



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Avaliação da ativação do sistema nervoso vegetativo pelo nitroprussiato de sódio

Luciana José Vieira Ornelas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Miguel Castelo-Branco

Coorientador: Mestre Filipe Quinaz

Covilhã, maio de 2014

Dedicatória

- “– Dói-te alguma coisa?
– Dói-me a vida, doutor.
– E o que fazes quando te assaltam essas dores?
– O que melhor sei fazer, excelência.
– E o que é?
– É sonhar.”

Mia Couto

Um obrigada a todos aqueles que de alguma forma me ajudaram na realização de um sonho.
Aos meus pais, aos meus irmãos e aos meus amigos.

Agradecimentos

...Ao Professor Doutor Miguel Castelo-Branco, pela orientação científica e disponibilidade que foram fulcrais para o desenvolvimento deste projeto.

...Ao Filipe Quinaz pela incansável paciência, simpatia, disponibilidade e apoio ao longo do desenrolar desta árdua tarefa.

...Aos meus pais, Maria Vieira e Alfredo Ornelas, por acreditarem em mim e por me apoiarem incondicionalmente.

...Aos meus irmãos, David e Magdalena. E em especial à minha irmã por ter sido um grande apoio durante todo o meu percurso académico.

...Aos meus amigos, por serem uma grande fonte de apoio e uma segunda família nesta que é conhecida como a “cidade neve”.

Resumo

Ao longo dos anos, intrincados modelos matemáticos foram desenvolvidos e aperfeiçoados, para descrever a dinâmica dos vários sistemas do organismo humano. Estes modelos matemáticos conjugados com complexos algoritmos e protocolos de atuação médica, serviram de base para desenvolver e aprimorar sistemas de administração automática de fármacos. Estes sistemas têm como objetivo tornar mais eficiente e segura a prestação de cuidados de saúde, diminuindo simultaneamente a carga de trabalho dos profissionais.

O presente trabalho visa compreender quais os indicadores ou testes que permitem a avaliação do estado de ativação do sistema nervoso autónomo humano. Adicionalmente, pretende-se compreender como interage o Nitroprussiato de Sódio com esses indicadores.

Este estudo será incorporado num sistema de administração automática de Nitroprussiato de Sódio, para controlo da tensão arterial, como forma de melhorar a precisão e segurança do algoritmo de controlo.

Para alcançar os objetivos deste trabalho foi realizada uma pesquisa e revisão da literatura médica disponível em bases de dados eletrónicas.

Palavras-chave

Testes da função autónoma, nitroprussiato de sódio, sistema nervoso autónomo, hipertensão, sistema de controlo hipotensivo.

Abstract

Over the years, intricate mathematical models have been developed and refined to describe the dynamics of the various systems of the human body. These mathematical models combined with complex algorithms and protocols of medical action, served as a basis to develop and enhance automated drug delivery systems. These systems are developed in order to create a more efficient and secure provision of health care while reducing the workload of professionals.

The objective of this study is to understand which indicators or tests allow the assessment of the state of activation of the human autonomic nervous system. Additionally, we intend to understand how the state of activation of the human autonomic nervous system interacts with sodium nitroprusside.

This study will be incorporated in an automatic sodium nitroprusside administration system blood pressure control with the objective of improving the accuracy and reliability of the control algorithm.

A survey and review of the available medical literature was performed in electronic databases.

Keywords

Autonomic function test, sodium nitroprusside, autonomic nervous system, hypotensive control system, hypertension.

Índice

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Palavras-chave.....	v
Abstract.....	vi
Keywords.....	vii
Lista de acrónimos.....	xiii
Introdução.....	1
Capítulo I: Sistemas de Administração Automática de fármacos.....	3
Capítulo II: Nitroprussiato de sódio.....	4
2.1. Propriedades químicas e mecanismo de ação.....	4
2.2. Absorção, metabolismo e excreção.....	5
2.3. Indicações terapêuticas.....	6
2.4. Efeitos adversos, precauções e toxicidade.....	6
2.4.1. Efeitos adversos.....	6
2.4.2. Precauções.....	7
2.4.3. Toxicidade.....	7
2.5. Contraindicações.....	8
2.6. Preparação, posologia e modo de administração.....	9
2.7. Interações medicamentosas.....	9
Capítulo III: Sistema nervoso vegetativo.....	10
3.1. Sistema nervoso simpático.....	11
3.2. Sistema nervoso parassimpático.....	12
3.3. Sistema nervoso vegetativo e a pressão arterial.....	14
3.4. Sistema nervoso vegetativo e o óxido nítrico.....	16
3.5. Sistema nervoso vegetativo e os seus reflexos.....	17
Capítulo IV: Avaliação do sistema nervoso vegetativo.....	18
4.1. Avaliação da função cardiovagal (SNP).....	19

4.1.1. Variabilidade R-R em resposta à respiração profunda	19
4.1.2. Manobra de valsava.....	20
4.1.3. Resposta da frequência cardíaca após alteração da postura.....	21
4.2. Avaliação da função simpática	22
4.2.1. Resposta da pressão arterial a mudanças posturais	22
4.2.2. Resposta da pressão arterial à manobra de valsava	23
4.2.3. Exercício isométrico através de preensão manual sustentada.....	24
4.2.4. Teste de pressão a frio e stress mental.....	24
4.2.5. Teste de estimulação térmica do rosto	25
4.2.6. Inclinação prolongada.....	25
4.2.7. Massagem do seio carotídeo	26
4.3. Técnicas utilizadas em investigação que permitem a avaliação da função cardiovascular autónoma	26
4.3.1. Análise da variabilidade R-R em função da frequência	26
4.3.2. Microneurografia	29
4.3.3. Prova farmacológica da função do sistema nervoso vegetativo	30
4.3.4. Teste da sensibilidade do reflexo dos barorreceptores.....	31
4.3.5. Método de <i>Oxford</i> modificado	31
4.3.6. Pressão negativa na parte inferior do corpo	32
4.3.7. Pressão e sucção cervical.....	32
4.3.8. Resistência vascular periférica	33
4.3.9. Reflexo arteriovenoso.....	33
4.3.10. Nível de catecolaminas.....	33
4.3.11. Técnicas de imagem	34
4.4. Análise da variabilidade R-R em função do tempo	35
4.5. Testes da função sudomotora	36
4.5.1. Teste da termorregulação pela sudorese.....	36
4.5.2. Teste quantitativo do reflexo axónico sudomotor [QSART]	37
4.5.3. Resposta dérmica do sistema nervoso simpático.....	38
4.5.4. Marcas em silicone.....	39

4.5.5. Teste quantitativo do reflexo axónico direto e indireto [QDIRT]	40
4.6. Miscelânea	40
Capítulo V: Discussão.....	42
Capítulo VI: Conclusões finais	43
Anexos	45
Referências Bibliográficas.....	51

Lista de Figuras

Figura 1: Fórmula estrutural do nitroprussiato de sódio	4
Figura 2: Sistema nervoso simpático e sua distribuição nervosa	11
Figura 3: Sistema nervoso parassimpático e sua distribuição nervosa	13

Lista de Tabelas

Tabela 1: Estádios de pressão arterial ----- 15

Tabela 2: Resumo das características dos testes para avaliação do sistema nervoso vegetativo

----- 45

Lista de acrónimos

µg	Microgramas
¹²³ I-MIBG	¹²³ I-metaiodobenzilguanina
Bpm	Batimentos por minuto
cm	Centímetros
FC	Frequência cardíaca
HF	High frequency (frequência alta)
HTA	Hipertensão arterial
Hz	Hertz
IV	Intravenosa
kg	Quilogramas
LF	Low frequency (frequência baixa)
mA	Miliamperes
mg	Miligramas
min	Minutos
mL	Militros
mmHg	Milímetros de mercúrio
ms	Milissegundos
MSNA	Muscle sympathetic nerve activity (atividade nervosa muscular simpática)
NPS	Nitroprussiato de Sódio
°C	Graus celcius
ON	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PET	Tomografia de emissão de positrões

pNN50	Proporção de intervalos R-R normais consecutivos, que diferem em mais de 50 ms
QDIRT	Quantitative direct and indirect axon reflex testing (teste quantitativo do reflexo axónico direto e indireto)
QSART	Quantitative sudomotor axon reflex test (teste quantitativo do reflexo axónico sudomotor)
RMSSD	Raiz quadrada da média das diferenças ao quadrado de intervalos R-R normais consecutivos
R-R	Ondas R consecutivas do eletrocardiograma
SAAF	Sistemas de administração automática de fármacos
SDNN	Standart deviation of all normal to normal R-R intervals (desvio padrão de todos os intervalos R-R, num período de 24 horas)
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
SNV	Sistema nervoso vegetativo
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de positrão único
VLF	Very low frequency (frequência muito baixa)

Introdução

Um dos grandes objetivos do desenvolvimento de sistemas de administração automática de fármacos é garantir uma intervenção médica individualizada e de qualidade. Isto é, possibilitar uma dosagem correta do fármaco, tendo em conta as características individuais do paciente, ^[1] melhorando a segurança e facilitando a prestação de cuidados médicos. ^[2, 3]

O desenvolvimento de sistemas de administração automática de fármacos para controlo da tensão arterial através da infusão de Nitroprussiato de Sódio (NPS) não é uma novidade. ^[4] Múltiplos sistemas de administração automática de fármacos foram desenvolvidos desde os anos oitenta. Contudo a interação entre fármacos, a variabilidade interindividual e interpessoal dentro das mesmas ou diferentes condições, revelaram ser um obstáculo para a obtenção de uma resposta adequada ao fármaco. ^[4] Daí ser importante incentivar o desenvolvimento de estudos, que possibilitem a compreensão de todas as variáveis e suas relações para que seja possível formular modelos matemáticos mais precisos e acurados.

O Nitroprussiato de sódio é um potente vasodilatador não seletivo, ^[5, 6] cuja ação é mediada pelo óxido nítrico (metabólito ativo). ^[5] Atua pela diminuição da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, da pressão arterial. ^[5-11] Dada à sua potente ação e início de ação rápido tem a capacidade de produzir um efeito hipotensor máximo em apenas 1 a 2 minutos. ^[5, 7, 10] Possui também uma meia vida curta e uma duração de ação de no máximo 10 minutos, minimizando deste modo os riscos associados à hipotensão. ^[10]

Assim, pelas suas características, a principal indicação terapêutica para o Nitroprussiato de sódio consiste na diminuição da pressão arterial nas crises hipertensivas. ^[5-8, 10, 12] Situação encontrada particularmente na urgência, no bloco operatório e nas unidades de cuidados intensivos. ^[13] Pode também ser utilizado noutras situações, nas quais o objetivo da terapêutica é a redução da pré-carga e/ou pós-carga. ^[5]

A atividade do óxido nítrico não se fica apenas pela sua ação direta no tônus vascular, uma vez que existe evidência crescente que menciona a interação entre o sistema nervoso vegetativo e o óxido nítrico, na regulação cardiovascular.

O sistema nervoso vegetativo, na sua vertente periférica, constituída pelo sistema nervoso simpático e pelo sistema nervoso parassimpático, também desempenha um papel de extrema importância no sistema cardiovascular. Dada a sua influência na pressão arterial, no inotropismo e no cronotropismo cardíaco.

Uma vez que as características farmacodinâmicas e farmacocinéticas do nitroprussiato de sódio o tornam num fármaco muito potente e tendo em conta que as características interindividuais contribuem para a variabilidade de respostas a este fármaco, saber qual a

dose mais adequada para um determinado doente torna-se um desafio. E uma das formas de tentar contornar este problema é através da realização de um teste de avaliação do sistema nervoso vegetativo de modo a compreender qual a sensibilidade do doente ao fármaco, antes da sua administração.

O objetivo deste trabalho centra-se em conhecer quais os testes que permitem a avaliação do estado de ativação do sistema nervoso vegetativo e deste modo ajustar a dose do fármaco à sensibilidade ou possível resposta do paciente. Este estudo visa incrementar a precisão de sistemas inteligentes de administração de fármacos.

Esta dissertação é constituída por cinco capítulos, os quais fornecem uma base de conceitos úteis para a compreensão de toda a temática deste trabalho. No capítulo I, os sistemas de administração automática de fármacos são destacados, facilitando a compreensão do enquadramento prático desta tese. O capítulo II fornece uma base de informação acerca do nitroprussiato de sódio, desde as suas propriedades químicas, farmacológicas e farmacocinéticas até aos seus efeitos adversos, contraindicações e interações medicamentosas. O capítulo III, fornece alguma informação acerca do sistema nervoso vegetativo, de modo a ser possível um melhor entendimento do seu funcionamento e fisiologia, bem como a sua interação com a pressão arterial e o óxido nítrico. No capítulo IV estão descritos os vários testes encontrados que permitem a avaliação do sistema nervoso vegetativo. No capítulo V encontra-se a discussão, na qual se discute quais poderão ser os testes mais adequados para o sistema de administração automática de fármacos e no capítulo VI, estão descritas as principais conclusões obtidas com o desenvolvimento deste trabalho.

Capítulo I: Sistemas de Administração Automática de fármacos

A compreensão e análise quantitativa da fisiologia e patofisiologia humana pode ser expressa através de modelos matemáticos. Como seria de esperar, estes modelos albergam um elevado grau de complexidade devido às interações entre os vários parâmetros e variáveis que os constituem. ^[1]

Em 1972, foi publicada a primeira descrição matemática, em grande escala acerca da dinâmica circulatória que descreve e quantifica as relações fisiológicas entre os vários subsistemas do organismo humano. ^[1, 14, 15] *Guyton, Coleman e Granger*, autores dessa publicação, exploraram a regulação do débito cardíaco e da pressão arterial (PA) a longo prazo. Centraram-se principalmente na relação entre a PA, e o balanço de sódio, colocando o rim como peça central na regulação da PA a longo prazo. ^[1, 16]

Essa nova visão acerca da regulação da dinâmica cardiovascular, desafiou o saber da época e serviu como base para o desenvolvimento de estudos na área da fisiologia. ^[14, 16]

Uma vez que o modelo circulatório de *Guyton et. al.*, foi desenvolvido há mais de 30 anos, é natural que não tenha incorporado as mais recentes descobertas cardiovasculares. Contudo a base do modelo e os seus conceitos básicos continuam até hoje a contribuir para o desenvolvimento de modelos mais avançados. ^[1, 14, 16]

Os modelos matemáticos são uma ferramenta essencial para o desenvolvimento de sistemas de administração automática de fármacos (SAAF). ^[17] Estes SAAF têm benefícios apelativos, pois permitem reduzir a carga de trabalho dos profissionais de saúde e os custos associados. Concede também aos profissionais uma melhor gestão do seu tempo, podendo despender este último na melhoria dos cuidados prestados aos pacientes. ^[2, 4, 18, 19]

Uma das aplicações possíveis destes SAAF, é a administração intravenosa (IV) de nitroprussiato de sódio (NPS), sendo este um dos focos deste trabalho.

O NPS foi lançado para o mercado em 1974. E desde então, começou a ser utilizado para o tratamento da hipertensão (HT). ^[4] Dado o seu rápido início de ação e tempo de semivida curto, tornou-se uma das armas mais poderosas para o controlo da HT pós-cirurgia cardiovascular. ^[3, 17, 20]

Apesar do NPS ser um excelente fármaco, as suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas implicam uma estreita monitorização da dose, não só devido à diferente sensibilidade interindividual, ^[2, 4, 17, 19, 20] mas também devido à possível toxicidade por

cianeto. ^[17, 19] Assim, a substituição do controlo manual por um SAAF torna a tarefa de controlo da PA pelo NPS mais fácil, precisa ^[2, 3] e segura.

Estes sistemas têm grande utilidade na prática clínica uma vez que são um método facilitador do trabalho dos profissionais de saúde, ^[2, 3] sendo importante salientar que não têm como objetivo substituí-los, mas sim integrá-los no sistema da forma mais simples possível.

