

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ADRIANO SENTER MAGAJEVSKI

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS EM PACIENTES
PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL ISOLADA SUBMETIDOS AO ESTRESSE
ORTOSTÁTICO

CURITIBA

2024

ADRIANO SENTER MAGAJEVSKI

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS EM PACIENTES
PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL ISOLADA SUBMETIDOS AO ESTRESSE
ORTOSTÁTICO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicina Interna e Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marco Stephan Lofrano Alves

Coorientadora: Profa. Dra. Maria Zildany Pinheiro
Távora Mehta

CURITIBA

2024

Universidade Federal do Paraná
Sistema de Bibliotecas
Biblioteca de Ciências da Saúde

M189 Magajevski, Adriano Senter

Avaliação de parâmetros hemodinâmicos em pacientes portadores de fibrilação atrial isolada submetidos ao estresse ortostático. [recurso eletrônico] / Adriano Senter Magajevski. – Curitiba, 2024.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Marco Stephan Lofrano Alves

Coorientadora: Profa. Dra. Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta

1. Fibrilação Atrial. 2. Disautonomia. 3. Volume Sistólico. 4. Resistência Vascular Periférica. 5. Teste da Mesa Inclinada. I. Alves, Marco Stephan Lofrano. II. Mehta, Maria Zildany Pinheiro Távora. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

Mariluci Zanela
CRB 9/1233

ATA Nº052

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DOUTORADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

No dia vinte e cinco de janeiro de dois mil e vinte e quatro às 16:30 horas, na sala Virtual do PPGMICS -UFPR: <http://tinyurl.com/2p8m7uyn>, Veiculado pela plataforma Microsoft TEAMS, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de tese do doutorando **ADRIANO SENTER MAGAJEVSKI**, intitulada: **"AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS EM PACIENTES PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL ISOLADA SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO."**, sob orientação do Prof. Dr. MARCO STEPHAN LOFRANO ALVES. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: MARCO STEPHAN LOFRANO ALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), TAN CHEN WU (FACULDADE DE MEDICINA USP - FM/USP), NIRAJ MEHTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), LEONARDO PIPPA GADIOLI (HOSP CLÍNICAS - FACULDADE DE MEDICINA USP - RIBEIRÃO PRETO), EMILTON LIMA JUNIOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de doutor está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, MARCO STEPHAN LOFRANO ALVES, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

Curitiba, 25 de Janeiro de 2024.

Assinatura Eletrônica

26/01/2024 15:47:36.0

MARCO STEPHAN LOFRANO ALVES

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

07/02/2024 13:28:40.0

TAN CHEN WU

Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA USP - FM/USP)

Assinatura Eletrônica

06/02/2024 13:26:09.0

NIRAJ MEHTA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Assinatura Eletrônica

29/01/2024 15:31:33.0

LEONARDO PIPPA GADIOLI

Avaliador Externo (HOSP CLÍNICAS - FACULDADE DE MEDICINA USP
- RIBEIRÃO PRETO)

Assinatura Eletrônica

30/01/2024 09:38:10.0

EMILTON LIMA JUNIOR

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **ADRIANO SENTER MAGAJEVSKI** intitulada: "**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS EM PACIENTES PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL ISOLADA SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO.**", sob orientação do Prof. Dr. MARCO STEPHAN LOFRANO ALVES, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 25 de Janeiro de 2024.

Assinatura Eletrônica

26/01/2024 15:47:36.0

MARCO STEPHAN LOFRANO ALVES

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

07/02/2024 13:28:40.0

TAN CHEN WU

Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA USP - FM/USP)

Assinatura Eletrônica

06/02/2024 13:26:09.0

NIRAJ MEHTA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Assinatura Eletrônica

29/01/2024 15:31:33.0

LEONARDO PIPPA GADIOLI

Avaliador Externo (HOSP CLÍNICAS - FACULDADE DE MEDICINA USP
- RIBEIRÃO PRETO)

Assinatura Eletrônica

30/01/2024 09:38:10.0

EMILTON LIMA JUNIOR

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Aos meus pais H3lio Magajevski (in memorian) e Elisete Senter Magajevski.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, o pilar da minha vida, pelo amor incondicional que tenho recebido e que permitiram que tivesse êxito nos mais diferentes projetos que enfrentei até o momento.

À minha esposa e ao meu filho que com resiliência entenderam os momentos que os privei de viagens, eventos sociais e da minha própria presença para me dedicar a esse projeto.

À minha mãe Elisete que virou meu pai e minha mãe e foi a grande responsável por ter me tornado médico.

Aos meus irmãos, os de sangue e os agregados, por saber que ali sempre terei um ombro amigo.

Ao meu orientador, professor Dr. Marco Stephan Lofrano Alves, pela orientação, pela amizade e paciência com que me ajudou a concluir esse trabalho. Ao senhor, meu especial respeito profissional e agradecimento pela confiança em mim depositada.

À minha co-orientadora, Dra. Maria Zildany Pinheiro Távora Metha, por estar ao meu lado desde a formação de arritmologia clínica, mestrado e agora doutorado. Sem jamais dizer um não, me estendeu a mão e mostrou toda a beleza e dificuldades no cuidado de pacientes com disautonomia.

Aos colegas de profissão da Eletrofisiologia Cardíaca do Paraná e do SEMEC que mostram o quão importante é a frase “duas cabeças pensam melhor que uma”.

Aos pacientes e amigos que se voluntariaram para a realização desse trabalho. Jamais esquecerei a ajuda incondicional.

E por fim, a todos que cercam minha vida, que nos fortalecem com sua amizade e permitem que sejamos cada vez mais companheiros, humanos e felizes. A vocês, meu muito obrigado.

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”

Albert Einstein

RESUMO

A fibrilação atrial (FA) é uma condição associada a diversos fatores de risco cardiovasculares e doenças concomitantes. Apesar de inúmeros tratamentos disponíveis para o controle da condição, como medicações antiarrítmicas, beta-bloqueadoras e até invasivas, como o estudo eletrofisiológico e o isolamento das veias pulmonares, a resposta ao tratamento continua sendo decepcionante em muitos pacientes. A perda da contratilidade atrial, leva a adaptações hemodinâmicas e neuro-humoral. Entretanto, há poucos dados sobre a resposta hemodinâmica durante o teste de inclinação (tilt test) em pacientes com FA sem doenças concomitantes ou fatores de risco cardiovasculares tradicionais conhecidos. O entendimento dos parâmetros hemodinâmicos nos pacientes com FA, tanto em posição supina como em ortostase, comparativamente a uma população sem a condição e saudável, pode fornecer dados que permitam uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nessa condição e quiça propor o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas. Objetivos: Investigar alterações hemodinâmicas em pacientes com FA idiopática (sem fatores confusionais conhecidos para essas alterações) utilizando-se a cardiografia por bioimpedância durante o teste de inclinação. Pacientes e métodos: Foram avaliados 40 pacientes com FA idiopática, subdivididos em dois grupos: 1) em ritmo fibrilatório durante o exame (FAfib, N=12); e 2) em ritmo sinusal durante o exame (FAsin, N=28). Um grupo de 38 indivíduos assintomáticos sem comorbidades foi utilizado para comparação (Controle). O tilt test foi realizado com inclinação de 70 graus durante 20 minutos sem drogas sensibilizadoras. Os parâmetros hemodinâmicos foram obtidos em posição supina e em 5, 10, 15 e 20 minutos após inclinação, através de monitor não invasivo de bioimpedância (Task force monitor). Os dados estão descritos como mediana e intervalo interquartil ou proporções. Resultados de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Resultados: Em posição supina, pacientes FAfib apresentaram maior índice de resistência vascular periférica [IRVP, FAfib = 3332(3104-3933) vs. FAsin = 3109(2522-3910) vs. Controle = 2126(1833-2760) dyne.seg.m³/cm-5, $p < 0,0001$], menor índice de volume sistólico [IVS, FAfib = 26,7(21,3-32,4) vs. FAsin = 38,5(32,2-48,6) vs. Controle = 46,1(42,3-55,6) mL/m², $p < 0,0001$]. Durante a inclinação, houve queda do IRVP no grupo FAfib, mas aumento nos grupos FAsin e Controle [Δ IRVP em 20 min, FAfib = -477(-1148;82) vs. FAsin = 131(-525;887) vs. Controle = 357(-29;681) dyne.seg.m³/cm-5, $p = 0,005$]. O grupo FAfib apresentou menor queda no IVS comparativamente aos outros grupos em ritmo sinusal [Δ IVS em 20 min, FAfib = -1,3(-3,4;1,7) vs. FAsin -6,4(-17,3; -0,1) vs. Controle = -11,8(-18,7;-8,0) mL/m², $p < 0,001$]. As diferenças observadas no IRVP e IVS entre pacientes com FA e Controle foram significativas mesmo quando os pacientes foram pareados por sexo, idade, IMC e uso de medicações cronotrópicas negativas. Conclusões: Pacientes com FA idiopática apresentam adaptações hemodinâmicas que os diferenciam de pacientes sem essa arritmia, salientando-se um maior IRVP e menor IVS em posição supina; e uma resposta diferenciada ao desafio ortostático, evidenciada pela maior variabilidade do IRVP e menor queda do IVS. Os achados hemodinâmicos sugerem uma adaptação diferencial do SNA associada à presença do ritmo de FA.

Palavras-chave: Fibrilação atrial; Disautonomia; Volume sistólico; Resistência vascular periférica; Teste da mesa inclinada.

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is a condition associated with several cardiovascular risk factors and concomitant diseases. Despite numerous treatments available to control the condition, such as antiarrhythmic, beta-blocker and even invasive medications, such as electrophysiological studies and isolation of the pulmonary veins, the response to treatment continues to be disappointing in many patients. The loss of atrial contractility leads to hemodynamic and neurohumoral adaptations. However, there is little data on the hemodynamic response during the tilt test in patients with AF without concomitant diseases or known traditional cardiovascular risk factors. Understanding the hemodynamic parameters in patients with AF, both in supine and orthostatic positions, compared to a healthy population without the condition, can provide data that allow a better understanding of the mechanisms involved in this condition and perhaps propose the development of new therapeutic modalities. Objectives: To investigate hemodynamic changes in patients with idiopathic AF (without known confounding factors for these changes) using bioimpedance cardiography during the tilt test. Patients and methods: Forty patients with idiopathic AF were evaluated, subdivided into two groups: 1) in fibrillatory rhythm during the exam (AF_{fib}, N=12); and 2) in sinus rhythm during the exam (AF_{sin}, N=28). A group of 38 asymptomatic individuals without comorbidities was used for comparison (Control). The tilt test was performed at a 70-degree inclination for 20 minutes without sensitizing drugs. Hemodynamic parameters were obtained in the supine position and at 5, 10, 15 and 20 minutes after tilting, using a non-invasive bioimpedance monitor (Task force monitor). Data are described as median and interquartile range or proportions. Results of $p < 0.05$ were considered significant. Results: In the supine position, AF_{fib} patients had a greater peripheral vascular resistance index [PVRI, AF_{fib} = 3332(3104-3933) vs. AF_{sin} = 3109(2522-3910) vs. Control = 2126(1833-2760) dyne.seg.m³/cm⁵, $p < 0.0001$], lower stroke volume index [SVI, AF_{fib} = 26.7(21.3-32.4) vs. AF_{sin} = 38.5(32.2-48.6) vs. Control = 46.1(42.3-55.6) mL/m², $p < 0.0001$]. During the tilt, there was a decrease in PVRI in the AF_{fib} group, but an increase in the AF_{sin} and Control groups [Δ PVRI at 20 min, AF_{fib} = -477(-1148;82) vs. AF_{sin} = 131(-525;887) vs. control = 357(-29;681) dyne.seg.m³/cm⁵, $p = 0.005$]. The AF_{fib} group showed a smaller decrease in SVI compared to the other groups in sinus rhythm [Δ SVI in 20 min, AF_{fib} = -1.3(-3.4;1.7) vs. AF_{sin} -6.4(-17.3; -0.1) vs. Control = -11.8(-18.7;-8.0) mL/m², $p < 0.001$]. The differences observed in PVRI and SVI between patients with AF and Control were significant even when patients were matched for sex, age, BMI and use of negative chronotropic medications. Conclusions: Patients with idiopathic AF present hemodynamic adaptations that differentiate them from patients without this arrhythmia, highlighting a higher PVRI and lower SVI in the supine position; and a differentiated response to orthostatic challenge, evidenced by greater variability in PVRI and smaller drop in SVI. The hemodynamic findings suggest a differential adaptation of the ANS associated with the presence of the AF rhythm.

Keywords: Atrial fibrillation; Dysautonomia; Stroke volume; Peripheral vascular resistance; tilt test; Tilt table test.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - TASK FORCE® MONITOR	25
FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS PACIENTES PARA O ESTUDO	28
FIGURA 3 - GRÁFICOS GERADOS PELO MONITOR HEMODINÂMICO (TASK FORCE® MONITOR)	31
FIGURA 4 - AVALIAÇÃO GRÁFICA DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS ENTRE OS GRUPOS, DURANTE SUAS VARIAÇÕES ENTRE A POSIÇÃO SUPINA E ORTOSTÁTICA.	40
FIGURA 5 - VARIAÇÃO EM 20 MINUTOS (Δ) PARA FC, IVS, CI E IRVP.....	42
FIGURA 6 - PAREAMENTO DOS GRUPOS IVS E IRVP POR IDADE, SEXO, IMC E USO DE MEDICAÇÕES	43
FIGURA 7 - RELAÇÃO INVERSA, REGRESSÃO LINEAR E COEFICIENTES DE DETERMINAÇÃO (R^2) ENTRE IRVP E IVS SUPINO E Δ IRVP E Δ IVS	44

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	LISTA DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE FA E MEDICAÇÕES EM USO NO MOMENTO DO EXAME DE TILT TESTE COM CARDIOGRAFIA POR BIOIMPEDÂNCIA	34
TABELA 2 -	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	35
TABELA 3 -	ANÁLISE COMPARATIVA DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS (FC E PA)	36
TABELA 4 -	ANÁLISE COMPARATIVA DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	38
TABELA 5 -	DETERMINANTES DO IRVP SUPINO E IVS POR ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA	45
TABELA 6 -	DETERMINANTES PARA Δ IRVP E Δ IVS POR ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA	46
TABELA 7 -	ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA STEPWISE PARA ASSOCIAÇÃO DE VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO RITMO DE FA DURANTE EXAME	47
TABELA 8 -	ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA STEPWISE PARA ASSOCIAÇÃO DE VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO DIAGNÓSTICO DE FA DURANTE EXAME	47

LISTA DE SIGLAS

ANOVA	Análise da Variância
ACh	Acetilcolina
CAT	complacência arterial total
ContBP	Monitorização contínua da pressão arterial
DC	Débito Cardíaco
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilação Atrial
FA _{fib}	Grupo dos pacientes que fizeram o exame em ritmo de fibrilação atrial
FA _{sin}	Grupo dos pacientes com diagnóstico de Fibrilação atrial que fizeram o exame em ritmo Sinusal
FC	Frequência Cardíaca
IC	Índice Cardíaco
IMC	Índice de Massa Corpórea
IVS	Índice de Volume Sistólico
IRVP	Índice de Resistência Vascular Periférica
mmHg	Milímetros de Mercúrio
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
RVP	Resistência Vascular Periférica
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFM	Task force® Monitor
UFPR	Universidade Federal do Paraná
VS	Volume sistólico
Δ 20min	Variação dos valores obtidos entre a posição supina e após 20 minutos de inclinação
Δ IVS	Variação dos valores obtidos do IVS entre a posição supina e após 20 minutos de inclinação
Δ RVP	Variação dos valores obtidos da RVP entre a posição supina e após 20 minutos de inclinação
Δ IRVP	Variação dos valores obtidos do IRVP entre a posição supina e após 20 minutos de inclinação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	OBJETIVOS	18
1.2	JUSTIFICATIVA	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	FIBRILAÇÃO ATRIAL	20
2.1.2	Epidemiologia	20
2.1.3	Morbidade e mortalidade	20
2.1.4	Fatores tradicionalmente associados à FA	21
2.1.5	Alteração hemodinâmica na FA	21
2.1.6	Participação do Sistema Nervoso Autônomo	22
2.1.7	Teste de Inclinação	23
2.1.8	Teste de Inclinação Hemodinâmico	24
3	METODOLOGIA	26
3.1	PROTOCOLO	28
3.2	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	32
4	RESULTADOS	33
4.1	VARIÁVEIS CLÍNICAS E HEMODINÂMICAS NA POSIÇÃO SUPINA	35
4.2	VARIÁVEIS CLÍNICAS E HEMODINÂMICAS NA POSIÇÃO ORTOSTÁTICA	41
4.3	VARIÁVEIS CLÍNICAS CONFUNDIDAS	42
4.4	RELAÇÃO ENTRE IVS E IRVP	43
4.5	DETERMINANTES DE IVS E IRVP SUPINO	45
4.6	VARIÁVEIS ASSOCIADAS A FIBRILAÇÃO ATRIAL	46
5	DISCUSSÃO	48
5.1	ACHADOS HEMODINÂMICOS EM POSIÇÃO SUPINO	48
5.2	ACHADOS HEMODINÂMICOS EM POSIÇÃO ORTOSTÁTICO	51
6	CONCLUSÕES	53
6.1	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	54
6.2	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	55
	REFERÊNCIAS	56
	ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP 2019	63
	ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP 2015	67

1 INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica e sua prevalência é estimada entre 0,5 e 1 % na Europa (Zoni-Berusso *et al.*, 2014). Há tendência de seu aumento, visto o envelhecimento da população, sendo esperados mais de 12 milhões de pessoas nos Estados Unidos em 2030 com essa condição (Colilla *et al.*, 2013). Sua prevalência era de aproximadamente 43,6 milhões de pessoas em todo o mundo no ano de 2016 (Tatjana *et al.*, 2020). Associa-se a múltiplas comorbidades clínicas como: fenômenos tromboembólicos, acidente vascular encefálico, alterações cognitivas, descompensações de insuficiência cardíaca e taquicardiomiopatia (Patel *et al.*, 2014). Essa condição está associada a um risco duas vezes maior de morte por todas as causas nas mulheres e de 50% a mais nos homens (Andersson *et al.*, 2013).

