpaticectomia.
Unidades expressas em ms² (* p<0.05)

A avaliação do LF nu (Gráfico nº 12) mostrou uma diminuição média estatisticamente significativa no período diurno de -8.3 pp (IC95% -12.2 a -4.4 p<0.000), no período nocturno de -11.4 pp (IC95% -17.0 a -5.8 p<0.000) e nas 24 h de -9.7 pp (IC95% -13.3 a -6.1 p<0.000). Quanto ao HF power (Gráfico nº 13), verificámos um aumento médio estatisticamente significativo no período diurno de 520.887 ms² (IC95% 251.8 a 789.9 p<0.001), no período nocturno de 649.9 ms² (IC95% 21.1 a 1278.6 p<0.043) e nas 24 h de 533.4 pp (IC95% 196.7 a 870.2 p<0.003).

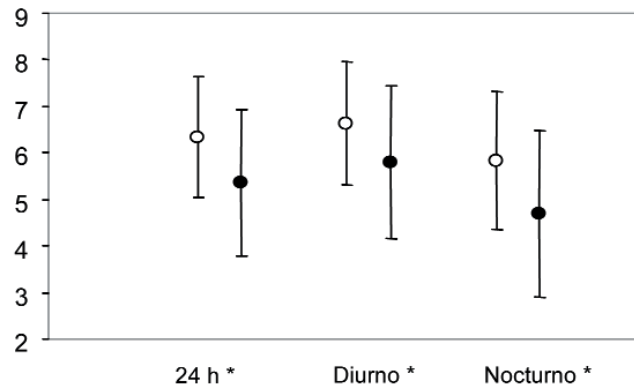


Gráfico nº 12- Análise do LFnu pré e pós simpaticectomia.
Valores expressos em unidades normalizadas (* p<0.05)

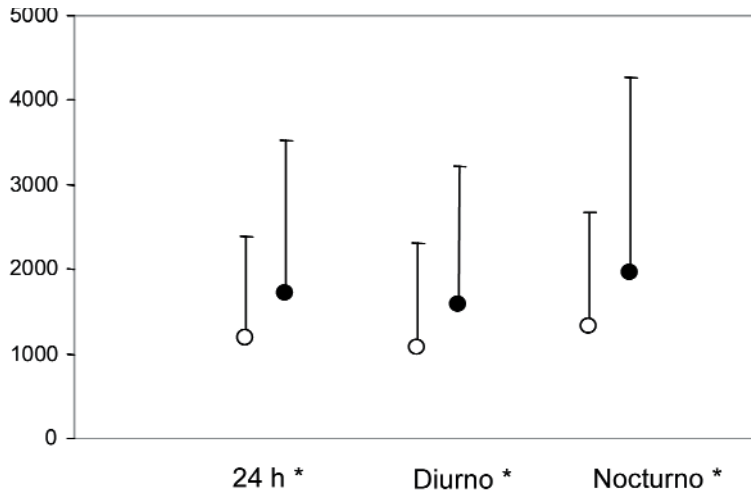


Gráfico nº 13 - Análise do HF power pré e pós STVA.

Unidades expressos em ms² (* p<0.05)

Também a análise do HF nu (Gráfico nº 14) demonstrou um aumento médio estatisticamente significativo no período diurno de 7.87 pp (IC95% 4.18 a 11.56 p<0.000) e nas 24 h de 6.58 pp (IC95% 3.02 a 9.96 p<0.000). No período nocturno não se verificaram diferenças estatisticamente significativas.

No que concerne à relação LF/HF (Gráfico nº 15) verificámos uma diminuição média estatisticamente significativa no período diurno de -1.02 pp (IC95% -1.53 a -1.51 p<0.000), no período nocturno de -0.73 pp (IC95% -1.25 a -0.21 p<0.008) e nas 24 h de -0.91 (IC95% -1.34 a -0.48 p<0.000).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no LF power.

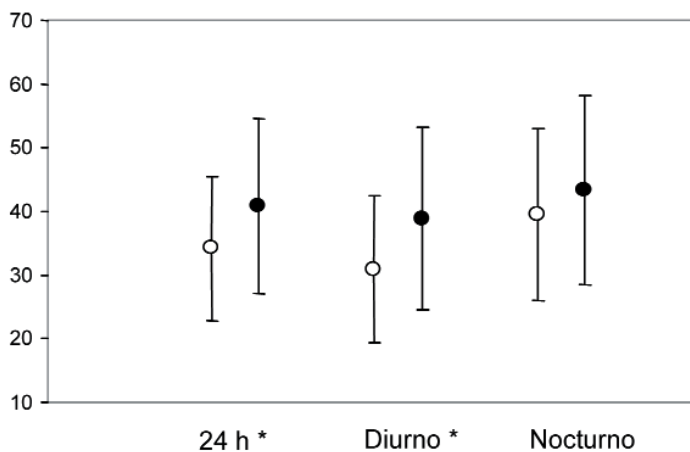


Gráfico nº 14 - Análise do HFnu pré e pós STVA.

Valores expressos em unidades normalizadas (* p<0.0)

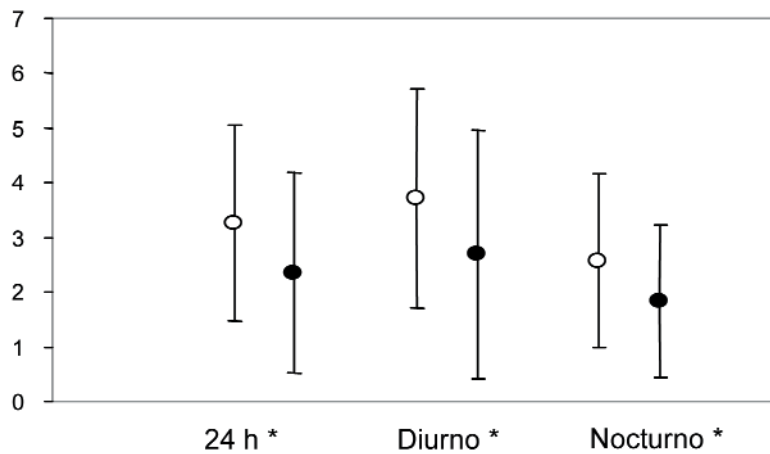


Gráfico nº 15- Análise da relação LF/HF pré e pós STVA.
Valores expressos (* p<0.05)

7.4.2. Resultados no domínio do tempo

No domínio do tempo foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em todas as variáveis analisadas (Quadro nº 13)

Variáveis	Período	Inicial		6 meses		Diferença			P≤
		Média	DP	Média	DP	Média	IC 95%		
NNs	24 horas	4243.2	565.1	3725.1	608.6	-518.1	-731.1	-305.0	<0,0001*
	Diurno	4391.6	605.5	3847.3	682.7	-544.3	-726.9	-361.6	<0,0001*
	Nocturno	3953.8	570.2	3624.6	504.6	-329.2	-555.8	-102.6	0.0060*
NN mean (ms)	24 horas	814.6	111.7	892.0	115.4	77.4	48.5	106.2	<0,0001*
	Diurno	779.0	97.5	843.4	121.4	64.4	38.6	90.2	<0,0001*
	Nocturno	879.5	153.9	968.0	131.3	88.4	43.3	133.6	<0.0004*
SDNN (ms)	24 horas	91.8	26.6	100.7	28.6	8.9	4.1	13.9	<0.001*
	Diurno	96.3	27.9	104.3	30.1	8.1	3.7	12.2	<0.0007*
	Nocturno	85.5	27.4	96.0	29.3	10.5	2.8	18.2	<0.0093*
SDNN idx (ms)	24 horas	72.6	23.2	79.8	24.8	7.3	3.1	11.4	<0.0014*
	Diurno	75.4	24.8	81.9	26.7	6.5	2.6	10.4	<0.0021*
	Nocturno	69.7	22.6	77.2	24.5	8.3	2.2	14.3	<0.0090*
rMMSD (ms)	24 horas	49.6	21.4	60.0	26.8	10.5	5.4	15.6	<0.0002*
	Diurno	49.0	21.4	58.6	26.3	9.6	4.9	14.3	<0.0003*
	Nocturno	51.5	23.4	63.5	30.9	12.0	4.6	19.5	<0.0026*
pNN50 (%)	24 horas	18.2	13.2	25.4	15.3	7.2	4.4	10.0	<0,0001*
	Diurno	17.1	12.6	22.8	15.1	5.7	3.3	8.2	<0,0001*
	Nocturno	20.6	15.9	30.0	18.9	9.4	4.6	14.3	<0,0005*
SDANN (ms)	24 horas	47.2	12.1	52.8	14.2	5.7	2.5	8.9	<0.0012*
	Diurno	50.6	12.9	56.3	15.0	5.7	2.1	9.4	<0.0030*
	Nocturno	40.9	13.84	46.3	15.3	5.4	0.8	10.0	<0.0227*

Quadro nº 13 – Resultados da VRR no domínio do tempo (* p<0.05)

Na análise dos intervalos NN (Gráfico nº 16), verificou-se uma diminuição média estatisticamente significativa, durante os períodos diurno de -544.91 pp (IC95% -726.91 a -361.61 p<0.0001), nocturno de -329.24 pp (IC95% -555.84 a -102.6 p<0.006) e nas 24 h de -518.05 pp (IC 95% -731.12 a -304.98 p<0.0001).

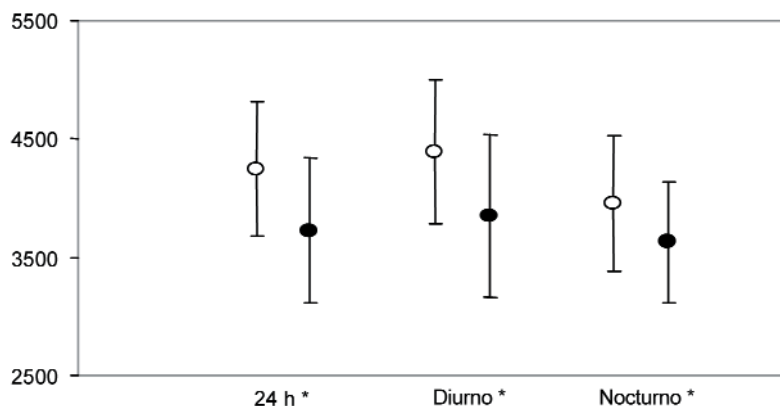


Gráfico nº 16 - Análise dos intervalos NN pré e pós STVA.

Valores expressos em valores absolutos (* p<0.05)

Verificámos um aumento estatisticamente significativo na média dos intervalos NN (Gráfico nº 17) nos períodos diurno de 64.42 pp (IC95% 38.6 a 90.2 $p < 0.0001$), nocturno de 88.45 pp (IC95% 43.32 a 133.58 $p < 0.0004$) e nas 24 h de 77.39pp (IC95% 48.54 a 106.24 $p < 0.001$).

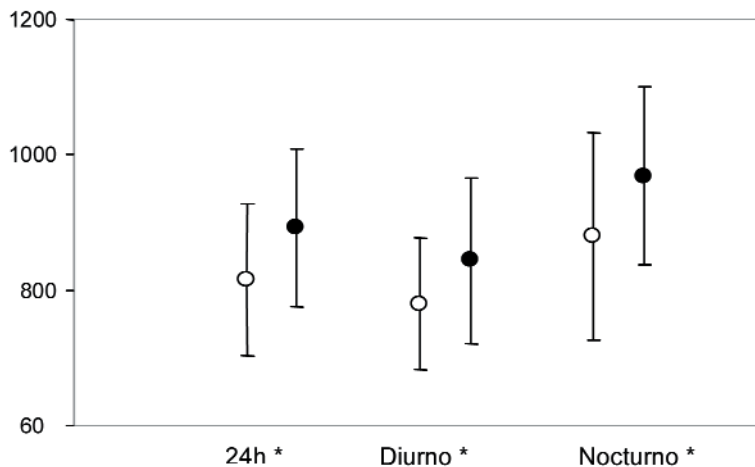


Gráfico nº 17 - Análise da média dos intervalos NN pré e pós STVA.
Valores expressos em ms (* $p < 0.05$)

Em relação ao SDNN (Gráfico nº 18), verificaram-se aumentos médios estatisticamente significativos nos períodos diurno de 7.95 pp (IC95% 3.7 a 12.21 $p < 0.0007$), nocturno de 10.54 pp (IC95% 2.82 a 18.25 $p < 0.093$) e nas 24 h de 8.91 pp (IC95% 3.97 a 13.85 $p < 0.001$).

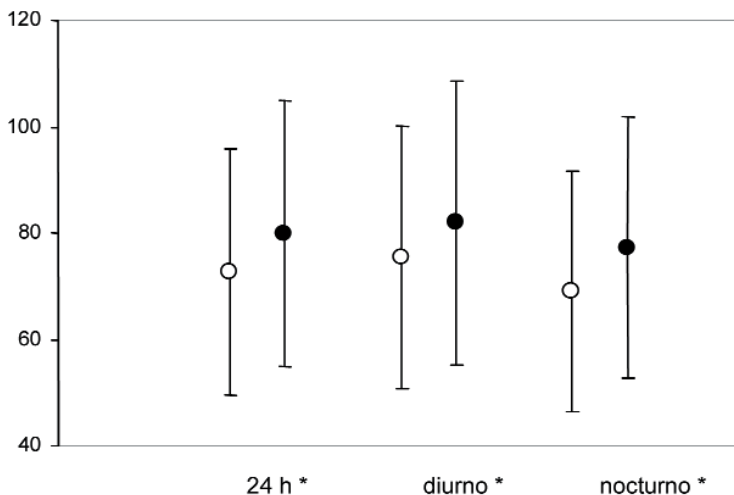


Gráfico nº 18 - Análise do SDNN pré e pós STVA.
Valores expressos em ms (* $p < 0.05$)

Em relação ao SDANN (Gráfico nº 19), verificámos aumentos médios estatisticamente significativos nos períodos diurno de 5.74 pp (IC95% 2.13 a 9.38 p<0.0030), nocturno de 5.38 pp (IC95% 0.81 a 9.95 p<0.0227) e nas 24 h de 5.66 pp (IC95% 2.46 a 8.86 p<0.0012) e no SDNN index (Gráfico nº 20), nos períodos diurno de 6.51 pp (IC95% 2.6 a 10.42 p<0.0021), nocturno de 8.27 pp (IC95% 2.24 a 14.31 p<0.009) e nas 24 h de 7.26 pp (IC95% 3.09 a 11.43 p<0.0014).

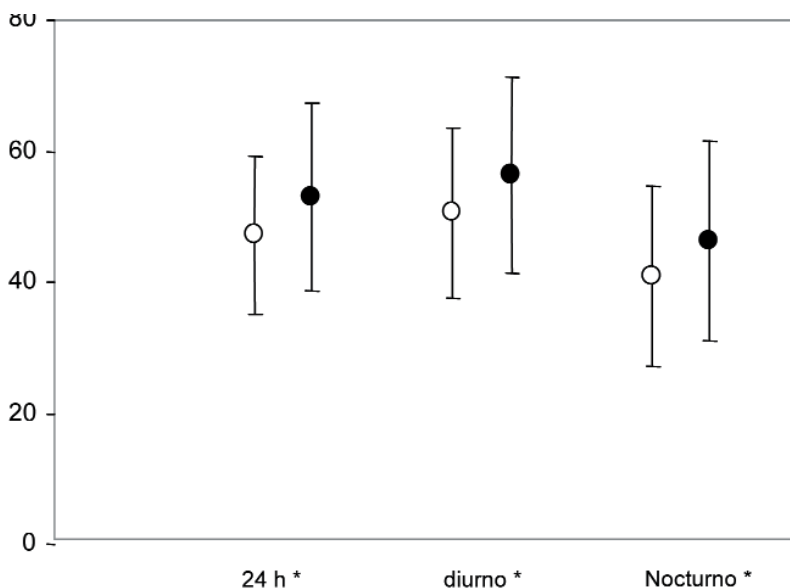


Gráfico nº 19 - Análise do SDANN pré e pós simpaticectomia.
Valores em ms (*p<0.05)

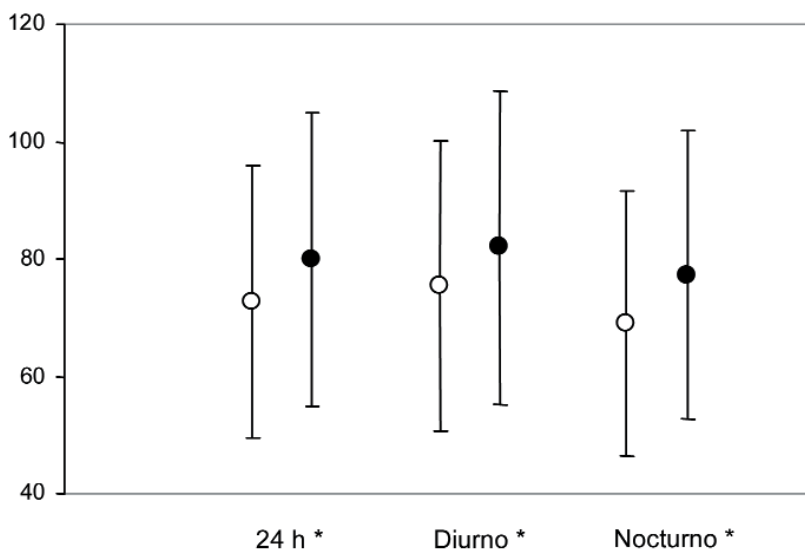


Gráfico nº 20 - Análise do SDNNind pré e pós STVA.
Valores em ms(* p<0.05)

Na análise dos parâmetros de avaliação vagal no domínio do tempo verificámos um aumento estatisticamente significativo em relação ao rMSSD (Gráfico nº 21), nos períodos diurno de 9.6 pp (IC95% 4.94 a 14.26 p<0.0003), nocturno de 12.04 pp (IC95% 4.95 a 19.48 p<0.0026) e nas 24 h de 10.49 pp (IC95% 5.42 a 15.55 p<0.0002) e quanto ao pNN50 (Gráfico nº 22), nos períodos diurno de 5.74 pp (IC95% 3.26 a 8.22 p<0.0001), nocturno de 9.4 pp (IC95% 4.55 a 14.26 p<0.0005) e nas 24 h de 7.19 pp (IC95% 4.4 a 9.99 p<0.0001).

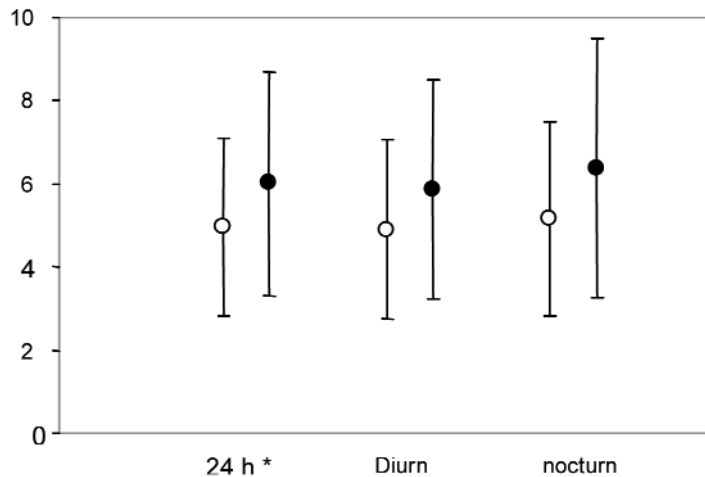


Gráfico nº 21 - Análise do rMSSD pré e pós simpaticectomia. Valores expressos em unidades normalizadas (* p<0.05)

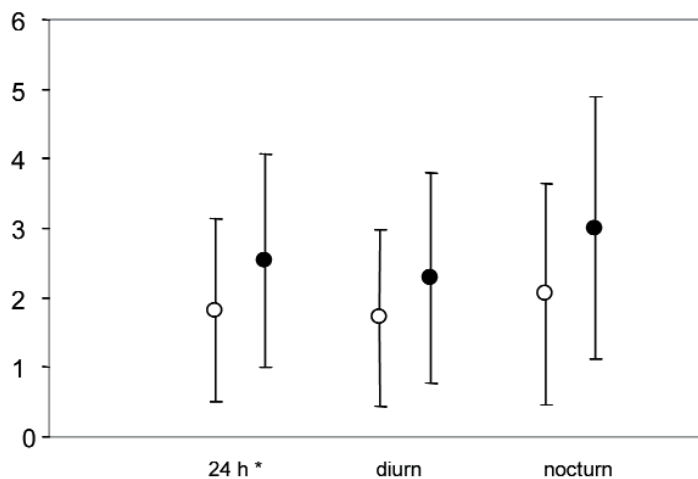


Gráfico nº 22 - Análise do pNN50 pré e pós simpaticectomia. Valores expressos em percentagem dos intervalos NN com um ciclo superior a 50ms ao intervalo anterior. (* p<0.05)

7.4.3. Resultados da análise da carga disrítica

Os resultados da análise da carga disrítica, exceptuando a FC pré e pós operatória, não mostraram alterações estatisticamente significativas em todos os parâmetros analisados, como se pode comprovar nos Quadros nº 14 e nº 15. Não se verificaram diferenças significativas, ao nível de incidência da arritmias ventriculares ou supraventriculares, sendo evidente a baixa carga disrítica basal destes doentes, compatível com a amostra composta por doentes sem cardiopatia estrutural. Em dois doentes, verificou-se no registo basal a presença de bloqueio aurículo-ventricular de 2º grau tipo Mobitz I, assintomático e sem pausas significativas, achados que se mantiveram inalteráveis seis meses após a cirurgia.