Diversos estudos afirmam que os SAAF com feedback de circuito fechado para a administração de NPS são mais precisos e estáveis para o controlo da PA. ^[2, 3]

Estes modelos de inteligência artificial, são constituídos por quatro componentes: o paciente, o leitor de sinal, o sistema de controlo e o infusor do fármaco. E visam reduzir a PA para valores aceitáveis garantindo a sua estabilidade nesses mesmos valores. ^[17, 21]

Capítulo II: Nitroprussiato de sódio

2.1. Propriedades químicas e mecanismo de ação

O pentacianonitrosilferrato de sódio, mais conhecido como nitroprussiato de sódio (NPS), cuja fórmula química é: $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, é uma estrutura molecular complexa constituída por um ião central ferroso, cinco moléculas de cianeto e um grupo nitroso (figura 1). ^[5, 7, 8, 12] O seu peso molecular é de 297.95 g/mol, ^[7] sendo cerca de 44%, do seu peso molecular, cianeto. ^[11-13]

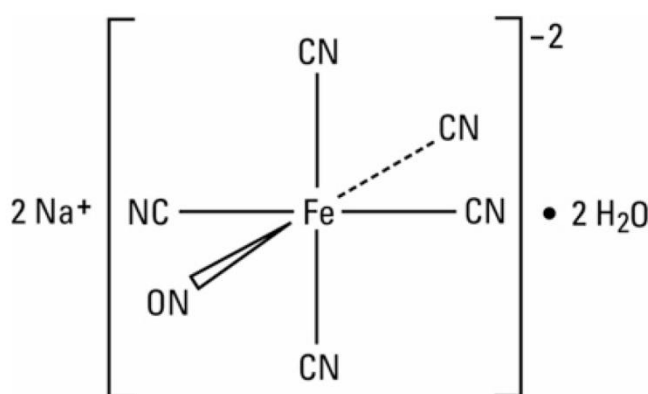


Figura 1: Fórmula estrutural do nitroprussiato de sódio. ^[7]

O NPS é uma estrutura molecular instável, que se decompõe em condições alcalinas e com a luz. ^[5] É solúvel em água. ^[7, 12]

É conhecido desde 1850, ^[5] contudo foi lançado para o mercado apenas em 1974. ^[4, 12]

É um potente vasodilatador não seletivo ou seja, atua tanto no músculo liso venoso quanto no arterial. [5, 6]

A ação do NPS é mediada pelo óxido nítrico (metabólito ativo). [5]

O NPS é um pró-fármaco, pois uma vez no sangue dissocia-se espontaneamente produzindo cianeto e óxido nítrico (ON). [12] No sangue o óxido nítrico ativa a enzima guanilato ciclase, presente no músculo liso. Isto gera um aumento da concentração intracelular de monofosfato de guanosina cíclica, resultando no relaxamento do músculo liso e vasodilatação. [5, 6, 8, 12, 22]

O ON é o responsável pela vasodilatação direta do NPS. [12] Esta ação conduz à diminuição da resistência vascular periférica e do retorno venoso, com conseqüente redução da pós-carga, da pré-carga e da PA. [5-11] Também provoca dilatação das artérias coronárias. [7, 10, 11] Já o débito cardíaco mantém-se inalterado ou ligeiramente diminuído [8] e a frequência cardíaca moderadamente aumentada. [5]

A diminuição da resistência arterial periférica e da PA, gera um conjunto de respostas compensatórias mediadas pelos barorreceptores, pelo sistema nervoso simpático e pela renina, angiotensina e aldosterona. Daí não ocorrer hipotensão ortostática nem disfunção sexual com o NPS, quando estes sistemas compensatórios estão intactos. [8]

Não ocorre alterações significativas no fluxo sanguíneo renal, nem na taxa de filtração glomerular. [5, 7]

2.2. Absorção, metabolismo e excreção

Para que o NPS seja eficaz, este deve ser administrado por via IV de forma lenta e contínua. Requerendo vigilância constante. [5]

Na corrente sanguínea, o NPS é captado pelos eritrócitos reagindo com os grupos sulfidril nos mesmos, o que resulta na libertação de cianeto. [8, 10]

Uma pequena parte do cianeto é eliminado durante a expiração, [7] mas a maioria é convertida em tianocianato, por uma reação (transulfuração hepática) catalizada pela enzima mitocondrial rodanase, no fígado. [7, 12] A rodanase utiliza o tiosulfato como o dador de iões de enxofre para a reação de transulfuração. [12] Posteriormente o tiocianato é lentamente excretado pelo rim. [8, 12]

O NPS tem um início de ação muito rápido, de cerca de trinta segundos e um efeito hipotensor máximo entre um a dois minutos. É um fármaco com tempo de semivida curto (dois minutos) ao contrário do seu metabólito inativo (tiocianato) que tem um tempo de semivida mais longo, de três dias. [5, 7, 10] Tem uma duração de ação entre um a dez minutos, o que minimiza os riscos associados à hipotensão. [8, 10, 22]

Devido às suas características a interrupção abrupta do NPS provoca um aumento da pressão arterial, quase imediato. ^[23]

2.3. Indicações terapêuticas

A principal indicação terapêutica do NPS é reduzir a pressão arterial nas crises hipertensivas. ^[5-8, 10, 12] Porém este fármaco pode ser utilizado em várias situações, sobretudo quando se pretende a diminuição da pré-carga e/ou pós-carga. ^[5]

O NPS pode ser utilizado nos casos de insuficiência cardíaca congestiva aguda, sobretudo se o paciente for hipertenso e tiver edema agudo do pulmão que não responde a outro tratamento. ^[5-8, 10, 24] Também é utilizado para reduzir o risco de hemorragia intraoperatória, através da indução de hipotensão controlada durante a anestesia ^[5, 7, 10, 12] e para diminuir a PA durante a dissecação da aorta. ^[5, 24]

A diminuição da necessidade de oxigênio para o miocárdio depois de um enfarte agudo do miocárdio é outra indicação terapêutica do NPS, ^[5] bem como o tratamento e prevenção do vaso-espasmo cerebral após hemorragia subaracnoideia. ^[10]

2.4. Efeitos adversos, precauções e toxicidade

2.4.1. Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais significativos do NPS são a hipotensão excessiva e a toxicidade por cianeto, contudo com adequada monitorização e dosagem, são evitáveis. ^[7]

Os efeitos adversos que se seguem, ocorrem com menor frequência que os anteriormente referidos ^[6, 7, 10]:

- Taquiarritmia e bradiarritmia;
- Confusão, tonturas, sonolência, cefaleias, náuseas;
- Inquietação;
- Diaforese;
- Contraturas musculares;
- Erupção cutânea;
- Hipotireoidismo;
- Irritação no sítio de injeção;
- Oligúria, azotemia renal;
- Hemorragia;
- Diminuição da agregação plaquetária;
- Aumento da pressão intracraniana;
- Acidose metabólica;

- Obstrução intestinal;
- Metemoglobinemia;
- Toxicidade por tiocianeto;
- Edema cerebral;
- Roubo coronário em doentes com doença coronária;

2.4.2. Precauções

A administração do NPS deve ser realizada com cautela em indivíduos com pressão intracraniana elevada, com traumatismo craniano, hiponatremia, hipotiroidismo e insuficiência renal e hepática severas. [10]

O NPS favorece a hipoxemia arterial em indivíduos com doença pulmonar crônica, pois interfere com a vasoconstrição pulmonar, o que por sua vez favorece o desequilíbrio entre ventilação-perfusão. [5]

É necessário ter cuidado com o tempo de infusão do NPS, uma vez que a toxicidade por cianeto pode surgir após uma hora com uma dose superior a 10 µg/kg/min. [8, 10]

Aquando da utilização do NPS para provocar hipotensão controlada durante a anestesia, a capacidade do paciente compensar uma anemia ou hipovolemia torna-se diminuída. Por isso, se possível é preferível corrigir estas anormalidades antes da administração do fármaco. [7]

2.4.3. Toxicidade

A maior limitação, embora rara, para o uso de NPS está associada a acumulação de cianeto e mais raramente de tianocinato. [9, 22]

A toxicidade do cianeto é bem conhecida desde a época em que era utilizado como veneno ou contaminante. A dose letal do cianeto está estimada, para o adulto, no valor de 50 a 200 mg. [25]

O NPS quando administrado a uma taxa de infusão superior a 2 µg/kg/min por tempo prolongado, ou quando as reservas de doadores de enxofre estão esgotadas, provoca acumulação de cianeto produzindo toxicidade clínica. [5, 12]

O cianeto é responsável pela inibição de vários processos metabólicos, sendo o seu efeito tóxico mais notado a nível da inibição da enzima terminal da cadeia respiratória, o que provoca interrupção do metabolismo aeróbio. Isto por sua vez, aumenta o metabolismo anaeróbio que gera grandes quantidades de lactato, resultando em acidose metabólica. [25]

Os sinais e os sintomas decorrentes da toxicidade por cianeto, são sobretudo reflexo da hipoxia intracelular. Entre os sintomas mais comuns estão as tonturas, cefaleias, astenia,

rubor, diaforese, dispneia e polipneia. ^[25] Também pode ocorrer instabilidade cardiovascular, encefalopatia, psicose tóxica, convulsão, coma e até morte. ^[7, 8, 11-13, 22, 23]

A administração de tiosulfato de sódio, que atua como dador de íons de enxofre, em indivíduos que estão a receber doses mais altas de NPS, facilita o metabolismo do cianeto e não altera a eficácia do NPS. Esta reação forma tianocianato (menos tóxico) o que previne a acumulação de cianeto. ^[5, 8]

O risco de toxicidade por tianocianato aumenta quando a administração de NPS se prolonga por mais de 24 a 48 horas, sobretudo se existir insuficiência renal concomitante. ^[5, 22] É confirmada quando a sua concentração sanguínea atinge os 10 mg/dL. ^[8] Porém a clínica tem maior valor diagnóstico. ^[7] As manifestações mais frequentes são astenia, desorientação, psicose, espasmos musculares e convulsões. ^[8] No caso de intoxicação por tianocianato, e sobretudo nos insuficientes renais a sua eliminação pode ser conseguida por hemodiálise. ^[5, 12]

Concentrações excessivas de tianocianato raramente causam hipotireoidismo, por inibição da captação de iodo pela tiroide. ^[5, 8]

No caso de suspeita de toxicidade por cianeto o tratamento deve passar por interrupção do NPS, oxigénio a 100%, ventilação mecânica se necessário, bicarbonato de sódio, administração IV lenta de nitrito de sódio a 3% com uma taxa de infusão de 4 a 6 mg/kg e tiosulfato de sódio numa dose de 150 a 200 mg/kg, por via intravenosa durante 15 minutos. ^[12]

A medicação necessária para tratar o indivíduo intoxicado por cianeto está disponível num kit de antídotos, que contém nitrito de amila, nitrito de sódio e tiosulfato de sódio. ^[7, 25] Estes indivíduos são responsivos ao tratamento por duas horas e meia após a exposição. ^[25]

2.5. Contraindicações

O uso de NPS está contraindicado nas seguintes situações ^[7, 10, 12]:

- Insuficiência renal e hepática grave ^[6];
- Insuficiência cardíaca congestiva associada a redução da resistência vascular periférica;
- Síndrome coronária aguda ^[6, 11];
- Enfarte agudo do miocárdio ^[6, 11, 13];
- Hipertensão compensatória por coartação da aorta ou shunt arteriovenoso;
- Para produzir hipotensão em indivíduos com perfusão cerebral inadequada;
- Gravidez ^[9, 24];
- Neuropatia ótica hereditária de Leber ^[10, 12];
- Ambliopia por tabaco ^[10, 12];
- Hipersensibilidade ao NPS;
- Emergência cirúrgica ^[10];

- Hipotireoidismo ^[10];
- Hipotensão;
- Hipovolemia.

2.6. Preparação, posologia e modo de administração

O NPS é disponibilizado num recipiente com cerca de 50 mg em pó. A sua preparação implica diluição numa solução de 250 a 1000 mL de dextrose a 5%, ^[5, 7, 10, 23, 24] o que origina uma solução com uma concentração de 50 a 200 µg/mL. ^[5]

Uma vez em solução é sensível à luz, o que implica a necessidade de cobrir o recipiente com um material opaco de modo a evitar a decomposição da solução. ^[5, 7, 10, 12, 23] A exposição à luz leva a formação do ião aquapentacianoferrato que por sua vez se decompõem e liberta hidrogénio e cianeto. ^[12]

Só é recomendada a utilização de soluções frescas, tendo estas uma durabilidade de 24 horas. ^[7]

É um fármaco parenteral, sendo a sua administração efetuada por via intravenosa contínua, havendo a necessidade de vigilância constante. ^[5, 7, 12]

Deve ser administrado através de uma bomba infusora ou através de um SAAF. ^[8, 10, 12]

Devido às suas características farmacológicas e o facto de poder provocar uma redução da PA ilimitada, um paciente sob terapia com NPS deve ter a sua PA monitorizada de forma contínua. ^[7]

A dose inicial à qual a maioria dos hipertensos responde é de aproximadamente de 0.25 a 1.5 µg/kg/min. ^[5, 6, 23] E a dose de manutenção é de 0.5 a 10 µg/kg/min. ^[5-8, 10, 12, 22, 24]

As mais recentes recomendações da *Food drug administration* estabelecem uma dose máxima de 10 µg/kg/min. ^[22] Quando esta dose não reduz a PA de forma eficaz após dez minutos de infusão, é recomendado diminuir a taxa de administração de modo a minimizar a potencial toxicidade. ^[5]

2.7. Interações medicamentosas

O fármaco que causa maior preocupação, em relação às interações medicamentosas é o avanafil, sendo aconselhado a utilização de um fármaco alternativo ao NPS. Nos fármacos que se seguem, aconselha-se apenas uma monitorização apertada. ^[10]

- Amlodipina;
- Clevidipina;
- Clonidina;
- Diltiazem;
- Felodipina;
- Guanabenz;
- Guanfacine;
- Isradipine;
- Maraviroc;

- Nicardipine;
- Nifedipine;
- Nisoldipine;
- Nitroglicerina retal;
- Sildenafil;
- Tadalafil;
- Vardenafil;
- Verapamil.

Capítulo III: Sistema nervoso vegetativo

O sistema nervoso vegetativo (SNV), também conhecido por sistema nervoso autónomo é constituído por um componente central e outro periférico. ^[26, 27] O sistema nervoso periférico por sua vez tem duas subdivisões principais, o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso parassimpático (SNP). ^[26-28] Estes últimos, têm influência em quase todos os órgãos tendo um papel de extrema importância ao nível do sistema cardiovascular uma vez que estão na base do controlo da pressão arterial, da frequência e da contratilidade cardíaca. ^[29]

Este papel desempenhado pelo SNV no sistema cardiovascular permite a modulação, deste último, a curto e a longo prazo, através das vias pós-ganglionares simpáticas e parassimpáticas. ^[30]

O neurotransmissor clássico dos neurónios pré-ganglionares, quer do sistema nervoso simpático, quer parassimpático é a acetilcolina ^[27] uma vez que todos, ou praticamente todos os neurónios pré-ganglionares são colinérgicos. ^[26] Já os neurónios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático secretam norepinefrina, com exceção das fibras sudomotoras que secretam acetilcolina. ^[26-28] Todas ou quase todas as fibras pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático secretam acetilcolina. ^[26, 27]

A ação do SNV no sistema cardiovascular e na maioria dos órgãos que inerva é controlada predominantemente por um ou por outro sistema da sua subdivisão (SNS ou SNP). Por vezes, a estimulação causada por um dos sistemas é antagonizada pelo outro, ^[26-28, 31] contudo em alguns órgãos as suas ações são sinérgicas. ^[27]

Um bom exemplo dos efeitos antagonistas destes dois sistemas consiste na estimulação cardíaca, na qual o SNS causa um aumento da atividade cardíaca, que se observa por frequência cardíaca e força contráctil aumentadas. O SNP diminui tanto a força contráctil quanto a frequência cardíaca. ^[26]

Já nos vasos sanguíneos o SNP quase não tem influência, tornando deste modo o SNS no sistema mais importante a este nível. A ação predominante do SNS nos vasos sanguíneos é a vasoconstrição, o que por sua vez promove o aumento da resistência vascular periférica. ^{[26, 32,}

33]

A regulação cardíaca pelo sistema nervoso vegetativo tem uma grande influência, no prognóstico da doença cardíaca. Uma atividade simpática elevada está associada a um pior prognóstico, enquanto que um tônus parassimpático aumentado, aparentemente confere cardioproteção. Proteção essa, em parte, contra uma arritmia ventricular potencialmente fatal. [34]

3.1. Sistema nervoso simpático

O sistema nervoso simpático estimula uma série de estruturas, passando pelos olhos, pelas glândulas sudoríparas e apócrinas, vasos sanguíneos, coração, pulmões, intestino, fígado, vesícula e ductos biliares, rim, bexiga, pênis, arteríolas sistêmicas, medula adrenal, músculos piloerectores e esqueléticos. Também tem influência na coagulação, no metabolismo basal, na atividade mental e nas células gordurosas (figura 2). [26] As especificações da sua ação em cada uma destas estruturas ultrapassa o âmbito deste estudo.