Os sintomas mais comuns referidos pelos pacientes com FA são dispneia, dor torácica, tonturas, fadiga e palpitações. Estudos recentes com monitores cardíacos implantáveis e em pacientes em uso de marcapasso reportam sintomas típicos da FA mesmo com o paciente em ritmo sinusal, com evidência de redução de seu status funcional quando analisado por questionários de qualidade de vida (HRQOL). (Heidt *et al.*, 2016).

Alguns estudos mostram que apesar do paciente ser tratado para retorno ao ritmo sinusal, há persistência residual de vários sintomas atribuídos à FA (Hagens *et al.*, 2004) (Affirm Investigators *et al.*, 2005) (Groenveld Hessel, 2011) (Van Gelder *et al.*, 2010). Assim, é plausível que outros mecanismos, além da alteração do ritmo, estejam implicados na sintomatologia desses pacientes.

Brignole (1993) demonstrou que um percentual significativo de pacientes com síncope e FA paroxística apresentam alteração do sistema nervoso autônomo quando submetidos a massagem do seio carotídeo e teste de inclinação. Mais recentemente, metanálise demonstrou haver uma correlação entre quedas e síncope com FA (Malik *et al.*, 2020).

Tanto o tônus vagal (parassimpático) quanto o tônus adrenérgico (simpático) parecem fazer parte do mecanismo da FA isolada (Mann *et al.*, 2018) (Coumel, 1994). Além disso, a hiperestimulação adrenérgica está presente entre dez a 15% dos pacientes com diagnóstico de FA paroxística (Mann *et al.*, 2018). Assim, a

sintomatologia semelhante entre os pacientes com FA e disautonomia sugere uma possível correlação para justificar essa manifestação.

Alterações hemodinâmicas da FA paroxística foram avaliadas em pacientes sem doença estrutural cardíaca e sem hipertensão arterial. Em posição supina, as variáveis hemodinâmicas foram avaliadas durante o ritmo sinusal e após a indução de FA. Os achados foram aumento da frequência cardíaca (FC), manutenção da pressão arterial sistólica (PAS), aumento da pressão arterial diastólica (PAD), acentuada redução do volume sistólico (VS) e do índice cardíaco (IC) e resistência vascular periférica (RVP) sem mudança significativa (Alboni *et al.*, 1995).

Durante a análise de pacientes com suspeita de disautonomia, entre as inúmeras ferramentas diagnósticas para esse fim, o teste de inclinação costuma ser o principal exame em nosso meio. Como forma de melhor estimular o sistema nervoso autônomo, a inclinação entre 60 a 80 graus costuma ter a melhor relação entre sensibilidade e especificidade para o diagnóstico (Benditt *et al.*, 1991).

Não há estudos que compararam a resposta hemodinâmica de pacientes com histórico de FA entre a posição supina e ortostática, ou seja, avaliando os mecanismos hemodinâmicos compensatórios envolvidos na mudança de posição. Há também poucos estudos com cardiografia por bioimpedância na análise de pacientes com FA.

Mais recentemente, com o advento da cardiografia por bioimpedância, a avaliação de pacientes com disautonomia melhorou significativamente. Esse método se utiliza de bandas de eletrodos posicionados no tórax e região cervical. Utilizando o princípio da bioimpedância calcula-se o VS; pela monitorização cardíaca, a análise da FC e através de monitorização pressórica digital, a pressão arterial sistêmica em tempo real. Com essas variáveis, é realizado o cálculo da RVP (Fortin, *et al.*, 2001).

A FA pode reduzir o débito cardíaco (DC) por vários mecanismos, incluindo perda da contribuição atrial para o enchimento ventricular esquerdo, regurgitação valvular, aumento da frequência ventricular ou intervalos RR irregulares (Clark, *et al.*, 1997). As pesquisas para análise dos parâmetros hemodinâmicos na FA, em sua maioria, utilizaram métodos com medidas pontuais. Utilizar um método de avaliação que propicie a realização de médias aritméticas dos valores hemodinâmicos em um determinado período de tempo, para uma arritmia com intervalos R-R irregulares, pode trazer uma vantagem na análise hemodinâmica dessa arritmia, sendo a cardiografia por bioimpedância uma importante ferramenta para esse fim.

Apesar de várias tecnologias surgidas nos últimos anos, como o Estudo Eletrofisiológico com isolamento das veias pulmonares e utilização de medicações para controle do ritmo sinusal, até o momento, os resultados são parcialmente eficazes no controle da FA (Mont *et al.*, 2014; Nyong *et al.*, 2016). O desafio para achar soluções mais adequadas de controle da condição são fundamentais.

Desta forma, frente a atual limitação de conhecimento sobre todas as variáveis hemodinâmicas em ortostatismo e em posição supina que levam os pacientes ao quadro de FA ou que o mantenham nessa condição, objetivou-se este trabalho. Foram avaliadas as alterações hemodinâmicas durante o teste de inclinação com cardiografia por bioimpedância, comparando um grupo portador de FA sem fatores clássicos para a condição, tanto em posição supina como ortostática e comparou esses achados com o de uma população saudável, a fim de investigar a existência de anormalidades hemodinâmicas nessa população em estudo.

1.1 OBJETIVOS

Objetivo geral

O objetivo principal dessa pesquisa é avaliar os parâmetros hemodinâmicos (PAS; PAD; FC; RVP; VS; DC; IS; IRVP, IC e CAT) em indivíduos com histórico de FA idiopática durante o teste de inclinação com a cardiografia por bioimpedância e comparar estes achados com uma população saudável em ritmo sinusal.

Objetivo específico

Avaliar as variações dos parâmetros hemodinâmicos que possam ser explicadas por alterações disautonômicas nos pacientes com FA idiopática.

1.2 JUSTIFICATIVA

Apesar de várias tecnologias surgidas nos últimos anos, como o estudo eletrofisiológico com isolamento das veias pulmonares e a utilização de medicações para reversão ao ritmo sinusal, até o momento, os resultados são parcialmente eficazes no controle da FA (Mont *et al.*, 2014; Amit *et al.*, 2016) e o permanece o desafio para achar soluções mais eficazes. Desta forma, estudos que aprofundem o conhecimento fisiopatológico da doença podem ser especialmente importantes para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento.

Sendo a FA uma arritmia irregularmente irregular, a obtenção de medidas para parâmetros hemodinâmicos (VS, por exemplo) variam a cada batimento de acordo com a duração do ciclo cardíaco em questão. Sendo assim, o estudo hemodinâmico com métodos que se utilizam de medidas obtidas em ciclos distintos podem levar a erros grosseiros de interpretação. Por outro lado, a cardiografia por bioimpedância nos possibilita o estudo contínuo batimento a batimento dos parâmetros hemodinâmicos por um período prolongado, sendo que as medidas representam a média aritmética do intervalo determinado de análise, diminuindo assim a sua variabilidade.

No presente estudo, atentamos para possíveis adaptações hemodinâmicas e sua associação com disautonomia em pacientes com FA, em comparação com indivíduos saudáveis sem FA. Selecionamos uma coorte de pacientes com FA idiopática, sem fatores confundidores para a avaliação hemodinâmica, possibilitando uma associação mais específica dos resultados com o ritmo de FA. Assim, utilizamos para tal objetivo, o estudo hemodinâmico por cardiografia por bioimpedância associada ao teste de inclinação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FIBRILAÇÃO ATRIAL

A FA é uma arritmia complexa com múltiplos mecanismos e resulta em alterações na eletrofisiologia celular, na arquitetura do tecido atrial e no sistema nervoso autônomo (SNA). Requer um gatilho para iniciação e um substrato favorável para manutenção. Após o seu início, as propriedades elétricas e estruturais atriais são alteradas de forma a promover sua própria manutenção e recorrências (Park *et al.*, 2012).

2.1.2 Epidemiologia

A FA é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica e sua prevalência é estimada entre meio a 1% na Europa (Zoni-Berusso *et al.*, 2014) com tendência a aumentar pelo envelhecimento da população, sendo esperados mais de 12 milhões de pessoas nos Estados Unidos em 2030 (Colilla *et al.*, 2013). Em 2016, era estimado em aproximadamente 43,6 milhões de pessoas em todo o mundo com essa condição (Tatjana *et al.*, 2020).

2.1.3 Morbidade e mortalidade

A FA associa-se a múltiplas comorbidades clínicas como: fenômenos tromboembólicos, acidente vascular encefálico, alterações cognitivas, descompensações de insuficiência cardíaca e taquicardiomiopatia (Patel *et al.*, 2014). Associa-se a um risco duas vezes maior de morte por todas as causas nas mulheres e 50% a mais nos homens (Andersson *et al.*, 2013).

2.1.4 Fatores tradicionalmente associados à FA

Os fatores de risco tradicionais cardíacos são os vários tipos de doenças cardíacas valvulares, infarto do miocárdio, miocardite, miocardiopatia hipertrófica, cardiopatia congênita, pericardite, doença cardiovascular hipertensiva e insuficiência cardíaca. Dentre esses fatores, a insuficiência cardíaca é que mais eleva o risco de FA, em 4 a 5 vezes em homens e 6 vezes em mulheres (Kannel, 1998).

Causas não cardíacas de FA incluem tireotoxicose, diabetes melitus, hipertensão arterial sistêmica, abuso de álcool, infecções graves e patologias pulmonares. O tabagismo é atribuído como causa apenas às mulheres (Kannel, 1998).

Entre os métodos diagnósticos, o eletrocardiograma com sinais de hipertrofia ventricular esquerda está associado à condição; na ecocardiografia, volume do átrio esquerdo, fração de encurtamento ventricular esquerdo (inversa) e a soma da espessura do ventrículo esquerdo e da parede posterior foram preditores ecocardiográficos independentes de FA (Kannel, 1998).

A última diretriz europeia sobre manejo da fibrilação atrial (2020) recomendou o abandono da terminologia FA isolada, por entender que existem inúmeras condições (fatores não tradicionais ou convencionais) que foram descobertas após os trabalhos iniciais sobre FA, além de outras condições ainda não conhecidas que poderiam causar FA (Hindricks *et al.*, 2020).

Nessa tese utilizamos o termo idiopática para reforçar que a população em estudo não possuía condições clássicas associadas à FA, sendo formada por portadores de FA sem comorbidades significativas.

2.1.5 Alteração hemodinâmica na FA

A indução de FA em pacientes sem cardiopatia estrutural, por meio de análise invasiva, esteve associado à alteração mínima na pressão sistêmica e no DC, mas alteração substancial na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo devido à ausência de contração atrial efetiva (Lau *et al.*, 1990).

Parâmetros hemodinâmicos foram estudados em 15 pacientes com histórico de fibrilação atrial paroxística. Esses pacientes foram submetidos a estudo

hemodinâmico invasivo e submetidos a indução de FA, sendo os resultados comparados com os mesmos pacientes em ritmo sinusal. Os parâmetros mais importantes foram o aumento da FC, aumento da PAD, mas sem modificação significativa da PAS. O VS diminuiu acentuadamente, enquanto o IC e a RVP não se alteraram significativamente (Alboni *et al.*, 1995).

Estudos realizados com ecocardiografia têm demonstrado que a reversão de uma condição de FA para o ritmo sinusal gera um aumento relativo de VS de cerca de 35% (Sgarsoglio *et al.*, 2014).

Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos em pacientes submetidos a cardioversão elétrica, por meio da canalização da artéria radial, mostra que reversão do ritmo de FA para o sinusal eleva o VS (Giglioli *et al.*, 2013).

Existem mecanismos bem conhecidos pelos quais a FA prejudica a função miocárdica, incluindo o enchimento ventricular reduzido devido à perda da sístole atrial, diminuição do tempo de enchimento diastólico devido à FC alta e a ativação de mecanismos vasoconstritores neuro-hormonais. Estudo com cardiografia por bioimpedância em pacientes com insuficiência cardíaca demonstrou que pacientes com FA exibiram menor VS, menor índice sistêmico, maior pós-carga cardíaca e menor complacência arterial total (CAT) quando comparados com pacientes em ritmo sinusal (Khraim *et al.*, 2020).

2.1.6 Participação do Sistema Nervoso Autônomo

Tanto o tônus vagal (parassimpático) quanto o tônus adrenérgico (simpático) parecem fazer parte do mecanismo da FA isolada (Mann *et al.*, 2018; Coumel, 1994). Sabe-se que hiper estimulação adrenérgica está presente entre dez a 15% dos pacientes com diagnóstico de FA paroxística (Mann *et al.*, 2018).

A FA pode desencadear uma resposta do sistema nervoso autônomo em duas direções distintas, a depender da presença ou não de doença cardíaca estrutural. A resposta simpática costuma ser mais prevalente nos cardiopatas estruturais, enquanto o tônus vagal costuma estar mais atuante em pacientes com FA sem cardiopatia (Park *et al.*, 2012).

A infusão combinada de isoproterenol e acetilcolina é mais efetiva que a acetilcolina isolada na indução de FA. Esses resultados sugerem que a descarga

simultânea simpática e parassimpática (simpatovagal) é particularmente pró-fibrilatória (Sharifov *et al.*, 2004).

Estudos demonstrando que a denervação vagal aumenta a eficácia da ablação circunferencial da veia pulmonar na prevenção da recorrência da FA confirmam a importância do sistema nervoso autônomo na gênese e/ou perpetuação da FA (Chen; Tan, 2007).

Os nervos simpáticos e parassimpáticos estão localizados muito próximos dentro das veias pulmonares humanas (Tan *et al.*, 2006), local frequente na gênese da FA. Além disso, sabe-se que neurotransmissores modulam a FC no nó sinusal, onde existe três vezes mais quantidade de receptores beta-adrenérgicos e muscarínicos, quando comparado aos receptores encontrados nos tecidos atriais (Lévy, 1997).

Histologicamente, a comparação entre pacientes com FA e em ritmo sinusal evidenciou a presença de inervação simpática atrial aumentada em pacientes com FA persistente, sugerindo que a remodelação autonômica pode ser parte do substrato atrial para FA (Gould *et al.*, 2006).

2.1.7 Teste de Inclinação

O teste de inclinação foi primeiramente descrito em 1943 (Hellebrandt; Franseen, 1943), mas necessitou de mais de 40 anos para ter seu emprego reconhecido na investigação de síncope de etiologia desconhecida (Kenny *et al.*, 1986).