Variáveis	Período	Inicial		Final		Diferença		P<=
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	
FC	24 h	77.631	10.852	72.188	9.319	-5.443	-8.164	0
	Diurno	80.623	11.053	75.593	10.11	-5.03	-8.225	0.0030*
	Nocturno	71.672	13.703	65.379	9.212	-6.293	-10.072	0.002*
Ventricular								
“Runs”	24 h	0	0	0.034	0.186	0.034	-0.036	0.326
“Couplets”	24 h	0	0	0	0	0	0	1
Isoladas	24 h	4.034	14.113	22.552	115.722	18.517	-26.036	0.402
Total	24 h	4.034	14.113	22.655	115.711	18.621	-25.903	0.399

Quadro nº 14 - Análise da carga disrítica. Arritmias ventriculares

Parâmetro	Período	Inicial			Final			Diferença		P<=
		Média	SD	Média	SD	Média	IC	95%		
Supra ventricular										
“Runs”	24 horas	2.483	6.334	0.793	2.351	-1.69	-4.323	0.944	0.199	
“Couplets”	24 horas	0.31	0.93	0.621	1.678	0.31	-0.458	1.079	0.415	
Isoladas	24 horas	231.17	1197.9	101.03	497.743	-130.138	-396.589	136.313	0.326	
Total	24 horas	279.06	1201.2	106.37	497.547	-172.69	-443.706	98.327	0.202	
Pausas	24 horas	0.483	1.639	2.31	8.586	1.828	-1.039	4.694	0.202	

Quadro nº 15 - Análise da carga disrítica. Arritmias supraventriculares

Capítulo VIII. Discussão

Os resultados das provas realizadas, indiciam uma relação causa-efeito da STVA e os efeitos cardiopulmonares verificados. A diminuição dos débitos expiratórios a nível das pequenas vias aéreas nas provas funcionais respiratórias, o aumento do O₂/Pulso e a diminuição da FC “peak” verificados nas provas de esforço cardiorespiratórias (PECR), já tinham sido descritos por outros autores (163,260,261,262,263,264,270), mas o aumento estatisticamente significativo do VO₂ “peak” não era previsível. Também a diminuição da actividade adrenérgica e o aumento da vagal e da variabilidade RR, estatisticamente significativas demonstradas na análise da variabilidade RR, são resultados relevantes, confirmando inequivocamente que existe uma relação STVA/alterações da VRR. Este conjunto de resultados demonstram que os gânglios paravertebrais simpáticos T2 e T3 interferem na actividade adrenérgica cardíaca e pulmonar. No entanto, a inervação simpática cardíaca e pulmonar é muito variável, as eferências cardíacas adrenérgicas parecem ser escassas em T2 e T3 e a inervação brônquica simpática é funcionalmente pouco relevante, pelo que parece difícil explicar os efeitos cardiopulmonares pós STVA, como consequência da secção dos eferentes simpáticos tanto cardíacos, como pulmonares (121,122). Os resultados verificados nesta investigação e a complexidade funcional e anatómica do Sistema Nervoso Autónomo implicam uma revisão dos mecanismos de acção deste sistema.

8.1. Efeitos da STVA na função respiratória

Os resultados obtidos na avaliação da função respiratória pós simpaticectomia torácica, mostraram uma diminuição estatisticamente significativa do DEM 50 e do DEM 75, traduzindo uma diminuição dos débitos expiratórios a nível das pequenas vias aéreas. Salienta-se que estas alterações, embora estatisticamente significativas, na média não alcançaram os valores considerados patológicos (< 60 % do previsto).

Nesta investigação, nos dois doentes com asma intermitente submetidos a STVA, não se verificou qualquer agravamento clínico e os resultados obtidos não diferiram da média dos outros casos (DEM 50 e 75 > 60% do previsto). O aumento estatisticamente significativo do volume residual (VR), pode ser interpretado como uma consequência das alterações atrás referidas, embora a normalidade da relação VR/CPT pós cirurgia deixe dúvidas relativamente à relevância fisiopatológica desta alteração. Não se verificaram alterações do Índice de Tiffeneau, da Raw, do VEMS, da CVF e da CPT, o que faz supor a ausência de um impacto funcional clinicamente relevante ou de alterações restritivas nos doentes estudados.

Molho (260) foi dos primeiros autores a estudar os efeitos da simpaticectomia torácica na função pulmonar, tendo estudado 24 doentes sujeitos a simpaticectomia

torácica (ST) por via supraclavicular e transaxilar. Este autor verificou uma diminuição dos volumes pulmonares e do DEM 75 às 6 semanas pós cirurgia, que se manteve aos três meses, mas estas alterações diminuíram substancialmente ao fim de seis meses de seguimento. O autor considerou que os efeitos pulmonares verificados foram consequência da desinervação simpática, justificando a regressão das alterações ao fim de 6 meses pelo facto da ST ser parcial, não valorizando os efeitos secundários da cirurgia convencional utilizada.

Noppen (262) estudou os efeitos na função pulmonar em 47 doentes submetidos a STVA por hiperhidrose primária, tendo verificado uma diminuição estatisticamente significativa da Capacidade Pulmonar Total (CPT), do VEMS e do DEM 75 às seis semanas pós-cirurgia. Ao fim de seis meses o CPT voltou ao normal, considerando o autor que esta alteração pode ter sido consequência da diminuição da elasticidade pulmonar, devido ao colapso pulmonar provocado pela utilização de um tubo de duplo lúmen, durante a cirurgia videoassistida. Em relação ao VEMS e ao DEM 75, estes efeitos mantiveram-se ao fim de seis meses, que Noppen interpretou como consequência da desinervação simpática (262).

Tseng (235) estudou os efeitos da simpaticectomia torácica videoassistida na função pulmonar em 20 doentes com hiperhidrose palmar antes e quatro semanas após a cirurgia, tendo verificado uma diminuição estatisticamente significativa da CV, do VEMS e do DEM 75 (235). Pensamos que, neste caso, o período de avaliação pós STVA é muito curto, pelo que é provável que parte das alterações sejam consequência da cirurgia.

M. Gonzalez (263) também confirmou a diminuição estatisticamente significativa da CVF, do VEMS e do DEM 75 aos 3 meses pós STVA. Na reavaliação realizada um ano após a cirurgia, verificou uma normalização dos valores da CVF, mas mantiveram-se as alterações do VEMS e do DEM 75.

Nas provas de função respiratória incluídas no protocolo da nossa investigação, não verificámos alterações do VEMS, da CVF e da CPT seis meses após a STVA, o que vem reforçar a hipótese de que grande parte das alterações ao nível dos volumes pulmonares verificadas por outros autores são sequelas da cirurgia videoassistida, que provoca alterações pós operatórias ao nível da função pulmonar por um período não inferior a quatro meses, como foi demonstrado por Furrer e colaboradores (264).

O nosso trabalho e os de Morico Molho (260), Noppen (262), Ming-Yuan Tseng (235) e M. Gonzalez (263) coincidem na diminuição dos débitos expiratórios a nível das pequenas vias aéreas e a consistência destes resultados deve ser interpretada como uma relação causa-efeito da simpaticectomia torácica, realizada em doentes com hiperhidrose primária. Independentemente do mecanismo destas alterações, a avaliação funcional da função pulmonar pré e pós STVA indicia que o sistema nervoso simpático interfere funcionalmente na inervação autónoma brônquica dos doentes com HP, o que contraria o

conceito de que a inervação simpática a nível brônquico e pulmonar é pouco relevante. A complexidade dos mecanismos do SNA dificulta a compreensão destes resultados, no entanto, consideramos importante a análise detalhada dos possíveis efeitos da STVA a nível dos eferentes, aferentes e receptores autónomos bronco-pulmonares.

Como já referimos, a função broncodilatadora depende da acção dos nervos parassimpáticos não colinérgicos, pelo que seria lógico considerar que a diminuição dos débitos expiratórios ao nível das pequenas vias aéreas verificadas pós STVA poderia ser consequência da secção de eferências ou aferências destas fibras nervosas. No entanto, a sua localização ao longo dos nervos vago e glossofaríngeo, anatomicamente distantes dos gânglios torácicos excisados durante a cirurgia, impede que consideremos a hipótese dos efeitos pós STVA serem consequência da interrupção de aferentes ou eferentes vagais não colinérgicos.

No que concerne à inervação simpática brônquica, considera-se que a inervação adrenérgica eferente do músculo liso das vias aéreas humanas, é escassa ou inexistente, pelo que correlacionar os resultados obtidos neste trabalho com uma possível diminuição da actividade adrenérgica brônquica nas vias aéreas, devido à secção de eferências, pode ser interpretado como um raciocínio paradoxal (160,161,301,302).

No entanto, os resultados que obtivemos no estudo da função respiratória demonstram claramente uma relação entre a STVA e a diminuição dos débitos expiratórios a nível das pequenas vias aéreas e o aumento do volume residual. Não dispondo de dados que possam explicar estas alterações, procedemos a uma revisão dos mecanismos de regulação autónoma das vias aéreas, que pudesse contribuir para o esclarecimento dos efeitos da STVA na função pulmonar, em doentes com HP.

Contrariando a tese da irrelevância da actividade simpática brônquica, Barnes e Bleecker referem a existência de nervos adrenérgicos nos gânglios parassimpáticos, pelo que formularam a hipótese do sistema nervoso simpático poder interferir na regulação da actividade colinérgica brônquica (155,156). Embora num plano estritamente teórico, poderemos considerar a hipótese do aumento da actividade broncoconstrictora vagal pós STVA ser consequência da diminuição ou ausência desta potencial modulação simpática do tónus brônquico? (155,156,159,161,174,303,304,305). O problema consiste em saber de que forma a STVA poderia interferir com a eventual modulação simpática da actividade colinérgica. Barnes refere num dos seus trabalhos a existência de aferências das pequenas vias aéreas que atingem a medula espinhal através dos troncos simpáticos. Este autor refere que estas aferências têm uma actividade pouco relevante e desconhece se estão sempre presentes nos humanos (306). Não queremos fazer extrapolações indevidas mas se, eventualmente, se verificasse uma presença destas aferências nos humanos, associada à possibilidade referida por Foreman de uma maior inervação simpática aferente cardiopulmonar nos gânglios T2 e T3 (154), poderíamos considerar a

possibilidade da secção destes aferentes poder interferir na modulação simpática do tóno vagal brônquico, explicando assim a diminuição dos débitos expiratórios a nível das pequenas vias aéreas nos doentes com HP pós STVA. Pensamos que a formulação desta hipótese não é baseada em pressupostos válidos, pelo que são necessários estudos que confirmem a existência destes aferentes ao nível das pequenas vias aéreas e, no caso de existirem qual a sua função. Não discutimos a possibilidade da secção dos eferentes adrenérgicos brônquicos, porque desconhecemos a sua relevância no controle da broncoreactividade e na literatura, não encontramos nenhuma referência específica em relação a estas fibras nervosas, que pudesse constituir uma base de discussão.

Os receptores beta estão localizados no músculo liso das vias aéreas, desde a traqueia até aos bronquíolos terminais. Em relação ao subtipo, os receptores beta 2 são especialmente numerosos nas vias aéreas inferiores a 2 mm de diâmetro e são estimulados pela adrenalina libertada pela suprarenal. No que concerne aos receptores beta 1 e beta 3, estão localizados no músculo liso das vias aéreas e são regulados pelos nervos adrenérgicos (60,186,187,188,189,190,191,192,193). Os receptores beta 2 têm uma acção broncodilatadora mas, em relação aos beta 1 e 3, não está clarificada a sua acção a nível brônquico (60). Considerando que a broncodilatação provocada pelos beta agonistas é mediada, primariamente, pelos beta 2, a diminuição dos débitos expiratórios a nível das pequenas vias aéreas verificada pós STVA poderá estar relacionada com a diminuição ou bloqueio da actividade destes receptores?

A discussão desta hipótese implica que questionemos de que forma a STVA poderia interferir com a actividade destes receptores. Os receptores beta 2 não são inervados, pelo que não parece possível considerar que a potencial interferência da simpaticectomia torácica na acção dos beta 2 seja consequência da secção nervosa de nervos simpáticos eferentes ou aferentes. Excluindo esta hipótese, podemos considerar a diminuição da adrenalina circulante que, como já referimos, regula a actividade destes receptores. Nakamura (322) publicou um trabalho sobre os efeitos cardiopulmonares da STVA em doentes com HP submetidos a STVA, tendo verificado uma diminuição dos níveis plasmáticos da noradrenalina em repouso e no esforço submáximo e da adrenalina no esforço submáximo, não encontrando alterações desta catecolamina em repouso. Num trabalho similar, Noppen (269) também confirmou a diminuição da noradrenalina pós STVA, mas não encontrou diferenças nos níveis plasmáticos da adrenalina pós cirurgia. A diminuição dos níveis plasmáticos da noradrenalina, que é libertada pelas terminações nervosas simpáticas, parece uma consequência normal da diminuição da actividade adrenérgica pós STVA, mas a diminuição da adrenalina verificada por Nakamura no esforço submáximo, tem uma explicação mais complexa. Nakamura (310) sugeriu que a diminuição da adrenalina, que é libertada pela suprarenal fosse consequência de alterações humorais verificadas pós STVA, nomeadamente o aumento dos níveis

plasmáticos do péptido auricular natriurético, cujo efeito simpaticolítico poderia diminuir a secreção desta catecolamina pela suprarenal. Embora esta relação diminuição da adrenalina/diminuição da actividade dos beta 2 seja interessante e lógica, como explicação das alterações nas provas respiratórias pós cirurgia, os resultados contraditórios verificados por Noppen e Nakamura, nos níveis de adrenalina pós cirurgia, impedem que consideremos como válida a hipótese desta relação ser a causa da diminuição dos débitos expiratórios ao nível das pequenas vias aéreas e do aumento do volume residual.

Nesta discussão, constatamos que as várias hipóteses que formulámos para explicar as alterações na função respiratória pós STVA, não podem ser consideradas válidas por serem baseadas em pressupostos não provados. No entanto, a análise dos resultados demonstra que existe uma relação STVA/efeitos pulmonares, que necessariamente tem de reflectir a existência de actividade adenérgica brônquica, que é alterada pela simpaticectomia torácica, pelo que consideramos a possibilidade da actividade adrenérgica poder ter uma importância mais relevante no controle da actividade brônquica, nos doentes com hiperhidrose primária.

Esta conclusão, parece ser reforçada por Noppen e Vincken, que verificaram num grupo de doentes com HP submetidos a STVA uma diminuição estatisticamente significativa da capacidade de difusão pulmonar (CDP), considerando os autores que poderá resultar do bloqueio dos receptores beta 1, como sugere a diminuição da noradrenalina pós cirurgia (163). Também já referimos que a estimulação eléctrica dos nervos torácicos simpáticos, tanto nos porquinhos da índia, como nos cães provoca broncodilatação, confirmando que existe actividade adrenérgica directa ou indirecta no tónus brônquico (158,159,171,172,176). Está igualmente comprovado que os agonistas beta 2 são broncodilatadores eficazes no tratamento dos doentes asmáticos, confirmando a importância dos receptores beta 2 na modulação do tónus brônquico (155,193,307,308,309). Este conjunto de factores demonstra claramente que os nervos simpáticos influenciam directa ou indirectamente o tónus broncomotor, pelo que os resultados obtidos neste trabalho, comprovam a existência de uma relação causa-efeito entre a simpaticectomia torácica e as alterações da função pulmonar (163, 237, 261, 262, 263, 264).

8.1.1. Conclusão

Na análise dos efeitos pulmonares da STVA no tratamento dos doentes com HP, verificámos a diminuição dos débitos expiratórios a nível das pequenas vias aéreas e o aumento do volume residual. Nesta discussão, excluimos a possibilidade das alterações respiratórias verificadas nesta investigação serem consequência da interrupção dos eferentes ou aferentes parassimpáticos não colinérgicos e, em relação às hipóteses que formulámos como causas possíveis das alterações verificadas, nomeadamente a

diminuição da actividade dos receptores beta 2 e a secção de aferentes simpáticos, que poderiam provocar a diminuição da actividade moduladora simpática do tónus vagal brônquico, não as considerámos válidas por serem baseados em pressupostos não comprovados. No entanto, os resultados das provas de função pulmonar obtidos nesta investigação contraria a ideia de que os pulmões “não têm funcionalmente inervação simpática”.

Os resultados verificados nas provas de função respiratória, indiciam a possibilidade da actividade adrenérgica pulmonar poder ter uma importância mais relevante no controle da actividade brônquica, nos doentes com hiperhidrose primária.

8.2. Efeitos da STVA na função ventricular esquerda

A potencial repercussão da STVA nas funções sistólica e diastólica global e regional cardíacas dos doentes com HP não é suficientemente conhecida. A ecocardiografia constitui um método de imagem vulgarmente utilizado na avaliação da função cardíaca. A utilização do modo M, Eco bidimensional e Doppler permite determinar um conjunto de parâmetros de função ventricular sistólica e diastólica. Mais recentemente, o desenvolvimento do Doppler tecidual, que permite quantificar as velocidades miocárdicas nas zonas da amostra, veio acrescentar uma nova dimensão ao estudo da função ventricular, dado permitir calcular a função regional (311,312,313,314,315,316). Nesta investigação, avaliámos as repercussões da STVA em doentes com HP, na frequência cardíaca e função ventricular esquerda sistólica, diastólica, global e regional. Conforme foi descrito no capítulo anterior, verificou-se uma diminuição da frequência cardíaca, da fracção de ejeção na ecocardiografia bidimensional e da relação e/a no Doppler de fluxos, estatisticamente significativas. A diminuição da FC foi igualmente verificada tanto nas provas de esforço, como na análise da VRR, sugerindo a diminuição da actividade adrenérgica e o aumento da actividade vagal. Apesar da diminuição da fracção de ejeção e da relação e/a serem estatisticamente significativas, os valores verificados pós STVA continuam dentro dos parâmetros considerados normais, pelo que, provavelmente, estas alterações não tiveram repercussão significativa na função ventricular esquerda em repouso. A diminuição estatisticamente significativa da fracção de ejeção parece ser consequência da menor actividade adrenérgica cardíaca em repouso (311,312). A diminuição da relação e/a , deu-se sobretudo, à custa de uma discreta diminuição de e , sem alteração de a ou do tempo de desaceleração, o que poderá eventualmente significar uma discreta alteração do relaxamento diastólico, muito provavelmente devido ao efeito cronotrópico negativo da STVA. O facto das velocidades tecidulares não se terem modificado, significa que não houve repercussão hemodinâmica significativa, não se verificando aumento das pressões de enchimento, quer da pressão auricular esquerda, quer da pressão telediastólica do VE.

Em síntese, as alterações verificadas nos estudos ecocardiográfico em repouso são coincidentes com os trabalhos de Yacoub (317) e Von Scheidt (318) que demonstraram não existirem diferenças significativas da contractilidade cardíaca em repouso nos corações transplantados completamente desinervados e indivíduos normais. Bengel verificou que nos sujeitos transplantados não havia resposta em termos de contractilidade cardíaca ao esforço mas, a médio prazo, com a restauração da inervação simpática verificaram uma melhoria da resposta da função contráctil ao esforço (319). Estes trabalhos sugerem que a modulação simpática da contractilidade cardíaca em repouso parece pouco relevante e comprovam a sua importância durante o esforço. A ausência de avaliação da contractilidade cardíaca por ecocardiografia nos nossos doentes durante o esforço constitui um factor limitativo deste estudo. A possibilidade de realizarmos a Ecocardiografia logo após o esforço não nos pareceu importante, porque a actividade adrenérgica cardíaca retorna aos níveis de repouso, um segundo após o final do exercício (320).