Apenas 8% das fibras de um nervo esquelético são fibras simpáticas, que controlam estruturas como os vasos sanguíneos, as glândulas sudoríparas e os músculos piloerectores [26]

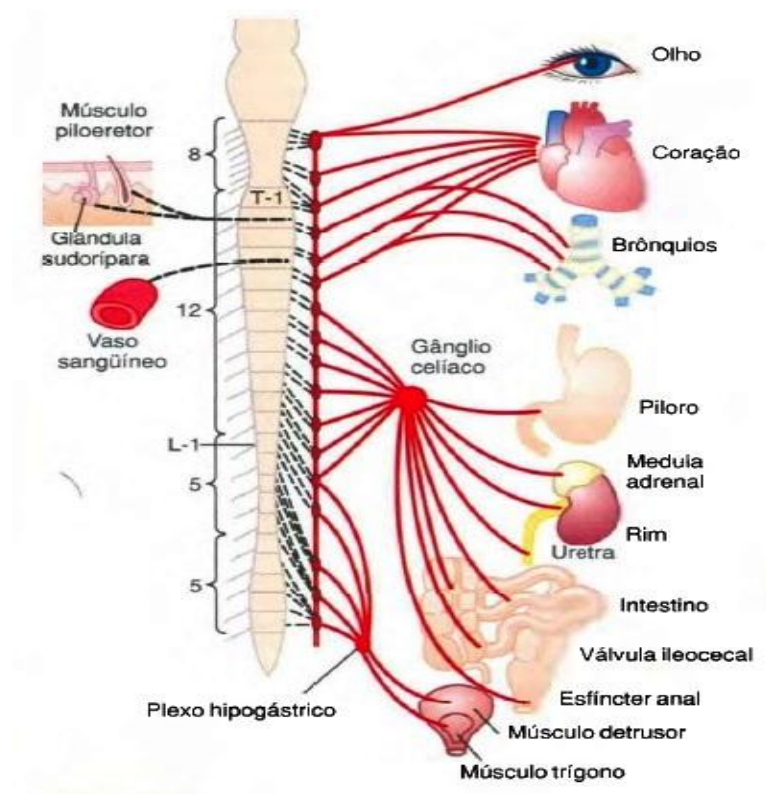


Figura 2: Sistema nervoso simpático e sua distribuição nervosa. [26]

O neurotransmissor do sistema nervoso simpático é a norepinefrina, [26, 33, 35, 36] pois quase todas as fibras simpáticas libertam-na nas suas fendas sinápticas. [26] A norepinefrina também é conhecida por substância transmissora da vasoconstrição simpática, por ser a principal hormona vasoconstritora secretada pelas terminações nervosas simpáticas. [26, 37]

Existem 2 tipos principais de recetores da norepinefrina, os recetores α e β , estando este último dividido em β_1 e β_2 . Os recetores α estão distribuídos sobretudo pelos vasos sanguíneos sendo responsáveis pela vasoconstrição. Já os recetores β_1 são encontrados sobretudo no coração, tendo como papel principal a modulação da frequência e da contratilidade cardíaca. Por último, os recetores β_2 encontram-se no músculo liso da árvore brônquica e no útero, causando o relaxamento dessas estruturas. [28]

A estimulação da medula adrenal pelo SNS provoca libertação de epinefrina e norepinefrina, diretamente para a corrente sanguínea. [26, 28] Estas últimas possuem efeitos semelhantes nos vários órgãos aos da estimulação direta pelas fibras do SNS, tendo contudo uma duração de ação superior. [26] Assim, pode-se dizer que a ação do sistema nervoso simpático é mediada diretamente através das suas fibras nervosas e indiretamente pelos efeitos da epinefrina e norepinefrina que circulam na corrente sanguínea. [26, 28]

Existem vários estímulos que despertam a atividade do sistema nervoso simpático como é o caso do stress, da dor, do frio e de certos estados patológicos. [38]

A redução da atividade do SNS está associada a diminuição da concentração plasmática de renina e da PA. [39]

A atividade simpática ampliada ou anormal, contribui para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares adversos. [33, 35, 36, 40-43] Como hipertrofia ventricular esquerda, arritmias ventriculares, [33, 40] insuficiência cardíaca, hipertensão essencial e distúrbios posturais da circulação. [35]

Evidências sugerem que as amplitudes de certas bandas de frequência refletem o nível de atividade simpática. [44]

3.2. Sistema nervoso parassimpático

Anatomicamente, o sistema nervoso parassimpático está distribuído nas fibras nervosas do III, VII, IX e X nervos cranianos, que correspondem ao nervo oculomotor, facial, glossofaríngeo e vago, respetivamente. Há também, uma pequena porção distribuída pelos nervos sacrais S2, S3 e S4. [28] O mais importante destes nervos é o vago, [28] uma vez que as fibras nervosas parassimpáticas estão concentradas em maior número neste nervo, correspondendo a cerca de 75% de todas as fibras nervosas parassimpáticas. [26]

O nervo vago inerva o coração, os pulmões, o esófago, o estômago, o intestino delgado e parte do cólon, o fígado, a vesícula biliar, o pâncreas, os rins, e parte dos ureteres. [26] As restantes fibras nervosas parassimpáticas estão distribuídas para estruturas oculares, algumas glândulas e para a genitália. [26] (figura 3)

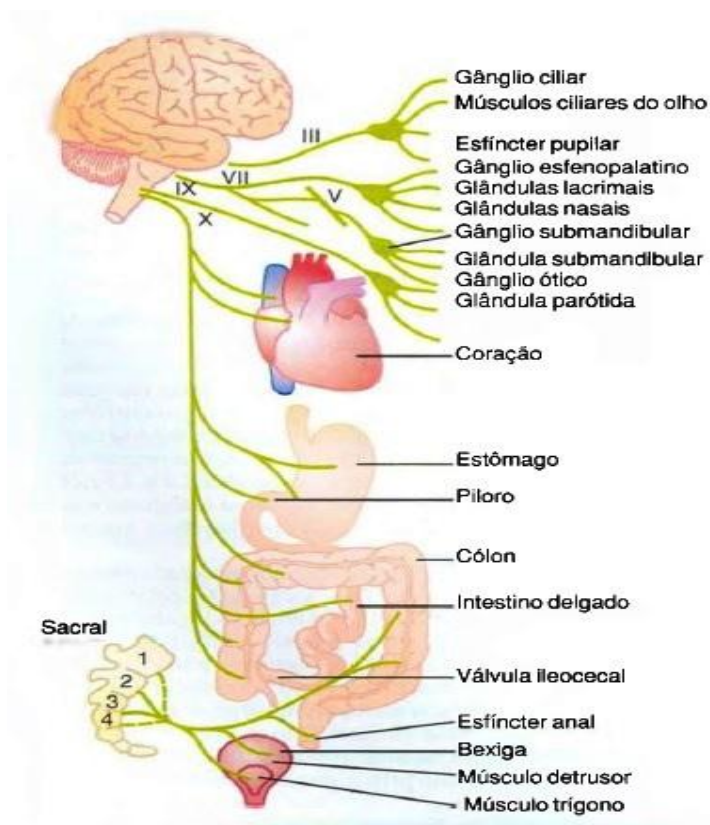


Figura 3: Sistema nervoso parassimpático e sua distribuição nervosa. [26]

O neurotransmissor do sistema nervoso parassimpático é a acetilcolina, pois quase todas as fibras parassimpáticas secretam-na nas fendas sinápticas. [26] Esta por sua vez liga-se a recetores nicotínicos ou muscarínicos, que são os principais recetores ativados pela acetilcolina. Os recetores muscarínicos estão dispostos em todas as células efetoras pós-ganglionares colinérgicas de ambas as divisões do sistema nervoso vegetativo. Já os recetores nicotínicos encontram-se nos gânglios autónomos e nas sinapses entre os neurónios pré e pós-ganglionares do sistema nervoso vegetativo. [26]

A principal ação do sistema nervoso parassimpático, no que diz respeito ao sistema circulatório, é a modulação da frequência cardíaca através do nervo vago, [26] promovendo a sua diminuição. Ao contrário do que acontece com o sistema nervoso simpático que, quando ativo, provoca consistentemente aumento da frequência cardíaca, independentemente do estímulo, através da libertação de norepinefrina e/ou de epinefrina plasmática. [45] Já a diminuição da frequência cardíaca desencadeada pela ativação do sistema nervoso parassimpático, ocorre através da libertação de acetilcolina pelas vias eferentes do nervo vago. [45]

A variabilidade de cada batimento da frequência cardíaca é mediado predominantemente pelo SNP. [39, 46]

3.3. Sistema nervoso vegetativo e a pressão arterial

O SNV possui um grande leque de funções no organismo. E uma vez que a sua influência na PA é um dos focos deste trabalho é importante referir que o SNV está envolvido no controlo da PA. [26]

Uma das características mais importantes do SNV é a sua capacidade de controlar de forma rápida a pressão arterial sistémica, sendo de todas as formas de controlo da PA o sistema mais rápido. [26, 44, 47]

Existem vários fatores que determinam a PA, sendo os mais relevantes, no contexto desta monografia, a propulsão do sangue pelo coração (débito cardíaco) e a resistência ao fluxo sanguíneo pelos vasos periféricos. [26] Logo, quando o débito cardíaco está aumentado ou quando ocorre vasoconstrição excessiva, com conseqüente aumento da resistência vascular periférica, ocorre também aumento da PA. [48] A elevação aguda da pressão arterial fomenta um incremento agudo do fluxo sanguíneo. [26]

Anteriormente pensava-se que o papel do SNV limitava-se apenas ao controlo da PA a curto prazo, contudo atualmente sabe-se, que o seu papel no controlo da pressão arterial, estende-se também para o controlo da PA a longo prazo. [30, 32, 33, 36, 38, 42, 43, 49, 50]

Como referido anteriormente, o SNS aumenta a atividade cardíaca o que conduz a um aumento tanto do débito cardíaco quanto da resistência ao fluxo sanguíneo. Isto gera, na maioria dos casos, um aumento da PA [26] o que nos permite afirmar que a estimulação do SNS tem a capacidade de provocar o rápido aumento da PA. [26, 44]

As principais ações do SNS que condicionam o aumento da pressão arterial são: vasoconstrição de quase todas as arteríolas da circulação sistémica o que provoca o aumento da resistência vascular periférica e vasoconstrição venosa que conduz ao aumento do retorno venoso, isto por sua vez, devido ao mecanismo de *Frank-Starling*, aumenta o débito cardíaco. A estimulação cardíaca direta pelo SNS também contribui para o aumento da pressão arterial, uma vez que promove um aumento adicional do débito cardíaco. [26]

Já o SNP, tendo em conta a sua ação antagonista no coração (em relação ao SNS), provoca diminuição do débito cardíaco. Contudo não tem quase nenhum efeito a nível da resistência vascular periférica. Estas alterações, na maioria das situações, causam ligeira diminuição da PA. [26]

Esta interação recíproca entre o SNS e o SNP, na regulação cardiovascular, implica que uma diminuição da atividade do SNP no coração acarrete um aumento da atividade do SNS para este mesmo órgão. [33, 42] Assim torna-se fácil de compreender que o desequilíbrio entre o sistema nervoso simpático e parassimpático, com a atividade simpática aumentada, pode estar na base do desenvolvimento da hipertensão arterial. [51] Tendo mesmo alguns estudos

demonstrado que a atividade do sistema nervoso simpático é predominante em indivíduos hipertensos. ^[52]

Diversos estudos em animais e humanos comprovam que a hiperatividade simpática pode iniciar ou até mesmo contribuir para a manutenção da pressão arterial, elevando-a, especialmente em pacientes com hipertensão essencial. ^[33, 35, 36, 40, 41, 44, 49, 51, 53, 54] Julga-se também que esta hiperatividade simpática influencia sobretudo a pressão arterial sistólica. ^[40] E que quanto maior o estadio de hipertensão, maior a atividade simpática. ^[43, 53]

Sabe-se que na hipertensão essencial os níveis de norepinefrina plasmáticos encontram-se elevados e que a atividade muscular simpática está aumentada, nos indivíduos com valores de tensão arterial que correspondem ao estadio de pré-hipertensão. ^[33, 41-44, 54, 55] E que a pré-hipertensão e a hipertensão essencial estão associadas a ativação do SNS. ^[38]

É bem conhecido que a atividade do SNS aumenta com a idade. ^[32, 36, 47, 49, 53-56] Isto é corroborado pelo aumento da atividade muscular simpática, pela secreção aumentada de norepinefrina pelos terminais nervosos simpáticos e pelos níveis plasmáticos aumentados de norepinefrina. ^[47] Este incremento da atividade simpática com a idade, está associado a um aumento da PA. ^[32] A idade também influencia a atividade do sistema nervoso parassimpático, que sofre um decréscimo com o avançar da idade. ^[56]

A HTA pode ser definida como o nível de pressão arterial suscetível de causar aumento do risco cardiovascular. ^[24] E no qual a instituição de tratamento pode reduzir a morbidade e mortalidade associada a alterações da PA. ^[57]

Os critérios usados para classificar a HTA, baseiam-se nos níveis de pressão arterial. ^[13, 57] Sendo então classificada como pressão arterial normal, pré-hipertensão, hipertensão de estadio 1, hipertensão de estadio 2 e hipertensão sistólica isolada, como é possível ver na tabela, que se segue (tabela 1).

Tabela 1: Estadios de pressão arterial. ^[13, 57]

	Valores de pressão arterial	
	Sistólica	Diastólica
Pressão arterial normal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Pré-hipertensão	120 - 139 mmHg	80 - 89 mmHg
Hipertensão estadio 1	140 - 159 mmHg	90 - 99 mmHg
Hipertensão estadio 2	≥ 160 mmHg	≥ 100 mmHg
Hipertensão sistólica isolada	≥140 mmHg	≥ 90 mmHg

Cerca de 90 a 95% dos indivíduos com HTA são diagnosticados como tendo hipertensão essencial, ou seja hipertensão na qual a causa é desconhecida ou não é possível encontrar a causa. [57]

Nos distúrbios do sistema nervoso vegetativo a idade e o índice de massa corporal são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de hipertensão. [51]

3.4. Sistema nervoso vegetativo e o óxido nítrico

O ON tem a capacidade de produzir vasodilatação. Desempenhando deste modo, um papel muito importante na manutenção da resistência vascular periférica, no relaxamento e distensibilidade vascular. [48] O que o torna no mais importante modelador metabólico da pressão arterial. [58] Portanto alterações que provoquem disfunção endotelial e/ou resultem na diminuição da sua biodisponibilidade, poderão contribuir para o desenvolvimento de HTA. [38]

Verificou-se que após a inibição da síntese de ON com conseqüente diminuição da sua biodisponibilidade, era possível observar um aumento da PA e da atividade renal simpática. [30]

O papel do ON estende-se para além da sua ação direta no tónus vascular. Há evidência crescente que o ON interage com o SNV, [30, 38, 59] quer a nível central quer periférico por mecanismos ainda não totalmente compreendidos, que resultam em inibição simpática. [30, 38]

O ON Regula o tónus vasomotor (provoca vasodilatação por redução do tónus simpático) e a PA (diminui), pelo menos em parte, através da modulação do fluxo nervoso simpático. [30, 58] O que reforça as crescentes evidências científicas que demonstram a importância da interação do ON com o SNV, na regulação cardiovascular. [30, 60]

Acredita-se que o principal mecanismo de ação do ON no SNV, passa sobretudo pela redução do tónus nervoso simpático basal. [30]

Estudos recentes demonstram que o ON, inibe tonicamente a atividade simpática. [34, 58] Contudo o oposto também é referido noutros estudos, [58] demonstrando que ainda não há consenso quanto a esta temática.