O ambiente do laboratório deve ser calmo e a temperatura confortável. O paciente deve permanecer em jejum nas 8 horas anteriores ao exame. Medicamentos como betabloqueadores, antagonistas de canais de cálcio não diidropiridínicos, diuréticos e vasodilatadores, devem ser preferencialmente suspensos por 5 meias vidas para a realização do exame, no entanto, os mesmos poderão ser mantidos caso a suspeita da síncope seja relacionada a utilização de medicamentos. A mesa de inclinação deve ter suporte para os pés e permitir mudanças rápidas e suaves da angulação. Equipamentos para a monitorização eletrocardiográfica contínua e aferição não-invasiva da pressão arterial devem estar disponíveis. O acesso vascular deve ser evitado, pois pode alterar a especificidade do exame. Material e

drogas para a reanimação cardiovascular devem estar presentes, caso seja necessário (Bomfim *et al.*, 2014).

O teste de inclinação, apesar de apresentar diferentes metodologias e protocolos, apresenta-se dividido, em sua maioria, em duas fases: uma fase passiva, caracterizada por manter o paciente em inclinação que costuma variar de 60° ou 70° e, se negativa, de uma fase em uso de medicação, sendo as mais comuns o isoproterenol ou nitroglicerina. Pode ser utilizado o protocolo sem medicações, com longos períodos de inclinação, também conhecido como protocolo de Westminster (Brignole; Benditt, 2011).

O emprego de nitroglicerina sublingual aumenta a sensibilidade do teste de inclinação com taxas falso-positivas semelhantes aos testes induzidos por períodos prolongados de inclinação (Bartoletti *et al.*, 2000).

Testes com ângulos pouco acentuados, como 30° a 45°, não causam estresse postural suficiente e resultam em testes de baixa sensibilidade (Fitzpatrick *et al.*, 1991). Já testes com inclinação maior que 70°, apesar de apresentarem uma maior sensibilidade, provocam desconforto no paciente e ainda, dificultam manter o paciente na mesa de exame (Bomfim *et al.*, 2014).

Sua especificidade na maioria dos estudos aponta para aproximadamente 90%, na ausência de provocação farmacológica (Kapoor; Smith; Miller, 1994). A sensibilidade, quando medida contra uma história “clássica”, ou seja, de síncope com pródromos, em posição ortostática ou sentada e de rápida recuperação, varia entre 32% e 85% (Benditt *et al.*, 1991).

2.1.8 Teste de Inclinação Hemodinâmico

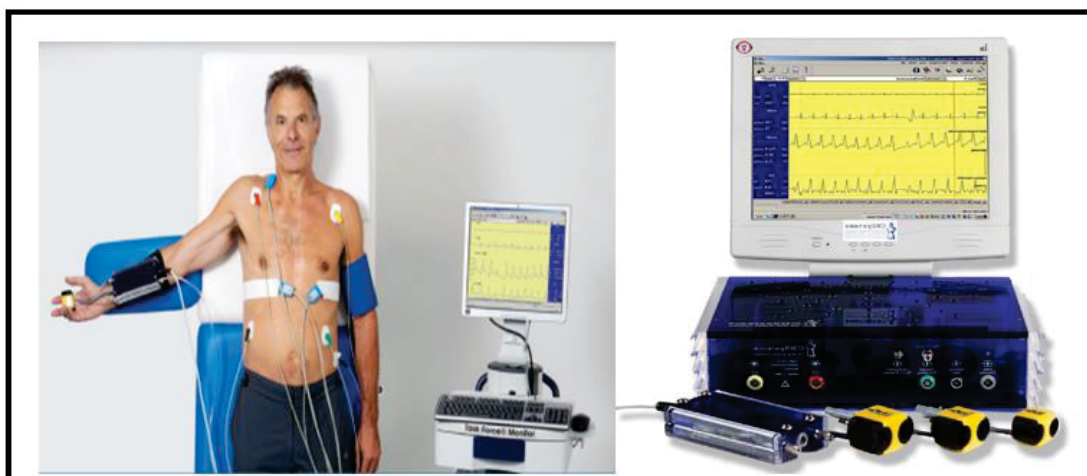
O *Task Force® Monitor* (TFM) é um equipamento comercialmente disponível que utiliza a técnica de bioimpedância para análise do VS batimento a batimento. Permite a monitorização contínua da pressão sanguínea (contBP), a qual é automaticamente corrigida pelo método oscilométrico obtido no braço contralateral. Adicionalmente, um ECG de dois canais é incluso para determinação do intervalo R-R e cálculo da FC.

Adicionalmente, uma avaliação automática de sensibilidade reflexa dos barorreceptores é avaliada pelo método sequencial e é disponível em tempo real (Fortin *et al.*, 2001).

Outras empresas produzem equipamentos desta natureza, como a empresa holandesa *Finapres Medical Systems* (FMS) que produz o *Finapres®* (The *Finapres®* NOVA, 2012).

Estes equipamentos fornecem informações mais precisas da variação da pressão arterial para análise dos barorreceptores (Laude *et al.*, 2003). Entretanto, sua utilização durante o teste de inclinação em nosso meio tem seu uso limitado pelo alto custo operacional (FIGURA 1).

FIGURA 1 - TASK FORCE® MONITOR



FONTE: Task Force® Monitor (foto disponível em www.cnsystems.com/products/task-force-monitor).

NOTA: Nestas fotos são visualizadas as 3 bandas de eletrodos (duas em região torácica e uma em região cervical); a monitorização eletrocardiográfica com seus 4 eletrodos, que permitem a análise da FC; o monitor digital de pressão arterial localizada a mão direita do modelo e visto de forma mais aproximada na figura da esquerda; parte do layout do software.

3 METODOLOGIA

O projeto foi apresentado ao Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR e aprovado pela Câmara Departamental. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da UFPR no ano de 2019 com o CAAE: 13483119.9.0000.0096 (ANEXO 1).

Os dados coletados foram de exames consecutivos realizados no período de fevereiro de 2012 a dezembro de 2021 no Laboratório de Síncope e Desordens Autonômicas do HC-UFPR e do serviço de Eletrofisiologia Cardíaca do Paraná, os quais foram selecionados de forma retrospectiva. O grupo controle foi formado por pacientes sem comorbidades conhecidas e com os dados obtidos de estudo previamente realizado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da UFPR (ANEXO 2).

Este é um estudo tipo transversal, comparativo de caso controle e unicêntrico.

Foram avaliados os exames dos pacientes submetidos ao teste de inclinação hemodinâmico pelo serviço de Eletrofisiologia Cardíaca do Paraná e do Hospital das Clínicas da UFPR, no período de 03 de fevereiro de 2012 até 01 de dezembro de 2021 com aparelho *Task Force® Monitor*.

Os exames foram realizados em todos os pacientes que se apresentavam ao serviço com quadro de FA idiopática, para os quais estiveram disponíveis os dados clínicos e laudos de eletrocardiograma, *Holter* de 24 horas e ecocardiograma. Apenas um paciente no grupo de FA se negou a realizar o exame.

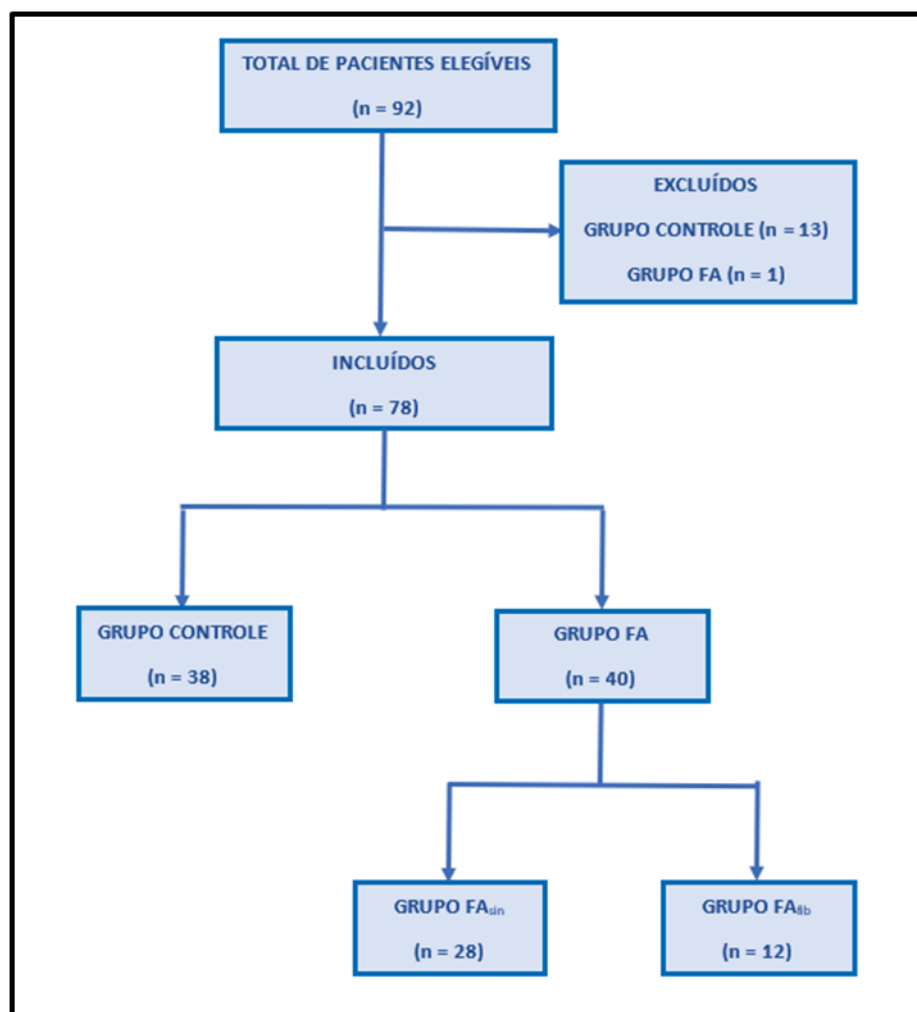
Para o grupo controle, foram admitidos pacientes consecutivos que procuraram o serviço para a realização de *check-up* e que a avaliação clínica laboratorial se mostrou normal. Dos pacientes convidados a fazerem parte do grupo controle, nenhum paciente se negou a realizar o exame.

Neste período foram realizados 92 exames entre grupo controle e grupo com FA. Com o intuito de homogeneizar as amostras, foi utilizado o teste de detecção outliers para a idade, com exclusão dos pacientes que se encontravam além do 3º desvio padrão. Após o teste foram utilizados 78 exames. No grupo com FA foram realizados 41 exames, houve exclusão de um participante de 90 anos. No momento do exame, dos 40 pacientes com histórico de FA, 12 pacientes encontravam-se em ritmo de FA e 28 em ritmo sinusal.

No grupo controle foram realizados 51 exames, sendo utilizados 38 indivíduos, todos saudáveis. Houve exclusão de 13 exames por serem pacientes de baixa idade quando comparado ao grupo FA (FIGURA 2).

Foram excluídos os pacientes que apresentavam FA com as seguintes condições clínicas: qualquer nível de hipertensão arterial, qualquer valvopatia cardíaca com comprometimento moderado a grave do aparato valvar, diabetes mellitus dos tipos 1 e 2, história prévia de infarto agudo do miocárdio e de acidente vascular cerebral, hipertireoidismo ativo, gestação, doença renal do estágio III ao V, qualquer grau de cirrose hepática, expectativa de vida <1 ano, disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção menor que 54% em mulheres e menor que 52% em homens, miocardiopatia hipertrófica ou dilatada, uso de diuréticos, uso de anti-hipertensivos, com exceção para medicações utilizadas para tratamento da FA (uso de beta-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos não entraram como critérios de exclusão, porém foi realizada a pausa no uso da medicação conforme protocolo), doenças sabidamente relacionadas a disautonomia, como doenças do colágeno (*Elher Danlos*, por exemplo), neurológicas (*Parkinson*, por exemplo) e reumatológicas.

FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS PACIENTES PARA O ESTUDO



FONTE: O autor (2023).

NOTA: Realizado teste de detecção outliers para a idade, com exclusão dos pacientes que se encontravam além do 3º desvio padrão.

3.1 PROTOCOLO

Todos os pacientes incluídos foram submetidos ao teste de inclinação a 70°, após seis horas de jejum, pelo período de 20 minutos.

Caso ocorresse uma reação vaso-vagal, caracterizada por queda da FC e/ou PA associada a sintomas de síncope e/ou pré-síncope, a qualquer momento do exame, o teste de inclinação foi interrompido.

A temperatura da sala do exame foi controlada e mantida entre 23° e 25° Celsius.

Para os pacientes com FA paroxística e para os com histórico de FA revertida, as drogas com ação betabloqueadora foram suspensas por pelo menos 5 meias vidas antes do exame e drogas diuréticas tiveram a orientação de suspensão por 3 dias prévios ao exame. Exceção aos pacientes com histórico de FA que necessitavam do uso de betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio não diidropiridínicos e/ou antiarrítmicos para controle da arritmia.

Para realização do exame foi utilizado um monitor hemodinâmico *Task Force® Monitor (CNSystems Medizintechnik AG Austria, 2008)*. Utilizando-se de um conjunto de quatro eletrodos de eletrocardiograma, eletrodos de 3 bandas e um eletrodo neutro foram fixados ao paciente. Este monitor integra um eletrocardiograma (ECG) de 2 canais para obter o intervalo R-R e a variabilidade da FC, medição contínua da onda da pressão arterial (PA) pela técnica de complacência vascular nas pequenas artérias dos dedos (corrigidas automaticamente para valores oscilométricos de PA obtidos na artéria braquial no braço contralateral) e cardiografia por bioimpedância para mensuração do VS.

Para medir o sinal de impedância, os eletrodos externos geram uma corrente alternada de alta frequência e baixa amplitude. Os sensores internos captam alterações instantâneas na voltagem que refletem a variação na impedância torácica, devido a alterações no volume sanguíneo dentro dos grandes vasos durante a sístole e a diástole. Uma ferramenta de processamento de sinais elimina a influência da respiração na variação da impedância torácica, possibilitando o cálculo VS da aorta torácica.

Esse equipamento permite a mensuração contínua da PA batimento a batimento, da FC e do VS pelo método de bioimpedância. A RVP é calculada pelo aparelho de forma indireta, utilizando-se a fórmula da PA, onde $PA = FC \times VS \times RVP$. O DC também foi calculado pelo aparelho de acordo com a seguinte fórmula, onde $DC = FC \times VS$.

As variáveis hemodinâmicas (e seus respectivos índices, corrigidos pela área de superfície corporal) obtidas durante o teste de inclinação foram FC, PAS PAD, PAM, VS, índice de volume sistólico (IVS), DC e IC, RVP e índice de resistência vascular periférica (IRVP).

A complacência arterial total (CAT) foi calculada como a razão entre VS e pressão de pulso (PAS-PAD). Registramos as variáveis em posição supina e após desafio ortostático por um período de 20 minutos livre de drogas provocativas.

O equipamento analisou as médias aritméticas dos parâmetros hemodinâmicos em cinco períodos do exame, na qual a duração do intervalo foi predeterminada pelos pesquisadores e foram: posição supina (S); 0 a 5 (inclinação 5'); 5 a 10 (inclinação 10'); 10 a 15 (inclinação 15') e 15 a 20 (inclinação 20') minutos de inclinação. Para uma determinada variável, também foi calculada a mudança em relação à posição supina (Δ) como a diferença máxima durante o intervalo de 20 minutos em posição ortostática ($\Delta_{20\text{min}}$).