8.2.1. Conclusão

Podemos afirmar que a avaliação da função ventricular esquerda em repouso por Ecocardiografia demonstrou uma diminuição da FC em repouso pós STVA, indiciando a diminuição da actividade simpática e o aumento da vagal. A diminuição estatisticamente significativa da fracção de ejeção é, provavelmente consequência da menor actividade adrenérgica cardíaca em repouso. A diminuição da relação e/a deu-se sobretudo, à custa de uma discreta diminuição de e , sem alteração de a ou do tempo de desaceleração, o que poderá eventualmente significar uma discreta alteração do relaxamento diastólico, muito provavelmente devido ao efeito cronotrópico negativo da STVA. Em síntese, a STVA em doentes com HP teve repercussões na função cardíaca, aparentemente sem repercussão significativa na função ventricular esquerda em repouso, mas demonstra que esta cirurgia, nos doentes com HP, interfere com a modulação autónoma cardíaca.

8.3. Efeitos da STVA no esforço cardiorespiratório

Os resultados das provas de esforço cardiorespiratórias demonstraram uma diminuição da FC e da FC “peak” e um aumento do O₂/pulso estatisticamente significativos. Estas alterações já tinham sido verificadas em outros trabalhos onde foram analisados os efeitos cardiopulmonares da STVA, nos doentes com HP (163,235,236,321,260,261,269). Em relação ao aumento estatisticamente significativo do VO₂ “peak”, tanto quanto sabemos é a primeira vez que é descrito. No entanto, não se verificou um aumento estatisticamente significativo da carga em “watts” pelo que, em princípio, significa que o aumento do consumo de oxigénio não foi eficiente ao nível do trabalho. Também não se verificaram alterações com significado estatístico do LA e do VO₂/LA o que, associado à diminuição da fracção de ejeção verificada na ecocardiografia em repouso, dificulta a compreensão dos mecanismos subjacentes ao aumento do VO₂ “peak” (213, 262, 263, 264, 270, 322).

A intensidade do exercício é expressa pelo volume de oxigénio requerido para efectuar o trabalho muscular, cujo aumento depende de vários factores, nomeadamente a ventilação, o débito cardíaco e a capacidade de extracção e metabolização do oxigénio, a nível do músculo esquelético. O sistema nervoso autónomo intervém em todos estes mecanismos, inicialmente estudados por Krogh e Lindhard em 1913, mas que, transcorridos quase 100 anos, continuam insuficientemente conhecidos (320,323,324)

Na discussão dos resultados obtidos nas PECR, analisaremos apenas os parâmetros onde encontrámos diferenças estatisticamente significativas pré e pós STVA.

A diminuição da frequência cardíaca tanto em repouso como no esforço pós STVA foi confirmada por vários autores, nomeadamente Noppen (213,270), Drott (236), Pappa (325), Abraham (326) e Nakamura (322). Estes resultados confirmam que a STVA interfere na actividade cronotrópica cardíaca, devido à diminuição da actividade simpática ao nível do nódulo sinusal.

O O₂/Pulso corresponde ao produto do volume de ejeção pela diferença arteriovenosa do conteúdo de oxigénio sanguíneo (C(a-v) O₂), pelo que a subida estatisticamente significativa do O₂/Pulso máximo, também verificada nos trabalhos de Noppen, será muito provavelmente consequência do aumento do volume de ejeção devido à diminuição da FC durante o esforço. No entanto, é preciso considerar que durante o esforço, quando é atingido 50% do VO₂ “peak”, o volume de ejeção estabiliza, não apresentando variações significativas a partir desse momento (327). Considerando este factor de estabilização do volume de ejeção, é possível considerar que o aumento estatisticamente significativo do O₂/pulso também possa ser consequência de uma maior extracção tecidual de O₂ durante o esforço? Tal significaria que a STVA poderia condicionar um aumento da (C(a-v) O₂), mas, neste estudo, não dispomos de informação que possa comprovar este mecanismo.

Verificou-se um aumento estatisticamente significativo do VO₂ “peak” de 4.18%, ao contrário de Noppen que não encontrou diferenças, e de Pere Casan, que verificou uma diminuição estatisticamente significativa do VO₂ “peak” pós STVA (270, 327). O VO₂ “peak” é um indicador credível da capacidade física do indivíduo mas, ao aumento estatisticamente significativo de 4.18% verificado no nosso estudo, não correspondeu um aumento estatisticamente significativo da carga em “watts” durante o exercício (80.5% no pré e 80.9% no pós STVA), pelo que a subida do consumo de oxigénio, aparentemente, não se traduziu em trabalho.

A validade destes resultados também depende da comprovação de que os doentes atingiram o esforço máximo e, quando analisamos o limiar anaeróbio (45.5% no pré e 47.7% no pós STVA), a carga máxima atingida (80.5% no pré e 80.9% no pós STVA), a FC atingida (93.1% no pré STVA), e o quociente respiratório (1.28 no pré e de 1.27 no pós STVA), todos estes valores atingiram os níveis considerados normais nas provas de esforço máximas. No entanto, nos exames pós STVA, a FC “peak” foi inferior a 90% (88%) e o VO₂ “peak”, tanto no pré (74.8%), como no pós STVA (79.03%) foi inferior a 84%, que são considerados os valores mínimos para que a prova seja considerada compatível com o esforço máximo. Estes resultados do VO₂ “peak” e da FC “peak” tornam discutível o seu significado clínico, contudo, as provas de esforço cardiorespiratórias realizadas nesta investigação só foram interrompidas quando os doentes supostamente atingiram o limite físico, pelo que é nossa convicção que a ponderação destes vários factores indicia que os doentes atingiram o esforço máximo.

Devido à dificuldade de interpretação do aumento do consumo de oxigénio “peak”, decidimos analisar trabalhos publicados onde foram avaliados os efeitos dos betabloqueantes na tolerância ao esforço em indivíduos saudáveis. Ressalvando as diferenças nomeadamente ao tipo de bloqueio, que é farmacológico, e da amostra, que é de indivíduos saudáveis, pareceu-nos importante verificar quais foram os efeitos cardiorespiratórios provocados pelos betabloqueantes selectivos e não selectivos (307, 328, 329, 330).

Nas provas de esforço realizadas em indivíduos saudáveis submetidos à administração de propanolol, foi verificada uma diminuição acentuada do VO₂ “peak” de 5% e do LA do 20% e, quando foram comparados indivíduos sedentários (S) com indivíduos fisicamente activos (Fa), verificou-se no grupo S uma diminuição acentuada do VO₂ “peak”, enquanto no grupo Fa, as alterações do VO₂ “peak” foram pouco relevantes, o que quer dizer que os efeitos dos betabloqueantes não selectivos ao nível do VO₂ “peak” e do LA são mais acentuados em indivíduos sedentários (331).

Num estudo comparativo de indivíduos saudáveis medicados com beta bloqueantes beta selectivos (atenelol), não selectivos (propanolol) e placebo, foi demonstrado que o propanolol provocava uma diminuição muito mais acentuada do VO₂

“peak” e FC “peak” que o atenelol, praticamente idêntica à do placebo. Tudo indica que quanto mais selectivo é o beta bloqueante, menor é a influência negativa na tolerância ao esforço, embora mesmo no caso dos não selectivos (propranolol), em indivíduos treinados, os efeitos ao nível do consumo de oxigénio “peak” pareçam ser menores (329,330,331). Em síntese, podemos afirmar que, na avaliação das provas de esforço pós bloqueio beta adrenérgico cirúrgico ou farmacológico verifica-se um claro efeito cronotrópico negativo, com o correspondente aumento do O₂/pulso, e em todos os outros trabalhos se verificou uma diminuição do VO₂ “peak”, embora variável principalmente em função da selectividade do bloqueio.

Como já referimos, tanto quanto é do nosso conhecimento, é a primeira vez que se verifica um aumento do consumo de oxigénio “peak” estatisticamente significativo pós STVA. A potencial importância deste resultado implicou a análise dos diversos mecanismos que poderiam interferir no aumento do VO₂ “peak” pós STVA, nomeadamente a ventilação, a actividade cardíaca e a regulação neurohumoral vasomotora periférica durante o esforço.

8.3.1. Mecanismos de ventilação

A análise dos mecanismos respiratórios, implica avaliar a ventilação, que proporciona o transporte do O₂ para os alvéolos e a difusão, que consiste na passagem do O₂ para o sangue. Nos indivíduos saudáveis, não existem limitações para o aumento da ventilação, pelo que a principal condicionante do esforço é o sistema cardiocirculatório que quando atinge a sua capacidade máxima, não consegue aumentar o débito cardíaco e, conseqüentemente, o consumo de oxigénio, mesmo que a ventilação aumente a quantidade de O₂ nos alvéolos. Contudo nos nossos doentes, para além de se ter verificado uma diminuição dos débitos expiratórios ao nível das vias aéreas periféricas, no que concerne à reserva ventilatória (RV) e à eficiência da captação de oxigénio a nível pulmonar (VE/VO₂) não se encontraram alterações, o que reforça a improbabilidade de considerarmos uma eventual melhoria da respiração externa como causa do aumento do VO₂ “peak” verificado neste trabalho.

8.3.2. Mecanismos cardiovasculares

Como já referimos, o aumento do consumo de oxigénio correlaciona-se linearmente com o aumento do débito cardíaco, que é a principal condicionante do exercício muscular em indivíduos saudáveis, pois só pode aumentar no máximo 5 a 7 vezes em relação ao verificado em repouso, em oposição à ventilação máxima que pode aumentar 25 a 30 vezes (327). Neste estudo apenas investigámos a contractilidade cardíaca em repouso, no entanto, analisaremos outros trabalhos onde foram determinados o débito cardíaco, a pressão arterial, a resistência vascular sistémica (RVS) em repouso e

durante o esforço e os níveis plasmáticos das catecolaminas pré e pós cirurgia, em doentes submetidos a STVA por hiperhidrose primária (270,322).

Noppen e Namaruka verificaram uma diminuição significativa da noradrenalina (NA) em repouso e no esforço pós STVA, que sugere uma diminuição da actividade dos receptores beta 1 responsáveis pela regulação da FC e da contractilidade cardíaca (269,322). Estas alterações permitem considerar que o bloqueio ou diminuição da actividade dos receptores beta 1 provocado pela STVA sejam a causa mais provável da diminuição da FC tanto em repouso como no esforço máximo, e da eventual diminuição da contractilidade cardíaca durante o exercício.

Nakamura também verificou que, pós STVA, a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD) e a pressão arterial média (PAM) diminuíram em repouso mas, durante o exercício, os aumentos da PAS e da PAM não foram significativamente alterados pela simpaticectomia torácica. Contrariando estes resultados, Noppen não encontrou alterações pós STVA na PAS, PAM e PAD tanto em repouso como durante o exercício. No que concerne à resistência vascular sistémica pós STVA, Nakamura concluiu que diminuiu em repouso, mas manteve-se inalterável durante o exercício. Provavelmente, os resultados deste autor poderão significar que a diminuição em repouso da PA pós STVA foi consequência da diminuição da RVS (322). Em síntese, estes resultados sugerem que a STVA não interfere significativamente na RVS e na PA durante o esforço e provavelmente também em repouso, cujos resultados são contraditórios. É possível que as alterações destes parâmetros sejam ligeiras ou mesmo ausentes, devido ao facto de apenas serem ressecados os gânglios T2 e T3. Esta hipótese é parcialmente reforçada pelos resultados de Nakamura, que verificou que a diminuição em repouso da PA é mais acentuada num grupo de doentes com HP submetidos a uma ressecção mais alargada de T2 a T4, em comparação com outro grupo de doentes com HP submetidos à STVA clássica de T2 e T3, o que parece indiciar uma correlação entre a extensão da simpaticectomia e a diminuição da PA em repouso (332).

Nos ecocardiogramas realizados nos nossos doentes em repouso pré e pós STVA, concluímos que as alterações verificadas não tiveram repercussão significativa na função ventricular esquerda em repouso. Estes resultados são confirmados por Nakamura, que não encontrou alterações em repouso no débito cardíaco (322). Ressalvando as diferenças, vários trabalhos que demonstraram que nos corações transplantados desinervados não há diminuição da contractilidade cardíaca em repouso, quando comparados com indivíduos saudáveis, também reforçam esta conclusão de que a inervação simpática, não parece ser determinante na contractilidade cardíaca em repouso (317,318).

Durante o exercício, Nakamura verificou uma diminuição do débito cardíaco, provavelmente por diminuição da resposta cronotrópica e inotrópica durante o esforço,

devido à menor actividade adrenérgica pós STVA (322). Bengel verificou nos doentes submetidos a transplante cardíaco uma diminuição inicial da contractilidade cardíaca durante o esforço mas, a médio prazo, observou uma melhoria progressiva da função ventricular esquerda, provavelmente consequência de um processo de reinervação simpática (145). Como já referimos, se em repouso a actividade simpática não parece essencial na contractilidade cardíaca, durante o esforço a actividade adrenérgica é determinante na função cardíaca, como os trabalhos de Nakamura e de Bengel, embora com populações diferentes, parecem demonstrar (145,322).

Apesar de não dispormos de dados que possam comprovar esta conclusão, baseados nos trabalhos atrás referidos pensamos que, devido à STVA ser limitada, as alterações ao nível da PA e da RVS não são muito significativas e que a menor actividade adrenérgica provávelmente provocou uma diminuição da contractilidade cardíaca no esforço, como parecem comprovar os menores valores plasmáticos da noradrenalina tanto em repouso como no esforço (269,322). Nakamura concluiu que o débito cardíaco diminuiu durante o exercício, mas os nossos resultados, nomeadamente o aumento do VO₂ “peak”, não são sugestivos de uma diminuição do débito cardíaco. Apesar de difícil comprovação por insuficiência de dados, julgamos que nos nossos doentes uma possível diminuição da contractilidade cardíaca durante o esforço pode ter sido compensada pelo previsível aumento compensatório do volume de ejeção, permitindo manter o débito cardíaco. Esta hipótese é corroborada por Nakamura que, apesar de ter verificado uma diminuição do débito cardíaco, considera que o aumento do volume de ejeção, devido ao efeito cronotrópico negativo pós STVA e consequente aumento do “preload”, contrabalançou a depressão da contractilidade cardíaca (322).

Em conclusão, esta discussão dos efeitos da STVA nos mecanismos cardiovasculares indicia que não se verificou uma diminuição do débito cardíaco durante o esforço mas, com os dados de que dispomos, também consideramos que correlacionar o aumento do VO₂ “peak” com um possível aumento do débito cardíaco não é uma hipótese credível (270,317,318,322,333).

8.3.3. Mecanismos neurohumorais

Excluindo os mecanismos ventilatórios e cardiocirculatórios como causa do aumento do consumo de oxigénio, julgamos dever considerar a possibilidade do aumento do VO₂ “peak” ser consequência de uma maior capacidade de extracção tecidual do O₂, devido a alterações ao nível da actividade vasomotora muscular periférica ou de mecanismos neurohumorais. Conforme já mencionámos, a activação do SNS no exercício, para além de estimular o aumento da FC e da contractilidade cardíaca, provoca uma vasoconstrição regional no músculo não esquelético, nomeadamente a nível das circulações renal e esplâncnica. No músculo esquelético em exercício, a resposta

vasoconstrictora à activação simpática é amortecida pela acção de várias substâncias vasoactivas produzidas no músculo em exercício. Esta modulação é particularmente evidente na microcirculação do músculo esquelético, contribuindo para otimizar a distribuição do fluxo sanguíneo no músculo durante o exercício (341). Este controle local da vasoconstrição adrenérgica foi definido por Gail Thomas como uma “simpatólise funcional” ou, mais concretamente, a diminuição da vasoconstrição do músculo esquelético durante o exercício. Actualmente, considera-se que o ON é determinante neste processo de “simpatólise funcional” durante o esforço, que permite a optimização do fluxo sanguíneo nos músculos esqueléticos activos (94, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346).

Tanto quanto é do nosso conhecimento, para além da noradrenalina e adrenalina, o óxido nítrico (ON) é o único neuromodulador cardíaco onde comprovadamente se verificou que a sua acção parece ser influenciada pela STVA. Vários trabalhos sugerem que nos doentes com HP submetidos a STVA, aumentou a actividade do ON, provocando um aumento da vasodilatação periférica e do fluxo sanguíneo da microcirculação do músculo esquelético humano durante o exercício (104, 118, 336, 347, 348). Andrew Jones estudou os efeitos da inibição da síntese do ON pela infusão do L-NAME durante o exercício, tendo verificado um aumento da pressão arterial média e uma redução significativa da FC, mas não registou alterações a nível das trocas gasosas e do VO₂ no esforço submáximo. No entanto, quando era atingido o esforço máximo, a inibição do ON provocava uma redução acentuada do VO₂ “peak”. Estes dados sugerem que a inibição do ON durante o esforço submáximo não provoca alterações da captação de oxigénio, provavelmente devido à menor necessidade em O₂ do músculo esquelético. No esforço máximo a redução significativa do VO₂ “peak” após a inibição do ON resulta, provavelmente, da redução do fluxo sanguíneo a nível muscular (345). Embora este estudo seja realizado numa amostra muito pequena, estes resultados são consistentes com os de Kinding que também verificou uma diminuição do VO₂ “peak” no exercício máximo após infusão de L-NAME (349,350,351). Frandsen, que estudou os efeitos do bloqueio do ON no exercício de extensão do membro inferior, não verificou diferenças no fluxo sanguíneo e no VO₂ (352,353). Jones e Frandsen demonstraram que, quando o esforço é submáximo ou envolve menos massa muscular, como por exemplo no caso do estudo do exercício de apenas um membro, o fluxo sanguíneo e a captação de oxigénio não estão alterados quando é inibida a síntese do ON, sugerindo a existência de uma regulação multifactorial do tónus vascular periférico. Nas provas com cicloergómetro no caso de inibição do ON, quando é atingido o esforço máximo verifica-se uma significativa redução do VO₂ “peak” causada muito possivelmente pela redução do fluxo sanguíneo para o músculo esquelético, com consequências nas trocas gasosas a nível muscular (respiração interna). Ao verificarmos que a inibição da actividade do ON no esforço

máximo diminui o fluxo sanguíneo muscular e o VO₂ “peak”, parece-nos lógico questionar se o aumento da actividade do ON provocado pela STVA poderá justificar o aumento fluxo sanguíneo muscular, provocando maior captação de O₂ e consequente aumento do VO₂ “peak”, que verificámos nos nossos doentes pós STVA (345,352,353,354,355,356).

Como já referimos, o VO₂ corresponde ao produto do débito cardíaco pela diferença artério-venosa do conteúdo de oxigénio, sendo pouco provável que o débito cardíaco no contexto de uma diminuição simultânea da contractilidade do miocárdio e da FC (Débito = volume de Ejeção x FC) tenha aumentado. Nesta hipótese, apenas o aumento da diferença artério-venosa do conteúdo de oxigénio provocado pelo aumento do fluxo sanguíneo arterial muscular devido à maior actividade do ON pós STVA, parece poder explicar com alguma lógica o aumento do VO₂ “peak”.

No entanto, resta saber o que “aconteceu” com esta diferença de O₂, porque o pressuposto aumento da diferença artério-venosa implica um maior consumo de oxigénio a nível muscular e, consequentemente, um aumento do trabalho, que não se verificou. Uma maior “oferta” de O₂, sem aumento da carga em “watts”, não explica o possível aumento da diferença artério-venosa, porque iria aumentar tanto o conteúdo arterial como o venoso e, portanto, não alteraria a diferença artério-venosa. Seguindo a lógica desta discussão, para explicar o aumento do VO₂ “peak”, estaríamos perante um metabolismo de O₂ “não eficiente”, sem produção de energia química ou mecânica.

8.3.4. Conclusão

Resumindo, no estudo dos efeitos cardiopulmonares da STVA em doentes com HP, verificámos nas provas de esforço cardiorespiratórias a diminuição da FC em repouso e da FC “peak”, consequência da menor actividade adrenérgica pós STVA e um aumento do O₂/Pulso devido ao efeito cronotrópico negativo pós cirurgia. Estes resultados já tinham sido constatados por outros autores, mas o aumento do VO₂ “peak”, tanto quanto é do nosso conhecimento é a primeira vez que é descrito. Por outro lado, não se verificou um aumento da carga máxima em “watts”, o que torna a interpretação destes dados mais complexa. Como já referimos, o VO₂ “peak” depende da ventilação, do débito cardíaco e da extracção tecidual do O₂. Na discussão, concluímos que seria muito improvável que o aumento do VO₂ dependesse do aumento da ventilação, não só porque verificámos uma diminuição dos débitos expiratórios ao nível das vias aéreas periféricas, mas também em relação à Reserva Ventilatória e à eficiência da respiração (VE/VO₂) não encontrámos alterações, o que reforça a improbabilidade de considerarmos uma eventual melhoria da respiração externa como causa do aumento do VO₂ “peak” verificado neste trabalho. Em relação ao débito cardíaco a provável diminuição da contractilidade cardíaca no esforço, implica que normalmente diminuiria o DC, mas como os resultados verificados não indiciam uma diminuição da capacidade ao esforço, estamos convencidos que o DC não

diminuiu devido ao aumento compensador do volume de ejeção.