Sabe-se que a diminuição da biodisponibilidade do ON provoca vasoconstrição sustentada. Isto ocorre pois há perda do tónus vasodilatador do músculo liso vascular e porque o fluxo vasoconstritor nervoso, de origem central, é facilitado. [30]

Foi sugerido que a resposta inotrópica e cronotrópica cardíaca resultante do estímulo adrenérgico, está sob influência inibitória por parte do ON. [59]

O ON também interage com o sistema nervoso parassimpático. ^[30, 34] Promovendo a sua atividade. Contudo existe pouca evidência científica acerca deste tema. ^[34]

O controlo cardíaco pelo nervo vago é modulado pelo ON, ^[59] que facilita a resposta cardíaca à estimulação dos recetores muscarínicos. ^[34] O ON aumenta a atividade dos neurónios motores vagais centrais, o que contribui para a bradicardia que surge devido à estimulação vagal. ^[59]

O ON facilita a ação vagal indireta cardíaca (antagonismo do sistema nervoso simpático), aumentando a taxa de redução da frequência cardíaca em resposta à estimulação vagal. ^[34, 59]

São ainda necessários mais estudos para determinar, de forma mais precisa, o mecanismo pelo qual o ON interage com o SNV. ^[30, 59]

Sabe-se que, os sistemas de administração automática de fármacos, entre outras intervenções que modulam a biodisponibilidade de ON, são capazes de reduzir o tónus vasoconstritor simpático. ^[30]

A hipertensão essencial está associada a uma diminuição da síntese de ON ^[30, 58] e a hiperatividade do SNS. ^[30]

3.5. Sistema nervoso vegetativo e os seus reflexos

O reflexo dos barorreceptores é o mecanismo nervoso mais conhecido para o controle da pressão arterial ^[26] a curto-prazo, pois tem uma capacidade de resposta muito rápida às alterações da PA, ^[26, 61] minimizando deste modo as suas variações. ^[61, 62] Assim podemos afirmar que a função primária do reflexo dos barorreceptores arteriais, é manter a PA dentro dos limites considerados normais para o individuo, num curto período de tempo. ^[26, 61, 63]

O reflexo dos barorreceptores é desencadeado por recetores de estiramento, denominados de barorreceptores. Quando esses barorreceptores são estirados devido ao aumento da pressão arterial, transmitem sinais para o sistema nervoso central, que por sua vez transmite sinais para o SNV, resultando em ativação do SNP e inibição do SNS com o intuito de reduzir a PA para o seu valor normal. ^[26, 39, 54, 62] O oposto ocorre aquando da redução da PA. ^[26]

Os barorreceptores estão presentes em maior quantidade na parede das carótidas internas, no seio carotídeo e na parede do arco aórtico. ^[26, 61] Na presença de um aumento da pressão arterial, os barorreceptores aumentam a sua descarga nervosa. Isto resulta na inibição do fluxo nervoso simpático para o coração e vasculatura periférica, bem como no aumento da atividade nervosa parassimpática cardíaca. O efeito final destas alterações é a diminuição da frequência cardíaca, da resistência vascular periférica e da pressão arterial. ^[46]

O papel dos barorreceptores na regulação da PA a longo prazo é ténue, uma vez que estes tendem a se reprogramar, adquirindo um novo limiar, para o nível de pressão arterial ao qual estão expostos após 2 dias. [26, 39, 61-63]

A atividade e sensibilidade dos barorreceptores está diminuída na HTA. [33, 43, 63]

Outro mecanismo reflexo consiste no reflexo quimiorreceptor, que está intimamente associado ao reflexo dos barorreceptores. Os quimiorreceptores estão localizados na aorta (corpos aórticos) e na artéria carótida comum (corpos carotídeos). E consistem em células sensíveis à falta de oxigénio e excesso de dióxido de carbono e hidrogénio. Assim quando ocorre queda da pressão arterial para valores inferiores a 80 mmHg, os quimiorreceptores são estimulados. Isto ocorre pois a redução do fluxo sanguíneo causa redução dos níveis de oxigénio e aumento tanto do dióxido de carbono, quanto do hidrogénio. A estimulação dos quimiorreceptores promove a transmissão de sinais para o sistema nervoso central, que posteriormente provoca elevação da pressão arterial. [26]

O Reflexo de brainbridge, é desencadeado por recetores de estiramento cardiopulmonares, presentes nas aurículas. Este mecanismo reflexo é responsável por parte do aumento da frequência cardíaca, que ocorre com o aumento da pressão arterial. Impedindo assim a acumulação de sangue nas veias, nas aurículas e na circulação pulmonar. [26]

Capítulo IV: Avaliação do sistema nervoso vegetativo

A avaliação da função do sistema nervoso vegetativo cardiovascular constitui o alicerce para a investigação clínica da função do SNV, permitindo deste modo identificar anomalias do mesmo e determinar a distribuição anatómica e patofisiologia do défice presente no sistema nervoso vegetativo, [46, 64] como arritmias cardíacas, morte súbita, distúrbios do sono, hipertensão e obesidade. [46]

A monitorização da resposta a determinados fármacos também é possível através dos testes que avaliam o sistema nervoso vegetativo. [46, 64]

Dada a localização anatómica do SNV a sua acessibilidade para a realização de testes diretos é muito reduzida ou até mesmo impossível. [46, 60] Por isso, na maioria das vezes quando se pretende avaliar a sua atividade é necessário utilizar métodos indiretos. O objetivo destes métodos de avaliação é possibilitar a avaliação da extensão e da severidade de distúrbios que afetam o sistema nervoso, monitorização da resposta a determinados fármacos e obtenção de

informação para investigação. Alguns destes métodos possuem valor prognóstico quer em indivíduos saudáveis quer com doença cardíaca.

Foram encontrados cerca de 27 testes que serão abordados posteriormente. Estes testes têm a vantagem de ser, na sua maioria, válidos, de confiança, reprodutíveis e de possuírem valor prognóstico. [29]

Com o intuito de facilitar e simplificar a leitura o capítulo IV, capítulo onde se encontram descritos os vários testes que possibilitam a avaliação do sistema nervoso vegetativo e como tal um dos capítulos mais importantes desta dissertação, está subdividido em 5 subcapítulos nomeadamente, testes que permitem a avaliação da função cardiovagal, testes que permitem a avaliação da função simpática, técnicas utilizadas em investigação que permitem a avaliação da função cardiovascular autónoma, análise da variabilidade R-R em função do tempo e testes que avaliam a função sudomotora.

4.1. Avaliação da função cardiovagal (SNP)

4.1.1. Variabilidade R-R em resposta à respiração profunda

Um dos indicadores mais utilizados para a avaliação do sistema nervoso parassimpático, é a variabilidade da frequência cardíaca em resposta à respiração profunda. [46, 65] Uma vez que é um teste não-invasivo, rápido e simples de executar. [29] E porque a variabilidade R-R é mediada de forma preponderante pelo nervo vago. [46, 65, 66]

Também pode ser utilizado para avaliar a arritmia sinusoidal respiratória, na qual ocorre aumento da frequência cardíaca durante a inspiração e diminuição da frequência cardíaca durante a expiração. [65] Estas alterações ocorrem, pois durante a inspiração a inibição do nervo vago é máxima e durante a expiração é mínima, o que provoca as alterações anteriormente mencionadas na frequência cardíaca. [31] Assim é aceitável que a amplitude da variabilidade R-R com a respiração, seja a medida mais frequentemente utilizada para avaliar a função do sistema nervoso parassimpático. [46]

A variabilidade R-R corresponde à oscilação entre batimentos cardíacos consecutivos. [45] As oscilações dos intervalos R-R (ondas R consecutivas do eletrocardiograma) são resultado do efeito conjunto e antagonista do sistema nervoso vegetativo e do tempo para o início da ação da norepinefrina e da acetilcolina, seus neurotransmissores no nódulo sinusoidal. [66]

Este teste é realizado com o indivíduo em decúbito dorsal. [31, 46] Posição na qual o tónus vagal é maior. [46] E a um ritmo de 6 ciclos respiratórios por minuto. [31, 46, 56, 65, 67] Simultaneamente os intervalos R-R são registados através do eletrocardiograma. O que possibilita posteriormente calcular o rácio E:I, que corresponde ao rácio entre o intervalo R-R mais longo durante a expiração e o intervalo R-R mais curto durante a inspiração, o valor normal

para este rácio é superior a 1,17. Assim é possível ter acesso à função do sistema nervoso parassimpático. [67]

Os valores obtidos dependem do sexo, da idade, da posição, do peso corporal e da intensidade da respiração profunda. [65]

Diversos estudos sugerem que um ritmo entre 5 a 10 ciclos respiratórios por minuto, aumentam ao máximo a amplitude da frequência cardíaca. E que ritmos superiores ou inferiores causam apenas pequenas alterações. [46]

Ocorre uma diminuição linear na resposta da frequência cardíaca à respiração profunda, com o avançar da idade. [46, 65]

Foi demonstrado que a reprodutibilidade deste teste, quer na presença de condições não padronizadas, quer na presença de condições padronizadas é de boa a moderada. [67]

4.1.2. Manobra de valsava

A função vagal, simpática e dos barorreceptores podem ser medidas através da manobra de valsava. [46]

Sabe-se que a manobra de valsava avalia o arco reflexo dos barorreceptores e a sua resposta através dos nervos simpáticos e parassimpáticos. [65] E que a via eferente do arco reflexo dos barorreceptores é constituída por vias simpáticas e parassimpáticas. [46]

Para realizar este teste é necessário que o indivíduo sopre para um bocal conectado a um manómetro de mercúrio, por cerca de 10 a 20 segundos. Uma resposta ótima resulta numa pressão expiratória de 40 mmHg. [31, 46, 65, 68, 69]

Níveis de pressão expiratória inferiores a 40 mmHg não proporcionam um estímulo suficiente e níveis superiores são de baixa reprodutibilidade. [46]

A manobra de valsava compõe-se em 4 fases. [46, 64, 65]

Na fase I, ocorre uma subida transitória da pressão arterial e uma diminuição da frequência cardíaca devido à compressão da aorta [31, 46, 65] e à propulsão do sangue para a circulação periférica. As alterações hemodinâmicas desta fase são sobretudo secundárias a fatores mecânicos. E não ocorre aumento da atividade muscular simpática. [46] Esta fase ocorre nos primeiros 2 a 3 segundos de expiração forçada. [65]

Precocemente na fase II, sucede uma diminuição da pressão arterial e mais tardiamente nesta fase, o seu aumento. [31, 46, 65] Juntamente com estas alterações da pressão arterial ocorre também aumento da frequência cardíaca. A diminuição do débito cardíaco devido a diminuição do retorno venoso origina uma resposta cardioaceleradora compensatória

(mediada pelos barorreceptores), um aumento da atividade muscular simpática e um aumento da resistência vascular periférica. [31, 46]

A diminuição inicial da pressão arterial, na fase II, ativa os barorreceptores o que resulta no aumento da atividade do sistema nervoso simpático e consequente aumento da pressão arterial e da resistência vascular periférica. [65]

Na fase III, sobrevém uma diminuição da pressão arterial e um aumento na frequência cardíaca, que surge após o fim da expiração como resultado da libertação da pressão expiratória. [46, 65]

Na fase IV, ocorre um aumento da pressão arterial acima do seu valor basal, devido a vasoconstrição residual e persistente e à normalização do retorno venoso e débito cardíaco. [46, 65]

As alterações de pressão arterial que se verificam na fase II e IV são reflexo das respostas do sistema nervoso simpático. [65]

A alteração da frequência cardíaca como resultado desta manobra é uma medida indireta, sensível, específica e reproduzível para avaliar a função do sistema nervoso parassimpático. [46] O rácio valsava, é a medida mais frequentemente utilizada nesta manobra e corresponde ao rácio do intervalo R-R mais longo da fase IV pelo intervalo R-R mais curto durante ou depois da fase II. [31, 46] Contudo existem outras medições possíveis, como o rácio taquicardia, que corresponde ao rácio do intervalo R-R mais longo pelo intervalo R-R mais curto, durante a manobra. Que é mais reproduzível, porém mais dependente da frequência cardíaca de repouso. [46]

O rácio depende da idade, do género, da posição corporal durante o teste, bem como da duração e intensidade da expiração forçada. Por isso a manobra deve ser repetida algumas vezes de modo a assegurar a sua reprodutibilidade e para obter resultados fidedignos. [65]

Estudos demonstram que a reprodutibilidade deste teste, na presença de condições não padronizadas ou padronizadas é de boa a moderada. [67]

4.1.3. Resposta da frequência cardíaca após alteração da postura

A resposta gerada pela alteração da postura, por inclinação passiva do corpo ou ortostatismo, resulta de sinais provenientes do sistema nervoso simpático, parassimpático e do reflexo dos barorreceptores. [46]

O stress originado pela mudança de posição produz um conjunto de respostas compensatórias, com o intuito de manter a homeostasia. [46] Assim o ortostatismo tem como consequência um aumento abruço da frequência cardíaca nos primeiros 3 segundos e posteriormente um aumento mais gradual até aos 12 segundos. O aumento abruço é o resultado da inibição

repentina do tónus vagal e o aumento mais gradual é devido a inibição vagal adicional, mais o aumento da atividade simpática. [46]

A ativação do reflexo dos barorreceptores devido a hipotensão transitória, é o responsável pelo aumento mais tardio da frequência cardíaca. [31, 46]

A pressão arterial e a frequência cardíaca regressam a um novo estado basal após 30 segundos em pé. [46]

Para aceder à resposta fisiológica gerada por esta manobra, pode-se utilizar o rácio 30:15, que consiste no cálculo da bradicardia relativa que ocorre aos 30 segundos de ortostatismo, pelo aumento da frequência cardíaca aos 15 segundos. [46, 65, 70] Ou seja, o intervalo R-R mais longo aos 30 segundos pelo intervalo R-R mais curto aos 15 segundos. [31, 46, 56, 65, 68, 69, 71]

Este rácio fornece uma medida da função cardiovagal. [46, 56] E corresponde a um parâmetro da resposta ortostática cardíaca. [65]

O valor normal do rácio 30:15, é superior a 1.04. [65, 67, 70] Contudo o resultado é dependente da idade. [65]

Segundo alguns estudos, a frequência cardíaca inicialmente aumenta mais de 20 batimentos por minuto (bpm), em idades em torno dos 10-14 anos, enquanto que com idades entre os 75 e 80 anos, o aumento da frequência cardíaca, não deve ser inferior a 11 bpm. [65]

Existe uma baixa correlação entre a variabilidade R-R com respiração profunda e a resposta da frequência cardíaca com a alteração da postura. O que sugere a existência de diferentes mecanismos fisiológicos envolvidos. [46]

O ortostatismo prolongado pode ser utilizado para avaliar o controlo simpático da pressão arterial. [65]

4.2. Avaliação da função simpática

4.2.1. Resposta da pressão arterial a mudanças posturais (inclinação passiva e ortostatismo)

Este é um dos testes mais frequentemente utilizados para testar o sistema nervoso simpático. [46]

A mudança postural (por inclinação passiva do corpo recorrendo a uma “mesa de inclinação” ou posição em pé) partindo do decúbito dorsal, incita uma redistribuição do fluxo sanguíneo central para as regiões mais periféricas. [46, 65]

As alterações da pressão arterial em resposta a esta manobra podem ser medidas através de monitorização contínua por meios não invasivos. [65]

Devido à redistribuição do fluxo sanguíneo poderia ocorrer uma queda na pressão arterial com esta manobra, contudo a taquicardia compensatória resultante da ativação simpática e inibição vagal e a vasoconstrição dos vasos de resistência e capacitância, previnem esse acontecimento. [46, 65]

Num indivíduo normal, a pressão arterial sistólica sofre uma pequena queda após 1 a 2 minutos em ortostatismo, a pressão arterial diastólica aumenta 10 mmHg e a frequência cardíaca também aumenta. [46, 65]

Uma redução da pressão arterial sistólica superior a 30 mmHg ou da pressão arterial diastólica superior a 25 mmHg é considerado anormal. [65]

A diminuição inicial da resistência vascular periférica, é a responsável pela diminuição transitória da pressão arterial. [65]

Após 30 segundos de ortostatismo, a frequência cardíaca e a pressão arterial retornam aos valores basais. [65]

Na presença de alterações graves da função do sistema nervoso vegetativo, as anormalidades na pressão arterial e na frequência cardíaca, surgem após 5 a 10 minutos de ortostatismo ou inclinação passiva. [46]

Ocorre também inibição do reflexo dos barorreceptores. Isto provoca inibição da atividade do sistema nervoso parassimpático e aumenta a atividade do sistema nervoso simpático, produzindo aumento gradual da frequência cardíaca. [65]

É a redução da atividade dos barorreceptores e dos receptores cardiopulmonares, que certificam a recuperação da pressão arterial. [65]

4.2.2. Resposta da pressão arterial à manobra de valsava

A resposta da pressão arterial à manobra de valsava permite a avaliação da função do sistema nervoso simpático e da sensibilidade dos barorreceptores. [64]

Aqui realiza-se a avaliação da resposta hemodinâmica à manobra de valsava. Com recurso a monitorização contínua e não-invasiva da pressão arterial. [64]

O aumento da atividade muscular do sistema nervoso simpático nesta manobra, esta inversamente relacionado com a resposta da pressão arterial. [46]

Pode-se utilizar a diminuição da pressão arterial que ocorre numa fase inicial da fase II, a recuperação da mesma numa fase mais tardia da fase II e o aumento do nível basal da pressão arterial que ocorre na fase IV, como medidas da função vasomotora adrenérgica. [46]

Foi demonstrado que a reprodutibilidade deste teste, quer na presença de condições não padronizadas quer na presença de condições padronizadas é de boa a moderada. [67] Contudo não existem valores padronizados bem estabelecidos para este teste. [46]

4.2.3. Exercício isométrico através de preensão manual sustentada

As alterações na pressão arterial e na frequência cardíaca secundárias a preensão manual sustentada são utilizadas para avaliar a função do sistema nervoso simpático. [46]

Para realizar este teste o individuo tem de apertar um dinamómetro, e manter uma contração isométrica sustentada, utilizando cerca de 30% da sua força máxima, por 3 a 5 minutos. [46, 65, 67, 69]

A contração muscular isométrica tem a capacidade de alterar de forma reflexa a pressão arterial e a frequência cardíaca, causando o seu aumento. [46]

O aumento da atividade do sistema nervoso simpático e a vasoconstrição são os responsáveis pelo aumento da pressão arterial. [65] já o aumento inicial da frequência cardíaca durante a manobra deve-se à diminuição da atividade parassimpática, contudo numa fase mais tardia deve-se ao aumento da atividade simpática. [65]

Um aumento de 16 mmHg na pressão arterial diastólica após a manobra, é considerado normal. Enquanto que um aumento inferior ou igual a 10 mmHg na pressão diastólica, é considerado anormal. [65]

Devido à dificuldade em padronizar um valor de força muscular aplicada no dinamómetro a resposta a este teste é variável. [46, 65] Contudo foi demonstrado que a reprodutibilidade deste teste na presença de condições não padronizadas ou na presença de condições padronizadas é de boa a moderada. [67] Porém a sensibilidade e especificidade são reduzidas. [46]

4.2.4. Teste de pressão a frio e stress mental

O teste de pressão a frio e o teste de stress mental, podem ser usados para avaliar a função do sistema nervoso simpático. Ambos provocam aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e da atividade muscular simpática. [46] Contudo a resposta interindividual é variável.