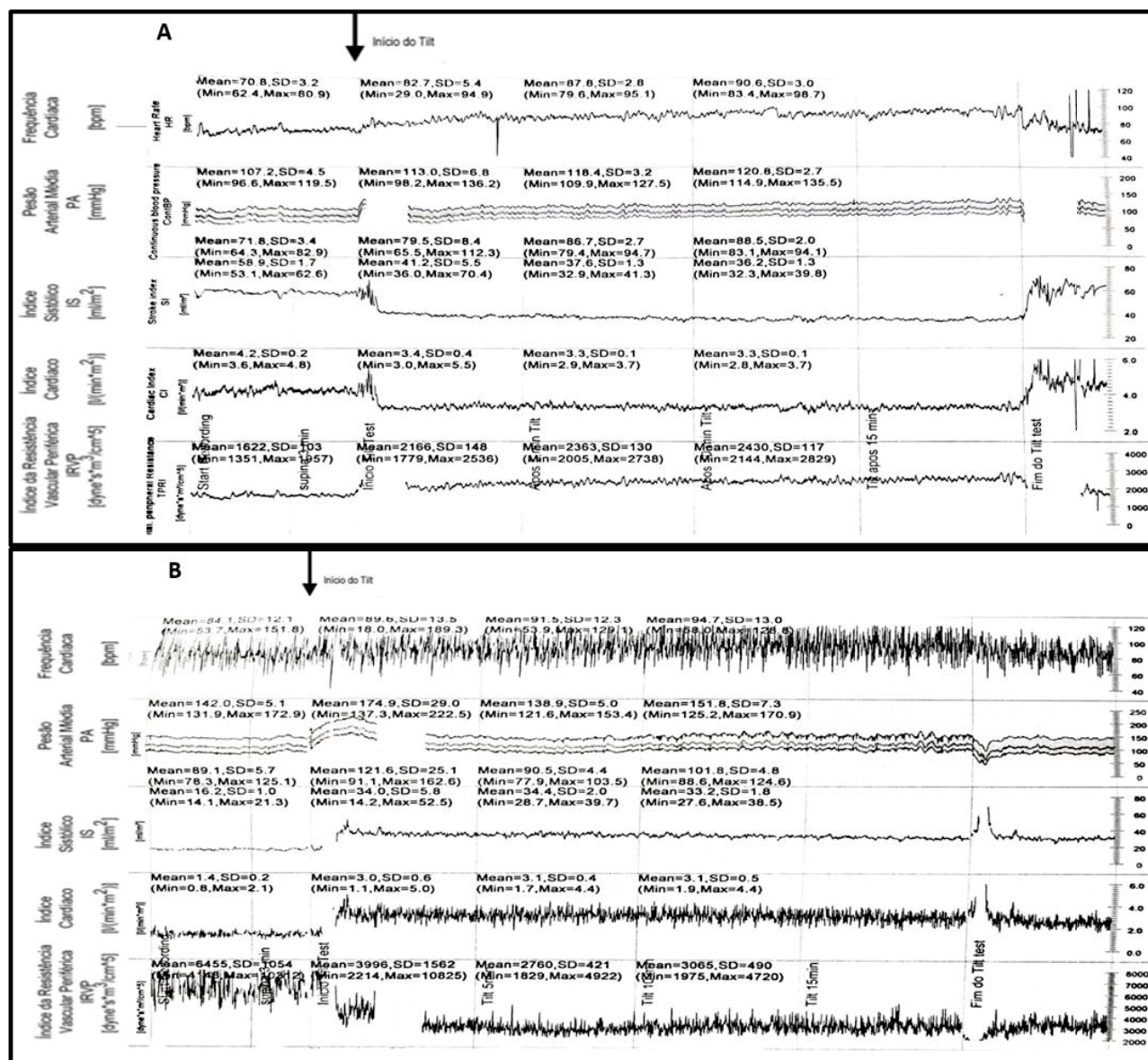
Num primeiro momento, observamos que haviam pacientes com diagnóstico de FA que realizaram o exame em ritmo sinusal e outros em ritmo de FA. Portanto, devido a esta diferença no ritmo cardíaco, a análise foi realizada também separando-se esses dois grupos.

Assim, na totalidade dos pacientes avaliados tivemos três grupos, que foram divididos em:

- 1) FAsin que realizou o exame em ritmo de sinusal;
- 2) FAfib que fizeram o exame em ritmo de fibrilação atrial;
- 3) Controle, pacientes sem FA ou outras comorbidades.

Na figura 3 pode-se observar exemplos de gráficos gerados pelo monitor hemodinâmico em pacientes do grupo controle (FIGURA 3A) e no grupo FAfib (FIGURA 3B).

FIGURA 3 – GRÁFICOS GERADOS PELO MONITOR HEMODINÂMICO (TASK FORCE® MONITOR)



FONTE: Task Force® Monitor (2023).

NOTA: **Painel A (grupo controle)** Observa-se uma resposta normal após o início do tilt teste com elevação da RVP, elevação da FC e queda do VS.

Painel B (grupo FA_{fib}) Observa-se uma resposta anormal da RVP, com queda dos seus valores e aumento paradoxal do VS. Observa-se na linha de FC irregularidade durante o exame em decorrência do ritmo de FA.

3.2 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil ou proporção (variáveis categóricas).

A distribuição de cada variável foi avaliada por meio do teste D'Agostino-Pearson.

Para comparar três grupos, usamos ANOVA de uma via seguida do teste *post-hoc* de *Tukey-Kramer* ou, alternativamente, o teste de *Kruskal-Wallis* para variáveis com distribuição não paramétrica seguido do teste *post-hoc* de *Conover*.

A comparação de medidas repetidas foi realizada por ANOVA-RM para variáveis com distribuição normal, ou alternativamente pelo teste de *Friedman* em variáveis não paramétricas.

O teste Qui-quadrado foi utilizado para analisar a associação entre duas variáveis categóricas.

Para obter o melhor ponto de corte para uma variável contínua e sua associação com o ritmo de FA, utilizamos a análise ROC (*receiver operating character*).

A associação entre uma variável dependente binária (ritmo FA=1 e ritmo sinusal=0) com múltiplas variáveis independentes foi analisada por regressão logística.

Avaliamos a relação de uma variável contínua dependente (Y) com uma ou mais variáveis independentes (Xi) por meio de regressão múltipla.

Resultados com valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

A análise estatística foi realizada usando *MedCalc* para Windows, versão 18.5 (*MedCalc Software*, Ostend, Bélgica).

4 RESULTADOS

Incluimos 40 pacientes com FA (28 FAfib e 12 FAsin) e 38 Controles, com um total de 78 pacientes analisados (TABELA 2).

Houve uma proporção significativamente maior de homens no grupo FAfib em comparação aos Controles ($p=0,016$), mas não houve diferença estatística entre os grupos FAfib e FA sin, ou entre FAsin e Controles.

A mediana de idade foi significativamente mais alta nos pacientes FAfib [58(56-63) vs. 52(43-63) vs. 45(36-54) anos, respectivamente, $p<0,001$].

Os pacientes do grupo FAsin apresentaram maior IMC em comparação aos controles, sem diferença significativa entre os demais grupos.

A proporção de pacientes em uso de medicamentos com efeito cronotrópico ou inotrópico negativo foi de 41% (5/12) no FAfib e 25% (7/28) no FA sin ($p=NS$), enquanto não houve uso de medicamentos nos Controles (TABELAS 1 e 2).

TABELA 1 – LISTA DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE FA E MEDICAÇÕES EM USO NO MOMENTO DO EXAME DE TILT TESTE COM CARDIOGRAFIA POR BIOIMPEDÂNCIA.

Iniciais	Idade	sexo	Ritmo	Medicação em uso no momento do tilt teste
LR	31	F	FAsin	METOPROLOL + VERAPAMIL
VG	60	M	FAfib	SEM DADO
GLSS	60	F	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
MSR	79	M	FAfib	ATENOLOL
CHN	58	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
AAP	80	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
MDK	52	M	FAsin	AMIODARONA
ES	63	F	FAsin	PROPAFENONA
GMB	50	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
OLQ	66	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
CCI	65	F	FAfib	PROPAFENONA + CARVEDILOL
LBP	53	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
LCM	56	M	FAfib	SEM DADO
JFA	31	M	FAsin	ATENONOL + PROPAFENONA
CMS	72	F	FAsin	BISOPROLOL
PSC	57	M	FAfib	NEBIVOLOL
ARB	57	M	FAfib	VERAPAMIL
JG	43	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
SPAT	56	M	FAfib	SEM USO DE MEDICAÇÕES
MJVM	63	F	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
IS	28	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
EH	73	M	FAfib	SEM USO DE MEDICAÇÕES
ASS	34	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
IM	44	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
JL	51	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
CO	51	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
GJ	63	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
OR	55	M	FAsin	METOPROLOL + PROPAFENONA
MFG	55	M	FAsin	METOPROLOL
FHZO	20	F	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
ICH	54	M	FAfib	METOPROLOL + PROPAFENONA
MRA	68	F	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
APLS	45	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
EB	63	M	FAfib	SEM USO DE MEDICAÇÕES
FJF	38	M	FAfib	SEM USO DE MEDICAÇÕES
LM	39	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
ELNR	67	M	FAfib	SEM USO DE MEDICAÇÕES
ENR	50	F	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
MFG	56	M	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES
RSRB	69	F	FAsin	SEM USO DE MEDICAÇÕES

FONTE: O autor (2023).

A TABELA 2 mostra as características clínicas e uso de medicamentos da população estudada.

TABELA 2: CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.

	FA_{total} (n = 40)	FA_{fib} (n = 12)	FA_{sin} (n = 28)	Controle (n = 38)	p
Masculino	30 (75%)	11 (91%)*	19 (67%)	20 (52%)	0.040
Feminino	10 (25%)	1 (8%)	9 (33%)	18 (48%)	
Idade (anos)	56 (47;63)	58 (56;63)*	52 (43;63)	45 (36;54)	<0.001
IMC (Kg/m ²)	26.4 (25.3;27.6)	24.5 (23.1;26.5)	27.0 (24.4;29.9)*	24.2 (21.7;26.2)	<0.001
Medicação	12 (30%)	5(41%)*	7(25%)*	0(0%)	<0.001
β-bloqueador	9 (22%)	4(33%)	5(18%)	0(0%)	
BCC	2 (5%)	1(8%)	1(3.5%)	0(0%)	
Antiarrítmicos	6 (15%)	2(16%)	4(14%)	0(0%)	

FONTE: O autor (2023).

NOTA: IMC, índice de massa corporal; BCC, bloqueador de canal de cálcio.

*Diferença significativa comparada a população Controle.

4.1 VARIÁVEIS CLÍNICAS E HEMODINÂMICAS NA POSIÇÃO SUPINA

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos, as TABELAS 3 e 4 e a FIGURA 3 mostram os dados obtidos na posição supina e durante o teste de inclinação em posição ortostática.

Na posição supina, a FC foi significativamente maior no grupo FA_{fib} em comparação aos grupos FA_{sin} e controle. Os pacientes em FA_{fib} também apresentaram PAS e PAD maiores em relação aos Controles, mas sem diferença significativa em relação aos FA_{sin}.(TABELA 3 e FIGURA 3 A,B,C).

TABELA 3 - ANÁLISE COMPARATIVA DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS (FC E PA).

	FA		Controle	Valor p
	FA _{fib} (n = 12)	FA _{sin} (n = 28)	(n = 38)	
FC supina (bpm)	87,6(82,8;109,2)**	60,4 (55,7;71,6)	65,4 (62,0;71,6)	<0,001
FC 5 min	96,6 (90,1;117,7)	71,4 (62,6;83,1)	77,8 (72,8;83,3)	Grupo: <0,001
FC 10 min	98 (92,1;121,7)	70,4 (63,3;85,3)	78,1 (72,5;89,1)	
FC 15 min	100,9 (93,5;127,1)	71,1 (66,6;86,9)	81,5 (73,7;91,9)	Tempo: <0,001
FC 20 min	104,1 (94,1;129,1)	72 (68,2;88,0)	86,0 (77,7;93,2)	Interação: 0,059
ΔFC 20 min (bpm)	15,0 (12,4;25,6)	12,6 (8,9;17,8)	19,3 (11,3;29,0)	0,08
PAS supina (mmHg)	128,9 (114,2;143,5)*	120,6 (112,5;128,7)	114,1 (107,2;119,7)	0,005
PAS 5 min	140,5 (121,8;148,3)	129,6 (126;138,2)	124,0 (115,5;132,1)	Grupo: 0,01
PAS 10 min	131,4 (112,8;141,0)	126,5 (120,7;138,6)	122,7 (115,8;128,7)	
PAS 15 min	128,6 (117,4;138,6)	128,6 (117,6;138,4)	124,2 (118;130)	Tempo: <0,001
PAS 20 min	124,1 (114,4;131,9)	132,6 (118,2;140,2)	123,9 (116,8;129,2)	Interação: 0,001
ΔPAS 20 min (bpm)	-3,1 (-12,5;7,1)	11,3 (2,0;18,6)	8,9 (3,7;17,4)	0,08
PAD supina (mmHg)	87,7 (79,9;98,5)*	80,6 (76,1;89,4)	76,7 (66,2;88,4)	0,001
PAD 5 min	97,0 (87,1;112,8)	96,8 (86,6;104,5)	89,7 (79,5;95,6)	Grupo: 0,01
PAD 10 min	89,8 (76,2;100,4)	91 (81,9;95,4)	86,5 (78;92,1)	
PAD 15 min	91,6 (79,6;100,8)	91,2 (82,7;99,9)	89,0 (80;92,6)	Tempo: <0,001
PAD 20 min	87,6 (78,0;96,3)	92,7 (82,6;100,2)	89,0 (79,6;93,1)	Interação: 0,001
ΔPAD 20 min (bpm)	8,3 (4,7;17,3)	6,5 (0,15;12,8)	12,1 (4,5;17,5)	0,09
PAM supina (mmHg)	105,9 (92,3;115,4)*	99 (92,3;104,7)	93 (81,2;99,1)	0,002
PAM 5 min	115,6 (101,1;127)	110,8 (104,5;117,3)	106,5 (93,8;109,8)	Grupo: 0,02
PAM 10 min	108,8 (88,8;115,7)	105,9 (95,7;112,6)	100,5 (92,1;106,4)	
PAM 15 min	107,8 (92,6;116,4)	107,8 (96,2;115,7)	103,1 (94,5;108,2)	Tempo: <0,001
PAM 20 min	104,7 (93,7;113,1)	108,9 (98,1;117,6)	103,4 (95,3;106,6)	Interação: 0,003
ΔPAM 20 min (bpm)	0,9 (-7,5;6,4) **	8,9 (3,0;16,6)	9,8 (3,9;15,9)	0,005

FONTE: O autor (2023).

NOTA: * Diferença significativa em relação ao grupo Controle.

Diferença significativa entre FA_{fib} x FA_{sin}.

Os pacientes em FA_{fib} e FA_{sin} apresentaram menores VS e IVS que os controles, e aqueles em FA_{fib} apresentaram menores VS e IVS em comparação com FA_{sin}. A proporção de pacientes com IVS anormalmente baixo (<35 mL/m²) na FA_{fib} foi de 91,6% (11/12), enquanto FA_{sin} 39,2% (11/28) e controles foi de apenas 5,2% (2/38) (p<0,001) (TABELA 4 e FIGURA 3 E).

TABELA 4 - ANÁLISE COMPARATIVA DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS.