A diminuição do VO₂ "peak" devido à menor actividade do ON, verificada no trabalho de Andrew Jones, confirma que o ON é fundamental na regulação do fluxo sanguíneo muscular durante o exercício de alta intensidade através dos efeitos de vasodilatação endotelial local e da atenuação da vasoconstrição (simpátólise funcional), pelo que nos parece defensável colocar a hipótese do aumento da actividade do ON provocado pela simpaticectomia torácica justificar o aumento do VO₂ "peak", verificado nos nossos doentes. No entanto comprovar esta hipótese que é teóricamente possível, implica que sejam avaliados a função ventricular esquerda, débitos cardíaco, fluxos sanguíneos periféricos, os níveis séricos das catecolaminas e, muito especialmente do ON pré e pós STVA durante o exercício.

A ausência do aumento da carga durante o esforço, em princípio significa que o aumento de consumo oxigénio "peak" verificado não se traduziu em trabalho, o que nos impede de concluir que estes doentes tenham aumentado a sua tolerância ao esforço. Estes resultados significam que estamos perante um metabolismo de O₂ "não eficiente", sem produção de energia química ou mecânica.

8.4. Efeitos da STVA na variabilidade RR e carga disrítica

Nesta investigação, a análise da variabilidade RR foi fundamental na avaliação dos efeitos simpáticos e vagais da STVA, nos doentes com hiperhidrose primária. As actividades eferentes simpática e vagal que estimulam o nódulo sinusal actuam sincronizadamente em cada ciclo cardíaco e são moduladas pelos centros vasomotor e respiratório centrais e, a nível periférico, pelas oscilações da pressão arterial e dos movimentos respiratórios. Quando analisamos as alterações da VRR no domínio da frequência e do tempo, estamos a avaliar a modulação autonómica da frequência cardíaca e a sua relevância clínica é, basicamente consequência do facto das oscilações do RR precederem as da frequência cardíaca (139,140). Tem sido progressivamente reconhecida a importância clínica do estudo da VRR, nomeadamente como índice de previsão das complicações arritmológicas e de morte súbita pós enfarte agudo do miocárdio (EAM). Em vários estudos, foi demonstrado que a isquémia ou necrose das células miocárdicas podem produzir distorsão mecânica ou destruição das fibras eferentes ou aferentes cardíacas intrínsecas, devido a alterações da geometria relacionadas com a necrose e posterior acinesia de segmentos do coração, provocando uma desregulação do controle autónomo do sistema cardiovascular, de que pode resultar um aumento da actividade simpática e uma diminuição do tónus vagal, criando condições favoráveis ao aparecimento de arritmias ventriculares (140,141). Este tipo de arritmias no EAM demonstrou que a VRR é um índice de previsão fiável das complicações pós EAM, mesmo quando comparada com a avaliação da função ventricular esquerda (139,140,141,142,143, 144).

Nesta investigação que desenvolvemos, também estamos a analisar as implicações da destruição de fibras eferentes ou aferentes do sistema nervoso simpático cardíaco. A sua correlação com os diversos mecanismos do SNA, nomeadamente o controle autónomo cardíaco regional, parece fundamental na interpretação destes resultados.

Numa análise global dos resultados obtidos neste estudo da variabilidade RR realizada em doentes submetidos a STVA por hiperhidrose primária pré e pós cirurgia, a primeira impressão que se tem é que, tanto no domínio da frequência, como no do tempo, os resultados foram claros e estatisticamente significativos, demonstrando com grande evidência que a STVA interfere na modulação autónoma cardíaca. Como método de discussão analisaremos separadamente a variabilidade RR no domínio da frequência e do tempo e, posteriormente, a VRR na sua globalidade.

8.4.1. Efeitos da STVA na variabilidade RR no domínio da frequência.

Na análise da variabilidade RR no domínio da frequência, verificámos o aumento da média RR e a diminuição da frequência cardíaca estatisticamente significativos em todos os períodos determinados, confirmando que a STVA, em doentes com hiperhidrose primária, provoca um efeito cronotrópico negativo, por provável diminuição da actividade simpática e aumento da actividade vagal, o que já tinha sido verificado nos restantes exames integrados nesta investigação. Estes resultados são semelhantes aos encontrados por Abraham (357), Drott (236), Noppen (213), Tygessen (26), Tedoriya (358) e Wettervik (359). Todos estes autores avaliaram a VRR com registos de curta duração, excepto Abraham, que também avaliou a VRR em registos de Holter de 24 h (357).

Os aumentos estatisticamente significativos do HF power em todos os períodos e do HF nu no período diurno e durante as 24 h são sugestivos de um aumento da actividade parassimpática pós STVA. A diminuição estatisticamente significativa do LF nu e da relação LF/HF pós cirurgia, confirma o decréscimo da actividade simpática e o aumento da actividade vagal, e a subida estatisticamente significativa dos valores do TP nos períodos diurno e durante as 24h indicia um aumento da variabilidade RR global pós STVA.

Abraham também verificou uma diminuição estatisticamente significativa do LF e da relação LF/HF mas, em relação ao HF e a todos os outros parâmetros no domínio da frequência registados, não encontrou alterações estatisticamente significativas (357). Wiklund verificou após STVA uma redução do LF power e da relação LF/HF, mas o HF power manteve-se inalterado (214). No seguimento pós operatório, o LF power manteve-se mais baixo e o HF power também diminuiu, o que foi interpretado como consequência dos doentes com HP terem uma hiperactividade basal simpática, mas também uma maior actividade vagal compensatória. Assim, em teoria, a STVA provocaria um predomínio da

actividade parassimpática, devido à diminuição da actividade simpática, mas o balanço simpático-vagal restabelecia-se a longo prazo com a diminuição da actividade vagal compensatória (214).

Tedoriya não encontrou alterações significativas do LF e HF pré e pós cirurgia tanto nas posições de decúbito, como em ortostatismo e, quanto à relação LF/HF não verificou diferenças excepto no ortostatismo, no qual verificou uma diminuição estatisticamente significativa após a cirurgia. Perante estes resultados o autor concluiu que a influência da STVA na actividade autónoma cardíaca era pequena em repouso, mas a resposta à estimulação simpática estava diminuída após a cirurgia (358). Kingma demonstrou uma diminuição do LF mas, em relação ao HF e LF/HF, também não encontrou diferenças (366).

Resumindo, os autores referidos verificaram que, no domínio da frequência, a STVA em doentes com HP tem um efeito cronotrópico negativo, e em todos se presume uma diminuição da actividade simpática, mas em nenhum destes trabalhos foi possível provar o aumento da actividade vagal. Na nossa investigação, a análise da VRR no domínio da frequência em doentes com HP pós STVA demonstrou, pela primeira vez com resultados estatisticamente significativos, a diminuição da actividade simpática e o aumento da actividade vagal e da variabilidade RR. Estas conclusões são coincidentes com os resultados já obtidos na análise das provas cardiorespiratórias, comprovando que a STVA nos doentes com hiperhidrose primária, interfere na regulação autónoma cardíaca.

8.4.2. Efeitos da STVA na variabilidade RR no domínio do tempo

No domínio do tempo verificámos alterações estatisticamente significativas pós STVA em todos os parâmetros avaliados. Em relação aos intervalos NN nos três períodos analisados, constatou-se uma diminuição do número total e um aumento da média dos intervalos (NNmean). Verificou-se um aumento estatisticamente significativo dos parâmetros de avaliação global da VRR (SDNN, SDANN e SDNN ind) e da actividade vagal (rMSSD e pNN50) durante o dia, noite e 24 h. De todos os autores atrás referidos, Abraham foi o único que também estudou a VRR no domínio do tempo, tendo verificado alterações estatisticamente significativas na diminuição da FC pré e pós cirurgia. Nos restantes parâmetros analisados (rMSSD, pNN50, SDANN, SDNN), este autor verificou um aumento dos valores absolutos após a cirurgia similares aos nossos resultados, mas sem significado estatístico (357).

Em resumo, no domínio do tempo verificámos aumentos estatisticamente significativos pré e pós cirurgia dos parâmetros avaliados, tanto a nível da VRR global (SDNN, SDANN, SDNN ind), como da vagal (pNN50, rMSSD), o que demonstra que, nos doentes com hiperhidrose primária sujeitos a STVA, se confirma um claro aumento da

actividade vagal e da variabilidade RR

Na análise da carga disrítica, exceptuando a FC pré e pós operatória, não encontramos alterações estatisticamente significativas em todos os parâmetros analisados. A baixa carga disrítica verificada pré STVA em princípio, significa que os doentes com HP, no que concerne a este parâmetro, não se diferenciam dos indivíduos saudáveis. A ausência de arritmias significativas pós STVA significa que o procedimento cirúrgico não representa um risco acrescido em relação à carga disrítica.

8.4.3. Efeitos da STVA na carga disrítica

Em síntese, a análise da VRR, tanto no domínio da frequência como do tempo, demonstrou que a STVA, no tratamento da hiperhidrose primária, provoca a diminuição da actividade simpática, o aumento da actividade vagal e da variabilidade VRR global, 6 meses após a cirurgia. Não obstante considerarmos que estas conclusões são relevantes, também devemos questionar qual a razão de em outros trabalhos idênticos, os resultados não terem sido conclusivos (26,213,236,357,358,359). No caso de Abraham, que utilizou um protocolo semelhante ao nosso, a diferença de resultados resulta, muito provavelmente, do pequeno número de casos estudados (12 doentes). Em relação aos outros autores, para além dos protocolos serem diferentes, parece-nos igualmente importante o pequeno número de casos, que variaram entre os 10 e os 13 doentes. Como já referimos, a importância dos resultados verificados na nossa investigação implica uma discussão multifactorial, nomeadamente da amostra estudada, da relevância funcional dos gânglios da cadeia simpática excisados e dos vários factores neurohumorais reguladores da actividade autónoma cardíaca que possam ser afectados pela STVA.

8.4.4. Discussão multifactorial dos efeitos da STVA na VRR

8.4.4.1. Análise da amostra estudada

Ao analisarmos a amostra de doentes estudados, verificamos que 72,22% são mulheres e que a média de idades é de 25,6 anos. O predomínio do sexo feminino e a juventude do grupo de doentes estudados (25.6+/-6.49 anos) pode ter influência na actividade autónoma cardíaca (362). Vários autores verificaram um aumento da modulação vagal cardíaca nas mulheres e da simpática nos homens, esbatendo-se estas diferenças entre os 45 e os 50 anos, coincidindo com o aparecimento da menopausa, o que tem sido correlacionado com o possível efeito protector dos estrogéneos nas mulheres (360,361,362,363,364,365). No entanto, em todos os outros estudos também predominaram os doentes do sexo feminino e as médias de idade foram sobreponíveis (212,214,357,366), com excepção do trabalho de Tedoriya onde predominaram os homens

(358), pelo que as amostras no geral são semelhantes, não constituindo argumento para justificar a diferença de resultados verificadas entre a nossa investigação e as dos outros autores.

Outro aspecto que consideramos importante na análise dos resultados da nossa amostra consiste no método estatístico escolhido (teste de “Student” para amostras emparelhadas), em que cada doente constitui o seu próprio controle pré e pós cirurgia.

Em síntese, parece-nos lícito concluir que a amostra estudada não constitui um factor que possa justificar a diferença dos nossos resultados, em relação aos dos outros autores.

8.4.4.2. Mecanismos funcionais dos gânglios excisados

A importância da desinervação autónoma na variabilidade VRR é claramente demonstrada na diminuição marcada da VRR nos transplantados cardíacos (367). Nesta investigação, provocámos uma desinervação simpática parcial, com a excisão dos gânglios simpáticos paravertebrais T2 e T3. No entanto, como referimos na discussão das outras provas incluídas no protocolo, baseados na variabilidade anatómica da inervação eferente simpática, é difícil concluir que as alterações verificadas na VRR pós STVA sejam consequência da interrupção parcial das eferências simpáticas com origem nos gânglios excisados (121,122,123). Perante estes dados também consideramos nesta discussão, a hipótese dos efeitos na VRR verificados nesta investigação serem consequência da secção dos aferentes simpáticos torácicos.

Como referimos no Capítulo III, Malliani e Ruscone nos seus estudos experimentais em ratos, verificaram que a secção das raízes espinhais dorsais de C8 a T6 provocava uma bradicardia reflexa significativa, que consideraram ser consequência da interrupção de uma grande quantidade de fibras aferentes simpáticas cardiovasculares (152). Bishop e Malliani também provaram a importância dos aferentes simpáticos cardíacos na modulação autonómica cardíaca nos estudos experimentais que realizaram em gatos (153,368).

Malliani e, posteriormente Armour, consideraram que a medula espinhal não é apenas uma via de transmissão da informação sensorial da periferia para o tronco cerebral, podendo ter funções importantes ao nível de processamento e integração de informação, funcionando como referimos anteriormente, como um pequeno “cérebro cardíaco”, sem interferência de mecanismos supraespinhais. Este conceito de regulação autónoma regional, que implica a existência de actividade aferente simpática relevante, reforça a tese de que, eventualmente, os efeitos cardíacos verificados em doentes com HP pós STVA poderão ser consequência da interrupção das eferências dos gânglios torácicos simpáticos excisados (150,273,369)

8.4.4.3. Factores neurohumorais da VRR

A complexidade da regulação autónoma cardíaca implica que seja discutida a hipótese dos mecanismos de regulação neurohumoral da VRR serem alterados pela STVA.

Para além da noradrenalina, adrenalina e acetilcolina, existem outras substâncias que interferem com a VRR, nomeadamente a tiroxina, a angiotensina II, os esteróides, a adenosina e o óxido nítrico (53,372,373,374,375,376,377,378). Independentemente do grau de influência da cada uma destas substâncias na actividade autónoma cardíaca, tanto quanto é do nosso conhecimento, excluindo a noradrenalina e a adrenalina que, como referimos anteriormente, diminuiu pós STVA, o óxido nítrico é o único neuromodulador onde comprovadamente se verificou que a sua acção parece ser influenciada pela STVA, como já tínhamos afirmado na discussão das provas de esforço cardiorespiratórias (104,118,345,348, 349,350, 351,352,353).

Fukuda apresentou o caso clínico de uma jovem de 13 anos, vítima de uma paragem cardíaca durante uma prova de atletismo, tendo sido reanimada. A cintigrafia miocárdica com 123-MIBG mostrou isquémia da parede anteroseptal do ventrículo esquerdo e a coronariografia realizada na fase de recuperação não revelou lesões estenóticas. Posteriormente, foi diagnosticado na jovem uma mutação do gene da síntese do óxido nítrico endotelial, correlacionada com os espasmos das artérias coronárias (379). Este caso é ilustrativo da importância do ON na actividade cardíaca, que já tinha sido equacionada desde que se encontrou ON em neurónios cardíacos autónomos (380). Chowdhary avaliou a variabilidade RR em indivíduos saudáveis, tendo verificado que a inibição da síntese do ON provocada pela infusão do L-NAME provocava um aumento da FC e a diminuição do HF. Este autor também verificou que a infusão de ON exógeno provocava bradicardia, embora não se tenha verificado um aumento do HF. Apesar de estes resultados não serem completamente convincentes, aparentemente verifica-se uma diminuição da actividade vagal, quando é inibida a síntese do ON. Vários trabalhos experimentais também sugerem que o ON actua como um agente simpaticolítico, diminuindo a actividade adrenérgica e aumentando a vagal pelo que, embora não completamente comprovada, esta hipótese parece-nos consistente (381, 382, 383, 384, 385, 386).

Nesta revisão bibliográfica, constatamos que o potencial aumento da actividade do ON pode provocar um aumento da actividade vagal cardíaca. No pressuposto de que a acção do ON aumenta pós STVA, que referimos a propósito da discussão dos resultados verificados nas provas de esforço cardiorespiratórias, parece-nos possível formular a hipótese que o aumento da modulação vagal e a diminuição da simpática, verificados na análise da VRR, possam estar relacionados com uma maior actividade do ON pós cirurgia. Embora esta relação aumento da actividade do ON/diminuição da actividade

simpática e aumento da vagal seja baseada na análise de trabalhos de outros autores, a hipótese parece ter consistência, pelo que nos parece importante a investigação da acção do ON no controle autonómico cardíaco.

8.4.5. Conclusão

Neste estudo da variabilidade RR pré e pós simpaticectomia torácica videoassistida no tratamento da hiperhidrose primária, demonstrámos com resultados estatisticamente significativos, a diminuição da actividade simpática, o aumento da actividade vagal e da variabilidade VRR, após 6 meses de cirurgia.

Na discussão deste sub-capítulo, referimos a diminuição sérica da noradrenalina verificada por Noppen e Nakamura nos doentes com HP pós STVA, o que indicia a diminuição da actividade adrenérgica, comprovada na análise da VRR incluída nesta investigação. A questão é saber se resultou da secção dos eferentes ou dos aferentes simpáticos cardíacos. Baseados na variabilidade anatómica da inervação eferente simpática a partir dos gânglios T2 e T3 excisados, considerámos que os efeitos cardíacos verificados na análise da VRR, muito provavelmente foram consequência da interrupção das aferências simpáticas, que modulam a actividade regional autónoma cardíaca.

Também formulámos a hipótese da relação STVA/aumento da actividade do ON ser uma das causas do aumento da actividade vagal e diminuição da adrenérgica, verificados nesta investigação. Embora esta hipótese seja baseada na análise de trabalhos de outros autores, os pressupostos são consistentes, pelo que, no nosso entender deve ser considerada.

Verificámos uma baixa carga disrítica pré STVA e a ausência de arritmias significativas pós STVA.

São necessários outros estudos mais dirigidos que possam confirmar as alterações verificadas e os mecanismos que as desencadearam. A verificação destas hipóteses poderá constituir um contributo importante no conhecimento da regulação autónoma cardíaca.

Resumo e Conclusões

O objectivo desta tese de doutoramento foi avaliar os efeitos cardiopulmonares da simpaticectomia torácica videoassistida, no tratamento da hiperhidrose primária. Foram incluídos neste estudo 38 doentes, 28 do sexo feminino (73.69%) e 10 do sexo masculino (26.31%), com idades compreendidas entre os 15 e os 42 anos (média de 27.51), com o diagnóstico de HP e indicação para STVA. Foram realizados no pré-operatório, num período não superior a duas semanas antes da operação e seis meses após a cirurgia, provas de função respiratória, provas de esforço cardiorespiratória, análise da função ventricular esquerda em repouso por Ecocardiografia modo M, bidimensional e Doppler de fluxos e tecidual septal, e análise da variabilidade RR e da carga disrítica por Holter de 24 horas.

Quando decidimos realizar esta investigação sobre os efeitos cardiopulmonares da simpaticectomia torácica videoassistida nos doentes com hiperhidrose primária, formulámos cinco questões fundamentais:

1. A STVA tem efeitos cardiopulmonares ?
2. A nível respiratório a STVA provoca alterações que interfiram com a sua função?
3. A nível cardíaco a STVA interfere com a função ventricular esquerda e a contractilidade miocárdica?
4. A STVA pode provocar alterações na capacidade ao esforço destes doentes?
5. A STVA provoca alterações na variabilidade RR ou na carga disrítica?

No que respeita à primeira questão, ficou demonstrado inequivocamente que a STVA provoca alterações cardiopulmonares, nos doentes com HP. É, no entanto, importante realçar que todos os parâmetros, onde se verificaram alterações pré e pós STVA, se situaram dentro dos valores considerados normais.

Em relação à segunda questão, referente aos efeitos pulmonares da STVA no tratamento dos doentes com HP, verificámos a diminuição dos débitos expiratórios ao nível das pequenas vias aéreas e o aumento do volume residual. Na discussão, considerámos como causas possíveis das alterações pulmonares verificadas nesta investigação a diminuição da actividade dos receptores beta 2 e a secção de aferentes simpáticos, que podem provocar a diminuição da actividade moduladora simpática do tónus vagal brônquico, e excluímos a possibilidade de serem consequência da interrupção dos eferentes ou aferentes parassimpáticos não colinérgicos. Não dispomos de dados que possam confirmar estas hipóteses teóricas, mas esta relação causa-efeito entre a STVA e os efeitos pulmonares verificados, contrariam a ideia de que os pulmões “não têm

funcionalmente inervação simpática”, indiciando a possibilidade da actividade adrenérgica poder ter uma importância mais relevante no controle do tóno brônquico nos doentes com hiperhidrose primária.