Parte da variabilidade interindividual observada nestes testes pode ser devida à libertação variável de óxido nítrico e epinefrina, mediada pelos recetores adrenérgicos β_2 , que resulta em vasodilatação. [46]

O teste de pressão a frio, é executado através da submersão da mão e do braço em água fria, numa temperatura de 0 a 4 °C, por 40 a 180 segundos. [46, 65] Isto provoca vasoconstrição e aumento da pressão arterial, que está relacionada com o aumento da atividade muscular simpática e com o aumento da norepinefrina plasmática. [46]

Para a realização do teste de stress mental pode-se utilizar um teste de aritmética, pois este último causa um aumento da atividade simpática. [46]

Estes testes possuem baixa especificidade e sensibilidade na detecção de alterações da função do sistema nervoso simpático. [46]

4.2.5. Teste de estimulação térmica do rosto

Para realizar o teste de estimulação térmica do rosto, aplicam-se compressas frias com cerca de 1 a 2 °C no rosto (na região frontal e maxilar), por um período de 60 a 180 segundos. A estimulação térmica da região frontal e maxilar provoca a ativação do sistema nervoso simpático periférico e do sistema nervoso parassimpático cardíaco. Isto produz redução da frequência cardíaca e vasoconstrição, com consequente aumento da pressão arterial. [65]

As vias eferentes simpáticas são as responsáveis pela vasoconstrição periférica e consequente aumento da pressão arterial. Já as vias eferentes parassimpáticas mediam a bradicardia [65]

A bradicardia é o evento mais bem documentado e de fácil acesso, da resposta a este teste. [65] E é induzida pelo frio, pela humidade, e pelo estímulo doloroso da face. [65]

O teste de estimulação térmica do rosto é um método não invasivo e como tal permite a avaliação do sistema nervoso parassimpático em pacientes que não têm a capacidade de colaborar em manobras de provocação. [65]

Qualquer alteração na integridade do arco reflexo do trigémio-vago-tronco cerebral gera uma resposta anormal deste teste, com diminuição ou ausência da bradicardia. [65]

4.2.6. Inclinação prolongada

O teste de inclinação prolongada, é realizado numa “mesa” com uma inclinação de 60 a 80°, por 60 minutos. [46] As alterações cardiovasculares neste teste surgem de forma mais gradual, do que as decorrentes do ortostatismo. [65]

Durante o teste de inclinação, surge diminuição da pressão de preenchimento cardíaco, do volume sistólico e da pressão arterial. Com isto ocorre aumento reflexo da atividade simpática e inibição da atividade parassimpática. [46, 65] O que por sua vez contribui para o aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e da resistência vascular periférica. [65] Sendo a inibição da atividade vagal o principal responsável pelo aumento da frequência cardíaca, enquanto que a atividade simpática produz vasoconstrição e contribui para um aumento ainda maior da frequência cardíaca. [46]

A utilização de um agonista β adrenérgico, aumenta a sensibilidade do teste e também diminui a sua duração. Contudo a sua especificidade é reduzida. [46]

Este teste é utilizado, sobretudo, para avaliar condições clínicas como a síncope vasovagal, a hipotensão ortostática e a síndrome da taquicardia postural. [46]

4.2.7. Massagem do seio carotídeo

O seio carotídeo influencia o controlo reflexo da pressão arterial, da frequência cardíaca, e da resistência vascular periférica. [46]

o controlo reflexo compreende sinais originados nos barorreceptores do seio carotídeo que são transmitidos, posteriormente, pelo sistema nervoso simpático e fibras nervosas vagais para o coração. O sistema nervoso simpático também transmite sinais para a vasculatura. [46]

A massagem do seio carotídeo é executada em decúbito dorsal ou em pé, com monitorização cardíaca contínua (eletrocardiograma e pressão arterial). A artéria carótida direita é massajada por 5 a 10 segundos e se passados 1 a 2 minutos a massagem do lado direito não surtir qualquer alteração hemodinamicamente significativa, no que diz respeito à bradicardia ou efeito vasodepressor, inicia-se a massagem na artéria carótida esquerda. [46]

A resposta à massagem do seio carotídeo pode ser cardioinibitória, que consiste em bradicardia, bloqueio aurículo-ventricular, assistolia e/ou vasodepressora, na qual ocorre queda da pressão arterial sistólica. E permite identificar indivíduos com síncope associada a supersensibilidade do seio carotídeo. [46]

Uma pausa ventricular superior a 3 segundos ou uma queda da pressão arterial superior a 50 mmHg, é considerada uma resposta positiva (presença de supersensibilidade). [46]

Indivíduos com sopros carotídeos, placas ou estenose não devem realizar este teste. [57]

Existe um baixo risco de complicações neurológicas em decorrência do teste de massagem do seio carotídeo. [46]

4.3. Técnicas utilizadas em investigação que permitem a avaliação da função cardiovascular autónoma

4.3.1. Análise da variabilidade R-R em função da frequência

A análise da variabilidade R-R em função da frequência através da análise de uma sequência de intervalos R-R, fornece informação acerca da forma como a variação dos intervalos R-R, está distribuída em função da frequência. [45]

A variabilidade R-R, corresponde a uma medição complexa da modulação da frequência cardíaca a qual incorpora os efeitos do sistema nervoso simpático, do parassimpático ou de ambos [45] no nódulo sinusoidal. [66]

Através da variabilidade R-R em função da frequência, é possível quantificar a atividade do sistema nervoso vegetativo que está envolvida na modulação da atividade do nódulo sinusoidal cardíaco, responsável pelas variações da frequência cardíaca. [46, 66]

Esta técnica de análise corresponde a uma medida não invasiva útil na investigação dos mecanismos envolvidos no controlo da frequência cardíaca [46] e da pressão arterial. [65]

Diferenças na intensidade ou oscilação das diversas frequências, podem ser atribuídas a diferentes influências neurais responsáveis pela regulação cardiovascular. [65]

Nas bandas de frequência mais altas, na ordem de 0.15 Hz, os picos encontrados refletem a oscilação da frequência cardíaca que ocorre com a respiração. [46, 56, 68, 72-74] A modulação da frequência cardíaca nesta banda de frequência é especialmente influenciada pelo sistema nervoso parassimpático. [45, 65, 68, 72, 74]

A quantificação das oscilações da frequência cardíaca que ocorrem com a respiração (arritmia respiratória sinusoidal) fornecem informação acerca da resposta do nódulo sinusoidal às flutuações da atividade do nervo vago. [45, 46, 64] E conseqüentemente são um reflexo da atividade do sistema nervoso parassimpático no nódulo sinusoidal. [45, 73]

As bandas de frequência mais frequentemente utilizadas nesta avaliação são: a banda de frequência muito baixa (VLF, siglas do inglês), com valores inferiores a 0.04 Hz, a banda de frequência baixa (LF, siglas do inglês), com valores entre 0.04 e 0.15 Hz e a banda de frequência alta (HF, siglas do inglês), com valores entre 0.15 a 0.4 Hz. [45, 56, 65]

Podem ser realizadas medições da variabilidade R-R em curtos períodos de tempo (5 minutos) ou em longos períodos de tempo (24 horas). [45]

Se forem realizados registos eletrocardiográficos, de duração inferior a 5 minutos, a interpretação da banda de frequência muito baixa não é clara. [65]

Medições da variabilidade R-R durante um período de tempo de 24 horas (medições a longo prazo), permitem o acesso a bandas de frequência ultra baixas (ULF, siglas do inglês). As bases fisiológicas para esta banda de frequência não são totalmente conhecidas. [45]

Estas medições a longo prazo são úteis para avaliar a função do sistema nervoso vegetativo durante as atividades de vida diária, [45, 72] em indivíduos saudáveis ou com patologia, bem como para avaliar a resposta a determinadas intervenções terapêuticas. [72]

Quer o sistema nervoso simpático, o parassimpático (representado pelo nervo vago), quer o sistema barorreceptor [65] medeiam as oscilações da frequência cardíaca nas bandas de frequência inferiores a 0.15 Hz. [45, 46, 65, 72] [56]

Embora a variabilidade da frequência cardíaca seja uma ferramenta muito útil na avaliação do tónus do sistema nervoso vegetativo, possui algumas limitações. Uma vez que não fornece

informação direta e individual acerca da influencia do sistema nervoso simpático ou parassimpático. ^[45] Assim compreende-se que uma medição efetiva da função do sistema nervoso simpático é difícil devido à sobreposição da atividade parassimpática nas bandas de mais baixa frequência. ^[74]

Isto é observado, aquando do bloqueio do sistema nervoso parassimpático com atropina, que resulta em diminuição superior a 90% da variabilidade R-R na banda de HF. Já o bloqueio do sistema nervoso simpático com propranolol, não altera de forma significativa a variabilidade R-R nesta banda de frequência. ^[45]

O bloqueio do sistema nervoso parassimpático com atropina, também provoca diminuição das bandas de LF e VLF. ^[45] O que demonstra que há uma grande influencia do sistema nervoso parassimpático em todas as bandas de frequência. Contudo, genericamente, é aceite que o sistema nervoso simpático é o responsável pela modulação das bandas de LF, enquanto que o parassimpático modula as bandas de HF. ^[70]

Os registos obtidos nas várias bandas de frequência apesar de se considerar que refletem o sistema nervoso simpático ou parassimpático, não correspondem a valores absolutos do fluxo nervoso. ^[65] E requerem um ritmo sinusoidal normal, bem como uma qualidade de sinal razoável. ^[72]

O ortostatismo bem como a inclinação da cabeça, podem causar aumento da banda de LF e uma diminuição acentuada na banda de HF. ^[72]

Fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina provocam uma redução de 20% da banda de VLF. O que reflete a atividade do sistema renina-aldosterona. ^[72]

A banda de VLF reflete a atividade vasomotora ou termorreguladora. E a atividade física exerce um elevado efeito sobre esta banda de frequência. ^[72]

Distúrbios respiratórios do sono podem provocar grandes alterações nas bandas de VLF. Que são visualizadas como picos na leitura da variabilidade R-R em função da frequência, durante a noite. ^[72]

Foi demonstrado que o exercício aumenta a precisão da análise da variabilidade R-R. ^[70]

Existem várias modalidades para calcular os componentes de baixa frequência ou de alta frequência. Uma delas corresponde ao rácio entre o componente de baixa frequência e o de alta frequência (rácio LF:HF), que fornece informação acerca do balanço simpático-vagal. ^[45, 56, 65, 73-75] Assim, quando a atividade do sistema nervoso simpático está aumentada, o rácio LF:HF também está aumentado e quando a atividade do sistema nervoso parassimpático está aumentada o rácio LF:HF encontra-se diminuído. ^[45, 65]

Cada análise de 24 horas, em função da frequência tem uma variável equivalente na análise em função do tempo. E encontram-se correlacionadas. Esta correlação existe pois ambas são influenciadas pelos mesmos sinais fisiológicos e devido às relações matemáticas existentes entre elas. [72]

Existem diversos estudos que relacionam a frequência cardíaca com a variabilidade R-R. Estudos em animais demonstraram que ocorre diminuição da FC com a estimulação pelo sistema nervoso parassimpático, com uma correlação clara entre a intensidade do estímulo e a alteração no intervalo R-R. A estimulação pelo SNP, aumenta a variabilidade R-R quer em função do tempo, quer em função da frequência. Contudo, com pouca ou nenhuma correlação entre a intensidade do estímulo e a variabilidade R-R. [45]

Já a estimulação pelo sistema nervoso simpático aumenta a FC. Com uma correlação inversa entre o intervalo R-R e a intensidade do estímulo. Porém, sem efeito significativo na variabilidade R-R em função do tempo ou da frequência. [45]

A variabilidade R-R anormal é um importante marcador prognóstico, para pacientes com doença cardíaca [44, 45, 56, 76, 77] e para a população em geral. [45, 76] Uma diminuição da variabilidade R-R foi associada a um aumento da mortalidade em pacientes após enfarte do miocárdio, [29, 45, 56, 72, 74, 76] com insuficiência cardíaca, [45, 74, 76] com cardiomiopatia isquêmica ou idiopática [45] e hipertensão. [74, 77]

Este tipo de análise, geralmente, requer longos períodos de tempo (24 horas), bem como *software* específico. Por isso, apesar de ser uma boa forma de acesso à função do sistema nervoso vegetativo é utilizado predominantemente em projetos de investigação. [65]

A reprodutibilidade deste teste na presença de condições não padronizadas ou na presença de condições padronizadas é de boa a moderada, nas bandas de HF e LF. Contudo apresenta baixa reprodutibilidade para as bandas de VLF. [67]

4.3.2. Microneurografia

A microneurografia permite a medição intraneural direta, [46, 65] ou seja possibilita o acesso direto à função do sistema nervoso simpático [46] pelo registro das descargas eferentes da atividade nervosa muscular simpática (MSNA, siglas do inglês). [65]

A MSNA reflete a atividade intramuscular vasoconstritora dos vasos sanguíneos e por isso está intimamente relacionada com a vasoconstrição e com a resistência vascular periférica. [65] Para além destas características, a MSNA, também está relacionada com os níveis plasmáticos de norepinefrina. [65] E pode ser medida a partir dos nervos periféricos, como o nervo tibial, mediano ou peroneal. Contudo é o nervo peroneal que é utilizado com maior frequência. [46, 65]

Ocorre inibição da MSNA aquando da ativação dos barorreceptores. [65]

Para a realização desta técnica é utilizado um microeléctrodo de tungsténio, que é inserido num fascículo de um nervo simpático distal na pele ou músculo. Assim é possível medir a descarga simpática para a pele e músculo, quer em repouso quer em resposta a um estímulo fisiológico. [46] O eléctrodo de referência é inserido na região subcutânea. [65]

Para medir a atividade nervosa simpática multiplica-se a quantidade de descargas por minuto, pela amplitude média ou pela área de voltagem média. [65]

Apesar desta técnica ser uma das medições mais diretas e provavelmente a melhor técnica para aceder a função do sistema nervoso simpático, alterações numa determinada região não indicam necessariamente a presença de distúrbio generalizado do sistema nervoso vegetativo. [65]

As descargas do sistema nervoso simpático, ocorrem com uma latência individual e de forma estável. [65]

Uma vez que esta técnica é invasiva e demorada, é mais utilizada em investigação. [65]

4.3.3. Prova farmacológica da função do sistema nervoso vegetativo

Os agentes farmacológicos podem ser utilizados para avaliar e investigar a patofisiologia de distúrbios do sistema nervoso vegetativo. [46]

A fenilefrina, um agonista α_1 , tem a capacidade de induzir vasoconstrição, o que produz elevação da pressão arterial e bradicardia, mediada pelos barorreceptores. Este fármaco é usado para aceder à função dos barorreceptores. [46]

A clonidina, é um agonista α_2 , com efeito simpaticolítico central. A pressão arterial e a frequência cardíaca são monitorizadas a cada 15 minutos, por cerca de 4 horas após a administração do fármaco. É um fármaco usado sobretudo para quantificar a função residual do sistema nervoso vegetativo, em pacientes com distúrbios nervosos ou com bloqueio ganglionar. [46]

Yohimbine, pode ser útil para avaliar a função dos recetores adrenérgicos α_2 . Tem um efeito simpaticomimético central e tem a capacidade de bloquear os recetores adrenérgicos α_2 pré-sinápticos. Provoca aumento da pressão arterial e da norepinefrina plasmática. E pode ser útil para quantificar distúrbios do sistema nervoso vegetativo. [46]

A tiramina, um agonista simpaticomimético indireto, é outro fármaco que pode ser aproveitado para avaliar o sistema nervoso vegetativo, sendo utilizado para separar distúrbios pré-ganglionares de pós-ganglionares. [46]

O trimetafano, um antagonista colinérgico, tem a capacidade de provocar bloqueio dos gânglios simpáticos e parassimpáticos. E é usado principalmente, para quantificar o fluxo residual do sistema nervoso vegetativo em pacientes com insuficiência nervosa. [46]

O propranolol, um antagonista β inespecífico, é útil para determinar o nível de ativação dos recetores adrenérgicos β_1 e β_2 . Este fármaco reduz a frequência cardíaca, o débito cardíaco e a pressão arterial. [46]

O isoproterenol é um agonista β inespecífico, que possui efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos. Gera um aumento do débito cardíaco, e diminuição da resistência vascular periférica. [46]

4.3.4. Teste da sensibilidade do reflexo dos barorreceptores

Os barorreceptores têm a capacidade de manter a homeostasia cardiovascular. E como tal o seu acesso é um meio importante para aceder aos mecanismos de controlo cardiovascular autónomo. [46]

Alguns estudos demonstraram que alterações (diminuição) na sensibilidade do reflexo dos barorreceptores, estão associadas a morte súbita após enfarte agudo do miocárdio. [62]

Indivíduos hipertensos apresentam diminuição da sensibilidade do reflexo dos barorreceptores. [62]

Para avaliar a sensibilidade dos barorreceptores pode-se utilizar o método da sequência, que possibilita a análise da relação entre as flutuações da frequência cardíaca e da pressão arterial, em repouso. [65]