	FA		Controle	
	FA _{fib} (n = 12)	FA _{sin} (n = 28)	(n = 38)	Valor p
VS supina (mL)	54,0 (42,5;63,0) ^{##}	73,0 (65,0;91,5) [*]	85,5 (77,0;99,0)	<0,001
VS 5 min	54,5 (49,0;70,0)	68,0 (58,5;74,0)	69,5 (65,0;74,0)	
VS 10 min	51,5 (48,5;66,5)	68,5 (57,5;73,0)	67,0 (60,0;72,0)	Grupo: <0,001
VS 15 min	51,0 (46,0;64,5)	66,0 (55,7;74,0)	66,0 (60,0;71,0)	Tempo: <0,001
VS 20 min	49,5 (45,0;63,5)	65,0 (54,2;74,0)	63,0 (58,0;71,0)	Interação: <0,001
ΔVS 20 min (mL)	-3,0 (-7,0;3,0) [*]	-13,0 (-30,5;-0,5)	-20,5 (-33,0;14,0)	<0,001
IVS supina (mL/m²)	26,7 (21,3;32,4) ^{##}	38,5 (32,2;48,6) [*]	46,1 (42,3;55,6)	<0,0001
IVS 5 min	27,5 (24,9;32,9)	36,7 (29,2;39,8)	38,5 (35,8;41,3)	
IVS 10 min	27,5 (23,9;31,7)	35,4 (29,6;38,9)	37 (33,8;39,8)	Grupo: <0,001
IVS 15 min	26,2 (23,5;30,9)	34,7 (28,7;37,7)	36,1 (33,4;39,2)	Tempo: <0,001
IVS 20 min	25,7 (22,6;30,4)	34,6 (28,5;37,1)	35,3 (32,6;38,9)	Interação: <0,001
ΔIVS 20 min (mL/m²)	-1,3 (-3,4;1,7) [*]	-6,4 (-17,3; -0,1) [*]	-11,8 (-18,7;-8,0)	<0,001
DC supina (L/min)	4,9 (4,4;6,0)	4,7 (4,0;5,5) [*]	5,8 (4,8;6,6)	0,006
DC 5 min	6,2 (4,8;6,6)	4,7 (4,3;5,5)	5,4 (4,8;6,6)	
DC 10 min	6,1 (4,9;6,8)	4,6 (4,3;5,5)	5,2 (4,7;6,1)	Grupo: 0,006
DC 15 min	6,1 (4,9;6,7)	4,7 (4,4;5,2)	5,2 (4,6;6,0)	Tempo: 0,03
DC 20 min	6,1 (4,9;6,5)	4,8 (4,4;6,7)	5,3 (4,8;6,2)	Interação: <0,001
ΔDC 20 min (L/min)	0,8 (0,0;1,7) ^{##}	0,0 (-0,9;0,8) [*]	-0,1 (-1,0;0,7)	0,01
IC supina (L/min/m²)	2,5 (2,2;2,7) [*]	2,6 (2,0;2,9) [*]	3,1 (2,7;3,8)	<0,001
IC 5 min	3,0 (2,5;3,2)	2,6 (2,2;2,8)	2,9 (2,6;3,4)	
IC 10 min	3,0 (2,6;3,1)	2,5 (2,2;2,8)	2,8 (2,5;3,5)	Grupo: 0,138
IC 15 min	3,05 (2,5;3,2)	2,5 (2,2;2,7)	2,9 (2,6;3,5)	Tempo: 0,540
IC 20 min	3,0 (2,5;3,15)	2,5 (2,2;2,8)	2,9 (2,6;3,5)	Interação: 0,359
ΔIC 20 min (L/min/m²)	0,45 (0,0;0,8) [*]	0,0 (-0,5;0,4)	-0,1 (-0,6;0,3)	0,02
RVP supina (dyne.seg/cm⁻⁵)	1616 (1477;2080) [*]	1671(1266;2016) [*]	1245 (1012;1470)	<0,001
RVP 5 min	1410 (1366;2115)	1894 (1660;2077)	1464 (1298;1648)	
RVP 10 min	1345 (1251;1962)	1778 (1610;2005)	1503 (1251;1647)	Grupo: 0,001
RVP 15 min	1409 (1192;1976)	1762 (1560;2136)	1537 (1301;1658)	Tempo: 0,03
RVP 20 min	1461 (1127;2010)	1810 (1555;2006)	1525 (1257;1684)	Interação: <0,001
ΔRVP 20 min (Dyn)	-247 (-289;468) ^{##}	71 (-289;468)	180 (-18;411)	0,003
IRVP supina (dyne.seg.m³/cm⁻⁵)	3332 (3104;3933) [*]	3109 (2522;3910) [*]	2126 (1833;2760)	<0,0001
IRVP 5 min	3007 (2869;4061)	3447 (3216;4035)	2682 (2300;3074)	
IRVP 10 min	2934 (2540;3568)	3317 (2944;3897)	2648 (2217;3046)	Grupo: <0,001
IRVP 15 min	2934 (2461;3622)	3384 (2925;3917)	2681 (2265;3176)	Tempo: 0,03
IRVP 20 min	3007 (2348;4020)	3396 (2893;3796)	2657 (2212;3181)	Interação: <0,001
ΔIRVP 20 min (dyne.seg.m³/cm⁻⁵)	-477 (-1148;82,5) ^{##}	131 (-525,5;887)	357 (-29;681)	0,005

FONTE: O autor (2023).

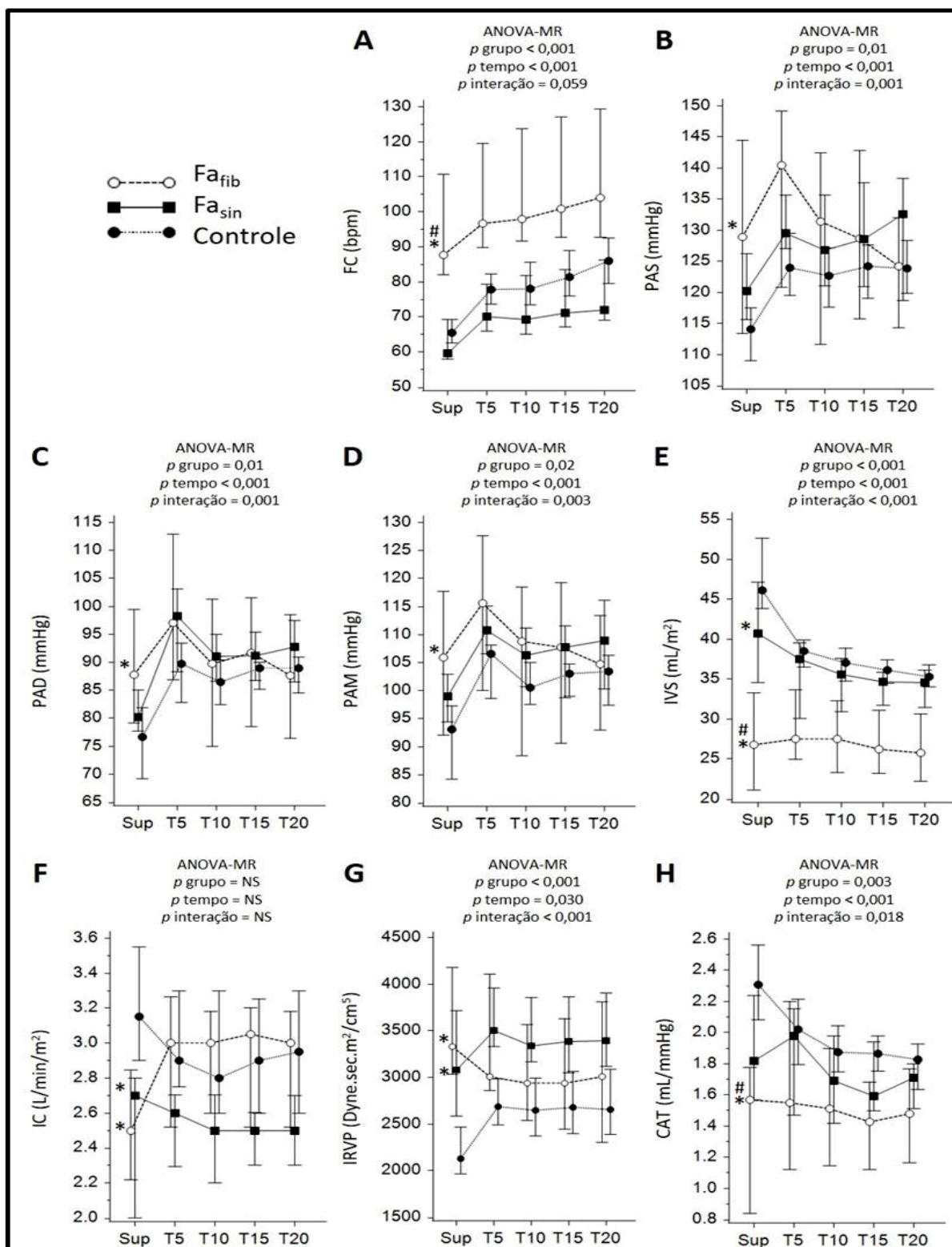
NOTA: * Diferença significativa em relação ao grupo Controle. # Diferença significativa entre FA_{fib} x FA_{sin}.

O índice cardíaco foi menor nos pacientes com FA em comparação aos sem FA, mas sem diferença entre os grupos FA_{sin} e FA_{fib} (TABELA 4 e FIGURA 3F).

O índice cardíaco foi menor nos pacientes com FA em comparação aos sem FA, mas sem diferença entre os grupos FA_{sin} e FA_{fib} (TABELA 4 e FIGURA 3F).

A RVP e o IRVP foram maiores nos grupos FA em comparação ao controle, mas sem diferenças significativas entre FA_{sin} e FA_{fib} (TABELA 4 e FIGURA 3G). A proporção de pacientes com IRVP anormalmente elevado ($>2.400 \text{ dyn}\cdot\text{seg}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^{-5}$) no grupo FA_{fib} foi de 91,6% (11/12), enquanto 78,5% (22/28) no grupo FA_{sin} e apenas 39,4% (15/28) no grupo Controle ($p<0,001$). A CAT supina foi menor nos pacientes com FA_{fib} quando comparados com FA_{sin} e controles, mas não houve diferença significativa entre FA_{sin} e controles (FIGURA 3 H).

FIGURA 4: AVALIAÇÃO GRÁFICA DOS PARÂMETROS MODINÂMICOS ENTRE OS GRUPOS, DURANTE SUAS VARIAÇÕES ENTRE A POSIÇÃO SUPINA E ORTOSTÁTICA.



FONTE: O autor (2023).

NOTA: A. Frequência cardíaca (FC). B. Pressão Arterial Sistólica (PAS). C. Pressão Arterial Diastólica (PAD). D. Pressão Arterial Média (PAM). E. Índice do Volume Sistólico (IVS). F. Índice Cardíaco (IC). G. Índice da Resistência Vascular periférica (IRVP). H. Complacência arterial total (CAT). * Diferença significativa em relação ao grupo Controle. # Diferença significativa entre Fa_{fib} X Fa_{sin}.

4.2 VARIÁVEIS CLÍNICAS E HEMODINÂMICAS NA POSIÇÃO ORTOSTÁTICA

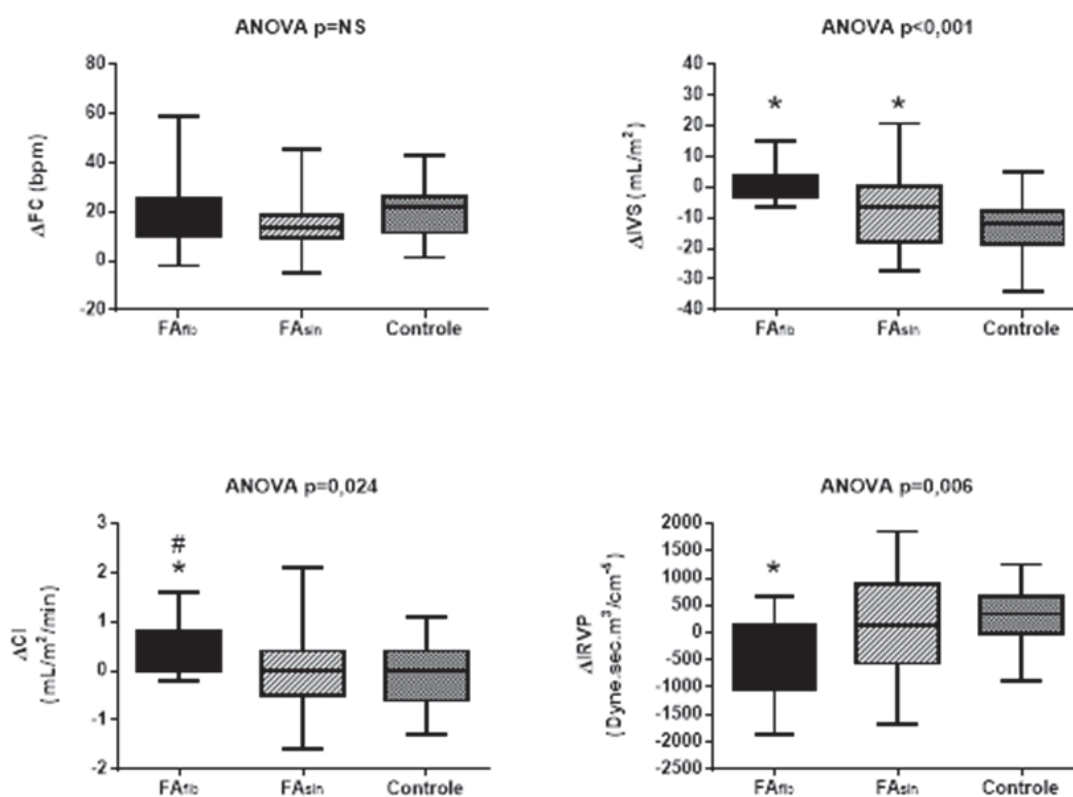
Após o desafio ortostático, observamos uma diferença significativa nas mudanças das taxas de PAS, PAD, PAM, VS, IVS, IC, RVP, IRVP e CAT entre os grupos (ver interação p nas TABELAS 3 e 4 e FIGURA 3).

Não houve diferenças significativas na taxa de alteração da FC e no ΔFC entre os grupos (FIGURA 4). Houve diferença significativa na ΔPAM entre os grupos, sendo que os pacientes com FA_{fib} apresentaram menor variação que os grupos FA_{sin} e controle. Além do menor IVS supino, os pacientes com FA_{fib} apresentaram queda menos pronunciada para essa variável durante o desafio ortostático em comparação aos Controles, mas sem diferenças em relação ao FA_{sin} (FIGURA 4, painel superior direito).

As proporções de pacientes com ΔIVS negativos foram de 58% (7/12) no grupo FA_{fib} , 75% (21/28) no grupo FA_{sin} e 97% (37/38) no grupo Controle ($p < 0,01$). Os pacientes do subgrupo FA_{fib} apresentaram maiores valores de ΔDC e ΔIC do que os Controles, provavelmente relacionados à maior FC e menor diminuição do IVS; além disso, o ΔDC foi significativamente maior no subgrupo FA_{fib} do que no subgrupo FA_{sin} . A mediana do ΔCAT foi negativa nos três grupos após o desafio ortostático e foi mais pronunciada no grupo Controle do que no grupo FA_{fib} .

O grupo FA_{fib} apresentou mediana negativa de ΔRVP e $\Delta IRVP$ após ortostatismo, que foram significativamente diferentes dos grupos FA_{sin} e Controle. Pacientes com FA_{sin} e controles apresentaram ΔRVP e $\Delta IRVP$ positivos, sem diferenças significativas entre esses grupos (FIGURA 4, painel inferior direito). No entanto, os valores medianos absolutos para o IRVP no grupo FA_{fib} permaneceram maiores do que aqueles dos outros dois grupos dentro de 20 minutos da inclinação, com FA_{sin} mantendo valores medianos absolutos mais elevados do que os controles (FIGURA 3 e TABELA 4).

A proporção de pacientes com $\Delta IRVP$ negativo no grupo FA_{fib} foi de 75% (9/12), enquanto 46% (13/28) no FA_{sin} e apenas 26% (10/38) no controle ($p < 0,01$).

FIGURA 5: VARIAÇÃO EM 20 MINUTOS (Δ) PARA FC, IVS, IC E IRVP.