A terceira questão referia-se aos efeitos da STVA na função ventricular esquerda e contractilidade miocárdica. Na análise pré e pós cirurgia dos índices de função sistólica e diastólica por Ecocardiografia modo M (MM), bidimensional (2D), Doppler de fluxos e da função regional através da quantificação de velocidades miocárdicas por Doppler tecidual em repouso, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa da FC, da fracção de ejeção e da relação e/a. A diminuição da FC e da fracção de ejeção é, provavelmente, consequência da menor actividade adrenérgica cardíaca em repouso. A diminuição da relação e/a poderá, eventualmente, significar uma discreta alteração do relaxamento diastólico, consequência do efeito cronotrópico negativo da STVA. No entanto, as diferenças encontradas nos estudos ecocardiográficos em repouso pré e pós cirurgia, não parecem ter provocado efeitos significativos na função cardíaca pós STVA.

A quarta questão que colocámos relacionava-se com as potenciais alterações na capacidade ao esforço destes doentes pós STVA. Nestas provas, verificámos a diminuição da FC em repouso e da FC “peak”, consequência da menor actividade adrenérgica pós STVA, e um aumento do O₂/Pulso, devido ao efeito cronotrópico negativo pós cirurgia. Estes resultados já tinham sido constatados por outros autores, mas o aumento do VO₂ “peak”, tanto quanto é do nosso conhecimento, é a primeira vez que é descrito. Por outro lado, não se verificou um aumento da carga máxima em “watts”, o que torna a interpretação destes dados mais complexa. Concluímos que seria muito improvável que o aumento do VO₂ “peak” dependesse do aumento da ventilação, não só porque verificámos uma diminuição dos débitos expiratórios a nível das vias aéreas periféricas, mas também em relação à Reserva Ventilatória e à eficiência da respiração (VE/VO₂) não encontrámos alterações, o que reforça a improbabilidade de considerarmos uma eventual melhoria da respiração externa como causa do aumento do VO₂ “peak” verificado nesta investigação. Em relação ao débito cardíaco, a provável diminuição da contractilidade cardíaca no esforço implica que, normalmente, diminuiria o DC, mas como os resultados verificados não indiciam uma diminuição da capacidade ao esforço, estamos convencidos que o DC não diminuiu, provavelmente devido ao aumento compensador do volume de ejeção. No entanto, com os dados de que dispomos, também consideramos que correlacionar o aumento do VO₂ “peak” com um possível aumento do débito cardíaco não é uma hipótese credível.

Formulámos a hipótese do aumento da actividade do ON provocado pela STVA justificar o aumento do VO₂ “peak” verificado nos nossos doentes. No entanto, comprovar

esta hipótese, teóricamente consistente, implica a avaliação da função ventricular esquerda, do débito cardíaco e a determinação dos níveis séricos das catecolaminas e do ON pré e pós STVA durante o exercício.

A ausência do aumento da carga durante o esforço pós STVA, em princípio, significa que o aumento de consumo oxigénio verificado não se traduziu em trabalho, que impede que possamos concluir que estes doentes tenham aumentado a sua tolerância ao esforço. Estes resultados, significam que estamos perante um metabolismo de O₂ “não eficiente”, sem produção de energia química ou mecânica.

A quinta e última questão referia-se às potenciais alterações na variabilidade RR ou na carga disrítica pós STVA. Neste estudo da variabilidade RR pré e pós simpatectomia torácica videoassistida no tratamento da hiperhidrose primária, demonstrámos com resultados estatisticamente significativos, tanto no domínio da frequência como no do tempo, a diminuição da actividade simpática, o aumento da actividade vagal e da variabilidade VRR, após 6 meses de cirurgia. Tanto quanto é do nosso conhecimento, é a primeira vez que estes resultados são apresentados de forma clara e inequívoca.

Baseados na variabilidade anatómica da inervação eferente simpática a partir dos gânglios T2 e T3 excisados, considerámos que os efeitos cardíacos verificados na análise da VRR, muito possivelmente, não foram consequência da interrupção das eferências, mas das aferências simpáticas que modulam a actividade regional autónoma cardíaca.

Também formulámos a hipótese da relação STVA/aumento da actividade do ON ser uma das causas do aumento da actividade vagal e da diminuição da adrenérgica, verificados nesta investigação. Embora a relação aumento da actividade do ON/diminuição da actividade simpática e aumento da vagal seja baseada na análise de trabalhos de outros autores, os pressupostos são consistentes, pelo que nos parece importante o desenvolvimento de trabalhos de investigação com o objectivo de estudar a acção do ON no controle autónomo cardíaco pós STVA, em doentes com HP.

No que concerne à carga disrítica, verificámos que era baixa pré STVA e seis meses após a cirurgia, verificou-se uma ausência de arritmias significativas.

Independentemente dos mecanismos pós STVA que possam ser responsáveis pelas alterações cardiopulmonares verificadas, é necessário salientar que a nossa amostra corresponde a doentes que sofrem de uma disfunção autónoma não esclarecida. Especificando, desconhecemos se a hiperhidrose primária é uma doença sistémica ou se o aumento da sudação e vasoconstricção periféricas correspondem apenas a alterações locais, por aumento da estimulação simpática local ou, eventualmente, por uma maior densidade de glândulas sudoríporas nas zonas hiperhidróticas. Actualmente não existe

consenso na definição da hiperhidrose primária, mas parece-nos importante voltar a referir que a transpiração é uma função normal no nosso organismo, que tem como principal objectivo regular a temperatura corporal, sendo um mecanismo fundamental na manutenção da homeostase. Independentemente da HP ser uma doença local ou sistémica, tanto quanto podemos compreender, a sudorese na hiperhidrose primária, aparentemente não tem qualquer função homeostática. Esta constatação significa que a amostra estudada nesta investigação tem especificidades clínicas que implicam considerar que os efeitos cardiopulmonares verificados nos doentes com HP pós STVA, provavelmente, não se verificariam em indivíduos saudáveis.

Conclusões

1. Esta investigação demonstrou que a STVA provoca uma diminuição da actividade adrenérgica e um aumento da vagal, tanto a nível cardíaco como pulmonar.

2. As alterações verificadas nos doentes com hiperhidrose primária pós STVA, mantiveram-se dentro dos parâmetros considerados normais, o que significa que esta cirurgia não parece provocar restrições a nível das capacidades cardiopulmonares dos indivíduos operados.

3. O aumento do VO₂ “peak” nas provas de esforço cardiorespiratórias, e a diminuição da actividade adrenérgica e o aumento da vagal na análise da variabilidade RR verificados pela primeira vez, nesta investigação, podem ser contributos relevantes para um melhor conhecimento da regulação autónoma cardiopulmonar.

4. Estas conclusões, permitem-nos continuar a realizar a STVA no tratamento da Hiperhidrose Primária, com a segurança de saber, com rigor científico, que os potenciais efeitos cardiopulmonares resultantes da excisão de gânglios torácicos simpáticos, não são relevantes.

Summary

The main purpose of this thesis was to examine the cardio pulmonary effects of endoscopic transthoracic sympathectomy (ETS) in the treatment of primary hyperhidrosis. Thirty eight patients with primary hyperhidrosis (28 females and 10 males, mean age 27, 51) participated in the study.

Pulmonary function and cardio pulmonary exercise tests, echocardiography, and heart rate variability measurements were performed two weeks before surgery and six months after surgery.

Five main questions were formulated in this thesis:

1. Are there any cardio pulmonary effects after the ETS?
2. Are there any pulmonary function effects after ETS?
3. Are there any left ventricular function and myocardial contractility effects after ETS?
4. Are there any cardio pulmonary capacity effects after ETS?
5. Are there any RR variability and arrhythmic effects after ETS?

Regarding the first question, it was demonstrated that ETS generates cardio pulmonary effects in primary hyperhidrosis patients. However, it should be underlined that all the parameters changes after surgery were within normal limits.

In relation to the second question, we observed a mean forced expiratory flow decrease in small airways and a residual volume increase. We consider that the pulmonary changes probable causes are the sympathetic activity modulation decrease of bronchial vagal tonus, as a consequence of beta 2 activity decrease and sympathetic afferents section. Noncholinergic-parasympathetic afferent and efferent nerve section was excluded. Our statistical data does not confirm these theoretical hypothesis, but the ETS and pulmonary effects cause-effect relation indicates a higher bronchial tonus modulation adrenergic activity.

The third question was over left ventricular function and myocardial contractility effects after ETS. The echocardiographic studies have statistically demonstrated a significant heart rate decrease, a significant ejection fraction decrease and significant e/a relation decrease. The heart rate and ejection fraction decrease are probably results of a decrease rest adrenergic activity. The e/a relation decrease is probably a consequence of a mild alteration of diastolic relaxation, caused by decreased heart rate after ETS. Nevertheless, the echocardiography difference before and after surgery does not seem to suggest significant cardiac function effects after ETS.

The fourth question was about the cardio pulmonary exercise tests effects after

ETS. We demonstrated a rest heart rate decrease and a “peak” heart rate decrease, which is a consequence of the decreased adrenergic activity after ETS, and oxygen pulse (O₂ pulse) increase caused by negative chronotropic effect after ETS. These results have been presented before by other authors. However, the increase of the oxygen “peak” uptake (VO₂ “peak”) demonstrated in our investigation is, to our knowledge, the first report in the literature assessing the ETS cardio pulmonary effects in primary hyperhidrosis patients. On the other hand, we did not observe any work rate increase, therefore the interpretation of this data is very complex. We concluded that the VO₂ “peak” increase does not depend on ventilation increase, not only because of the mean forced expiratory flow decrease, but also because we did not observe any alteration regarding the ventilatory reserve and the respiratory efficiency (VE/VO₂), which avoids a better external respiration as a cause of the increase of the VO₂ “peak” demonstrated in this investigation. Nevertheless we are convinced that the cardiac output did not decrease, due to the compensating increase of ejection volume, we can not consider the VO₂ increase, as a result of a possible cardiac output increase.

We formulated the hypothesis that the VO₂ “peak” increase could result of nitric oxygen (NO) increase after ETS. Nevertheless, to prove this consistent theoretically hypothesis, implies the measurement of the left ventricular function, the cardiac output and the plasma catecholamine concentrations, during the exercise.

As the work rate after ETS remained unchanged, we concluded that the VO₂ “peak” increase was “not efficient”, without chemical or mechanical energy production.

The fifth question was related to heart rate variability (HRV) and arrhythmic changes after ETS. In this study we found out with significant statistical results, both in time and frequency domain analysis, a sympathetic activity decrease, a vagal activity and RR variability increase, six months after surgery. As far as we know, it is the first time this results are presented in such clear and unequivocal way.

Based on anatomic variability of the sympathetic efferent innervation from second and third thoracic ganglions, we consider that the observed cardiac effects in HRV analysis, probably, are not the result of efferent nerves section, but of the afferent nerves that modulate cardiac autonomic regional activity.

We also formulated the hypothesis that the relation between ETS and NO activity increase, is one of the causes of the vagal activity increase and adrenergic decrease demonstrated in this investigation. Despite the fact that this hypothesis is based on some other authors consistent investigation, we do believe on the importance of pursuing investigation over this issue. In what concerns to arrhythmias analysis, we did not find any significant effects.

Notwithstanding, the mechanisms after ETS, which possibly are responsible for the observed cardio pulmonary effects, it is important to underline that our study population is

constituted by patients suffering from autonomic dysfunction disease. We do not know if primary hyperhidrosis is either a systemic or a local disease. Nowadays, there is no consensus over primary hyperhidrosis aetiology, but, however, it should be referred that sweating is a normal function in our organism, which aim is to regulate human body temperature, and it is an essential mechanism of haemostasis. In the specific case of this disease, as far as we can understand, sweating, apparently, has no haemostatic function. This conclusion means that our sample has clinical specific characteristics, which makes us believe that the observed cardio pulmonary effects in primary hyperhidrosis patients after ETS, probably would not be observed in healthy individuals.

Conclusions

1. In this investigation we found a cardio pulmonary decrease of adrenergic activity and an increase of vagal activity;
2. All the effects found after ETS can be considered normal values, what means that after this surgery, the cardio pulmonary capacities of the patients remain unchanged;
3. The VO₂ “peak” increase, the adrenergic activity decrease and the vagal activity increase observed for the first time in this investigation, may be considered a relevant contribution for a better knowledge of cardio pulmonary autonomic regulation;
4. These conclusions, allow us to pursue the performance of ETS in the treatment of primary hyperhidrosis, with scientific knowledge that the the potential cardio pulmonary effects after surgery are not relevant.

Bibliografia

1. Cruz J, Caldeira J, Cravino J. Simpaticectomia Torácica Videoassistida no tratamento da hiperhidrose palmar e axilar. Rev Port CCT e Vasc. 2002; Vol IX.Nº3:149-152.
2. Jorge Cruz. Simpaticectomia Torácica videoassistida no tratamento da Hiperhidrose palmar e axilar. Experiência pessoal. Endocrinologia, metabolismo e nutrição. 2005; Vol 14. Nº 4:133-138.
3. A. Celestino da Costa. “Os elementos anátomo-fisiológicos da teoria do vegetativo”. Medicina Março de 1940; Nº XL:3-52.
4. Sousa Pereira. Resécção de nerfs splanchniques par voie sous-diaphragmatique. Presse Médicale. 1929; Nº38.
5. Jacobeus HC. Possibility of the use of cystoscope for the investigation of the serous cavities. Munch Med Wochenschr 1910; 57:2009.
6. Kelling G. Uber Oesophagoskopie, Gastroskopie und Kolioskopie. Munchner Med Wochenschr 1902;49;21-24.
7. Caldeira J, Cruz J, Mendes AC, Gallego J, Mendes S, Bugalho A, Cravino J. Cirurgia Torácica Videoassistida no diagnóstico das doenças pulmonares intersticiais difusas. Rev Port Cir Cardiorac Vasc 2004; 11: 129-132.
8. Jacobeus HC. The practical importance of thoracoscopy in surgery of the chest. Surg Gynecol Obstet 1922; 34:289.
9. Brandt HJ: Indikation und Technik der Diagnostischen Thorakoskopie. Atemwegs Lungenkrankh 1978;3:150.
10. Loddenkemper R. Diagnostik des Pleuraergusses. Intern Welt 1983;10:293-301.
11. Sweiringa J, Wagenaar JP, Bergstein PG. The value of thoracoscopy in the diagnosis and treatment of disease affecting the pleura and the lung. Pneumologie 1974;151:11.
12. Vanderschueren RG. Le talcage pleural dans le pneumothorax spontane. Poumon-Coeur 1981; 37:273-276.
13. Sattler A. La thoracoscopie: intérêt therapeutique dans les syndromes pleuropulmonaires d`urgence et intérêt diagnostique. Poumon-Coeur 1981 37:265-267.
14. Boutin C, Viallat JR, Aelony Y. Practical Thoracoscopy 1991; Sprienger, Berlin Heidelberg New York.
15. Hughes. Thoracic endoscopic sympathectomy in palmar and axillary hyperhidrosis. Proc Roy Soc Med 1942; 35: 585-586.
16. Goetz RH, Marr JAS. The importance of the second thoracic ganglion for the sympathetic supply of the upper extremities with a description of two new approaches for its removal. Clin Proc (Cape Town) 1944;3: 102-114.
17. Wittmoser R. Thoracoscopic sympathectomy in circulatory disorders of the arm. Arch Chir 1959;. 292:318-323.

18. Kux M. Thoracic endoscopic sympathectomy in palmar and axillary hyperhidrosis. *Arch Surg* ,1978; 113:264.
19. Semm K. Endoscopic appendectomy *Endoscopy* 1983; 15:59-64.
20. Mouret P. La chirurgie coelioscopique. Evolution ou revolution? *Chirurgie* 1990;116:829-832.
21. Dubois F, Berthelot H, Lecard H. Cholecystectomy par coelioscopie. *Presse Med* 1989; 18:980-982.
22. Pérrisat J, Collet D, Belliard R. Gallstones: laparoscopic treatment-intracorporeal lithotripsy, followed by cholecystectomy or cholecystostomy. A personal technique. *Endoscopy* 1989; 21:373-374.
23. Reddick EJ, Olsen DO. Laparoscopic laser cholecystectomy. A comparison with minilap cholecystectomy. *Surg Endosc* 1989; 3:131-133.
24. R. Inderbitzi. *Surgical Thoracoscopy* 1994; Sprienger, Berlin Heidelberg New York.
25. Khogali SS, Miller M, Rajesh PB, Murray RG, Beattie JM. Video-assisted thoracoscopic sympathectomy for severe intractable angina. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Sep;16 Suppl 1:S95-8.
26. Tygesen H, Claes G, Drott C, Emanuelsson H, Lomsky M, Lurje L, Radberg G, Wennerblom B, Wettervik C. Effects of endoscopic transthoracic sympathectomy on heart rate variability in severe angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1997 Jun 1;79(11):1447-52.
27. Wang L, Feng G. Left cardiac sympathetic denervation as the first-line therapy for congenital long QT syndrome. *Med Hypotheses*. 2004;63(3):438-41.
28. Yamashita K, Tomiyasu S, Fujie T, Sumikawa K, Akamine S, Ayabe H, Akiyama Y, Hayano M. Endoscopic resection of the thoracic sympathetic trunk for the treatment of frequent syncopal attack of idiopathic long QT syndrome Masui. 1999 Apr;48(4):399-403.
29. Li J, Wang L, Wang J. Video-assisted thoracoscopic sympathectomy for congenital long QT syndromes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Apr;26:870-3.
30. Langley JN. *The autonomic nervous system*. Cambridge: W. Heffer and Sons; 1921.
31. Gaskell WH. *The involuntary nervous system*. London: Longmans Green;1916.
32. Elliott TR. The reaction of the ferret 's bladder to adrenalin. *J. Physiol*. 1904; 31.
33. Dale HH. *Adventures in physiology, with excursions into autopharmacology*. The Wellcome Trust, 1965.
34. Euler UV. A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibers and its relations to adrenaline and noradrenaline. *Acta Physiol Scand*. 1946. 12: 73-97.
35. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J. Physiol*. 1948. 153:586-99.
36. Burnstock G. Do some nerve cells release more than one neurotransmitter? *Neuroscience* 1976. 1:239-48.
37. Appenzeller O, Oribe E. *The autonomic nervous system. An introduction to basic and clinical concepts*. 5 ed. New York: Elsevier Science; 1997

38. Goldstein DS. The autonomic nervous system in health and disease. New York: Marcel Dekker; 2001.
39. Heaton ND, Garret JR, Howard ER. The enteric nervous system: structure and pathology. In Bannister R, ed. Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. Oxford: Oxford Medical Publisher; 1988. P. 238-63.
40. Freire-Maia L, Azevedo AD. The autonomic nervous system is not a purely efferent system. *Med Hypoth* 1990;32: 91-9.
41. McLeod JG. Autonomic nervous system. In Sumner AJ, ed. The physiology of peripheral nerve disease. Philadelphia: Saunders; 1980. P.432-83.
42. Gabella G. Structure of the autonomic nervous system. London: Chapman and Hall; 1976.
43. Silva Carvalho L, Paton JFR, Rocha I, Goldsmit GE, Spyer KM. Convergence Properties of Solitary Tract Neurons Responsive to Cardiac Receptor Stimulation in the Anaesthetized Cat. *J. Neurophysiol* 1998; 2374-82.
44. Silva Carvalho L, Milner DMS, Goldsmith GE, Spyer KM. Hypotalamic modulation of the arterial chemoreceptor reflex in the anaesthetized cat: roçe of the nucleus tractus solitari. *J Physiol* 1995; 487: 751-760.
45. Thews G, Vaupel P. Autonomic functions in human physiology. Berlin: Springer-Verlag; 1985.
46. Kreulen DL. Integration in autonomic ganglia. *Physiologist* 1984; 27: 49-55.
47. Hillarp N. Peripheral autonomic mechanisms. In: Field J, ed. Handbook of Physiology, Section I: Neurophysiology. Washington, DC: American Physiological Society, 1960; 979-1006.
48. Skok VI. Physiology of Autonomic Ganglia. Tokyo: Igaku Shoin, 1973.
49. Furness JB. Intestinfugal neurons and sympathetics reflexes that bypass the central nervous system. *J Comp Neurol* 2003; 455: 281-284.
50. Lathrop DA, Spooner PM. On the neural connection. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 841-844.
51. Loewy AD, Spyer KM. Central regulation of autonomic functions. New York: Oxford University Press;1990.
52. Nathan PW, Smith MC. The location of descending fibers to sympathetic preganglionic vasomotor and sudomotor neurons in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1253.
103. Bennet MR. Transmission at sympathetic varicosities. *NIPS* 1998; 13:78-84.
53. Navarro X. Fisiología del sistema nervioso autónomo. *Rev Neurol* 2002; 35(6):553-562.
54. Burnstock G, Hoyle CHV. Autonomic neuroeffector mechanisms. Chur: Harwood Academic Publisher; 1992.
55. Zhang L, Tompkins JD, Hancock JC, and Hoover DB. Substance P modulates nicotinic responses of intracardiac neurons to acetylcholine in the guinea pig. *Am J Physiol Regul*

Integr Comp Physiol 2001; 281: 1792-1800.