O cálculo da sensibilidade dos barorreceptores é efetuado através do declive da regressão entre aumentos ou diminuições sequenciais da pressão arterial, com o aumento ou diminuição simultânea dos intervalos R-R do eletrocardiograma. [39, 62, 65] Através deste cálculo, a sensibilidade dos barorreceptores foi estabelecida em valores de 7.6 ± 2.0 ms/mmHg, para aumentos da pressão arterial e de 6.4 ± 1.5 ms/mmHg, para diminuições da pressão arterial. [65]

A vantagem deste método relativamente ao método de Oxford, é que este é não invasivo e não requer a cooperação do doente. Contudo avalia apenas a sensibilidade dos barorreceptores em repouso e como tal só permite o acesso a uma pequena parte da função dos mesmos. [65]

4.3.5. Método de *Oxford* modificado para a determinação do ganho do reflexo barorreceptor

O método de *Oxford* modificado é o *gold standart* para a avaliação da sensibilidade do reflexo dos barorreceptores. [78]

Para realizar esta técnica é necessário injetar um bólus de 100 μ g de Nitroprussiato de sódio (vasodilatador) e após 60 segundos injetar um bólus de hidrocloretrato de fenilefrina

(vasoconstritor). Isto produz, num curto período de tempo, uma diminuição da pressão arterial de 15 mmHg seguido de um aumento da mesma ordem de pressão arterial. [46]

A medição do reflexo barorreceptor, do componente vagal do fluxo cardíaco, é adquirido através da relação entre a pressão arterial sistólica e o intervalo R-R. Enquanto o componente simpático do reflexo barorreceptor, é adquirido através da relação da atividade simpática do nervo peroneal com a pressão arterial diastólica. [46]

4.3.6. Pressão negativa na parte inferior do corpo

O teste da pressão negativa na parte inferior do corpo, pode ser utilizado para induzir stress hipovolémico central, de forma gradual. Isto gera uma diminuição do volume sanguíneo central e do volume sistólico. Simultaneamente, ocorre aumento da frequência cardíaca e da resistência vascular, mediada pelos barorreceptores. [46]

Neste teste os indivíduos encontram-se num tanque de metal, seguros pela cintura. É aplicada sucção na parte inferior do corpo, com níveis que variam entre 0 a 50 mmHg, com duração entre 5 a 10 minutos em cada nível de pressão. [46]

Uma pressão negativa de 50 mmHg, produz uma diminuição da pressão venosa central semelhante à posição em pé. [46]

As mudanças no intervalo R-R, na pressão arterial, na resistência vascular e na atividade muscular simpática, fornecem informação da resposta dos barorreceptores a uma estimulação fisiológica. [46]

4.3.7. Pressão e sucção cervical

Através da utilização de um colar cervical específico é possível aceder ao reflexo barorreceptor. [46]

Esta é uma técnica não-invasiva, na qual um colar específico é colocado no pescoço e são geradas pressões positivas e negativas para as artérias carótidas e conseqüentemente para os seios carotídeos e barorreceptores. [46, 65]

Para evitar a interferência resultante da arritmia sinusoidal, as variações de pressão são aplicadas quando o indivíduo sustem a respiração, no fim de cada expiração normal. [65]

A pressão negativa provoca uma distensão dos vasos cervicais e dos barorreceptores de forma semelhante ao que ocorre com o aumento da pressão arterial. [65]

Com esta técnica é possível determinar as alterações da frequência cardíaca, bem como da pressão arterial em resposta à estimulação dos reflexos dos barorreceptores. [65]

É uma técnica reprodutível. [46] Contudo alguns indivíduos não toleram este colar cervical. [65]

4.3.8. Resistência vascular periférica

A pletismografia é a técnica não-invasiva mais utilizada para avaliar a resistência vascular periférica. [46]

A medição da resistência vascular na perna ou no antebraço fornecem uma medida indireta da resistência vascular sistêmica o que constitui um índice de vasoconstrição periférica. [46]

O declive das alterações de volume do antebraço, fornecem uma estimativa do fluxo de sangue arterial. [46]

A resistência vascular do antebraço, é calculada a partir da divisão da pressão arterial média pelo fluxo sanguíneo do antebraço. O membro inferior, pode ser abordado de forma semelhante. [46]

4.3.9. Reflexo arteriovenoso

Este teste permite a avaliação da função vasoconstritora periférica. [46]

O Reflexo arteriovenoso é um reflexo axónico local que surge devido ao aumento da pressão venosa transmural. [46]

As fibras C simpáticas, presentes na pele, tecido adiposo subcutâneo e no músculo são as responsáveis por este reflexo. [46]

Um aumento na pressão venosa transmural de 25 mmHg, pode provocar um aumento de 50%, na pressão arterial. Baixar o tornozelo de um indivíduo, em cerca de 40 cm abaixo do nível do coração é capaz de induzir esta resposta. [46]

O reflexo arteriovenoso aumenta a resistência vascular periférica por mecanismos ainda desconhecidas. Contudo estudos demonstraram que o reflexo poderá ser desencadeado por mecanismos miogénicos e/ou não-adrenérgicos. [46]

Este reflexo também aumenta a resposta dos barorreceptores a mudanças posturais. [46]

A sensibilidade e especificidade deste teste é muito reduzida. [46]

4.3.10. Nível de catecolaminas

As catecolaminas plasmáticas endógenas mais importantes são a epinefrina e a norepinefrina. [46]

A libertação exocitótica de norepinefrina, na fenda sináptica dos nervos simpáticos, bem como a sua recaptação pela membrana celular desses mesmos nervos, são os responsáveis pelos níveis de norepinefrina disponíveis. [46]

A utilização dos níveis plasmáticos de norepinefrina, como meio de avaliar a função do sistema nervoso simpático é um pouco limitada. ^[46] Uma vez que os níveis de norepinefrina são determinados quer pela libertação na fenda sináptica quer pela sua recaptação. ^[46] Assim uma medição estática ou espontânea da norepinefrina plasmática não corresponde a uma medida totalmente exata da função do sistema nervoso simpático. ^[46]

Uma forma de medir a libertação de norepinefrina no plasma é através da determinação da diluição de norepinefrina marcada radioactivamente, (método da diluição do isótopo). Para a realização desta técnica é injetada na circulação ³H-norepinefrina. O nível de libertação de norepinefrina é então determinado pela medição da quantidade de isótopo diluído. ^[46]

A libertação de norepinefrina é estimada através da divisão entre a taxa de infusão do isótopo pela atividade da ³H-norepinefrina no plasma. Já a recaptação da norepinefrina é determinada pela divisão entre a taxa de infusão pela concentração de ³H-norepinefrina no plasma. ^[46]

Uma limitação no acesso da quantidade total de norepinefrina, é o facto de que o fluxo de norepinefrina pelos nervos simpáticos difere entre os vários órgãos e tecidos. Para tentar contornar esta limitação pode-se utilizar o método da diluição, para estimar a libertação de norepinefrina regional e assim aceder à função do sistema nervoso simpático, em órgãos específicos. ^[46]

4.3.11. Técnicas de imagem

A amina simpaticomimética radioativa, ¹²³I-metaiodobenzilguanina (¹²³I-MIBG) é a substância mais utilizada para as técnicas de imagem. ^[46]

A ¹²³I-MIBG é um substrato para a membrana celular e para o transportador de norepinefrina vesicular. Como tal pode ser visualizada por tomografia computadorizada por emissão de positrão único (SPECT, siglas do inglês). Uma vez que a ¹²³I-MIBG não é um substrato para as enzimas responsáveis pela degradação enzimática da norepinefrina, esta não fornece uma medida da degradação da norepinefrina. ^[46]

A ¹²³I-MIBG é muito utilizada para a localização de neuroblastomas e tumores carcinoides. Só mais recentemente, é que esta técnica começou a ser utilizada para a avaliação da função e inervação do sistema nervoso simpático. ^[46]

Estudos em indivíduos com distúrbios do sistema cardiovascular, como insuficiência cardíaca, doença coronária, hipertensão, cardiomiopatia e hipertrofia cardíaca revelaram um aumento da captação de ¹²³I-MIBG ou um aumento do seu metabolismo. Estas alterações estão associadas à gravidade da doença e podem ter implicações quanto ao seu prognóstico. ^[46]

A 6-[¹⁸F]fludopamina, é outro substrato para a membrana celular e para o transportador de norepinefrina vesicular, contudo é um substrato para as enzimas responsáveis pela

degradação enzimática da norepinefrina, como a catecol-O-metiltransferase e a monoaminoxidase. [46] Com este substrato é possível obter um resultado na tomografia de emissão de positrões (PET) com maior resolução. [64]

O análogo da norepinefrina [11C]hidroxiepinefrina é ativamente recaptado e pode ser visualizado na PET. Contudo, ao contrário da 6-[18F]flurodopamina não é metabolizada pela enzima catecol-O-metiltransferase nem pela monoaminoxidase. Como tal, as curvas com a informação da sua atividade, ao longo do tempo, não providenciam informação funcional acerca do metabolismo da norepinefrina. [46]

4.4. Análise da variabilidade R-R em função do tempo

Esta é uma técnica utilizada na prática clínica e não apenas em investigação. [65]

Valores de pressão arterial e de frequência cardíaca podem ser registados ao longo do tempo. Estes valores apresentam uma variabilidade contínua, que se encontra alterada em distúrbios do sistema nervoso vegetativo. [65]

A variabilidade R-R é sobretudo reflexo da influência do sistema nervoso vegetativo no nódulo sinusoidal. [71] E é possível ter acesso à variabilidade R-R quer em repouso quer na presença de um estímulo. [65]

Para ter acesso a variabilidade R-R em função do tempo, são utilizados cálculos estatísticos baseados no intervalo R-R. [45]

Existem vários parâmetros que permitem avaliar a variabilidade R-R. Como o desvio padrão da frequência cardíaca, registada num período de 5 minutos e o coeficiente de variação (que corresponde ao desvio padrão dos intervalos R-R, a dividir pelo intervalo médio entre duas ondas R do eletrocardiograma) que reflete a influência do sistema nervoso parassimpático e simpático na modulação da frequência cardíaca. [65]

O desvio padrão depende da frequência cardíaca basal do indivíduo e é alterada de forma significativa na presença de extrassístoles ou de alterações graduais da frequência cardíaca. O período de tempo durante o qual é efetuado o registo também influencia o desvio padrão. [65]

Podem ser realizadas medições da variabilidade R-R em curtos períodos de tempo (5 minutos) ou em longos períodos de tempo (24 horas). [45, 72]

Habitualmente preconiza-se uma análise da variabilidade R-R em segmentos curtos, com cerca de 5 minutos de duração. [65]

Contudo a medida mais frequentemente utilizada para a medição da variabilidade R-R em função do tempo, é o desvio padrão de todos os intervalos R-R, registados num período de 24 horas (SDNN, siglas do inglês). [72]

Para um cálculo preciso do SDNN, é necessário excluir os batimentos ectópicos e artefactos. [72]

O pNN50, é um parâmetro que indica a proporção de intervalos R-R normais consecutivos que diferem em mais de 50 ms. [65, 72] Este é um parâmetro da atividade parassimpática. [65]

Outro parâmetro da atividade parassimpática é o RMSSD, que corresponde à raiz quadrada, da média das diferenças ao quadrado, de intervalos R-R normais consecutivos. [65, 72] O RMSSD, é influenciado por contrações ventriculares prematuras, com longas pausas compensatórias. [65]

Na presença de ritmo sinusoidal e de função do nódulo aurículo-ventricular normal, estes cálculos fornecem informação acerca da modulação dos intervalos R-R pelo sistema nervoso parassimpático, desencadeados pela respiração. [72]

O coeficiente de variação bem como o RMSSD são os melhores parâmetros para a avaliação de rotina da variabilidade R-R em função do tempo, uma vez que têm alta reprodutibilidade e não são influenciados pela frequência cardíaca média de repouso. [65]

4.5. Testes da função sudomotora

4.5.1. Teste da termorregulação pela sudorese

O teste da termorregulação pela sudorese, permite uma avaliação da integridade da função sudomotora central e periférica, modulada pelo sistema nervoso simpático. [65, 79] Isto é, avalia a integridade das vias nervosas simpáticas entre o hipotálamo e as glândulas sudoríparas. [64]

Para a realização deste teste é necessário uma câmara com temperatura e humidade controlada. Na qual a temperatura situa-se, entre os 45 a 50 °C e a humidade entre 35 a 40%. [27, 65, 79] Essa câmara, contendo aquecedores infravermelhos, é utilizada para elevar a temperatura corporal. E a libertação de calor é mantida por cerca de 45 a 60 minutos, [65] período no qual é possível obter a máxima sudorese. [79]

Deve ser evitado, manter a libertação de calor por mais de 70 minutos, pois poderá ocorrer diminuição da produção total de suor, bem como hipertermia. [79]

Com o objetivo de identificar a área da pele com produção de suor, o indivíduo é coberto com um indicador (pó vermelho de alizarina) que na presença de humidade altera a cor. [27, 64, 65, 79] Isto ocorre, pois a transpiração provoca uma alteração de pH local (pH normal é de 4.5 a 5.5),

o que resulta na alteração da cor do indicador e possibilita a demarcação da área em que ocorreu sudorese. [79]

A temperatura da pele é mantida entre os 38.5 °C e os 39.5 °C. [79] E a temperatura oral, deve aumentar cerca de 1 °C ou para 38 °C, mas nunca deve exceder os 38.5 °C. [27, 64, 65]

Para documentar as áreas de sudorese utilizam-se fotografias digitais ou desenhos anatómicos, de modo a produzir um mapa acerca da densidade da sudorese. [27, 64, 65, 79] Que posteriormente são expressas como percentagem de superfície corporal. [27]

Este teste é útil para avaliar distúrbios da função sudomotora em diversas doenças do sistema nervoso vegetativo, como neuropatias, mielopatias ou até mesmo distúrbios das glândulas sudoríparas. [65]

Apesar do teste da termorregulação pela sudorese permitir a localização específica de áreas de disfunção sudomotora, este não diferencia as lesões pós-ganglionares das pré-ganglionares. [79] Todavia se for utilizado como complemento ao QSART (siglas do inglês de quantitative sudomotor axon reflex test), já permite essa diferenciação. [27]

Este é um teste com grande utilidade clínica, contudo não é utilizado de forma rotineira uma vez que é muito demorado e requer equipamento especial, bem como preparação específica e prévia do paciente. [79]

4.5.2. Teste quantitativo do reflexo axónico sudomotor [QSART, siglas do inglês]

O teste quantitativo do reflexo axónico sudomotor é útil para avaliar a função sudomotora colinérgica pós-ganglionar do sistema nervoso simpático. Através da medição do reflexo axónico em resposta à sudorese, ao longo do tempo. [64, 79] E permite determinar a distribuição da sudorese. [64]

As glândulas sudoríparas são estimuladas por iontoforese, de um agente colinérgico, [27, 64, 79] induzida por uma corrente de 2 mA, durante 5 minutos. [27, 65, 79] E a produção de suor é medida como um aumento da humidade, por um higrómetro [79] que monitoriza de forma contínua as alterações de humidade. [65]

A estimulação e o registo é efetuado por uma cápsula multicompartimental. [65, 79]

O compartimento interno da cápsula contém 10% de acetilcolina (ou outro agente colinérgico à escolha) e é no compartimento externo que fica retida a humidade proveniente da produção de suor induzida pelo reflexo axónico. A sudorese retida no compartimento externo evapora e é conduzida para um higrómetro por meio de um fluxo de azoto. [27, 65, 79]

O registo da sudorese é efetuado durante 5 minutos e 5 a 10 minutos após a iontoforese de modo a observar o retorno da sudorese aos níveis basais. [65, 79]

Normalmente sucede um período de latência de cerca de 1 a 2 minutos, entre o início da iontoforese e o reflexo axónico sudomotor. [65]

A temperatura da pele durante o teste deve ser mantida na ordem dos 34.5 °C de modo a otimizar a resposta da sudorese. [65]

Os sítios mais comumente utilizados para o teste QSART são: o antebraço, a porção proximal e distal da perna e o dorso do pé. [27, 64, 65, 79]

A área que se encontra por baixo da curva que descreve a libertação de suor ao longo do tempo reflete o volume de sudorese produzido, sendo utilizado como um parâmetro da resposta do reflexo axónico sudomotor. [65]

Os resultados são interpretados com base em dados padronizados, provenientes de estudos realizados em indivíduos saudáveis entre os 18 e 83 anos de idade. [64]

É uma técnica utilizada de forma generalizada na clínica. [79] Tem elevada reprodutibilidade e através dela é possível detetar distúrbios pós-ganglionares da função sudomotora. [65]

Contudo o QSART avalia apenas a libertação de suor na região onde a cápsula multicompartimental cobre a pele. [65] E não deteta distúrbios pré-ganglionares. [65, 79] Outra limitação desta técnica é o facto de necessitar de equipamento específico e de ser dispendiosa. Todavia é um dos teste, mais amplamente utilizados para a avaliação da função do sistema nervoso vegetativo. [79]