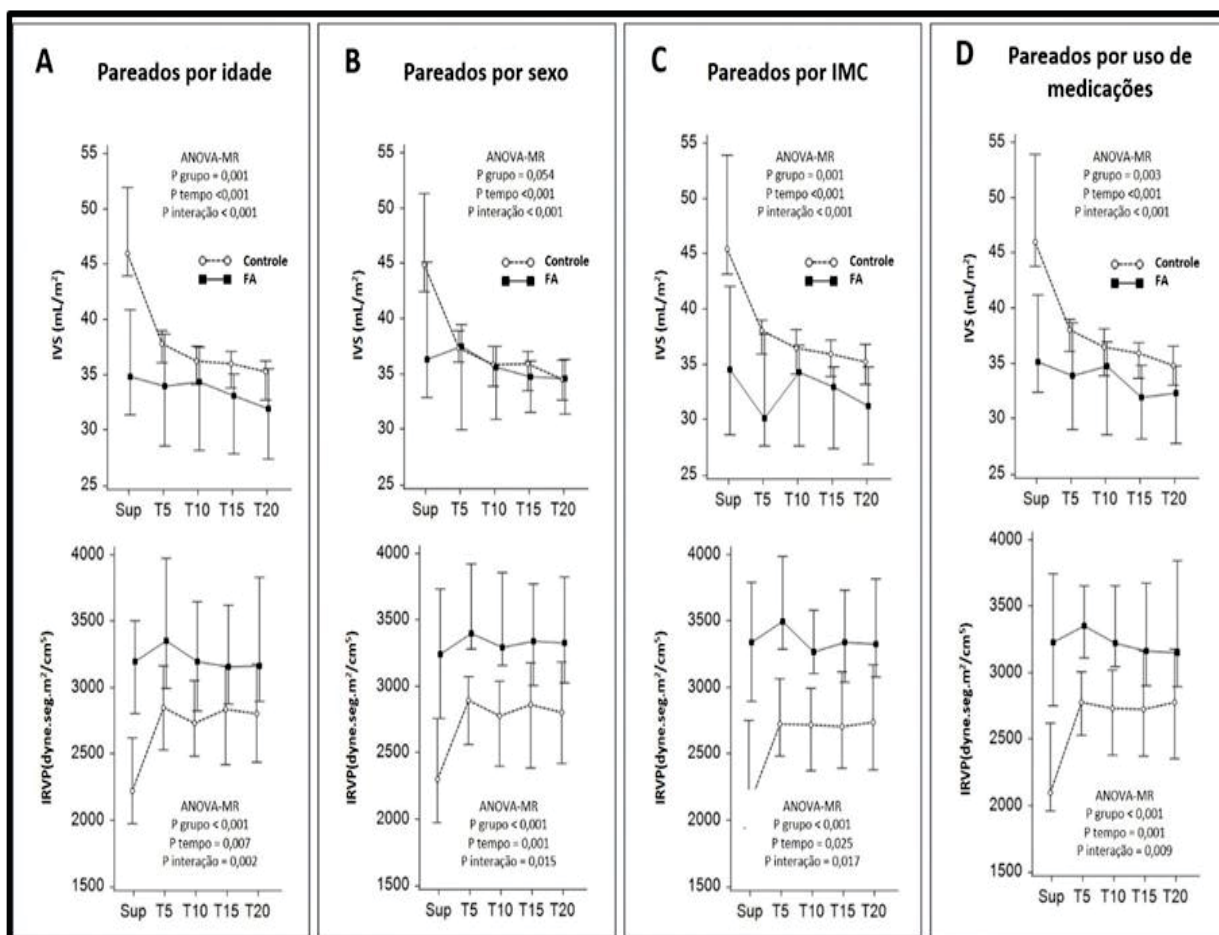
FONTE: O autor (2023).

NOTA: Comparação das variações (Δ) em vinte minutos em posição ortostática entre os grupos. A: ΔFC , frequência cardíaca; B: ΔIVS , índice de volume sistólico; C: ΔIC , índice cardíaco; D: $\Delta IRVP$, índice de resistência vascular periférica. *Diferença significativa em relação ao grupo Controle; # Diferença significativa em relação ao grupo AF_{sin}.

4.3 VARIÁVEIS CLÍNICAS CONFUNDIDORAS

De acordo com as características clínicas apresentadas na TABELA 2, os grupos FA e controle diferiram significativamente quanto à idade, sexo, IMC e uso de medicamentos cronotrópicos negativos. A FIGURA 5 mostra os valores de IVS e IRVP para os grupos FA e controle que foram pareados para esses potenciais confundidores. De acordo com esses resultados, a diferença observada entre pacientes com FA e Controles permaneceram significativas quando esses fatores de confusão foram controlados em análise pareada.

FIGURA 6: PAREAMENTO DOS GRUPOS IVS E IRVP POR IDADE, SEXO, IMC E USO DE MEDICAÇÕES

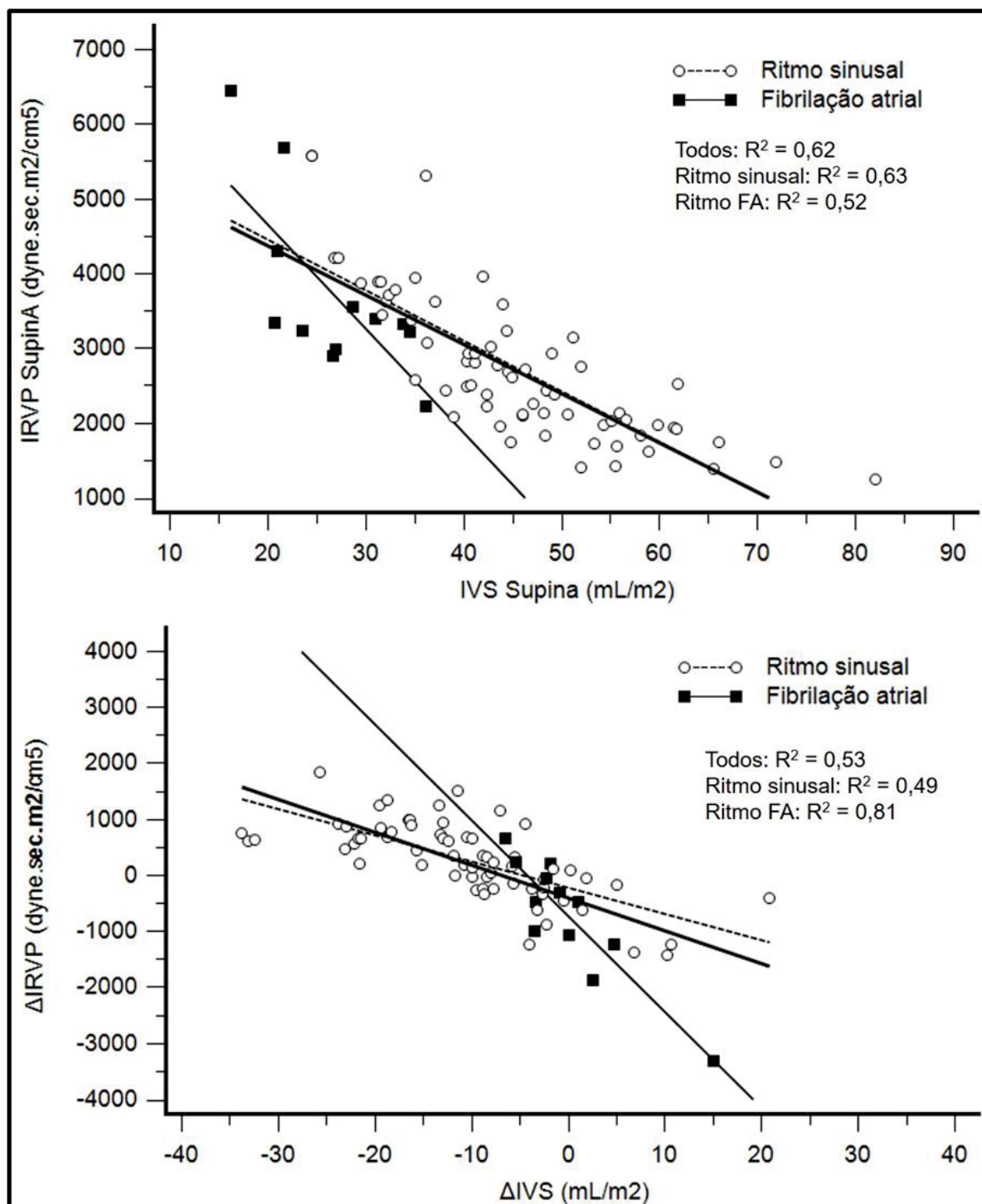


FONTE: O autor (2023).

4.4 RELAÇÃO ENTRE O IVS E IRVP

A Figura 6 mostra as relações inversas, regressões lineares e coeficientes de determinação (R^2) entre o IRVP e o IVS em posição supina (painel superior) e entre o Δ IRVP e o Δ IVS (painel inferior) durante a inclinação. Em comparação com os outros dois grupos, a inclinação (*slope*) da reta de regressão para a relação Δ IVS x Δ IRVP no grupo FA_{fib} foi mais acentuada ($p < 0,001$), demonstrando maior Δ IRVP para uma determinada Δ IVS (painel inferior).

FIGURA 7: A RELAÇÃO INVERSA, REGRESSÃO LINEAR E COEFICIENTES DE DETERMINAÇÃO (R^2) ENTRE IRVP E IVS SUPINO, Δ IRVP E Δ IVS.



FONTE: O autor (2023).

NOTA: IRVP e IVS SUPINO (painel superior) e Δ IRVP e Δ IVS (painel inferior).

Os pacientes com FA_{fib} demonstram uma inclinação mais acentuada em comparação aos outros dois grupos em ritmo sinusal ($p < 0,001$).

4.5 DETERMINANTES DO IVS E IRVP EM POSIÇÃO SUPINO

A análise de regressão múltipla discriminou os determinantes do IRVP e do IVS supino (TABELA 5). Para o IRVP, as variáveis determinantes independentes foram (em ordem decrescente): IVS supino, PAM, FC e ritmo de FA. O modelo multivariado incluindo estas quatro variáveis apresenta um coeficiente de determinação R^2 de 0,87. Para o IVS, os determinantes independentes foram: IRVP supino, FC, PAM, sexo e CAT supino, com R^2 de 0,86.

TABELA 5 - DETERMINANTES DO IRVP SUPINO E IVS POR ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA.

Variável	IRVP supina		
	Coef b	R semiparcial	p
IVS supino	-63.5	0.59	<0.0001
PAM supino	34.2	0.34	<0.0001
FC supina	-36.6	0.33	<0.0001
Ritmo de FA	475.7	0.10	0.013
Modelo $R^2 = 0.87$, $p < 0.0001$			
Variáveis não incluídas: Grupo de estudo, CAT supina, sexo, idade, IMC.			
Variável	IVS supino		
	Coef b	R semiparcial	p
IRVP supina	-0.01	0.40	<0.0001
FC supina	-0.41	0.33	<0.0001
PAM supina	0.26	0.16	<0.001
Sexo	-3.56	0.13	0.003
TAC supina	3.02	0.11	0.011
Modelo $R^2 = 0.86$, $p < 0.0001$			

FONTE: O autor (2023).

NOTA: IRVP, índice de resistência vascular periférica; IVS, índice de volume sistólico; PAM pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; CAT, complacência arterial total; R semiparcial, a proporção da variância explicada pela variável independente em relação à variância total da variável dependente; R^2 , coeficiente de determinação. As variáveis não incluídas foram aquelas que não foram retidas pelo modelo multivariado após seleção gradual.

Os determinantes independentes do Δ IRVP durante a inclinação, de acordo com a análise de regressão múltipla foram, em ordem decrescente: IRVP supino, Δ PAM, Δ FC, Δ IVS, idade, PAM supino e IMC. Para o Δ IVS, os determinantes independentes foram o Δ CAT, o IRVP supino, o grupo de estudo e a PAM supina (TABELA 6).

TABELA 6. DETERMINANTES PARA Δ IRVP E Δ IVS POR ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA

Variável	Δ IRVP		
	Coef b	R semiparcial	p
IRVP supino	-0.59	0.36	<0.0001
Δ PAM	32.8	0.30	<0.0001
Δ FC	-21.4	0.27	<0.0001
Δ IVS	-28.9	0.23	<0.0001
idade	16.5	0.21	<0.0001
PAM supina	17.2	0.15	<0.001
IMC	12.3	0.15	<0.001
Modelo $R^2 = 0.87$, $p < 0.0001$			
Variáveis não incluídas: grupo de estudo, Ritmo de FA, sexo, IVS supino, FC supina, supine CAT, Δ CAT.			
	Δ IVS		
	Coef b	R semiparcial	p
Δ CAT	9.07	0.44	<0.0001
IRVP supina	0.004	0.25	<0.001
Grupo de estudo	2.50	0.15	0.011
PAM supina	-0.16	0.14	0.018
Modelo $R^2 = 0.75$, $p < 0.0001$			
Variáveis não incluídas: ritmo, sexo, idade, IMC, FC supina, CAT supina, Δ FC, Δ IRVP, Δ PAM.			

FONTE: O autor (2023).

NOTA: IRVP, índice de resistência vascular periférica; Δ PAM variação da pressão arterial média; Δ FC variação da frequência cardíaca; Δ IVS variação do índice de volume sistólico; IMC, índice de massa corporal; Δ CAT variação da complacência arterial total; R semiparcial, a proporção da variância explicada pela variável independente em relação à variância total da variável dependente; R^2 , coeficiente de determinação. As variáveis não incluídas foram aquelas que não foram retidas pelo modelo multivariado após seleção *stepwise*.

4.6 VARIÁVEIS ASSOCIADAS A FIBRILAÇÃO ATRIAL

Analizamos a associação entre as variáveis e o ritmo cardíaco durante o exame por meio de regressão logística *stepwise* (ritmo AF=1; ritmo sinusal=0). A FC supina e o IVS foram as variáveis independentes associadas ao ritmo de FA na análise multivariada (AUC=0,98, IC 95%=0,91-0,99, $p < 0,0001$) (TABELA 7).

TABELA 7. ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA *STEPWISE* PARA ASSOCIAÇÃO DE VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO RITMO DE FA DURANTE EXAME (RITMO DE FA = 1 E RITMO SINUSAL = 0).

Variável	Univariada				Multivariada		
	χ^2	OR	95%IC	p	OR	95%IC	p
FC supino	40.3	1.27	1.10-1.48	0.001	1.20	1.04-1.40	0.012
IVS supino	31.9	0.77	0.67-0.89	0.004	0.82	0.67-1.003	0.050
CAT supino	13.8	0.11	0.02-0.47	0.002			
Δ IVS	11.3	1.12	1.03-1.21	0.003			
Idade	10.7	1.09	1.02-1.17	0.004			
PAD supino	8.9	1.09	1.02-1.17	0.007			
PAS supino	6.5	1.06	1.01-1.11	0.01			
Δ IRVP	7.9	0.99	0.998-0.999	0.01			
Δ IC	7.8	3.97	1.35-11.5	0.01			
IRVP supino	7.7	1.000	1.0002-1.001	0.007			
Δ CAT	5.9	4.13	1.17-14.5	0.026			
IC supino	4.8	0.34	0.12-0.96	0.04			

FONTE: O autor (2023).

NOTA: FC, frequência cardíaca; IVS, índice de volume sistólico; CAT, complacência arterial total; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; IRVP, índice de resistência vascular periférica; IC, índice cardíaco, OR, razão de chances.

O IVS supino foi a única variável independente associada ao diagnóstico de FA (FA_{fib} ou FA_{sin}=1 e não FA=0) de acordo com análise multivariada (AUC=0,79, IC 95%=0,69-0,88, p<0,0001).

TABELA 8. ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA *STEPWISE* PARA ASSOCIAÇÃO DE VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO DIAGNÓSTICO DE FA DURANTE EXAME (RITMO DE FA = 1 E RITMO SINUSAL = 0).

Variável	Univariada				Multivariada		
	χ^2	OR	95%IC	p	OR	95%IC	p
IRVP supino	24.3	1.001	1.0007-1.002	<0.001			-
IVS supino	23.8	0.89	0.84-0.94	<0.001	0.89	0.84-0.94	<0.0001
IC supino	18.9	0.20	0.08-0.47	<0.001			-
IMC	13.5	1.08	1.03-1.14	0.001			
Δ IVS	12.9	1.09	1.03-1.15	<0.001			-
Idade	11.2	1.06	1.02-1.11	<0.001			-
PAD supino	10.4	1.07	1.02-1.12	0.001			-
PAS supino	8.5	1.05	1.01-1.09	0.003			-
Sexo	4.2	0.37	0.14-0.96	0.038			-

FONTE: O autor (2023).

NOTA: IRVP, índice de resistência vascular periférica; IVS, índice de volume sistólico; IC, índice cardíaco; IMC, índice de massa corporal; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; OU, razão de chances.

5 DISCUSSÃO

O principal achado em nosso estudo utilizando cardiografia por bioimpedância durante o teste de inclinação em pacientes com FA idiopática foi a diferente relação entre IRVP e o IVS em pacientes com FA em ritmo fibrilatório (FAfib) em comparação com pacientes com FA revertida para ritmo sinusal (FAsin) e Controles.

5.1 ACHADOS HEMODINÂMICOS EM POSIÇÃO SUPINA

A característica principal presente em nosso estudo foi o achado de IRVP mais elevado em posição supina em pacientes com FA em relação aos Controles. Interessantemente, não apenas o IRVP foi mais elevado no FAfib, como também no subgrupo de FAsin. Além disso, uma maior proporção de pacientes com IRVP anormalmente altos (>2500 dyn.sec.m²/cm⁵) foi observado nos grupos de FAfib e FAsin do que nos Controles.