56. Edson X. Albuquerque , Manickavasagam Alkondon, Edna F. R. Pereira, Newton G. Castro, Andre Schratzenholz, Catão T. F. Barbosa , Rafael Bonfante-Cabarcas , Yasco Aracava, Howard M. Eisenberg and Alfred Maelicke. Properties of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors: Pharmacological Characterization and Modulation of Synaptic Function . *Pharmacol and Exprim. Therap* 1997; 280: 1117-1136.

57. McGehee DS. Molecular Diversity of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 1999; 868(1): 565 - 577.

58. K. D. Macklin, A. D. J. Maus, E. F. R. Pereira, E. X. Albuquerque, and B. M. Conti-Fine. Human Vascular Endothelial Cells Express Functional Nicotinic Acetylcholine Receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1998; 287(1): 435 – 439.

59. Albuquerque, E. X., Pereira, E. F. R., Castro, N. G., Alkondon, M., Reinhardt, S., Schröder, H. and Maelicke, A.: Nicotinic receptor function in the mammalian central nervous system. *Ann. NY Acad. Sci.* 1995; 757: 48-72.

60. Canning B and Fischer A. Neural regulation of airways smooth muscle tone. *Respiration Physiology*. March 2001. Volume 125. :113-127.

61. Eglen MR. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Auton Autacoid Pharmacol* 2006;26: 219-233.

62. Reinoud Gosens, Johan Zaagsma, Herman Meurs, Andrew JH. Muscarinic receptor signalling in the pathophysiology of COPD. *Respir Res.* 2006; 7: 73-91.

63. Armour JA, ArdellJL. Basic and clinical neurocardiology. Oxford University Press 2004; 30-34.

64. Ehlert FJ. Pharmacological analysis of the contractile role of M2 and M3 muscarinic receptors in smooth muscle. *Receptors Channels* 2003; 9: 261-77.

65. Spalding TA, Burstein ES. Constitutive activity of muscarinic acetylcholine receptors. *Recept Signal Transduct Res.* 2006;26(1-2):61-85.

66. Wess J. Mutational analysis of muscarinic acetylcholine receptors: structural basis of ligand/receptor/G protein interactions. *Life Sci.* 1993;53(19):1447-63.

67. Wess J. Molecular basis of muscarinic acetylcholine receptor function. *Trends Pharmacol Sci.* 1993 Aug;14(8):308-13.

68. Spalding TA, Burstein ES. Constitutively active muscarinic receptors. *Life Sci.* 2001 Apr 27;68(22-23):2511-6.

69. J. K. L. Walker, R. R. Gainetdinov, D. S. Feldman, P. K. McFawn, M. G. Caron, R. J. Lefkowitz, R. T. Premont and J. T. Fisher. G protein-coupled receptor kinase 5 regulates airway responses induced by muscarinic receptor activation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: 312-319.

70. Spiss CK, Maze M. Adrenoreceptors. *Anaesthesist* 1985; 34: 1-10.

71. Langer SZ. History and nomenclature of alpha 1 adrenoreceptors. *Eur Urol* 1999; 36:

2-6.

72. Leff AR, Tallet J, Munoz NM, Sholberg N. Physiological antagonism caused by adrenergic stimulation of canine tracheal smooth muscle. *J Appl Physiol* 1986; 0: 216-24 (57).
73. Babol K, Blasiak J. Beta 3-adrenergic receptor. *Postepy Biochem* 2005; 51: 80-7.
74. Tanaka Y, Horinouchi T, Koike K. New insights into beta-adrenoreceptors in smooth muscle: distribution of receptor subtypes and molecular mechanisms triggering muscle relaxation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32: 503-14.
75. Elfvin LG, Lindh B, Hokfelt T. The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 471-507.
76. Burnstock G. The changing face of autonomic neurotransmission. *Acta Physiol Scand* 1986; 126: 67-91.
77. Canon WB. A law of denervation. *Am J Med* 1939; 198: 737-50.
78. Kahan D, Rothman S. Sweat response to acetylcholine. *J Invest Dermatol* 1942; 5: 431-44.
79. Vilches JJ, Rodriguez FJ, Verdú E, Valero A, Navarro X. Changes in cholinergic responses of sweat glands during denervation and reinnervation. *J Auton Nerv System* 1998; 74: 134-42.
80. Burnstock G. P2 purinoceptors: historical perspective and classification. *Ciba Found Symp.* 1996; 198: 1-13.
81. Hopwood AM and Burnstock G. ATP mediates coronary vasoconstriction via P2X-purinoceptors and coronary vasodilation via P2Y-purinoceptors in the isolated perfused rat heart. *Eur J Pharmacol* 1987; 136: 49-54.
82. Kennedy C, Saville VL, and Burnstock G. The contributions of noradrenaline and ATP to the responses of the rabbit central ear artery to sympathetic nerve stimulation depend on the parameters of stimulation. *Eur J Pharmacol* 1986; 122: 291-300.
83. Martin GN, Thom SAM, and Sever PS. The effects of adenosine triphosphate (ATP) and related purines on human subcutaneous and omental resistance arteries. *Br J Pharmacol* 1991;102: 645-650.
84. Burnstock G and Kennedy C. Is there a basis for distinguishing two types of P2 purinoceptor? *Gen Pharmacol* 1985; 16:3-440.
85. Hopwood AM and Burnstock G. ATP mediates coronary vasoconstriction via P2X-purinoceptors and coronary vasodilation via P2Y-purinoceptors in the isolated perfused rat heart. *Eur J Pharmacol* 1987; 136: 49-54, 1987
86. Hirst GD and Jobling P. The distribution of gamma-adrenoceptors and P2 purinoceptors in mesenteric arteries and veins of the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1989; 96: 993-999.
87. Bivalacqua TJ, Champion HC, Shah MK, De Witt BJ, Inscho EQ, and Kadowitz PJ. Comparative responses to methylene ATP in cat pulmonary, mesenteric, and hindquarter

vascular beds. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1287-1295.

88. Johnson CD, Coney AM, and Marshall JM. Roles of norepinephrine and ATP in sympathetically evoked vasoconstriction in rat tail and hindlimb in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: 2432-2440.

89. John B. Buckwalter, Jason J. Hamann, and Philip S. Clifford. Vasoconstriction in active skeletal muscles: a potential role for P2X purinergic receptors? *J Appl Physiol* 2003; 95: 953-959.

90. Donald DE, Rowlands DJ, and Ferguson DA. Similarity of blood flow in the normal and the sympathectomized dog hind limb during graded exercise. *Circ Res* 1970; 26: 185-199.

91. Laughlin MH and Armstrong RB. Adrenoreceptor effects on rat muscle blood flow during treadmill exercise. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1465-1472.

92. Longhurst JC, Musch TI, and Ordway GA. O₂ consumption during exercise in dogs: roles of splenic contraction and adrenergic vasoconstriction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1986; 251: H502-H509.

93. Buckwalter JB and Clifford PS. Adrenergic vasoconstriction in active skeletal muscles during dynamic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 277: 33-39.

94. Joyner MJ, Nauss LA, Warner MA, and Warner DO. Sympathetic modulation of blood flow and O₂ uptake in rhythmically contracting human forearm muscles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1992; 263: 1078-1083.

95. O'Leary DS, Robinson ED, and Butler JL. Is active skeletal muscle functionally vasoconstricted during dynamic exercise in conscious dogs? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1997; 272: 386-391.

96. Peterson DF, Armstrong RB, and Laughlin MH. Sympathetic neural influences on muscle blood flow in rats during submaximal exercise. *J Appl Physiol* 1988; 65: 434-440.

97. Thompson LP and Mohrman DE. Blood flow and oxygen consumption in skeletal muscle during sympathetic stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1983; 245: 66-71.

98. Rowlands DJ and Donald DE. Sympathetic vasoconstrictive responses during exercise- or drug-induced vasodilatation. *Circ Res* 1968; 23: 45-60.

99. Kjellmer I. On the competition between metabolic vasodilation and neurogenic vasoconstriction in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 1965; 63: 450-459.

100. Klabunde RE. Attenuation of reactive and active hyperemia by sympathetic stimulation in dog gracilis muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1968; 251: 1183-1187.

101. Chavoshan B, Sander M, Sybert TE, Victor RG, and Thomas GD. Nitric oxide-dependent modulation of sympathetic vasoconstriction in the microvasculature of exercising human skeletal muscle. *J Physiol* 2002; 540: 377-386.

102. Sanders M, Chavoshan B, Harris SA, Iannoccone ST, Stull JT, Thomas GD, and Victor RG. Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13818-

13823.

103. Thomas GD and Victor RG. Nitric oxide mediates contraction-induced attenuation of sympathetic vasoconstriction in rat skeletal muscle. *J Physiol* 1997; 506: 817-826.

104. Mattia Lepori, Claudio Sartori, Hervé Duplain, Pascal Nicod, Urs Scherrer. Sympathectomy potentiates the vasoconstrictor response to nitric oxide synthase inhibition in humans. *Cardiovascular Research* 1999; 43: 739-743.

105. Schumann E, Madison D. Nitric oxide and synaptic function. *Ann Rev Neurosc* 1994; 17: 153-183.

106. Togashi H, Sakuma I, Yoshioka M. A central nervous system action of nitric oxide in blood pressure regulation. *J. Pharmacol Exp Ther.* 1992; 262: 343-347.

107. Sakuma I, Togashi H, Yoshioka M. N-methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine-derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo. *Circ Res* 1992; 70: 607-611.

108. Balon TW & Nadler JL (1994). Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. *J Appl Physiol* 366, 233–249.

109. Moncada S, Palmer RM & Higgs EA (1991). Nitric oxide: physiology, pathology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43, 109–142.

110. Stamler JS & Meissner G (2001). Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. *Physiol Rev* 81, 209–237.

111. Thomas GD & Victor RG (1998). Nitric oxide mediates contraction-induced attenuation of sympathetic vasoconstriction in rat skeletal muscle. *J Physiol* 506, 817–826.

112. Sander M, Chavoshan B & Victor RG (1999). A large blood pressure raising effect of nitric oxide synthase inhibition in humans. *Hypertension* 33, 937–942.

113. Gail D. Thomas¹ and Steven S. Segal. Neural control of muscle blood flow during exercise. *J Appl Physiol* 2004; 97: 731-738.

114. Gail D. Thomas and Ronald G. Victor. Nitric oxide mediates contraction-induced attenuation of sympathetic vasoconstriction in rat skeletal muscle. *The Journal of Physiology* 1997; 506.3: 817-826.

115. S. Durand, S. L. Davis, J. Cui and C. G. Crandall, Exogenous nitric oxide inhibits sympathetically mediated vasoconstriction in human skin. *JPhysiol* 2004; 562.2:629-634.

116. Clifford PS, Buckwalter JB, Hamann JJ. Attenuated sympathetic vasoconstriction in contracting muscles: just say NO. *J Physiol* 2002; 540: 377-386.

117. Buckwalter JB, Taylor JC, Hamann JJ, Philip S. Clifford. Role of nitric oxide in exercise sympatholysis. *J Appl Physiol* 2004; 97: 417-423.

118. Nisha Charkoudian, John H Eisenach, John LD Atkinson, Robert D Fealey and Michael J Joyner. Effects of chronic sympathectomy on locally mediated cutaneous vasodilatation in humans. *J Appl Physiol* 2001; 92: 685-690.

119. Korner PI. Integrative neural cardiovascular control. *Physiol Rev* 1971; 51: 312-17.

120. Ogawa T, Low PA. Autonomic regulation of temperature and sweating. Clinical autonomic disorders. Evaluation and management. Boston: Litle, Brown and Co. 1993; 79-9.
121. Jeffrey PE and Terence HW. Sympathetic Nerve Pathways to the Human Heart and their Variations. Am. J. Anat. 124: 149-162.
122. Janes R, Christopher B, David AH, David EJ, David AM and Andrew A. Anatomy of human extrinsic cardiac nerves and ganglia. Am. J Cardiol 1986; 57: 299-309.
123. Ellison JP, Williams TH. Sympathetic nerve pathways to the human heart and their variations. Am J Anat. 1969 Feb;124(2):149-62.
124. J. Andrew Armour. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004. 287: 262-271.
125. Armour JA and Pace JB. Cardiovascular effects of thoracic afferent nerve stimulation in conscious dogs. Can J Physiol Pharmacol 60: 1193–1199, 1982.
126. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, MacDonald S, and Hopkins DA. Anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. Anat Rec 294: 289–298, 1997.
127. Armour JA, Linderoth B, Arora RC, DeJongste MJL, Ardell JL, Kingma J, Hill M, and Foreman RD. Long-term modulation of the intrinsic cardiac nervous system by spinal cord neurons in normal and ischemic hearts. Auton Neurosci 95: 71–79, 2002.
128. Mitsuru M, Leisha T, Bengel F, Schwaiger M. How heterogenous is the cardiac autonomic innervation. Basic Res Cardiol 2001; 96:539-546.
129. Pace JB, Randall W, Wechsler JS and Priola DV. Alterations in ventricular dynamics induced by stimulation of the cervical vagosympathetic trunk. Am J Physiol 1968. 214:1213-1218.
130. Gill JS, Hunter GJ, Gane G, Camm AJ. Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: in vivo demonstration by iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy. Am Heart J 1993; 126:390-398.
131. Lekakis J, Antoniou A, Pressopolous V, Kostamis P, Mouloupoulos S. Regional adrenergic denervation in ventricular fibrillation without apparent heart disease. Am Heart J 1994; 127:951-953.
132. Sunagawa K, Kwavada T, Nakahara T. Dynamic nonlinear vago-sympathetic interaction in regulating heart rate. Heart vessels 1998; 13:157-174.
133. Steinberg SF. The cellular actions of beta-adrenergic reeceptor agonists. Looking beyond Camp. Circ Res 2000; 87: 1079-1082.
134. Armour JA, Ardell JL, eds Neurocardiology. Oxford University Press 1994; 1-60.
135. Armour JA, Ardell JL, eds Neurocardiology. Oxford University Press 1994; 79-117.
136. Allen TGJ, Burnstock G. M1 and M2 muscarinic receptors mediate excitation and inhibition of guinea-pig intracardiac neurons in culture. J Physiol 1990; 422: 436-480.
137. Armour JA. Intrinsic cardiac neurons. J Cardiovasc Electrophysiol 1991; 2: 331-341.

138. Armour JA. The role of peripheral autonomic neurons in cardiac regulation. In: Armour JA, Ardell JL, eds. Neurocardiology. New York: Oxford University Press 1994; 219-244.
139. Juan Sztajzel. Heart rate variability: a non-invasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss Med Wkly 2004; 134: 514-522.
140. Harald M. Stauss. Heart rate variability. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003; 285: 927-931.
141. J Andrew Armour. Myocardial ischaemia and the cardiac nervous system. Cardiovascular Research 1999; 41:41-54.
142. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. Circulation 1998; 98: 2334-51.
143. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Aust. 1978;2:52-3.
144. Conny Ravenswaaij-Arts, Louis Kollee, Jeroen Hopman Gerard Stoeltinga, Herman Geijn. Heart Rate Variability. An Inter Med 1993; 118: 436-447.
145. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. N Engl J Med 200; 345: 731-738.
146. Armour JA. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004 Aug;287(2): 262-71.
147. Arora RC, Hirsch GM, Johnson Hirsch K, Hancock Friesen C, and Armour JA. Function of human intrinsic cardiac neurons in situ. Am J Physiol Regul Integr 2001; 280: 1736-1740.
148. Randall DC, Brown DR, McGuirt AS, Thompson GW, Armour JA, and Ardell JL. Interactions within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003; 285:1066-1075.
149. Smith FM, McGuirt AS, Leger J, Armour JA, and Ardell JL. Effects of chronic cardiac decentralization on functional properties of canine intracardiac neurons in vitro. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001; 281:1474-1482.
150. Armour JA, Ardell JL. Basic and clinical neurocardiology. Oxford University Press 2004; 121-122.
151. Shepherd JT and Vatner SF, eds. Nervous Control of the heart. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1996.
152. Ruscone T, Lombardi F, Malfatto G, Malliani A. Attenuation of baroreceptive mechanisms by cardiovascular sympathetic afferent fibers. Am J Physiol 1987; 253: 787-791.

153. Bishop VS, Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Recordati G. Reflex sympathetic tachycardia during intravenous infusion in chronic spinal cats. *Am J PPhysiol* 1976; 230: 25-29.
154. Foreman R. Spinal cord neuronal regulation of the cardiovascular system. In: Armour J, Ardell J. *Neurocardiology*. Oxford University Press 1994; 245-276.
155. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Resp Dis* 1986; 134: 1289-1314.
156. Bleecker ER. Cholinergic and Neurogenic Mechanisms in Obstrutive Airways Disease. *The Am J of Med* Nov 1986. Volume 81:93-102.
157. Carr MJ, Udem BJ. Bronchopulmonary afferents nerves. *Respirology*. 2003;8(3):291-301.
158. Widdicombe JG and Wells UM. *Airway Smooth Muscle:Structure, Innervation and Neurotransmission*. Verlag, Basel 1994; 279-307.
159. Cabezas GA, Graf PD, Nadel JA. Sympathetic versus parasympathetic nervous regulation of airways in dogs. *J Appl Physiol* 1971; 31: 651-655.
160. Canning B and Fischer A. Localization of cholinergic nerves in the airways of the guinea pig using antisera to choline acetyltransferase. *Am. J. Physiol.*1997; 272: 731-738.
161. Canning BJ. Reflex regulation of airway smooth muscle tone. *J Appl Physiol* 2006; 25: 1-68.
162. Laitinen A, Partanen M, Hervonen A, Laitinen LA. Electron microscopic study on the innervation of human lower respiratory tract. Evidence of adrenergic nerves. *Eur J Respir Dis* 1985; 67: 209-215.
163. Noppen MM, Vincken WG. Partial pulmonary sympathetic denervation by thoracoscopic D2-D3 sympathicotomy for essential hyperhidrosis: effect on the pulmonarydiffusion capacity. *Respir Med*. 1997 Oct;91(9):537-45.
164. Van der Velden VH, Hulsmann AR. Autonomic innervation of human airways: structure, function and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation*.1999; 6(3):145-59.
165. Ichinose M, Inoue H, Miura M, Takishima T. Nonadrenergic bronchodilatation in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 31-34.
166. Barnes PJ. The third nervous system in the lung: physiology and clinical perspectives. *Thorax* 1984; 39:561-7.
167. Barnes PJ, Basbaum CB, Nadel JA. Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 758-762.
168. Kneussl MP, Richardson JB. Alpha-adrenergic receptors in human and canine tracheal and bronchial smooth muscle. *J Appl Physiol* 1978; 127: 758-762.
169. Richardson JB. Nerve supply to the lungs 1979; 119: 785-802.
170. Richardson CA, Herbert DA, Mitchell RA. Modulation of pulmonary stretch receptors

- and airway resistance by parasympathetic efferents. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1842-1849.
171. Advenier C, and Floch-Saint-Aubin A. Bronchopulmonary effects of phenylephrine and methoxamine in the guinea-pig. Interaction with bronchoconstrictor drugs. *Eur J Pharmacol*. 1984; 100(1): 59-69.
172. Drazen JM. Adrenergic influences on histamine-mediated bronchoconstriction in the guinea pig. *J Appl Physiol* 1978; 44(3): 340-345.
173. Hirshman CA, Downes H, Leon DA, and Peters JE. Basenji-greyhound dog model of asthma: pulmonary responses after beta-adrenergic blockade. *J Appl Physiol* 1981; 51(6): 1423-1437.
174. Ward JK, Barnes PJ, Springall DR, Abelli L, Tadjkarimi S, Yacoub MH, Polak JM, Belvisi MG. Distribution of human i-NANC bronchodilator and nitric oxide-immunoreactive nerves. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:175-84.
175. Oh E, Mazzone SB, Canning BJ, and Weinreich D. Reflex regulation of airway sympathetic nerves. *J Physiol* 2006;573(Pt 2):549-64.
176. Ainsworth GA, Garland LG, Payne AN. Modulation of bronchoconstrictor responses to histamine in purebred guinea-pigs by sympathetic nerve stimulation. *Br J Pharmacol* 1981; 77: 249-254.
177. Mak JCW, Baraniuk JN, and Barnes PJ. Localization of muscarinic receptor subtype mRNAs in human lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992, 7: 344-348.
178. Roux E, Molimard M, Savineau JP, and Marthan R. Muscarinic stimulation of airway smooth muscle cells. *Gen Pharmacol* 1998;31: 349-356.
179. Matsui M, Griffin MT, Shehnaz D, Taketo MM, and Ehlert FJ. Increased relaxant action of forskolin and isoproterenol against muscarinic agonist-induced contractions in smooth muscle from M2 receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305: 106-113.
180. Dehkordi O, Prabha Kc, Kannan B, Haxhiu M. Airway-related vagal preganglionic neurons express multiple nicotinic acetylcholine receptor subunits. *Aut Neurosc: Basic and Clinical* 2006; 128: 53-63.
181. Fergusson DG, Haxhiu MA, To AJ, Erokwu B, Dreshaj IA. The alpha 3 subtype of the nicotinic acetylcholine receptor is expressed in airway-related neurons of the nucleus tractus solitarius, but is not essential for the reflex bronchoconstriction in ferrets. *Neurosci Lett*. 2000; 287: 141-5.
182. Davis C, Kannan MS, Jones TR, Daniel EE. Control of human airway smooth muscle: in vitro studies. *J Appl Physiol* 1982; 53:1080-7.
183. Goldie RG, Paterson JW, Wale JL. Pharmacological response of human and porcine lung parenchyma, bronchus and pulmonary artery. *Br J Pharmacol* 1982; 76:515-21.
184. Finney JB, Karlsson JA, Persson GA. Effects of bronchoconstrictors and bronchodilators on a novel human small airway preparation. *Br J Pharmacol* 1985; 85: 29-36.