4.5.3. Resposta dérmica do sistema nervoso simpático

Este teste permite a medição da atividade elétrica dérmica. E possibilita a avaliação da função sudomotora simpática. [79]

Distúrbios do sistema nervoso vegetativo produzem alterações do potencial elétrico da pele. [79]

Presume-se que o potencial elétrico da pele surge das glândulas sudoríparas e da epiderme. Porém o potencial elétrico está presente em indivíduos com ausência congénita das glândulas sudoríparas. [79]

Para executar este teste colocam-se elétrodos na região dorsal e ventral da mão e do pé. [65, 79] Os elétrodos também podem ser colocados na porção medial do antebraço, na região proximal ou distal da perna ou na porção proximal do pé. [79]

Os registos são executados a partir de um eletromiograma com um filtro para baixas frequências, na ordem de 0.5 Hz ou inferiores. [65, 79] De modo a prevenir a redução do potencial. [79]

A resposta dérmica, pode ser evocada a partir de diversos estímulos como estímulos elétricos, acústicos ou respiratórios (por exemplo expiração forçada). [65, 79]

Uma vez que ocorre sensibilização [65, 79] o estímulo deve ser realizado em intervalos aleatórios e com intensidade crescente. [65]

A resposta a este teste é muito variável [65, 79] e não existem critérios claros para as respostas consideradas anormais. [65] Contudo, na maioria das vezes, é considerada uma resposta anormal se houver uma discrepância de amplitude entre o lado direito e o esquerdo, superior ou igual a 50% ou se um dos quatro membros não apresentar qualquer resposta. [65]

Embora seja uma técnica simples de executar não é muito sensível na deteção de neuropatia de pequenas fibras, nem de disfunção sudomotora do sistema nervoso vegetativo. [65]

Este teste pode ser utilizado na prática clínica e não apenas em investigação. [79]

A resposta dérmica do sistema nervoso simpático diminui com a idade e pode não ser observada em indivíduos com 50 anos de idade. [79]

4.5.4. Marcas em silicone

Este teste tem como objetivo avaliar a função sudomotora colinérgica pós-ganglionar do sistema nervoso simpático. [79]

As glândulas sudoríparas são estimuladas por iontoforese da acetilcolina, pilocarpina ou metacolina. E de seguida é aplicado sobre a pele, um material delgado e moldável (silicone). [79] A iontoforese da acetilcolina ou outro agente colinérgico, é induzida por uma corrente de 2 mA por um período de 5 minutos. [79]

Após estimulação das glândulas sudoríparas formam-se gotículas de suor, que deslocam o material de silicone. Isto gera marcas permanentes (num intervalo de aproximadamente 5 minutos) que podem ser quantificadas por diversos métodos. [79]

As marcas no silicone são analisadas quanto ao número, distribuição e tamanho das gotículas, de forma direta através do microscópio ou por análise computacional. [79]

Embora, seja um método fácil de executar, este teste, é propenso a artefactos deixados pelos pelos, pela superfície da pele e por bolhas de ar. [79]

Este teste pode ser utilizado na prática clínica e não apenas em investigação. [79]

4.5.5. Teste quantitativo do reflexo axônico direto e indireto [QDIRT, siglas do inglês]

QDIRT, é um teste que avalia quantitativamente o reflexo axônico direto e indireto, com o intuito de medir a função sudomotora colinérgica pós-ganglionar do sistema nervoso simpático. [79]

Para isso as glândulas sudoríparas são estimuladas por iontoforese de um agente colinérgico, induzida por uma corrente de 2 mA, durante 5 minutos. [79]

O sítio em que ocorre a sudorese é visualizado através de um corante indicador que é aplicado sobre a pele estimulada, numa fase inicial. Posteriormente é fotografado a cada 15 segundos durante 7 minutos e quantificado com recurso a uma grelha. [79]

O QDIRT é muito sensível aos efeitos da temperatura ambiente, da humidade, do estado de hidratação e da cafeína ingerida pelo indivíduo. Por isso é necessário alguma cautela na interpretação de resultados quando estas variáveis não estão controladas. [79]

As gotículas de suor são quantificadas em número, tamanho, e percentagem de área ocupada. Também é analisada a latência da resposta direta e indireta das regiões testadas. [79]

Este teste requer mais estudos para poder ser utilizado na prática clínica. [79]

4.6. Miscelânea

O teste da variabilidade R-R em função da frequência e em resposta à respiração profunda, a manobra de valsava, a preensão manual sustentada e a resposta da frequência cardíaca e da pressão arterial a alterações da postura, devem ser realizados sob condições padrão, [67, 68] de modo a reduzir as alterações derivadas da influência do ciclo fisiológico e de fatores ambientais. O local de teste, deve ser calmo, silencioso e estar à temperatura ambiente. [67] A cafeína, a nicotina e o álcool também devem ser descontinuados por pelo menos 3 horas antes dos testes. [27, 67]

A variabilidade R-R em resposta à respiração profunda e ao ortostatismo, a manobra de valsava, a resposta da pressão arterial a mudanças posturais e a preensão manual sustentada, têm a vantagem de serem válidos, de confiança, reprodutíveis e de possuírem valor prognóstico. [29]

A análise da variabilidade R-R em função da frequência, a microneurografia, as técnicas de imagem e a pletismografia são técnicas usadas, atualmente, em investigação. [46]

Nos testes que avaliam a variabilidade R-R, o sistema nervoso parassimpático apresenta resultados anormais de forma mais precoce na presença de distúrbios nervosos que afetam o

coração. Enquanto que no sistema nervoso simpático as alterações surgem mais tardiamente [29, 66] e são muitas das vezes associados a alterações sintomáticas. [29]

Os testes que estão na categoria 4.1 e 4.2, avaliação da função cardiovagal e da função simpática respetivamente, são utilizados na prática clínica e não apenas em investigação. [46]

Capítulo V: Discussão

Como o objetivo desta dissertação é encontrar o teste mais adequado para avaliar o sistema nervoso vegetativo antes da administração do nitroprussiato de sódio e assim ajustar a dose do fármaco à sensibilidade ou possível resposta do paciente, existem certas limitações quanto aos requisitos do teste. Isto é, idealmente o teste mais adequado é não invasivo, pode ser utilizado na prática clínica, é de curta duração e não requer equipamento específico nem é dispendioso.

Uma vez que os testes mais indicados são os que têm a capacidade de avaliar o SNV tendo em conta a sua influencia no sistema cardiovascular, os testes que avaliam a função sudomotora não são apropriados para sistemas integrados de administração automática de fármacos. Assim excluímos, o teste da termorregulação pela sudorese, o QSART, a resposta dérmica do sistema nervoso simpático, as marcas em silicone e o QDIRT.

Da análise dos vários testes é possível verificar que a variabilidade R-R em resposta à respiração profunda, a resposta da frequência cardíaca após alteração de postura, a resposta da pressão arterial a mudanças posturais, o teste de pressão a frio e stress mental, o teste de estimulação térmica do rosto, a massagem do seio carotídeo e a análise da variabilidade R-R em função do tempo, são testes não invasivos utilizados na clínica, rápidos de executar e não necessitam de equipamento específico nem são dispendiosos e como tal estão dentro dos requisitos dos sistemas de administração automática de fármacos para a avaliação do SNV. Na manobra de valsava e na resposta da pressão arterial à manobra de Valsava, é necessário um bocal e um manómetro de mercúrio (equipamento específico) e no teste de exercício isométrico através de preensão manual sustentada é necessário utilizar um dinamómetro (equipamento específico), porém uma vez que não são dispendiosos, podem também ficar incluídos no grupo de testes referidos anteriormente.

Todos os restantes testes que ainda não foram mencionados, à partida não serão úteis pois possuem uma ou mais das seguintes características, são invasivos, são utilizados apenas em investigação, têm um tempo de execução longo (> 20 minutos), são dispendiosos e necessitam de equipamento específico. Na tabela 2, que se encontra em anexo, é possível verificar essas características.

Existem alguns testes na qual a colaboração do doente é fundamental, e sem a qual não é possível a sua realização. Uma vez que o NPS é mais comumente utilizado em situações de crises hipertensivas e nestas situações a colaboração do doente é pouca ou até mesmo nenhuma, testes como a variabilidade R-R em resposta à respiração profunda, a manobra de valsava, a resposta da pressão arterial à manobra de valsava e o exercício isométrico através de preensão manual sustentada, não podem ser executados.

Os testes que avaliam a resposta da pressão arterial e da frequência cardíaca após mudanças posturais, dependem da colaboração do doente (para o ortostatismo) ou então exigem equipamento específico, nomeadamente uma “mesa” que permita a inclinação passiva do doente, o que exigiria mobilizar o doente para essa mesa, propositadamente, para executar o teste o que não é muito viável, por exemplo, numa situação de emergência.

Assim resta o teste que permite a análise da variabilidade R-R em função do tempo, a massagem do seio carotídeo, o teste de pressão a frio e stress mental e o teste de estimulação térmica do rosto como melhores opções para testar o sistema nervoso vegetativo.

A massagem do seio carotídeo apesar de ser uma técnica vantajosa, executar esta técnica pode ser difícil, pois pode haver dificuldade em massajar no sítio exato e também podem ser necessárias várias tentativas para obter resultados, para além de que este teste não é recomendado em indivíduos com sopros carotídeos, placas ou estenose. Assim apesar de vantajosa, estas dificuldades e limitações impedem-na de ser a técnica ideal.

A resposta do teste de pressão a frio e stress mental apresenta elevada variabilidade interindividual e baixa sensibilidade e especificidade na deteção de distúrbios do sistema nervoso vegetativo, o que torna o teste inadequado para aquilo que se pretende.

Quanto à análise da variabilidade R-R em função do tempo e o teste de estimulação térmica do rosto, pela pesquisa e informação recolhida parecem ser as técnicas mais vantajosas para avaliar a função do sistema nervoso vegetativo, uma vez que são não invasivas, podem ser utilizadas na prática clínica, a duração de execução é curta, não são dispendiosas, não necessitam de equipamento específico e podem ser realizadas mesmo em pacientes pouco colaborantes.

Uma vez que ambas, aparentemente, são as melhores técnicas para avaliar o sistema nervoso vegetativo, a única forma de saber qual realmente é a melhor e mais vantajosa é através de um estudo de investigação que possibilite a aplicação destas técnicas, e posterior comparação das mesmas de modo a perceber qual a mais fidedigna, reproduzível e adequada.

Capítulo VI: Conclusões finais

A administração automática de nitroprussiato de sódio fornece a possibilidade de melhorar os cuidados do doente e permite aumentar a monitorização e segurança na administração do fármaco.

O óxido nítrico é considerado o mais importante modelador metabólico da pressão arterial. Através da sua ação vasodilatadora produz redução da resistência vascular periférica, redução da pós e pré-carga, do retorno venoso e da pressão arterial.

As opiniões são divergentes quanto à interação do óxido nítrico com o sistema nervoso vegetativo, havendo mesmo estudos contraditórios. Isto demonstra que há uma grande necessidade de mais estudos sobre esta temática de modo a compreender de forma mais precisa as relações entre o óxido nítrico e o sistema nervoso vegetativo.

Existem muitos métodos que possibilitam a avaliação do sistema nervoso vegetativo. Contudo, há carência quanto à padronização dos mesmos. Assim, a sua reprodutibilidade é por vezes posta em causa. São necessários maiores esforços e estudos com o intuito de aperfeiçoar e padronizar as várias técnicas.

Conseguir afirmar que um teste demonstra a função isolada de um ou outro ramo do sistema nervoso vegetativo é muito difícil, pois muitas vezes as funções do sistema nervoso simpático e parassimpático encontram-se sobrepostas e são difíceis de dissociar. Apesar da subdivisão efetuada no capítulo IV, relativamente aos testes que avaliam a função cardiovagal e simpática, é possível verificar que o mesmo teste por vezes tem a capacidade de fornecer informação acerca dos dois subsistemas do sistema nervoso autónomo, dependendo muitas vezes do parâmetro que é avaliado na realização do teste, por exemplo, a frequência cardíaca (SNP) ou a pressão arterial (SNS).

Não é possível dizer, na maioria das vezes, que um método é superior a outro. Na verdade, muitas vezes complementam-se.

De acordo com este estudo a análise da variabilidade R-R em função do tempo e o teste de estimulação térmica do rosto, parecem ser as técnicas mais vantajosas para avaliar a função do sistema nervoso vegetativo. Contudo são necessários mais estudos para confirmar o que foi anteriormente referido.

O desenvolvimento deste tema, foi deveras enriquecedor uma vez que possibilitou o fortalecimento de bases de fisiologia adquiridas ao longo do curso de medicina, bem como a obtenção de novos conhecimentos e conceitos que aqui foram abordados. Foi também, denotada ao longo da escrita desta dissertação, a importância da interação entre as mais diversas áreas, nomeadamente a informática, em prol do desenvolvimento da medicina, das práticas clínicas ou de investigação, bem como dos cuidados do doente.

Anexos

Tabela 2: Resumo das características dos testes para avaliação do sistema nervoso vegetativo.

	Avalia	Invasivo/ não invasivo	Rotina/inves titação	Duração do teste	Custo	Equipament o	Artigos utilizados	Limitações	Reprodutibilidade
Variabilidade R-R em resposta à respiração profunda	SNP	Não Invasivo	Rotina	1 minuto	Baixo	Não necessita equipamento específico	1998-2013	<ul style="list-style-type: none"> Local de teste deve ser calmo, silencioso e estar à temperatura ambiente Não consumir café, nicotina e álcool ($\geq 3h$) valores obtidos dependem do sexo, da idade, da posição, do peso corporal e da intensidade da respiração profunda 	<ul style="list-style-type: none"> Reprodutibilidade boa a moderada quer em condições padronizadas ou não padronizadas Válido e de confiança Simple de executar
Manobra de valsava	SNP e SNS	Não Invasivo	Rotina	5 a 15 minutos	Baixo	Necessita de equipamento específico	2000-2013	<ul style="list-style-type: none"> Local de teste deve ser calmo, silencioso e estar à temperatura ambiente Não consumir café, nicotina e álcool ($\geq 3h$) Deve ser repetida várias vezes para garantir reprodutibilidade Depende da intensidade da expiração forçada 	<ul style="list-style-type: none"> Reprodutibilidade boa a moderada quer em condições padronizadas ou não padronizadas Válido e de confiança Sensível e específico para o SNP
Resposta da frequência	SNP	Não Invasivo	Rotina	+/-10 minutos	Baixo	Necessita equipamento	1997-2013	<ul style="list-style-type: none"> Local de teste deve ser calmo, silencioso e estar à 	<ul style="list-style-type: none"> Reprodutível Válido e de

cardíaca após alteração de postura						específico apenas se se optar pela utilização da mesa de inclinação		temperatura ambiente	confiança
Resposta da pressão arterial a mudanças posturais	SNS	Não Invasivo	Rotina	+/-10 minutos	Baixo	Necessita equipamento específico apenas se se optar pela utilização da mesa de inclinação	2006-2012	<ul style="list-style-type: none"> Local de teste deve ser calmo, silencioso e estar à temperatura ambiente 	<ul style="list-style-type: none"> Reprodutível Válido e de confiança
Resposta da pressão arterial à manobra de valsava	SNS	Não Invasivo	Rotina	5 a 15 minutos	Baixo	Necessita equipamento específico	2006-2013	<ul style="list-style-type: none"> Não existem valores padronizados bem estabelecidos 	<ul style="list-style-type: none"> Reprodutibilidade boa a moderada
Exercício isométrico através de prensão manual sustentada	SNS (++) e SNP	Não Invasivo	Rotina	5 minutos	Baixo	Necessita equipamento específico	2000-2011	<ul style="list-style-type: none"> Local de teste deve ser calmo, silencioso e estar à temperatura ambiente Dificuldade em padronizar o valor da força aplicada (resposta é variável) 	<ul style="list-style-type: none"> Reprodutibilidade boa a moderada quer em condições padronizadas ou não padronizadas Válido e de confiança Sensibilidade e especificidade reduzidas
Teste de pressão a frio e stress mental	SNS (++) e SNP	Não Invasivo	Rotina	40 a 180 segundos (pressão a frio)	Baixo	Não necessita equipamento específico	2006	<ul style="list-style-type: none"> Resposta interindividual variável 	<ul style="list-style-type: none"> Baixa especificidade e sensibilidade
Teste de	SNP	Não Invasivo	Rotina	60 a 180	Baixo	Não	2006	<ul style="list-style-type: none"> Frio e dor 	