Isso poderia ser explicado pela idade mais avançada e pela maior proporção de pacientes do sexo masculino nos grupos de FA, uma vez que o aumento da RVP tem sido relacionado a uma maior incidência de FA em homens idosos (Wong *et al.*, 2022; Dai *et al.*, 2015). A vasodilatação mediada pelo endotélio diminui com o avanço da idade, mas só ocorre dez anos depois nas mulheres em comparação aos homens. Além disso, alterações estruturais no leito vascular ocorrem com o avanço da idade, como aumento da espessura e rigidez dos vasos (Schnabel *et al.*, 2015; Dai *et al.*, 2015).

Nossos dados demonstraram que a idade foi maior nos pacientes com FA do que os Controles e esteve correlacionada com o ritmo de FA durante o exame. Entretanto, a idade não foi determinante do IRVP segundo a análise de regressão múltipla. O sexo foi associado ao diagnóstico de FA, mas não ao ritmo fibrilatório durante o exame. Além disso, a diferença no IRVP entre pacientes com FA e Controles persistiu quando combinamos a análise pareada por idade ou sexo. Esse achado sugere que as adaptações da RVP em pacientes com FA não podem ser explicadas apenas pela idade e pelo sexo, e provavelmente estão relacionadas a outros mecanismos ligados à arritmia, uma vez que a presença de um ritmo fibrilatório foi um determinante do IRVP.

Outra explicação para a maior RVP seria o maior IMC em pacientes com FA, uma vez que estudos também descrevem a associação entre essas duas variáveis e um aumento na incidência de FA (Caraballo *et al.*, 2022). A obesidade é uma condição bem conhecida por alterar o equilíbrio entre fatores endoteliais vasodilatadores e vasoconstritores em direção a vasoconstrição, além de ativar a cascata inflamatória e o crescimento celular (Barton *et al.*, 2012; Rosenberg *et al.*, 2012).

Em nosso estudo, pacientes com FAsin tiveram maior IMC do que os controles. Além disso, regressão logística demonstrou que o IMC esteve associado com o diagnóstico de FA. Entretanto, não foi observado uma correlação significativa entre IMC e o ritmo de FA durante o exame, e o IMC não foi determinante no IRVP de acordo com a análise de regressão múltipla. Além disso, o IRVP foi significativamente maior nos pacientes com FA do que nos controles, mesmo quando a análise foi pareada pelo IMC, sugerindo que a alta RVP nesses pacientes está provavelmente associada a outras alterações fisiológicas adicionais causadas pela arritmia.

Muito provavelmente, o IRVP mais elevado em pacientes com FA idiopática é o resultado de adaptações neuro-hormonais, como aumento do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e atividade do sistema nervoso autônomo; como resultado da FC elevada, perda do componente atrial do enchimento diastólico e baixo VS nesta arritmia (Lin *et al.*, 2021; Gilewski *et al.*, 2013).

Os efeitos da ativação do SRAA na promoção da vasoconstrição nas arteríolas periféricas e no aumento da pressão arterial são bem conhecidos. (Lage *et al.*, 2022). O aumento da pressão de pulso, refletido por uma elevada “carga pulsátil”, leva à distensão atrial e está associado a uma maior incidência de FA (Roetker *et al.*, 2014). Eventualmente, também leva ao aumento da rigidez arterial, induzindo a proliferação de células musculares lisas, inflamação, expressão de metaloproteinases 2 e 9 e substituição de fibras elásticas por colágeno (Lage *et al.*, 2022). Em nossos dados, a complacência arterial total (CAT), calculada pela razão entre o VS e a pressão de pulso, foi reduzida em pacientes com FAfib quando comparados a pacientes com FAsin e Controles. Isto sugere remodelamento sistema arterial em pacientes com FA. Embora nossos dados nos permitam apenas especular sobre um efeito da ativação do SRAA, uma vez que não aferimos diretamente este fenômeno.

A ativação simpática está diretamente relacionada ao aumento do IRVP e da PA através da ativação dos receptores alfa1-adrenérgicos nos vasos sanguíneos (Bruno *et al.*, 2012). Além de seu efeito hipertensivo, acredita-se que a ativação simpática potencialize mecanismos de arritmia, como automatismo e reentrada (Arora, 2012). Em modelo experimental de insuficiência cardíaca isquêmica, foi demonstrado que níveis mais elevados de epinefrina precedem o desenvolvimento de FA, e que níveis desse hormônio continuam a subir após o aparecimento da FA (Tisdale *et al.*, 2006).

Nossos dados estão de acordo com outros estudos que demonstram que pacientes com FA apresentam IVS reduzido (Gilewski *et al.*, 2013; Alboni *et al.*, 1995). Em nossa amostra, 91% dos pacientes com FAfib e 39% dos pacientes com FAsin apresentaram IVS inferior ao valor normal ($>35\text{mL/m}^2$), em comparação com apenas 5,2% dos Controles. Esses dados concordam com um estudo recente em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada, na qual 80% dos pacientes com FA persistente e 39% de FA paroxística apresentavam IVS abaixo de 35 mL/m^2 , sendo o IVS o preditor mais forte para recuperação dos índices hemodinâmicos e melhora da função cardíaca após ablação por cateter (Nakatani *et al.*, 2018).

Demonstramos que o IRVP, a FC, a PAM e o sexo foram determinantes independentes do IVS supino no modelo de regressão múltipla, em concordância com outros estudos (Hayashi *et al.*, 2019). O IRVP e a FC têm uma relação inversamente proporcional ao VS. Com a perda da contratilidade atrial, perde-se parte da pré-carga do ventrículo esquerdo, o que reduz o VS.

Nessa condição, para que a PAM seja mantida, o IRVP deve aumentar. O aumento da FC é um achado comum em pacientes com FA, o que contribui para o encurtamento da diástole e, portanto, para a redução do VS. O aumento da FC também reflete características importantes da arritmia, como ativação atrial caótica e baixos períodos refratários de condução (Daoud *et al.*, 1996)

Nossos dados demonstram que o aumento da FC basal permitiu ao grupo FAfib manter o IC dentro dos limites normais (mesmo na presença de um IVS reduzido), embora significativamente menor em comparação com os Controles. Todas essas adaptações foram elegantemente descritas em estudo com monitorização hemodinâmica invasiva em pacientes com FA paroxística sem cardiopatia estrutural ou hipertensão, nos quais o ritmo fibrilatório foi induzido

(ALBONI et al., 1995). Contudo, neste estudo o IRVP não se alterou, em contraste com os nossos achados. Isso talvez indique que o aumento do IRVP é um evento adaptativo tardio em pacientes com FA, especialmente naqueles com FA permanente.

5.2 ACHADOS HEMODINÂMICOS APÓS O DESAFIO ORTOSTÁTICO

Em pacientes saudáveis, as principais alterações hemodinâmicas dentro de cinco minutos de ortostatismo (em comparação com aqueles na posição supina) são uma redução de aproximadamente 30% no volume sanguíneo torácico e no VS e um aumento da FC de 15 a 30%, acompanhado de uma redução no DC de aproximadamente 20% (Blomqvist *et al.*, 2011; Tavora-Mehta *et al.*, 2016). Em resposta a essas alterações, para manter a perfusão cerebral, uma série de mecanismos regulatórios ou reflexos cardiovasculares são ativados, com o objetivo de regular a FC, o VS (e conseqüentemente o DC) e a RVP, mantendo a PA como variável controlada (Whittle *et al.*, 2022)

Essa resposta padrão estava presente em nosso grupo Controle, que mostrou uma redução de 25% no IVS após o desafio ortostático, que foi contrabalançada por um aumento de 29% na FC, aumento de 16% no IRVP e 10% aumento do PAM, mantendo o IC estável.

Contrastando com o grupo Controle, os pacientes com FAfib apresentaram uma resposta não esperada a posição ortostática. Neste grupo (no qual os valores de IRVP supino são maiores que os pacientes sem FA), observamos uma redução no IRVP em vez de um aumento esperado após o desafio ortostático. Isso nos faz supor uma resposta anormal dos receptores alfa1-adrenérgicos à ativação simpática, mas com respostas beta1- e beta2-adrenérgicas mantidas, pois paralelamente à redução do IRVP houve aumento da FC semelhante aos demais grupos. Esse aumento da FC contrabalançou a redução do IRVP durante o ortostatismo, o que permitiu a manutenção da PAM (uma vez que $PAM = VS \times RVP \times FC$). A menor pós-carga explicaria a menor queda do IVS neste grupo.

Outras possíveis explicações para a manutenção do IVS seriam a excessiva estimulação beta1-adrenérgica na presença de uma resposta alfa-adrenérgica inadequada, acompanhada de aumento da contratilidade miocárdica; ou estimulação

beta2-adrenérgica, com conseqüente aumento do retorno venoso em resposta à ativação simpática elevada (Imai, 1978).

No entanto, a variação do IRVP foi heterogênea nos pacientes com FAfib, reduzindo em 75% e aumentando em 25% dos casos, e foi associada ao aumento do IVS em 42% e à redução em 58% dos casos, respectivamente. Esse achado demonstrou que fenótipos distintos de respostas hemodinâmicas à posição ortostática dependem das características individuais de cada paciente e podem estar relacionados à duração e permanência do ritmo de FA. Curiosamente, em geral, a resposta hemodinâmica dos pacientes com FAsin ao desafio ortostático foi intermediária à dos pacientes com FAfib e Controles.

Assim, levantamos a hipótese de que algumas adaptações fisiológicas em pacientes com FA são duradouras, apesar da restauração do ritmo sinusal. Alternativamente, especulamos que estas alterações fisiológicas podem preceder e determinar o início e a perpetuação da arritmia.

6 CONCLUSÕES

No presente estudo, utilizando a cardiografia por bioimpedância durante o teste de inclinação, demonstramos que pacientes diagnosticados com FA, sem os fatores de risco clássicos para a arritmia, apresentam adaptações hemodinâmicas. Essas adaptações ocorrem na posição supina e após o desafio ortostático, diferenciando pacientes com FAfib, FAsin e Controles.

Os principais resultados foram o IRVP mais elevado em posição supina, tanto no grupo FAfib, como no subgrupo de FAsin em relação aos controles. Este achado esteve associado a uma alteração significativa do IVS, que se encontrou estatisticamente reduzido no grupo FAfib quando comparado ao grupo FAsin e controle. Por sua vez, o grupo FAsin apresentou um IVS significativamente inferior ao grupo Controle.

Houve diferenças significativas da PAS e da PAD entre os grupos FA e o controle, no entanto, com valores absolutos ainda tidos como normais. A FC apresentou valores mais elevados no grupo FAfib como esperado pela condição arritmica.

Observamos um VS significativamente reduzidos no grupo FAfib e FAsin, durante a posição supina, comparado ao controle. No desafio ortostático, observamos uma variação menos pronunciada desse índice em pacientes com FA, sugerindo mecanismos adaptativos.

O DC apresentou ao estresse ortostático um comportamento paradoxal no grupo FAfib, com aumento de seu valor, ao invés de uma esperada redução do valor, como observado no grupo controle. Esse valor também reforça a participação de mecanismos compensatórios, entre eles a possibilidade de alterações disautônomicas.

O achado de RVP elevada em nosso estudo é discordante em relação a estudos prévios e necessita de melhor esclarecimento. Esses estudos utilizaram diferentes métodos de avaliação hemodinâmica e apenas em posição supina, sendo que em alguns deles os pacientes foram submetidos à indução laboratorial de FA. Nosso estudo utilizou a cardiografia por bioimpedância como método de avaliação das alterações hemodinâmicas em posição supina e durante o estresse ortostático em pacientes com FA de ocorrência espontânea.

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Dentre as limitações de nosso estudo, destaca-se o caráter observacional e retrospectivo e possibilidade de viés na seleção dos pacientes, tratando-se de um estudo realizado em apenas um centro.

A falta da comparação dos dados obtidos pela cardiografia de bioimpedância com outros métodos estabelecidos para avaliação hemodinâmica é outro limitador. No entanto, dados de estudos anteriores têm validado o uso desta técnica para avaliação hemodinâmica demonstrando alta acurácia.

A duração da fibrilação atrial também não foi avaliada.

Sabe-se que o envelhecimento está associado à mudança tônus autonômico cardíaco em direção à dominância simpática assim como o gênero masculino também está mais associado a estimulação simpático quando comparado ao sexo feminino (Moodithaya *et al.*, 2012). Em nosso estudo, a maior idade no grupo de FA total (somatório de FAfib e FAsin) pode ser um limitador desse estudo, apesar de terem sido realizados ajustes estatísticos.

Quanto a predominância do gênero masculino em nosso estudo, provavelmente associado ao maior número de pacientes com FA desse sexo na população, pode ser uma limitação. No entanto, vale salientar, que após ter sido submetido a análise estatística de pareamento para o sexo, houve manutenção dos resultados obtidos para o IRVP e IVS.

6.2 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A FA é uma doença multifatorial com fisiopatologia complexa, incluindo diversos mecanismos adaptativos em sua gênese e perpetuação (Fuster *et al.*, 2006). Estudos sobre adaptações hemodinâmicas em pacientes com FA idiopática são raros, e necessários para avaliar os efeitos da FA na fisiologia cardiovascular, sem os efeitos específicos de cada doença associada a FA.

A compreensão dessas adaptações hemodinâmicas são importantes para monitorar e tratar a disautonomia em pacientes com FA. A determinação do IRVP e do IVS no teste de inclinação pode ser útil na avaliação de pacientes com FA para caracterizar adequadamente o fenótipo hemodinâmico e estabelecer a melhor escolha terapêutica individual.

Um ponto a se considerar será a utilização dos fenótipos hemodinâmicos baseados no IVS e no IRVP para selecionar pacientes para estudos randomizados para testar intervenções no tratamento da FA.

REFERÊNCIAS

- ALBONI, P. *et al.* Hemodynamics of idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 18, n. 5, pt 1, p. 980-5, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1995.tb04738.x>
- ANDERSSON, T. M. *et al.* All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study, **Eur Heart J**, v. 34, n. 14, p. 1061–7, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs469>
- ARORA R. Recent insights into the role of the autonomic nervous system in the creation of sub - strate for atrial fibrillation - implications for therapies targeting the atrial autonomic nervous system. **Circ Arrhythm Electrophysiol**, v.5, n. 4, p. 850-9, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/circep.112.972273>
- BARTOLETTI, A. *et al.* The Italian Protocol: a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. **Europace**, v.2, n. 4, p. 339-42, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/eupc.2000.0125>
- BARTON, M. *et al.* Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction. **Br J Pharmacol**, v. 165, n. 3, p. 591-602, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01472.x>
- BENDITT, D. G. *et al.* Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope; rationale and proposed protocols. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 14, n. 10, p. 1528-37, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1991.tb04074.x>
- BLOMQUIST, C. G.; STONE, H. L. Cardiovascular adjustments to gravitational stress. In: SHEPHERD, J.T.; ABBOUD, F.M. **Handbook of physiology**. Bethesda: American Physiological Society, p. 1025-1063. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cphy.cp020328>
- BOMFIM, A. S. *et al.* Teste de Inclinação: fundamentos e aplicação clínica. **Rev SOCERJ**, v. 17, n. 4, p. 243-250, 2004. Disponível em: [revista 1 - 2artigos \(cardiol.br\)](http://revista1-2artigos(cardiol.br))
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP. **Normas para pesquisa envolvendo seres humanos** (Res. CNS 196/96 e outras). Brasília, 2000.
- BRIGNOLE, M. *et al.* Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. **J Am Coll Cardiol**, v. 22, n. 4, p. 1123-9, 1993. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90426-2](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90426-2)
- BRIGNOLE, M.; BENDITT, D. G. Orthostatic Intolerance: Orthostatic Hypotension and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. In: _____. **A textbook syncope: an**

evidence-based approach. London: Springer, 2011. Disponível em:
https://doi.org/10.1007/978-0-85729-201-8_12

BRUNO, R. M. *et al.* Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. **Front Physiol**, v. 3, p. 284, 2012. Disponível em:
<https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00284>

CARABALLO, C. *et al.* Hemodynamic differences between women and men with elevated blood pressure in China: a non-invasive assessment of 45,082 adults using impedance cardiography. **PLoS One**, v. 17, n. 6, e0269777, 2022. Disponível em:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269777>

CHEN, P. S.; TAN, A. Y. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. **Heart Rhythm**, v. 4, suppl. 3, p. S61-S64, 2007. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.12.006>

CHEN P.S. *et al.* Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. **Circ Res**, v. 114, n. 9, p. 1500-15, 2014. Disponível em:
<https://doi.org/10.1161/circresaha.114.303772>

CHEN, M. *et al.* Low-level vagus nerve stimulation: an important therapeutic option for atrial fibrillation treatment via modulating cardiac autonomic tone. **Int J Cardiol**, v. 15, n. 199, p. 437-8, 2015(a). Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.083>. Acesso em: 7 dez. 2018.