185. Guillot C, Fornaris M, Badier M, Orehek J. Spontaneous and provoked resistance to isoproterenol in isolated human bronchus. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:713-718.
186. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barbes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor sub-types in human lung. *Am Rev Resp. Dis* 1985; 541-547.
187. Logdahl CG, Svedmir N. Effects of prenalterol in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 23: 297-303.
188. Barnes PJ, Pride NB. Dose responses curve to inhaled beta-adrenoceptors agonists in normal and asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15:677-682.
189. Rugg EL, Barnett DB, Nahorski SR. Coexistence of beta1 and beta 2 adrenoceptors in mammalian lung: evidence from direct binding studies. *Mol Pharmacol* 1978; 14: 996-1005.
190. Engel G. Subclasses of beta-adrenoceptor. A quantitative estimation of beta1 and beta 2 adrenoceptor in guinea-pigs and human lung. *Post-grad Med J* 1981; 57:77-83.
191. Brodde OE, Karad K, Zerkowski HR, Rohm N, Reidmeister JC. Coexistence of beta 1 and beta 2 adrenoceptor in human heart and lung. *British J Pharmacol* 1983; 78-82.
192. Barnes PJ, Nadel JA, Skoog BE, Roberts JM. Characterization of beta-adrenoceptor sub-types in canine airway smooth muscle by radioligand binding and physiologic responses. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 225: 456-451.
193. Ind PW. Role of the sympathetic nervous system and endogenous catecholamines in the regulation of the airways smooth muscle tone. *Airways Smooth Muscle: Structure, Innervation and Neurotransmission*. Verlag, Basel 1994; 21-41.
194. Partanen M, Laitinen A, Hervonen A, Toivanen M, Laitinen LA. Catecholamine and acetylcholinesterase containing nerves in human lower respiratory tract. *Histochemistry* 1982; 76:175-88.
195. Kesler BS, Canning BJ. Regulation of baseline cholinergic tone in guinea pig airway smooth muscle. *J Physiol* 1999; 518: 843-856.
196. Richardson CA, Herbert DA, Mitchell RA. Modulation of pulmonary stretch receptors and airway resistance by parasympathetic afferents. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1842-49.
197. Coleridge HM, Coleridge JCG, Schultz HD. Afferent pathways involved in reflex regulation of airway smooth muscle. *Pharmacol Ther* 1989; 42: 1-63.
198. Hensel H. Thermoreception and temperature regulation. *Monographs of the Physiological Society*. 1981; N° 38. Academic Press, New York.
199. Nicholls DG, Locke RM. Thermogenic mechanisms in brown fat. *Physiological Reviews* 1984; 64:1-64.
200. Sugenoja J. Effects of thyrotropin releasing hormone on human sudomotor and cutaneous vasomotor activities. *N Eur J Appl Physiol* 1988; 57: 632-638.
201. Ogawa T, Low PA. Autonomic regulation of temperature and sweating. In Low PA, ed. *Clinical Autonomic Disorders. Evaluation and Management*. Boston: Little, Brown and CO.;

1993; 79-81.

202. Guyton. Fisiologia Humana 1984. Sexta Edição. Editora Gaunabara Koogan SA. Rio de Janeiro.

203. Sato K, Kang WH, Saga K et al. Biology of sweat glands I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989;20: 537-65.

204. Sato K, Kang WH, Saga K et al. Biology of sweat glands I. Hyperhidrosis and hypohidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20: 713-29.

205. Lipton JM. Effects of brainstem lesions on temperature regulation in hot and cold environments. *Am J Physiol* 1974; 226: 1356-1365.

206. Sato K, Sato F. Effect of VIP on sweat secretion and cAMP accumulation in isolated simian eccrine glands. *Am J Physiol* 1987; 253: 935-941.

207. Appenzeller O. *Clinical Autonomic Failure*. New York: Elsevier; 1986;23-98.

208. Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS. Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. *J Vasc Surg*. 2002; 35(2):382-6.

209. James WD. Emotional eccrine sweating-a heritable disorder. *Arch Dermatol* 1987; 123:925-929.

210. Khurana R. Acral sympathetic dysfunction and hyperhidrosis. In *Clinical Autonomic Disorders*. 2nd Edition. P.A. Low 1997. Mayo Foundation – Raven Publishers, Philadelphia.

211. Shih CJ, Wu JJ, Lin MT. Autonomic dysfunction in palmar hyperhidrosis. *Auton Nerv Syst* 1983; 8: 33-43.

212. Senard JM, Moreau MS e Tran MA. Blood pressure and heart rate variability in patients with essential hyperhidrosis. *Clin. Autonon. Res.* 2003;13:81-85.

213. Noppen M, Vincken W. Changes in cardiocirculatory autonomic function after thoracoscopic upper dorsal sympathicotomy for essential hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst*. 1996 Sep 12;60(3):115-20.

214. Wiklund U, Koskinen LO, Niklasson U, Bjerle P, Elfversson J. Endoscopic transthoracic sympathicotomy affects the autonomic modulation of heart rate in patients with palmar hyperhidrosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(6):691-6.

215 Kaya D, Karaca S, Barutcu I, Esen AM, Kulac M, Esen O. Heart rate variability in patients with essential hyperhidrosis: dynamic influence of sympathetic and parasympathetic maneuvers. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(1):1-6

216. Esen AM, Barutcu I, Karaca S, Kaya D, Kulac M, Esen O, Karakaya O, Melek M, Onrat E, Celik A, Kilit C. Peripheral Vascular Endothelial Function in Essential Hyperhidrosis. *Circulation J*. 2005; 6: 707-710.

217. Alexander 1899. Citado por Kotzareff, ref. nº 5.

218 Jaboulay.1896. Citado por Kotzareff, ref. nº 5.

219. Pappalado. 1902 Citado por Kotzareff, ref. nº 5.

220. Kotzareff A. Ressection partielle de trone sympathetique cervical droit pour hyperhidrose unilaterale. Rev Med Suisse Romande 1920;40: 111-113.
221. Leriche R. De l'elongation et la section des nerfs perivasculaire dans certains syndromes douloureux d'origine arterielle et dans quelques troubles tropiques. Lyon Chir 1913; 10: 378-382.
222. Lindgren I. Angina pectoris, a clinical stdy with special reference to neurosurgical treatment. Thesis. Acta Med Scand 1950; 1-141.
223. Kuntz A. Distribution of the sympathetic rami of the brachial plexus. Arch Surg 1927; 15:871-877.
224. Adson AW. Changes in technique of cervico-thoracic ganglionectomy and trunc resection. Am J Surg 1934;23:287-288.
225. Adson AW, Craig WM, Brown GE: Essencial hyperhidrosis cured by sympathetic ganglionectomy and trunk resection. Arch Surg 31:794, 1935.
226. Telford ED. The technique of sympathectomy. Br J Surg 1935;23:448-450.
227. Atkins MJB: Sympathectomy by the axillary approach. Lancet 1:538, 1954.
228. Cloward RB. Upper thoracic sympathectomy. Surgical technique. Surgery 1969; 66: 1120-6.
229. Withe JC, With PD. Angina pectoris: treatment with paravertebral alcohol injections. JAMA 1928; 90: 1099-1103.
230. Wilkinson HA: Radiofrequency percutaneous upper thoracic sympathectomy: technique and review of indications. N England J Med 311:34, 1984.
231. Adler OB, Engel A, Rosenberger A, Dondelinger R. Palmar hyperhidrosis CT guided chemical percutaneous thoracic sympathectomy. Fortschr Rontgenstr 1990;153:400-403.
232. Kux M: Thorakoskopische Engriffe an Nervensystem. Stuttgart: George Thieme Verlag, 1954.
233. Kux M: Thoracic endoscopic sympathectomy in palmar and axillary hyperhidrosis. Arch Surg 113:264, 1978.
234. Rex LO, Drott C, Claes G: The Boras experience of endoscopic thoracic sympathectomy for palmar, axillary, facial hyperhidrosis and facial blushing. Eur J Surg S(580):23, 1998.
235. Tseng MY, Tseng JH. Thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: effects on pulmonary function. J Clin Neurosci. 2001 Nov;8(6):539-41.
236. Drott C, Claes G, Gothberg G, Paszkowski P. Cardiac effects of endoscopic electrocautery of the upper thoracic sympathetic chain. Eur J Surg Suppl. 1994;(572):65-70.
237. Noppen M, Vincken W, Dhaese J, Herregodts P, D'haens J. A simplified T2-T3 thoracoscopic sympatholysis technique for the treatment of essential hyperhidrosis: short-term results in 100 patients. J Laparoendosc Surg. 1996 Jun;6(3):151-9.
238. Drott C. The History of Cervicothoracic Sympathectomy. Eur. J. Surg. 572: 5-7.

239. Neumayer C, Panhofer P, Zacherl J, Bischof G. Effect of endoscopic thoracic sympathetic block on plantar hyperhidrosis. *Arch Surg*. 2005;140(7):676-80.
240. Kim H, Paik H, Lee Y. Comparative analysis of T2 selective division of rami-communicantes (ramicotomy) with T2 sympathetic clipping in the treatment of craniofacial hyperhidrosis. *Eur J Card Thorac Surg* 2004; 26: 396-400.
241. Tan V, Nam H: Results of thoracoscopic sympathectomy for 96 cases of palmar hyperhidrosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 4:244, 1998.
242. Lin CC, Mo LR, Lee LS: Thoracoscopic T2 sympathetic block by clipping. A better and reversible operation for treatment of hyperhidrosis palmaris: Experience with 326 cases. *Eur J Surg S(580):13*, 1998.
243. Gossot D, Toledo L, Fritsch, Celerier M: Thoracoscopic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis. Looking for the right operation. *Ann Thorac Surg* 64:975, 1997.
244. Krasna ME, Dummy TL, McKenna RJ, Mack ME. Thoracoscopic sympathectomy: The U.S. experience. *Eur J Surg S 580:19*, 1998.
241. Tan V, Nam H: Results of thoracoscopic sympathectomy for 96 cases of palmar hyperhidrosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 4:244, 1998.
242. Lin CC, Mo LR, Lee LS: Thoracoscopic T2 sympathetic block by clipping. A better and reversible operation for treatment of hyperhidrosis palmaris: Experience with 326 cases. *Eur J Surg S(580):13*, 1998.
243. Gossot D, Toledo L, Fritsch, Celerier M: Thoracoscopic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis. Looking for the right operation. *Ann Thorac Surg* 64:975, 1997.
244. Krasna ME, Dummy TL, McKenna RJ, Mack ME: Thoracoscopic sympathectomy: The U.S. experience. *Eur J Surg S 580:19*, 1998.
245. Singh B, Shaik ASM, Moodley J, Ramdial P, Rajaruthnam P. Limited thoracoscopic ganglionectomy for primary hyperhidrosis. *S Afr J Surg*. 2002 May;40(2):50-3.
246. Fibla JJ, Gomez Sebastian G. [Video-assisted thoracoscopic sympathectomy: the experience of a Spanish cooperative group]. *Arch Bronconeumol*. 2002 Feb;38(2):64-6. Spanish.
247. Han PP, Gottfried ON, Kenny KJ, Dickman CA. Biportal thoracoscopic sympathectomy: surgical techniques and clinical results for the treatment of hyperhidrosis. *Neurosurgery*. 2002 Feb;50(2):306-11.
248. Yan Z, Zhu L, Ni K, et Al. Partial sympathectomy for treating palmar hyperhidrosis with VATS. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2000 Jan;38(1):64-66.
249. Lin TS, Huang LC, Wang NP, Chang CC. Endoscopic thoracic sympathetic block by clipping for palmar and axillary hyperhidrosis in children and adolescents. *Pediatr Surg Int*. 2001 Sep;17(7):535-7.
250. Vallieres E. Endoscopic upper thoracic sympathectomy. *Neurosurg Clin N Am*. 2001 Apr;12(2):321-7.

251. Lau WT, Lee JD, Dang CR, Lee L. Improvement in quality of life after bilateral transthoracic endoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis. *Hawaii Med J.* 2001 May;60(5):126, 137.
252. Goldstein N. Severe palmar hyperhidrosis treated by transthoracic endoscopic sympathectomy. *Hawaii Med J.* 2001 May;60(5):122, 129, 135.
253. Claes G, Gothberg G. Endoscopic transthoracic electrocautery of the sympathetic chain for palmar and axillary hyperhidrosis. *Br J Surg* 1991; 78: 760.
254. Linn CC. Extended thoracoscopic T2 sympathectomy in treatment of hyperhidrosis: experience with 130 consecutive cases. *J Laparoendosc Surg* 1992; 2: 1-6.
255. Gothberg G, Drott C and Claes G. Thoracoscopic Sympathectomy for Hyperhidrosis-Surgical Technique, Complications and Side Effects. *Eur J Surg* 1994, Suppl 572:51-53.
256. Malliani. A. Cardiovascular sympathetic afferent fibers. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 94: 11–74, 1982.
257. Malliani, A. Association of heart rate variability components with physiological regulatory mechanisms. In: *Heart Rate Variability*, edited by M. Malik and A. J. Camm. Armonk, NY: Futura, 1995, p. 173–188.
258. Malliani A, Montano N. Emerging excitatory role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions. *Hypertension.* 2002; 39(1):63-8.
259. C. Jerry Jou, Jay P. Farber, Chao Qin, and Robert D. Foreman. Afferent pathways for cardiac-somatic motor reflexes in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001 281: 2096-2102.
260. Molho M, Shemesh E, Gordon D, Adar R. Pulmonary functional abnormalities after upper dorsal sympathectomy. A comparison between the supraclavicular and transaxillary approaches. *Chest.* 1980 May;77(5): 651-60
261. Noppen M, Dab I, D'Haese J, Meysman M, Vincken W. Thoracoscopic T2-T3 sympathicolysis for essential hyperhidrosis in childhood: effects on pulmonary function. *Pediatr Pulmonol.* 1998 Oct;26(4):262-4.
262. Noppen M, Vincken W. Thoracoscopic sympathicolysis for essential hyperhidrosis: effects on pulmonary function. *Eur Respir J.* 1996 Aug;9(8):1660-4.
263. Gonzalez MA, Serda G, Santana R, Rodriguez P, Perz G, Freixinet J, Cabrera P. Long-term pulmonary function after thoracic sympathectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129 (6):1379-82.
264. Furrer M, Rechsteiner R, Eigenmann V, Signer C, Althaus U, Ris HB. Thoracotomy and thoracoscopy: postoperative pulmonary function, pain and chest wall complaints. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Jul;12(1):82-7.
265. Burnstock G, Ralevic V. New insights into the local regulation of blood flow by perivascular nerves and endothelium. *Br J Plast Surg.* 1994 Dec;47(8):527-43.
266. Burnstock G. Local mechanisms of blood flow control by perivascular nerves and

- endothelium. *J Hypertens Suppl.* 1990 Dec;8(7):S95-106. Review.
267. Mione MC, Ralevic V, Burnstock G. Peptides and vasomotor mechanisms. *Pharmacol Ther.* 1990;46(3):429-68. Review.
268. Burnstock G. and Pamela Milner. Structural and chemical organization of the autonomic nervous system with special reference to non adrenergic, non colinergic transmission. *Autonomic Failure.* Christopher J Mathias, Sir Roger Bannister. Fourth Edition. 1996.
269. Noppen M, Sevens C, Gerlo E, Vincken W. Plasma catecholamine concentrations in essential hyperhidrosis and effects of thoracoscopic D2-D3 sympathicotomy. *Eur J Clin Invest.* 1997 Mar;27(3):202-5.
270. Noppen M, Herregodts P, Dendale P, D'Haens J, Vincken W. Cardiopulmonary exercise testing following bilateral thoracoscopic sympathicotomy in patients with essential hyperhidrosis. *Thorax.* 1995 Oct;50(10):1097-100.
271. Task Force of the European Society of Cardiology, and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
272. Bonnemeier H, Wiegand UKH, Brandes A, Klugc N, Katus HA, Richard G. Circadian profile of cardiac autonomic nervous system modulation in healthy subjects. *J. Cardiovasc Electrophys* 2003; 14: 791-9.
273. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84:1482-1492. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng.* 1993;21:245-311.
274. Cripps TR, Malik M, Farrel FG, Camm AJ. Prognostic values of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J* 1991; 65: 14-9.
275. Hnaktova K, Copie X, Staunton A, Malik M. Numeric processing of Lorenz plots of RR intervals from long-term ECGs: comparison with time-domain measures of heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *J Electrocardiol* 1995; 28: 74-80.
276. Malliani A, Lombardi F, PaGANINI m. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994; 71:1-2.
277. Malik M. Measurement of heart rate variability. In: Malik M, Camm J, eds. *Heart Rate Variability.* Armonk, NY: Futura, 1995:33-132.
278. Eckberg DL. Sympathovagal balance. *Circulation* 1997;96: 3224-3232.
279. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986;59:178-193.

280. Rentero N, Cividjian A, Trevaks D, Pequignot JM, Quintin L, McAllen RM. Activity patterns of cardiac vagal motoneurons in rat nucleus ambiguus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: 1327-1334.
281. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213:220-222.
282. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson M. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248:151-153.
283. Jalife J, Michaels DC. Neural control of sinoatrial pacemaker activity. In: Levy MN, Schwartz PJ, eds. *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*. Armonk, NY: Futura; 1994:173-205.
284. Noma A, Trautwein W. Relaxation of the ACh-induced potassium current in the rabbit sinoatrial node cell. *Pflugers Arch*. 1978;377:193-200.
285. Osterrieder W, Noma A, Trautwein W. On the kinetics of the potassium channel activated by acetylcholine in the S-A node of the rabbit heart. *Pflugers Arch*. 1980;386:101-109.
286. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA e col. Assesement of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;249:H865-75.
287. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213:220-222.
288. Lombardi F, Rimoldi O, Furlan R e col. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympattho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;58:1-16.
289. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1139-1148.
290. Tygesen H, Wettervik C, Claes G, Drott C, Emanuelsson H, Solem J, Lomsky M, Radberg G, Wennerblom B. Long term effect of endoscopic transthoracic sympatricotomy on heart rate variability and QT dispersion in severe angina pectoris. *Int J Cardiol* 1999; 70: 283-292.
291. Bigger J, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE e Rottinan JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1992;69:891-98.
292. Pinna GD, Maestri R, Di Cesare A, Colombo R, Minuco G. The accuracy of power-spectrum analysis of heart-rate variability from annotated RR list generated by Holter systems. *Physiol Meas*. 1994;15:163-179.
293. Bianchi AM, Mainardi LT, Petrucci E, Signorini MG, Mainardi M, Cerutti S. Time-variant

- power spectrum analysis for the detection of transient episodes in HRV signal. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1993;40:136-144.
294. Aoki K, Stephens DP, and Johnson JM. Diurnal variation in cutaneous vasodilator and vasoconstrictor systems during heat stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: 591-595.
295. Blumberg MS, Knoot TG, and Kirby RF. Neural and hormonal control of arterial pressure during cold exposure in un-anesthetized week-old rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: 1514-1521.
296. Langer SF, Lambertz M, Langhorst P, and Schmidt HD. Interbeat interval variability in isolated working rat hearts at various dynamic conditions and temperatures. *Res Exp Med* 1999; 199: 1-19.
297. Tsuji H, Venditti JF, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1539-46.
298. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Amb Electrocardiol* 1992; 487-98.
298. Pagani M, Lombardi F, Malliani A. Heart rate variability: disagreement on the markers of sympathetic and parasympathetic activities. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 951-4.
299. Irisawa H, Brown HF, Giles WR. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. *Physiol Rev.* 1993;73:197-227.
300. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability.: a measure of cardiac autonomic tone. *Am heart J* 1994; 81: 1376-81.
301. Fisher A, Canning BJ and Kummer W. Correlation of vasoactive intestinal peptide and NO synthase with coline acetyltransferase in the airway innervation. *Ann NY Acad Sci* 1996; 805:717-22.
302. Ward JK, Barnes PJ, Springall DR, Abelli L, Tadjkarimi S, Yacoub MH, Polak JM and Belvisi MG. Distribution of human i-NANC bronchodilator and nitic oxide-immunoreactive nerves. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 175-84.
303. Diamond L, O'Donnell M. A nonadrenergic vagal inhibitory pathway to feline airways. *Science* 1980;208:185-88.
304. Diamond L, Altieri RJ. Airway nonadrenergic noncholinergic inhibitory nervous system. *Lung Biology in Health and Disease* Marcel Dekker, Basel, New York 1988; 33: 343-349.
305. Richardson JB. Nerve supply to the lungs. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 785-802.
306. Barnes PJ. Autonomic control of the airways. *Autonomic Failure*. Christopher J. Mathias, Sir Roger Bannister. Fourth Edition. 2003.
307. Goldie RG, Paterson JW, Lulich KM. Adrenoreceptors in airway smooth muscle. *Pharmacol Ther* 1990;48:295-322.
308. Partanen M, Laitinen A, Hervonen A, Toivanen M, Laitanen LA. Cathecolamine and acetylcholinesterasa-containing neves in human lower respiratory tract. *Histochemistry*

1982; 76:175-188.