estimulação térmica do rosto	e SNS			segundos		necessita equipamento específico			
Inclinação prolongada	SNS e SNP	Não Invasivo	Rotina	1h	?	Necessita equipamento específico	2006	<ul style="list-style-type: none"> • Interrupção de medicação adrenérgica e colinérgica ($\geq 48h$) • Não consumir café, nicotina e álcool ($\geq 3h$) • Especificidade é reduzida • Utilizada sobretudo para avaliar síncope vasovagal, a hipotensão ortostática e a síndrome da taquicardia postural 	
Massagem do seio carotídeo	SNS e SNP	Não Invasivo	Rotina	+/- 2 minutos	Baixo	Não necessita equipamento específico	2006-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Indivíduos com sopros carotídeos, placas ou estenose não devem realizar este teste • Baixo risco de complicações neurológicas 	
Análise da variabilidade R-R em função da frequência	SNS e SNP	Não Invasivo	Investigação	5 minutos ou 24 horas	?	Necessita equipamento específico	1997-2013	<ul style="list-style-type: none"> • Local de teste, deve ser calmo, silencioso e estar à temperatura ambiente • Não fornece informação direta nem individual (SNS vs SNP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Reprodutibilidade boa a moderada para as várias bandas de frequência exceto para VLF, que é baixa
Microneurografia	SNS	Invasivo	Investigação	Longo (> 20 minutos)	?	Necessita equipamento específico	2006		<ul style="list-style-type: none"> • Possivelmente a melhor técnica para avaliar SNS
Prova farmacológica da função do sistema nervoso	SNS e SNP	Não Invasivo	Investigação	Depende do metabolismo do	Depende do fármaco utilizado	Não necessita equipamento específico	2006		

vegetativo				fármaco utilizado					
Teste da sensibilidade do reflexo dos barorreceptores	SNS e SNP	Não Invasivo	Investigação	Provavelmente longo (> 20 minutos)	Baixo	Não necessita equipamento específico	2006	• Apenas em repouso	
Método de Oxford modificado para a determinação do ganho do reflexo barorreceptor	SNS e SNP	Invasivo	Investigação	60 segundos	Baixo	Não necessita equipamento específico	2006-2010		• <i>Gold standart</i> para avaliação da sensibilidade dos barorreceptores
Pressão negativa da parte inferior do corpo	SNS e SNP	Não Invasivo	Investigação	Demorado (> 20 minutos)	?	Necessita equipamento específico	2006		
Pressão e sucção cervical	SNS e SNP	Não Invasivo	Investigação	< 20 minutos	?	Necessita equipamento específico	2006	• O colar cervical nem sempre é bem tolerado	• Reprodutível
Resistência vascular periférica	SNS (++)	Não Invasivo	Investigação	< 20 minutos	?	Necessita equipamento específico	2006		
Reflexo arteriovenoso	SNS (++)	Não Invasivo	Investigação	< 20 minutos	Baixo	Não necessita equipamento específico	2006		• Sensibilidade e especificidade é muito reduzida
Nível de catecolaminas	SNS	Invasivo	Investigação		?	?	2006	• Medição espontânea não é uma medida exata do SNS • Diferente fluxo de norepinefrina nos vários órgãos	
Técnicas de imagem	SNS	Não Invasivo	Investigação		Alto	Necessita equipamento	2006-2013		

						específico			
Análise da variabilidade R-R em função do tempo	SNS e SNP	Não Invasivo	Rotina	5 minutos ou 24 horas	Baixo	Não necessita equipamento específico	1997-2013		• Reprodutível
Teste da termorregulação pela sudorese	SNS	Não Invasivo	Investigação	45 a 60 minutos	Provavelmente alto	Necessita equipamento específico	1998-2013	<ul style="list-style-type: none"> • Avalia a função sudomotora • Exige preparação prévia do doente 	
QSART	SNS	Não Invasivo	Rotina	+/- 15 minutos	Alto	Necessita equipamento específico	1998-2013	<ul style="list-style-type: none"> • Avalia a função sudomotora • Avalia apenas a região coberta com a cápsula • Não deteta distúrbios pré-ganglionares 	• Elevada reprodutibilidade
Resposta dérmica do sistema nervoso simpático	SNS	Invasivo	Rotina	?	?	Necessita equipamento específico	2006-2009	<ul style="list-style-type: none"> • Avalia a função sudomotora • Resposta muito variável (diminui com a idade) • Não há critérios claros • Ocorre sensibilização 	• Baixa sensibilidade
Marcas em silicone	SNS	Não Invasivo	Rotina	+/- 10 minutos	Baixo	Necessita equipamento específico	2009	<ul style="list-style-type: none"> • Avalia a função sudomotora • Artefactos por pelos, superfície da pele e bolhas de ar 	
QDIRT	SNS	Não Invasivo	Investigação	12 minutos	?	Necessita equipamento específico	2009	<ul style="list-style-type: none"> • Avalia a função sudomotora • Sensível a temperatura, humidade hidratação e cafeína • Requer mais estudos para ser utilizado na prática clínica 	

Explicação dos parâmetros da tabela: A coluna “**Avalia**” descreve qual dos componentes do sistema nervoso vegetativo é avaliada, nesta coluna existem dois valores possíveis, SNS (sistema nervoso simpático) e SNP (sistema nervoso parassimpático), o “(++)” significa que o teste fornece mais informação acerca do sistema nervoso anterior a este símbolo. A coluna “**Invasivo/não invasivo**” descreve se o método é considerado invasivo ou não invasivo. A coluna “**Rotina/investigação**” descreve se o método é utilizado na prática clínica ou apenas em trabalhos de investigação, respetivamente. A “**Duração do teste**” corresponde ao tempo aproximado de duração do teste, o “?” significa que não foi possível obter informação quanto à duração do mesmo. O “**custo**” descreve os custos associados à realização do teste, aqui há três valores possíveis, baixo e alto, que correspondem a baixo custo e a elevado custo respetivamente e “?” que significa que não foi possível obter informação quanto ao custo do teste. “**Equipamento**” descreve se há necessidade de equipamento específico, que não está habitualmente disponível em todos os centros. “**Artigos utilizados**” descreve a data de publicação dos artigos utilizados para a escrita da informação acerca do teste. “**Limitações**” descreve quais os possíveis obstáculos para a correta realização do teste. “**Reprodutibilidade**” descreve se é possível reproduzir o teste de forma fidedigna. Nesta coluna também está incluída informação acerca da sensibilidade e especificidade do teste, bem como da sua validade.

Referências Bibliográficas

1. Moss R, Grosse T, Marchant I, Lassau N, Gueyffier F, SR T. Virtual patients and sensitivity analysis of the guyton model of blood pressure regulation: Towards individualized models of whole-body physiology. 2012.
2. Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, et al. Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *Journal of applied physiology*. 2005;100(4):1278-86.
3. Chitwood WR Jr, Cosgrove DM 3rd, RM. L. Multicenter trial of automated nitroprusside infusion for postoperative hypertension. *The annals of thoracic surgery*. 1992;54(3):517-22.
4. Nguyen CN, Simanski O, Kahler R, Schubert A, Janda M, Bajorat J, et al. The benefits of using Guyton's model in a hypotensive control system. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2008;89(2):153-61.
5. Brunton LL, Laso JS, Parker KL. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11° ed. Mexico.: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
6. Tulman DB, Stawicki SP, Papadimos TJ, Murphy CV, SD B. Advances in management of acute hypertension: a concise review. *Discovery medicine*2012. p. 375-83.
7. Nitropress - sodium nitroprusside: injection, solution, concentrate [document on the internet] 2011 [updated 2011 Jan 12; cited 2013 Nov 10]. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=6a44bcac-a0e1-4069-5691-db7b83dbb4b7>.
8. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology. 12th ed. London.: McGraw-Hill Medical; 2012.
9. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 5th ed. Philadelphia.: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2012.
10. Nitroprusside sodium (Rx) - Nipride, Nitropress, more.. [Medscape] 2011 [updated 2012 Jan 20; cited 2013 Nov 11]. Available from: <http://reference.medscape.com/drug/nipride-nitropress-nitroprusside-sodium-342312#0>.
11. Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. *Chest*. 2007;131(6):1949-62.
12. Friederich J. A., 4th B.J.F. Sodium nitroprusside: twenty years and counting. *Anesthesia and analgesia*. 1995;81(1):152-62.
13. Varon J, Marik PE. Clinical review: the management of hypertensive crises. *Critical care*. 2003;7(5):374-84.
14. Kofránek J, J. R. Restoration of Guyton s diagram for regulation of the circulation as a basis for quantitative physiological model development. *Physiological research*. 2010;59:897-908.
15. Kofránek J, Ruzs J, Matoušek S, editors. Guyton's diagram brought to life - From graphic chart to simulation model for teaching physiology. 15th Annual conference proceedings; 2007; Prague.

16. Malpas S. Editorial comment: Montani versus Osborn exchange of views. *Experimental physiology*. 2009;94(4):381-2.
17. Feng J, Bo Q, Kuanyi Z, editors. Implementation of drug delivery system for blood pressure regulation. The 9th International conference on control, automation, robotics and vision; 2006; Singapore.
18. Enbiya S, Hossain A, Mahieddine F. Neuro-PID adaptive control scheme for blood pressure regulation. 5th International conference on software, knowledge information, industrial management and applications; Benevento2011. p. 8-11.
19. Zheng H, Zhu KY, Zhang DG. Design of an adaptive drug delivery control system. International conference on control and automation; 26-29 June 20052005. p. 846, 51.
20. Fan L, Joo EM. An intelligent control approach for blood pressure system using self-generating fuzzy neural networks. 11th International conference on control automation robotics & vision (ICARCV); 7-10 Dec; Singapore2010. p. 2185- 90.
21. Furutani E, Araki M, Kan S, Aung T, Onodera H, Imamura M, et al. An automatic control system of the blood pressure of patients under surgical operation. *International journal of control, automation, and systems*. 2004;2(1):39-54.
22. Kaplan NM. Drug treatment of hypertensive emergencies [UptoDate] 2012 [updated 2012 Jun 28; cited 2013 Nov 10]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/drug-treatment-of-hypertensive-emergencies?detectedLanguage=it&source=search_result&translation=nitroprusside&search=nitroprussiato&selectedTitle=1-95&provider=google#H3.
23. Ferreira RF, Jazbik CE, Brandão AA. Emergências hipertensivas. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2009 Jul./Dez. 2009:50-7.
24. Manual do curso de evidência na emergência. 4º ed. Porto.2011.
25. Gracia R, Shepherd G. Cyanide poisoning and its treatment. *Pharmacotherapy*. 2004;24(10):1358-65.
26. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 11º ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
27. Sandroni P. Testing the autonomic nervous system. *IASP newsletter*. 1998 November-December.
28. O'Donnell A, Glasgow B. The autonomic nervous system. *The New Zealand medical student journal*. 2011(13).
29. Kempler P. Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2003;3(2):84-90.
30. Sartori C, Lepori M, Scherrer U. Interaction between nitric oxide and the cholinergic and sympathetic nervous system in cardiovascular control in humans. *Pharmacology and therapeutics*. 2005;106(2):209-20.
31. Johnson CD, Roe S, Tansey EA. Investigating autonomic control of the cardiovascular system: a battery of simple tests. *Advances in physiology education*. 2013;37(4):401-4.
32. Barnes JN, Hart EC, Curry TB, Nicholson WT, Eisenach JH, Wallin BG, et al. Aging enhances autonomic support of blood pressure in women. *Hypertension*. 2014;63(2):303-8.

33. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *European heart journal*. 2012;33(9):1058-66.
34. Chowdhary S, Marsh AM, Coote JH, Townend JN. Nitric oxide and cardiac muscarinic control in humans. *Hypertension*. 2004;43(5):1023-8.
35. M. E. The 2009 Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *Journal of applied physiology*. 2010;108(2):227-37.
36. Esler M. The sympathetic nervous system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Experimental physiology*. 2011;96(7):611-22.
37. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiology of disease*. 2012;46(3):572-80.
38. Hermann M, Flammer A, Lüscher TF. Nitric oxid in hypertention. *The journal of clinical hypertension*. 2006;8(12):17-29.
39. Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2010;55(3):619-26.
40. Esler M, Lambert G, Brunner-La Rocca HP, Vaddadi G, Kaye D. Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice. *Acta Physiologica Scandinavica*. 2003;177(3):275-84.
41. Esler M, Kaye D. Increased sympathetic nervous system activity and its therapeutic reduction in arterial hypertension, portal hypertension and heart failure. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1998;72(2-3):210-9.
42. Amerena J, S J. The role of the autonomic nervous system in hypertension. *Hypertension Research*. 1995;18(2):99-110.
43. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension*. 1999;34(4):724-8.
44. Malpas S, Leonard BL, Guild S-J, Ringwood JV, Navakatikyan M, Austin PC, et al. The sympathetic nervous system's role in regulating blood pressure variability. *IEEE Engeneering in medicine and biology*. 2001;20(2):17-24.
45. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(18):1725-33.
46. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117(4):716-30.
47. Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications. *Hypertension*. 2010;56(1):10-6.
48. Giles TD, Sander GE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Impaired vasodilation in the pathogenesis of hypertension: focus on nitric oxide, endothelial-derived hyperpolarizing factors, and prostaglandins. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2012;14(4):198-205.

49. Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG. A sympathetic view of the sympathetic nervous system and human blood pressure regulation. *Experimental physiology*. 2008;93(6):715-24.
50. Zanutto BS, Frias BC, Valentinuzzi ME. Blood pressure long term regulation: a neural network model of the set point development. *Biomedical engineering online*. 2011;10:54.
51. Ayad F, Belhadj M, Paries J, Attali JR, Valensi P. Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its potential influence on diabetic complications. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(7):804-11.
52. Piccirillo G, Munizzi MR, Fimognari FL, Marigliano V. Heart rate variability in hypertensive subjects. *International journal of cardiology*. 1996;53(3):291-8.
53. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *International journal of hypertension*. 2011;2011.
54. Izzo JL Jr, AA. T. The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Current hypertension reports*. 1999;1(3):254-63.
55. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1989;14(2):177-83.
56. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clinical Autonomic Research*. 2001;11(2):99-108.
57. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed: McGraw-Hill; 2012.
58. Gamboa A, Okamoto LE, Diedrich A, Choi L, Robertson D, Farley G, et al. Sympathetic activation and nitric oxide function in early hypertension. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2012.
59. Chowdhary S, JN. T. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control. *Clinical science*. 1999;97(1):5-17.
60. Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J, Ross HF, Coote JH, Townend JN. Nitric Oxide and Cardiac Autonomic Control in Humans. *Hypertension*. 2000;36(2):264-9.
61. Head GA. Baroreflexes and cardiovascular regulation in hypertension. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1995;26(2):7-16.
62. Campagnole-Santos MJ, Haibara AS. Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial. *Revista brasileira de hipertensão*. 2001 Janeiro-Março:30-40.
63. Xie PL, McDowell TS, Chappleau MW, Hajduczuk G, Abboud FM. Rapid baroreceptor resetting in chronic hypertension. Implications for normalization of arterial pressure. *Hypertension*. 1991;17(1):72-9.
64. Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. *Journal of clinical neurology*. 2013;9(1):1-8.
65. Hilz MJ, Dutsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle & nerve*. 2006;33(1):6-20.

66. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Airaksinen JK, Huikuri HV. Heart rate dynamics during accentuated sympathovagal interaction. *The American Journal of Physiology*. 1998;274:810-6.
67. Keet SW, Bulte CS, Boer C, Bouwman RA. Reproducibility of non-standardised autonomic function testing in the pre-operative assessment screening clinic*. *Anaesthesia*. 2011;66(1):10-4.
68. Tannus LR, Sperandei S, Montenegro Junior RM, Carvalho VR, Pedrosa HC, Felix MT, et al. Reproducibility of methods used for the assessment of autonomous nervous system's function. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. 2013;177(2):275-9.
69. May O, Arildsen H. Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus: How many tests to use? *Journal of diabetes and its complications*. 2000;14(1):7-12.
70. Jh C, J D. Screening of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Patients with Diabetes by Quick and Simple Assessment of Sudomotor Function. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2012;03(04).
71. Wieling W, Smit AA, Karemaker JM. Diabetic autonomic neuropathy: conventional cardiovascular laboratory testing and new developments. *Neuroscience research communications*. 1997;21(1):67-74.
72. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2005;10(1):88-101.
73. Piccirillo G, Elvira S, Bucca C, Viola E, Cacciafesta M, Marigliano V. Abnormal passive head-up tilt test in subjects with symptoms of anxiety power spectral analysis study of heart rate and blood pressure. *International Journal of Cardiology*. 1997;60(2):121-31.
74. Xiaoxiao C, Mukkamala R. Selective quantification of the cardiac sympathetic and parasympathetic nervous systems by multisignal analysis of cardiorespiratory variability. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2008;294(1):H362-H71.
75. Kweon TD, Kim SY, Cho SA, Kim JH, Kang YR, Shin YS. Heart rate variability as a predictor of hypotension after spinal anesthesia in hypertensive patients. *Korean journal of anesthesiology*. 2013;65(4):317-21.
76. Huikuri HV, Mäkikallio T, Airaksinen KEJ, Mitrani R, Castellanos A, Myerburg RJ. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(7):1878-83.
77. Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujämsä SM, Ikäheimo MJ, Airaksinen KE, Rantala AO, et al. Heart rate variability in systemic hypertension. *The American journal of cardiology*. 1996;77(12):1073-7.
78. Hart EC, Joyner MJ, Wallin BG, Karlsson T, Curry TB, Charkoudian N. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity: a nonpharmacological measure of baroreflex sensitivity. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2010;298(3):H816-H22.
79. Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2009;19(2):79-87.