HIPERTENSÃO

- Sistema Nervoso Simpático e Hipertensão Arterial
- Regulação Momento a Momento da Pressão Arterial na Normotensão e Hipertensão
  Implicações Fisiopatológicas
- Caso Clínico - Hipertensão Neurogênica
- Qual o Limiar Diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica?
- Estresse Mental como Fator de Risco para a Hipertensão Arterial
- O Método Oscilométrico de Medição da Pressão Arterial
- O Sistema Nervoso Simpático e a Terapêutica da Hipertensão Arterial
- Utilização de Animais Transgênicos no Estudo da Hipertensão Arterial

■ VOLUME 3
■ Nº 3 ■ 2000

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO

PB-836/00

01 - Capa.pm6 1 24/10/01, 14:45

EDITORIAL

O sucesso do IX Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão

Reunindo a participação de interessados no estudo da hipertensão arterial de todo o país, mas sobretudo dos Estados do Norte/Nordeste, o ***IX Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão*** *atingiu todos seus objetivos.*

Além de promover proveitoso intercâmbio de experiências com os conceituados relatores convidados do Brasil e do exterior, o evento recebeu um número apreciável de trabalhos científicos para apresentação como temas livres:

- *Apresentação oral: 37*
  - *área clínica - 14*
  - *área epidemiológica - 4*
  - *área básica - 19*
- *Apresentação como pôster: 168*
  - *área clínica - 92*
  - *área epidemiológica - 31*
  - *área básica - 45*

É importante registrar também a impecável estruturação e a própria realização do Congresso que, graças ao empenho de seu Presidente, Dr. Armênio C. Guimarães, e de sua Comissão Organizadora, aconteceram dentro de um clima de cordialidade e em plena sintonia com a tradicional hospitalidade baiana.

No decorrer das atividades programadas, o Departamento de Ligas de Hipertensão da SBH promoveu a premiação das seis Ligas de Hipertensão que apresentaram o maior número cadastrado de pacientes hipertensos, registrando inclusive os demais fatores de risco presentes em cada caso.

20th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension São Paulo - Brazil /2004

Depois de uma complexa e acirrada disputa com outros países interessados, a Sociedade Brasileira de Hipertensão, com o apoio da Fundação Oswaldo Ramos, foi eleita a organizadora do ***"20th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension"****, a ser realizado na Capital paulista, no ano 2004, sob a presidência do Dr. Artur Beltrame Ribeiro, da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM.*

O "19th Scientific Meeting" está previsto para junho de 2002, em Praga, na República Checa.

Aguarde notícias!

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho
Editora

02 - Editorial.pm6 83 24/10/01, 14:46

ÍNDICE

Sistema Nervoso Simpático e
Hipertensão Arterial **86**

Regulação Momento a Momento da
Pressão Arterial na Normotensão e Hipertensão
Implicações Fisiopatológicas **90**

Caso Clínico -
Hipertensão Neurogênica **99**

Qual o Limiar Diagnóstico de Hipertensão
Arterial Sistêmica? **103**

Estresse Mental como Fator de Risco
para a Hipertensão Arterial **107**

O Método Oscilométrico de Medição
da Pressão Arterial **110**

O Sistema Nervoso Simpático e a
Terapêutica da Hipertensão Arterial **116**

Utilização de Animais Transgênicos no
Estudo da Hipertensão Arterial **118**

Agenda 2000 ..... **122**

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial - BG Cultural
Rua Ministro Nelson Hungria, 239 - Sala 5 - 05690-050 - S. Paulo - SP
Telefax: (11) 3758-1787 / 3758-2197. E-mail: bg@uol.com.br
Médico / Jornalista Responsável: Benemar Guimarães - CRMSP 11243 / MTb 8668.
Assessoria Editorial: Marco Barbato, Edmundo B. Sales Jr., Eliane R. Palumbo, Eduardo Vargas Sales.
Revisão: Luzia Bonifácio, Márcio Barbosa, Eduardo Passos, Ricardo Delgado.
Coordenadoria de Atendimento: Mabel Rigon.

HIPERTENSÃO
Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão

EDITORA
DRA. MARIA HELENA C. DE CARVALHO

EDITORES SETORIAIS

MÓDULOS TEMÁTICOS
DR. EDUARDO MOACYR KRIEGER
DR. ARTUR BELTRAME RIBEIRO

CASO CLÍNICO
DR. MARCELLO MARCONDES MACHADO
DR. EMILIO FRANCISCHETTI

EPIDEMIOLOGIA/PESQUISA CLÍNICA
DR. FLÁVIO D. FUCHS
DR. PAULO CÉSAR B. VEIGA JARDIM

FATORES DE RISCO
DR. ARMÊNIO C. GUIMARÃES

AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL
DR. DÉCIO MION JR.
DR. FERNANDO NOBRE
DR. WILLE OIGMAN

TERAPÊUTICA
DR. OSVALDO KOHLMANN JR.