CHEN M. *et al.* Low level tragus nerve stimulation is a non-invasive approach for anti-atrial fibrillation via preventing the loss of connexins, **Int. J. Cardiol**. v. 179, n. 179, p. 144-5, 2015(b). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.114>

CLARK, D. M. *et al.* Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. **J Am Coll Cardiol**, v. 30, n. 4, p. 1039-1045, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00254-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00254-4)

COLILLA, S. *et al.* Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. **Am J Cardiol**, v. 112, n. 8, p. 1142-7, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.063>

COUMEL P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? **Eur Heart J**, v. 15, Suppl A, p. 9-16, 1994. Disponível em:
https://doi.org/10.1093/eurheartj/15.suppl_a.9

DAI, X. *et al.* Cardiovascular physiology in the older adults. **J Geriatr Cardiol**, v. 12, n. 3, p. 196-201, 2015. Disponível em:
<https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.015>

DAOUD, E. G. *et al.* Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. **Circulation**, v. 94, n. 7, p. 1600-1606, 1996. Disponível em:
<https://doi.org/10.1161/01.cir.94.7.1600>

THE FINAPRES® NOVA. **Finapres Medical Systems Finapres NOVA 2012**. Disponível em: [Finapres® NOVA - Hardware & Software solutions!](#). Acesso em: 1 dez. 2015.

FITZPATRICK, A. P. *et al.* Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. **J Am Coll Cardiol**, v. 17, n. 1, p. 125-30, 1991. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90714-k](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90714-k)

FORTIN, J. *et al.* **Validation and verification of the Task Force Monitor**. Results of clinical studies for FDA, v. 510, n. 1, p. 1-7, 2001.

FORTIN, J. *et al.* Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. **Comput Biol Med**, v. 36, n. 11, p. 1185-203, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2005.06.001>

FUSTER V. *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Full text: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guideline of Patients with atrial Fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. **Circulation**, v. 114, n. 7, e257-354, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.177292>

GIGLIOLI, C. *et al.* Hemodynamic effects in patients with atrial fibrillation submitted to electrical cardioversion. **Int J Cardiol**, v. 168, n. 4, p. 4447- 50, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.150>

GILEWSKI, W. *et al.* Use of transthoracic impedance cardiography and tissue Doppler echocardiography in the cardiovascular assessment of atrial fibrillation patients subjected to electroversion. **Kardiol Pol**, v. 71, n. 4, p. 373-380, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/kp.2013.0065>

GOULD, P. A. *et al.* Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 29, n. 8, p. 821-829, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00447.x>

GROENVELD, H. F. *et al.* The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. **J. Am. Coll. Cardiol**, v. 58, n. 17, p. 1795 - 803, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.055>

GRUBB B. P. Neurocardiogenic Syncope. In: GRUBB, B.P.; OLSHANSKY, B. (eds.). **Syncope: mechanisms and management**. Armonk, New York: Futura, p. 73-106. 1998.

HAGENS, V. E. *et al.* Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation: results from the rate control versus electrical cardioversion (RACE)

study. **J Am Coll Cardiol**, v. 43, n. 2, p. 241-7, 2004. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.08.037>

HAYASHI, H. *et al.* Impact of stroke volume on prognostic outcome in patients with atrial fibrillation and concomitant heart failure with preserved ejection fraction. **J Cardiol**, v. 73, n. 4, p. 307-312, 2019. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.12.011>

HEIDT, S. T. *et al.* Symptoms in atrial fibrillation: a contemporary review and future directions. **J Atr Fibrillation**, v. 9, n. 1, p. 1422, 2016. Disponível em:
<https://doi.org/10.4022/jafib.1422>

HELLEBRANDT, F. A.; FRANSEEN, E.B. Physiologic study of vertical stance in man. **Physiol Rev**, v. 23, n. 3, p. 220-55. Disponível em:
<https://doi.org/10.1152/physrev.1943.23.3.220>

HINDRICKS, G. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. **Eur Heart J**, v. 42, n. 5, p. 373-498, 2021. Disponível em:
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

IMAI, Y. *et al.* Role of the peripheral vasculature in changes in venous return caused by isoproterenol, norepinephrine, and methoxamine in anesthetized dogs. **Circ Res**, v. 43, n. 4, p. 553-61, 1978. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.res.43.4.553>

LAGE, J. G. B. *et al.* Arterial stiffness and atrial fibrillation: a review. **Clinics**, v. 77, 2022.

LAU, C.-P. *et al.* Haemodynamics of induced atrial fibrillation: a comparative assessment with sinus rhythm, atrial and ventricular pacing. **Eur Heart J**, v. 11, n. 3, p. 219-24, 1990. Disponível em:
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059687>

LAUDE, D. *et al.* Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 286, n. 1, R226-31, 2004. Disponível em:
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00709.2002>

LÉVY S: Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 20, n. 10, pt 2, p. 2670-4, 1997. Disponível em:
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1997.tb06115.x>

LIN, J. *et al.* Renin–angiotensin system inhibitors and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: a propensity score-matched study from the Chinese Atrial Fibrillation Registry. **J Int Med Res**, v. 49, n. 9, p. 03000605211041439, 2021. Disponível em:
<https://doi.org/10.1177/03000605211041439>

KANNEL, W. B. *et al.* Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. **Am J Cardiol**, v. 82, n. 8A, p. 2N-9N, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00583-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00583-9)

KAPOOR, W. *et al.* Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med*, v. 97, n. 1, p. 78-88, 1994. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90051-5)

KENNY, R. A. *et al.* Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. **Lancet**. London, v. 1, n. 8494, p. 1352-5, 1986. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91665-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91665-x)

KHRAIM, F. *et al.* A novel non-invasive assessment of cardiac hemodynamics in patients with heart failure and atrial fibrillation. **Cardiol Res**, v. 11, n. 6, p. 370-5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.14740/cr1110>

MALIK, V. *et al.* Atrial fibrillation is associated with syncope and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Mayo Clin Proc**, v. 95, n. 4, p. 676-687, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.09.029>

MANN, D. E. *et al.* **Braunwald**: tratado de doenças cardiovasculares: fibrilação atrial: achados clínicos, mecanismos e tratamento. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018. 2070 p.

MANN, D. E. *et al.* **Braunwald**: tratado de doenças cardiovasculares: gênese das arritmias cardíacas: considerações eletrofisiológicas. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018. 1641 p.

MANN, D. E. *et al.* **Braunwald**: tratado de doenças cardiovasculares: insuficiência cardíaca. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018. 5267 p.

MEHTA, N. *et al.* Reduced alpha-adrenergic vascular response: the physiological link between postural orthostatic tachycardia syndrome and neurally mediated syncope. In: **Clin Auton Res**, International Symposium on the Nervous System, 23., 2012, Paradise Island, Bahamas, 2012; p. 207- 330.

MONT L Bisbal *et al.* Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). **Eur Heart J**, v. 35, n. 8, p. 501-7, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh457>

MOODITHAYA, S.; AVADHANY, S. T. Gender differences in age-related changes in cardiac autonomic nervous function. **J Aging Res**, v. 2012, p. 679345, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/679345>

NAKATANI, Y. *et al.* Improvement of hemodynamic parameters in patients with preserved left ventricular systolic function by catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study using impedance cardiography. **Circ J**, v. 83, n. 1, p. 75-83, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1253/circj.cj-18-0911>

NYONG, J. *et al.* Efficacy and safety of ablation for patients with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*, v.11, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012088.pub2>

PARK, Hyung-Wook *et al.* Neural mechanisms of atrial fibrillation. **Curr Opin Cardiol**, v. 27, n. 1, p. 24-8, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/hco.0b013e32834dc4e8>

PATEL NJ *et al.* Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. **Circulation**, v. 129, n. 23, p. 2371-9, 2014. Disponível em: [Contemporary Trends of Hospitalization for Atrial Fibrillation in the United States, 2000 Through 2010 \(ahajournals.org\)](http://ahajournals.org)

QUALITY of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*, v. 149, n. 1, p. 112-120, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.03.065>.

ROETKER, N. S. *et al.* Relation of systolic, diastolic, and pulse pressures and aortic distensibility with atrial fibrillation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). **Am J Cardiol**, v. 114, n. 4, p. 587-592, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.05.041>

ROSENBERG, M. A. *et al.* The impact of height on the risk of atrial fibrillation: the cardiovascular health study. **Eur Heart J**, v. 33, n. 21, p. 2709-17, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs301>

SCHNABEL, R. B. *et al.* 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. **Lancet**, v. 386, n. 9989, p. 154-162, 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61774-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61774-8)

SHARIFOV, O. F. *et al.* Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. **J Am Coll Cardiol**, v. 43, n. 3, p. 483-90. Disponível em; <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.030>

TAN AY, *et al.* Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: Implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. **J Am Coll Cardiol**, v. 48, n. 1, p. 132-43, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.02.054>

TÁVORA-MEHTA, M. Z. P. *et al.* Volume sistólico reduzido: mecanismo fisiopatológico principal em pacientes com intolerância ortostática? **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n. 4, p. 354-364, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20160135>

TISDALE, J. E. *et al.* Hemodynamic and neurohormonal predictors and consequences of the development of atrial fibrillation in dogs with chronic heart failure. **J Card Fail**, v. 12, n. 9, p. 747-751, 2006. Disponível em; <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.08.005>

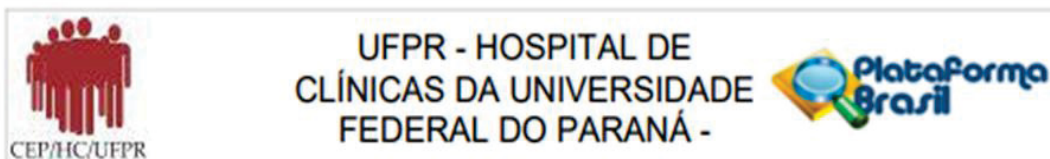
VAN GELDER, I. C. *et al.* Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. **N Engl J Med**, v. 362, n. 15, p. 1363-73, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1001337>

ZONI-BERISSO, M. *et al.* Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. **Clin Epidemiol**, v. 16, n. 6, p. 213-20, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/clep.s47385>

WHITTLE, R. S. *et al.* Gravitational Dose-Response Curves for Acute Cardiovascular Hemodynamics and Autonomic Responses in a Tilt Paradigm. **JAHA**, v. 11, n. 14, p. e024175, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024175>

WONG, G. R. *et al.* Sex-related differences in atrial remodeling in patients with atrial fibrillation: relationship to ablation outcomes. **Circ Arrhythm Electrophysiol**, v. 15, n. 1, p. e009925, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.009925>

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP 2019



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS EM PACIENTES PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL ISOLADA SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO.

Pesquisador: Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13483119.9.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.406.527

Apresentação do Projeto:

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS EM PACIENTES PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL ISOLADA SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar volume sistólico, débito cardíaco e resposta da resistência vascular periférica em posição supina e/ou ortostática em pacientes com FA isolada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos para esta pesquisa, apesar de mínimos, estão na manipulação de prontuários médicos para a aquisição de informações, sendo que para minimizar o risco de perda de informações, a análise de prontuários será restrita a no máximo 5 prontuários dia e de análise exclusiva por nossa equipe. Além disso, poderá ser descoberta novas informações, quanto a condição clínica dos pacientes, o que poderá gerar necessidade de novas terapêuticas em um futuro, podendo gerar certo grau de ansiedade.

Benefícios:

A limitada quantidade de recursos terapêuticos farmacológicos e não farmacológicos da fibrilação atrial, gera a necessidade de mais estudos na área para melhor compreensão e tratamento da condição.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

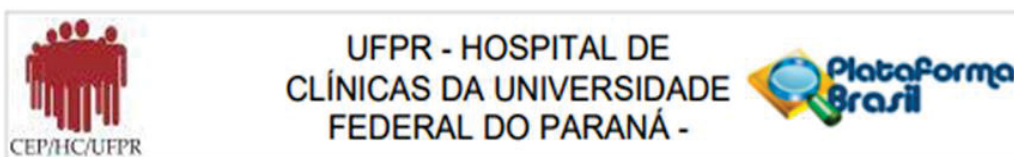
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 3.406.527

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo retrospectivo tipo análise de prontuários na qual serão avaliados os dados de testes de inclinação de pacientes encaminhados ao serviço para a realização do exame e que tenha sido verificado a presença de fibrilação atrial isolada do período compreendido de janeiro de 2012 a junho de 2019.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados com inclusão da autorização das Unidades envolvidas na pesquisa e normas de segurança ao acesso dos dados dos participantes do estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Estudo de relevância clínica e seguindo as boas práticas de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

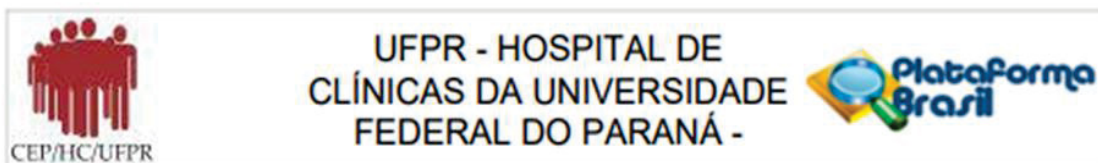
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1344762.pdf	07/05/2019 22:11:18		Aceito
Declaração de Pesquisadores	CHECKLIST_DOCUMENTAL.pdf	07/05/2019 22:10:52	Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta	Aceito
Declaração de	TERMO_CONFIDENCIALIDADE.pdf	07/05/2019	Maria Zildany	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 3.406.527

Pesquisadores	TERMO_CONFIDENCIALIDADE.pdf	20:11:27	Pinheiro Távora Mehta	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TERMO.pdf	07/05/2019 20:10:36	Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta	Aceito
Declaração de Pesquisadores	QUALIFICACAO_TODOS.pdf	07/05/2019 20:10:02	Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_TORNAR_PUBLICOS.pdf	07/05/2019 20:09:35	Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_COMPROMISSOS.pdf	07/05/2019 20:09:04	Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_AUSENCIA_CUSTOS.pdf	07/05/2019 20:08:19	Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CONCORDANCIA_UNIDADES.pdf	07/05/2019 20:08:07	Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_ENCAMINHAMENTO_PESQUISADOR.pdf	07/05/2019 20:07:53	Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	07/05/2019 19:55:08	Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	07/05/2019 19:54:39	Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.docx	07/05/2019 19:50:55	Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	07/05/2019 19:49:11	Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta	Aceito

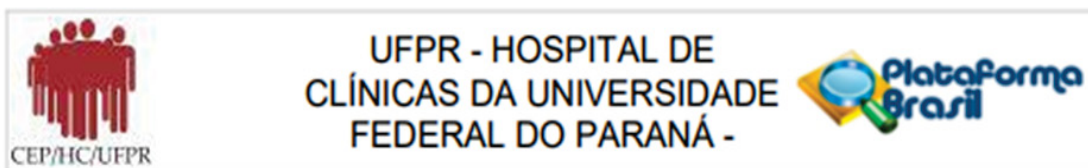
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 3.406.527

CURITIBA, 23 de Junho de 2019

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP 2015



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Insuficiência da Resistência Vascular Periférica em Pacientes com Síncope e/ou Pré-Síncope de Etiologia Desconhecida

Pesquisador: Adriano Senter Magajevski

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 41606715.4.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.001.808

Data da Relatoria: 16/03/2015

Apresentação do Projeto:

Conforme já relatado no parecer anterior do CEP, número 961.508 de 23/02/2015.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme já relatado no parecer anterior do CEP, número 961.508 de 23/02/2015.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme já relatado no parecer anterior do CEP, número 961.508 de 23/02/2015.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As pendências solicitadas pelo Comitê de Ética foram devidamente atendidas pelos pesquisadores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



CEP/HCUFPR

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.001.808

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores atenderam todas as pendências de forma adequada.
Projeto considerado aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

CURITIBA, 27 de Março de 2015

Assinado por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br