309. Barnes PJ. Distribution of Receptor Targets in the Lung. The Proceedings of the American Thoracic Society 2004; 1: 345-351.

310. Nakamura Y, Yoshizawa H, Hirasawa M, Kida H, Matsumoto Y, Ueyama T. Effect of endoscopic transthoracic sympathectomy on plasma natriuretic peptide concentrations in humans. *Circ J.* 2005;69(9):1079-83.

311. Plotnick GD, Vogel RA. Noninvasive evaluation of diastolic function: Need for hemodynamically and clinically relevant variables. *JACC* 1989, 13:1015.

312. Souza ACS. Novos métodos de avaliação da função diastólica. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 2001; 14(3):13.

313. Grossmann W, McLaurin LP. Diastolic properties of the left ventricle. *Ann. Int. Med.* 1976, 84:316.

314. Appleton CP, Hatle LK. The natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography* 1992, 9:437.

315. Oki T. State of the art: "Diastology" research. *J. Med. Invest.* 1998, 45:9.

316. Garcia MJ, Ares MA, Asher C et al. An index of left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *JACC* 1997, 9:448.

317. Borow KM, Neumann A, Arensman FW, Yacoub MH. Left Ventricular contractility and contractile reserve in humans after cardiac transplantation. *Circulation.* 1985 ;71(5):866-72.

318. Von Scheidt W, Neudert J, Ardmann E, Kemkes BM, Gokel JM, Autenrieth G. Contractility of the transplanted, denervated human heart. *Am Heart J.* 1991; 121: 1480-1488.

319. Frank M. Bengel, MD; Peter Ueberfuhr, MD; Nina Schiepel, MS; Stephan G. Nekolla, PhD; Bruno Reichart, MD; Markus Schwaiger, MD. Myocardial Efficiency and Sympathetic Reinnervation After Orthotopic Heart Transplantation. *Circulation.* 2001;103:1881.

320. Stephen E. DiCarlo and Vernon S. Bishop. Exercise and the autonomic nervous system. *The Autonomic Nervous System.* 1999.

321. Laura Vigil, Nuria Calaf, Esperança Codina, Juan José Fibla, Guillermo Gómez and Pere Casan. MD Video-Assisted Sympathectomy for Essential Hyperhidrosis. Effects on Cardiopulmonary Function. *Chest.* 2005;128:2702-2705.

322. Nakamura Y, Fujimoto M, Nagata Y, Shiraishi K, Yoshizawa H, Kida H, Matsumoto Y. Effects of endoscopic transthoracic sympathectomy on hemodynamic and neurohumoral responses to exercise in humans. *Circ J* 2002; 66: 357-61.

323. Krogh A and J Lindhard. The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J Physiol* 1913; 51:59-90.

324. Rowell LB, O`Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol.* 1990; 69: 407-419.
325. Pappa MZ, Bass a, Schneiderman J, Drori Y, Tucker E, Adar R. Cardiovascular changes after bilateral upper dorsal sympathectomy. Short and long-term effects. *Ann Surg* 1986;715-718.
326. P Abraham, J Picquet, S Bickert, X Papon Y Jousset JL Saumet, B Enon. Infra-stellate upper thoracic sympathectomy results in a relative bradycardia during exercise, irrespective of the operated side. *European journal of Cardio-thoracic Surgery* 2001; 20: 1095- 1100.
327. Vigil L, Calaf N. Fibla JJ, Gomez G, Casan P. Videoassisted sympathectomy for essential hyperhidrosis: effects on cardiopulmonary function. *Chest* 2005; 4: 2702-5.
328. Bouissou P, Richalet JP, Dubray C, Lartigue M, Aldigier JC, Habrioux G, Galen FX. Effect of beta-adrenergic receptors blockade on auricular natriuretic factor, aldosterone and renine blood activity during physical exercise. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1989; 82(7):1241-3.
329. Jilka SM, Joyner MJ, Nittolo JM, Kalis JK, Taylor JA, Lohman TG, Wilmore JH. Maximal exercise responses to acute and chronic beta-adrenergic blockade in healthy male subjects. *Med Sci Sports Exerc.* 1988; 20(6):570-3.
330. Ades PA, Wolfel EE, Hiatt WR, Fee C, Rolfs R, Brammell HL, Horwitz LD. Exercise haemodynamic effects of beta-blockade and intrinsic sympathomimetic activity. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36(1):5-10.
331. Brusasco V, Violante B, Buccheri G. Effect of beta-adrenergic blockade on response to exercise in sedentary and active subjects. *J Appl Physiol.* 1989;67(1):103-9.
332. Nakamura Y, Muramoto S, Kato R, Saeki T, Fujimoto M, Kida H, Matsumoto Y. Relation between hemodynamic changes after endoscopic transthoracic sympathectomy and the number of sympathetic segments operated. *Clin Auton Res* 2003; 13:89-93.
333. Asanoi H. Autonomic control of circulation. IN: Inoue H, editor. *Cardiovascular disease and autonomic function.* Tokyo: Igaku-shoin;1996; 15-34.
334. Anderson KM and Faber JE. Differential sensitivity of arteriolar 1- and 2-adrenoceptor constriction to metabolic inhibition during rat skeletal muscle contraction. *Circ Res* 1991; 69: 174–184.
335. Dinunno FA and Joyner MJ. Blunted sympathetic vasoconstriction in contracting skeletal muscle of healthy humans: is nitric oxide obligatory? *J Physiol* 2003; 553: 281–292.
336. Jon P. Walker, John C. Barbato, and Lauren Gerard Koch. Cardiac adenosine production in rat genetic models of low and high exercise capacity *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: 168-173.
337. Hansen J, Thomas GD, Harris SA, Parsons WJ, and Victor RG. Differential sympathetic neural control of oxygenation in resting and exercising human skeletal muscle.

J Clin Invest 1996; 98: 584–596.

338. Keller DM, Wasmund WL, Wray DW, Ogoh S, Fadel PJ, Smith ML, and Raven PB. Carotid baroreflex control of leg vascular conductance at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 2003; 94: 542–548.

339. Rosenmeier JB, Dinunno FA, Fritzlar SJ, and Joyner MJ. 1- and 2-adrenergic vasoconstriction is blunted in contracting human muscle. *J Physiol* 2003; 547: 971–976.

340. Ruble SB, Valic Z, Buckwalter JB, and Clifford PS. Dynamic exercise attenuates sympathetic responsiveness of canine vascular smooth muscle. *J Appl Physiol* 2000; 89: 2294–2299.

341. Ruble SB, Valic Z, Buckwalter JB, Tschakovsky ME, and Clifford PS. Attenuated vascular responsiveness to noradrenaline release during dynamic exercise in dogs. *J Physiol* 2002; 541: 637–644.

342. Thomas GD and Victor RG. Nitric oxide mediates contraction-induced attenuation of sympathetic vasoconstriction in rat skeletal muscle. *J Physiol* 1998; 506: 817–826.

343. Tschakovsky ME, Sujirattanawimol K, Ruble SB, Valic Z, and Joyner MJ. Is sympathetic neural vasoconstriction blunted in the vascular bed of exercising human muscle? *J Physiol* 2002; 541: 623–635.

344. Van Teeffelen JW and Segal SS. Interaction between sympathetic nerve activation and muscle fibre contraction in resistance vessels of hamster retractor muscle. *J Physiol* 2003; 550: 563–574.

345. Andrew M Jones, Daryl P Wilkerson and Iain T Campbell. Nitric oxide synthase inhibition with L-NAME reduces maximal oxygen uptake but not gas exchange threshold during incremental cycle exercise in man. *J Physiol* 560.2004; 329-338

346. Remensnyder JP, Mitchell JH, and Sarnoff SJ. Functional sympatholysis during muscular activity. *Circ Res* 1962; 11: 370–380.

347. Jeffrey RH, Schwartz D, Janicki JS. ANG II- related myocardial damages: role of cardiac sympathetic catecholamines and beta-receptor regulation. *Am J Physiol* 1998; 275: 534-541.

348. C H Schick, K Fronek, A Held, F Birklein, W Hohenberger, M Schmelz. Differential effects of surgical sympathetic block on sudomotor and vasoconstrictor function. *Neurology* 2003; 60: 1770-1776.

349. Kindig CA, Gallatin LL, Erickson HH, Fedde MR & Poole DC. Cardiorespiratory impact of the nitric oxide synthase inhibitor L-NAME in the exercising horse. *Respir Physiol Neurobiol* 2000; 120, 151–166.

350. Kindig CA, McDonough P, Erickson HH & Poole DC. Effect of L-NAME on oxygen uptake kinetics during heavy-intensity exercise in the horse. *J Appl Physiol* 2001;91, 891–896.

351. Kindig CA, McDonough P, Erickson HH & Poole DC. Nitric oxide synthase inhibition

- speeds oxygen uptake kinetics in horses during moderate domain running. *Respir Physiol Neurobiol* 2002; 132, 169–178.
352. Frandsen U, Bangsbo J, Langberg H, Saltin B & Hellsten Y. Inhibition of nitric oxide synthesis by systemic N(G)-monomethyl-L-arginine administration in humans: Effects on interstitial adenosine, prostacyclin and potassium concentrations in resting and contracting skeletal muscle. *J Vasc Res* 2000; 37, 297–30.
353. Frandsen U, Bangsbo J, Sander M, Hoffner L, Betak A, Saltin B & Hellsten Y . Exercise-induced hyperaemia and leg oxygen uptake are not altered during effective inhibition of nitric oxide synthase with NG-nitro-L-arginine methyl ester in humans. *J Physiol* 2001; 531: 257–264.
354. Jones AM, Wilkerson DP, Koppo K, Wilmshurst S & Campbell IT. Inhibition of nitric oxide synthase by L-NAME speeds O₂ kinetics in the transition to moderate intensity exercise in man. *J Physiol* 2003;552, 265–272.
355. Jones AM, Wilkerson DP, Wilmshurst S & Campbell IT. Influence of L-NAME on pulmonary O₂ uptake kinetics during heavy-intensity cycle exercise. *J Appl Physiol* 2004;96, 1033–1038.
356. Joyner MJ & Tschakovsky ME (2003). Nitric oxide and physiologic vasodilation in human limbs: where do we go from here? *Can J Appl Physiol* 2004; 28, 475–490.
357. Abraham P, Berthelot J, Victor J, Saumet J, Picquet J, Enon B. Holter changes resulting from right-sided and bilateral infrastellate upper thoracic sympathectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 2076-81.
358. Tedoriya T, Sakagami S, Ueyama T, Thompson L, Hetzer R. Influences of bilateral endoscopic transthoracic sympathectomy on cardiac autonomic nervous activity. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(2):194-8.
359. Wettervick C, Claes G, Drott C. Endoscopic transthoracic sympathectomy for severe angina. *Lancet* 1995; 345: 97-8.
360. Ramaekers D, Ector H, Aubert A, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. *European H J* 1998; 19: 1334-1341.
361. Kuch B, Hense H, Sinnereich R, Kark JD, Eckardstein A, Sapoznikov D, Bolte HD. Determinants of short-period heart rate variability in the general population. *Cardiology* 2001; 95: 131-138.
362. Angelik M, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Aut Research* 2001; 11: 99-108.
363. Antelmi I, De Paula R, Shinzato A, Peres A, Mansur A, Grupi C. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 381-385.
364. Kuo TBJ, Lin T, Yang CCH, Li CL, Chen CC, Chou P. Effects of aging on gender

- differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol* 1999; 277: 2233-2239.
365. Hazzard WR. Biological basis of the sex differential in longevity. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 455-71.
366. Kingma R, Voorde B, Scheffer G, Karemakere J, Mackaay A, Wesseling K, Lange J. Thoracic sympathectomy: effects on hemodynamics and baroreflex control. *Clin Auton Res* 2002; 12: 35-42.
367. Toledo E, Pinhas I, Aravot D, Almog Y, and Akselrod S. Functional restitution of cardiac control in heart transplant patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: 900-908.
368. Malliani A. General concepts and hypotheses in the study of cardiovascular neural regulation. In: *Principles of Cardiovascular Neural Regulation in Health and Disease*. 2001.
369. Malliani A, Recordati G, Schwartz PZ. Nervous activity of efferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings. *J Physiol* 1973; 229:457-469.
370. Barret CJ, Schultz HD. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic peptide in rats with heart failure. *J Card Fail* 2000; 5: 316-323.
371. Wada A, Tsutamoto T, Matsuda Y, Kinoshita M. Cardiorenal and neurohumoral effects of endogenous atrial natriuretic peptide in dogs with severe congestive heart failure using a specific antagonist for guanylate cyclase-coupled receptors. *Circulation* 1994; 89: 2232-2240.
372. Scheuer DA and Bechtold AG. Glucocorticoids modulate baroreflex control of heart rate in conscious normotensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: 475-483.
373. Scheuer DA and Bechtold AG. Glucocorticoids potentiate central actions of angiotensin to increase arterial pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: 1719-1726.
374. Braga AN, Silva Lemos M, Silva JR, Santos RA. Effects of angiotensins on day-night fluctuations and stress-induced changes in blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: 1663-1671.
375. Segar JL, Bedell KA, and Smith OJ. Glucocorticoid modulation of cardiovascular and autonomic function in preterm lambs: role of ANG II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: 646-654.
376. Walker JP, Barbato JC, and Koch LG. Cardiac adenosine production in rat genetic models of low and high exercise capacity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: 168-173.
377. Gervitz LM, Lutherer LO, Davies DG, Pirch JH, and Fowler JC. Adenosine induces initial hypoxic-ischemic depression of synaptic transmission in the rat hippocampus in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physio* 2001; 280: 639-645.
378. De Paula PM and Machado BH. Antagonism of adenosine A1 receptors in the NTS

- does not affect the chemoreflex in awake rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: 2072-2078.
379. Fakuda N, Kurokawa S, Maeda K, Iseki S, Takahasi M, Niwano H, Nakazato K, Niwano S, Kurosawa T, Izumi t. A young girl with vasospastic angina associated with mutation endothelial nitric oxide synthase gene- a case report. *Angiology* 2003; 54: 233-237.
380. Chowdhary S, Townend N. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control. *Clinical Science* 1999; 97: 5-17.
381. Tagawa T, Imaizumi T, Harada S, Endo T, Shiramoto M Hirooka Y, Takeshita A. Nitric oxide influences neural activity in the nucleus tractus solitarius of rat brainstem slices. *Circ Res* 1994; 75:70-76.
382. Balligand JL, Kelly RA, Marsden PA, Smith TW, Michel T. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 347-351.
383. Conlon K, Collins Kidd C. The role of nitric oxide in the control by the vagal nerves of the heart of the ferret. *Exp Physiol* 1998; 83: 469-480.
384. Travagli RA, Gillis RA. Nitric oxide-mediated excitatory effect on neurons of dorsal motor nucleus of vagus. *Am J Physiol* 1994; 90:347-351.
385. Elvan A, Rubart M, Zipes DP. NO modulates autonomic effects on sinus discharge rate and AV nodal conduction in open-chest dogs. *Am J Physiol* 1997; 272: 263-271.
386. Chowdhary S, Vaile J, Fletcher J, Ross H, Coote J, Townend N. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension* 2000; 264-269.

Agradecimentos

Um estudo com esta dimensão e características só foi possível com o apoio de muitas pessoas que nele se empenharam, a quem se fica a dever mais do que aqui posso expressar.

Ao Professor Doutor António Bugalho de Almeida, co-orientador desta tese, que sempre nos estimulou a realizar esta tese de doutoramento, que nos disponibilizou o Laboratório de Provas Funcionais e Respiratórias da Clínica Universitária de Pneumologia, onde foram realizadas as Provas de Função Respiratória e de Esforço Cardiorespiratório e pela disponibilidade e empenho sincero e permanente, que foram determinantes para a realização desta tese.

Ao Professor Doutor João Lobo Antunes, co-orientador desta tese, pela disponibilidade e empenho na orientação geral deste trabalho e principalmente pelos conselhos atentos e precisos, que tanta influência tiveram no desenvolvimento desta tese.

Ao Professor Doutor António Gouveia que delineou e orientou a análise estatística dos dados, prestando um contributo determinante na discussão dos resultados obtidos.

Ao Dr. João de Sousa pela disponibilidade permanente e contributo fundamental na análise e discussão dos resultados obtidos na avaliação da Variabilidade RR.

Ao Professor Doutor Fausto Pinto e Professor Doutor Fernandes e Fernandes, directores do Instituto Cardiovascular de Lisboa, onde foram realizados todos os exames de Holter de 24 horas incluídos no protocolo desta tese. A nossa gratidão pelo contributo fundamental do Professor Doutor Fausto Pinto na análise e discussão dos resultados ecocardiográficos obtidos e pelo apoio permanente do Professor Doutor Fernandes e Fernandes à realização desta tese.

A Professora Doutora Celeste Vagueiro, directora do Serviço de Cardiologia e Professor Doutor Mário Lopes, ao tempo Coordenador das Técnicas não Invasivas, que nos disponibilizaram o Laboratório de Ecocardiografia do Serviço, e pela disponibilidade e apoio demonstrados.

Ao Dr. Manuel da Fonseca indispensável na análise e discussão dos resultados obtidos na avaliação das Provas de Função Respiratória e de Esforço Cardiorespiratórias.

Ao Professor Doutor Silva Carvalho a quem devemos horas de discussões críticas sobre a Variabilidade RR e Sistema Nervoso Autónomo. Estas discussões foram fundamentais para a orientação deste trabalho.

Ao Professor Dr. João Cravino, Director do meu Serviço, pelo apoio indispensável à realização desta tese.

Ao Professor Doutor José Fragata sempre disponível para o apoio que fosse necessário para a realização desta tese.

Ao Professor Doutor Gomes Pereira pela discussão crítica das provas de esforço

cardiorespiratórias, que constituiu um contributo de grande importância para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Professor Doutor António Rendas, Director da Faculdade de Medicina da Universidade Nova, pela disponibilidade permanente, pelas observações atentas, que constituíram um contributo importante neste trabalho.

Aos técnicos de cardiopneumologia Ana Marques, Ana Serrador, Rute Morgado, Sara Paula, Dina Fernandes e Dora Correia do Serviço de Pneumologia e aos técnicos de cardiopneumologia Susana Gonçalves, Paula Costa, Leonel Pereira e Conceição Amaro do Laboratório de Ecocardiografia da Clínica Universitária de Cardiologia, pela permanente disponibilidade para a realização das provas de função respiratória, de esforço cardiorespiratórias e ecocardiografia.

À Andreia e a todo o pessoal do ICVL pela disponibilidade, competência e simpatia que sempre manifestaram em relação a mim e principalmente aos doentes, que realizaram todos os os exames de Holter naquela Instituição.

Por último, mas sempre os primeiros à minha família, a Tina, o João, o Nuno e a minha mãe, que compreenderam o meu afastamento temporário, dando-me sempre o seu apoio.