BIOLOGIA MOLECULAR
DR. JOSÉ EDUARDO KRIEGER
DR. AGOSTINHO TAVARES
DR. ROBSON AUGUSTO SOUZA SANTOS

PESQUISA BIBLIOGRÁFICA
CARMELINA DE FACIO

03 - Índice-Diretoria 2000.pm6 84 24/10/01, 14:47

Sociedade Brasileira de Hipertensão
Tel.: (11) 284-0215
Fax: (11) 289-3279
E-mail: sbh@uol.com.br
Home Page: http://www.sbh.org.br

SBH

Sociedade
Brasileira de
Hipertensão

DIRETORIA

Presidente
Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho

Vice-Presidente
Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Tesoureiro
Dr. Robson Augusto Souza Santos

Secretário
Dr. Dante Marcelo Artigas Giorgi

Presidente Anterior
Dr. Armênio Costa Guimarães

Conselho Científico
Dr. Armênio Costa Guimarães
Dr. Artur Beltrame Ribeiro
Dr. Décio Mion Jr.
Dr. Eduardo Moacyr Krieger
Dr. Elisardo Vasquez
Dr. Emilio Antonio Francischetti
Dr. Fernando Nobre
Dr. Hélio Cesar Salgado
Dr. Hilton de Castro Chaves Júnior
Dr. João Carlos Rocha
Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho
Dr. Osvaldo Kohlmann Júnior
Dr. Robson Augusto Souza Santos
Dr. Wille Oigman

03 - Índice-Diretoria 2000.pm6 85 24/10/01, 14:47

MÓDULO TEMÁTICO

Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial

Autores:

Dra. Fernanda M. Consolim-Colombo
Médica Assistente da Unidade de Hipertensão do InCor - Hospital das Clínicas - FMUSP

Dr. Eduardo Moacyr Krieger*
Diretor da Unidade de Hipertensão do InCor - Hospital das Clínicas - FMUSP

Nessa revisão, serão abordados aspectos do papel do sistema nervoso no desenvolvimento e na manutenção da hipertensão arterial primária, que, como é sabido, tem origem multifatorial. O sistema nervoso autônomo é um dos principais mecanismos que controlam a pressão arterial: tanto a manutenção dos níveis basais (componente tônico) como as variações momento a momento (componente fásico). O sistema nervoso simpático regula o calibre e a reatividade vascular, o débito cardíaco e modula a regulação de volume pelos rins. Várias peças de evidência se somam e fortalecem a importância do aumento da atividade simpática na patogênese da hipertensão arterial. Além disso, o aumento dessa atividade tem associação com outros sistemas de controle cardiovascular, como o sistema renina-angiotensina, e com outros fatores de risco cardiovascular, como a obesidade.

***Endereço para correspondência:**
Instituto do Coração (InCor), Unidade de Hipertensão do HC-FMUSP
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44
05403-000 - São Paulo - SP
Tel.: (11) 3069-5048 - Fax: (11) 3069-5022
E-mail: edkrieger@incor.usp.br

Origem multifatorial da hipertensão arterial

Por aproximadamente 100 anos, grandes esforços foram feitos para elucidar como a hipertensão arterial é iniciada e mantida. Nos anos 30, o progresso foi grandemente estimulado pela introdução do modelo de hipertensão renovascular desenvolvido por Goldblatt. Infelizmente, o entusiasmo inicial para o desenvolvimento de modelos unifatoriais retardou a percepção de que a hipertensão humana primária é basicamente de origem multifatorial. Nos anos 50 e 60, uma nova atitude emergiu lentamente, facilitada pela introdução de variantes poligênicas da hipertensão arterial primária em ratos, o que também proporcionou aos investigadores melhores modelos experimentais.

Juntos, estudos experimentais (realizados com modelos de ratos) – genéticos e epidemiológicos – deixaram claro que a hipertensão primária decorre da variada combinação de elementos que iniciam, reforçam e mantêm a elevação dos níveis de pressão. Cada elemento isolado pode representar pouco perigo, mas, quando combinado com outros fatores, pode induzir lentamente à elevação dos níveis pressóricos. O aumento da pressão arterial *per se* teria poucas conseqüências se o coração e os vasos fossem geneticamente desenhados para tolerar prolongados aumentos na carga pressórica, mas infelizmente a deterioração ocorre lentamente na maioria dos indivíduos, com lesão dos órgãos-alvo e manifestação de doenças como resultado final.

Estudos de seguimento por longos períodos em animais e pacientes hipertensos revelaram três maiores e independentes elementos relacionados à hipertensão arterial:

I- predisposição poligênica;

II- fatores ambientais (como estresse psicoemocional e ingestão de sal, que reforçam e precipitam a expressão hemodinâmica da predisposição poligênica);

III- adaptações estruturais precoces do coração e vasos: a vasoconstrição, que é a princípio uma resposta rá-

04 - MT - Dra Fernanda Consolim2.pm6 86 24/10/01, 14:48

pida a qualquer estímulo pressor (funcional), pode ser substituída por alterações estruturais, portanto fixas (remodelação, hipertrofia).

As influências pressóricas da predisposição poligênica e dos fatores ambientais precisam ser somente marginais, e até mesmo intermitentes, para iniciar as adaptações estruturais precoces dos vasos e do coração. A adaptação estrutural, uma vez provocada, promove o aumento gradual da resistência sistêmica, que poderá atingir níveis bastante elevados, devido ao "feedback" positivo dos fatores genéticos e ambientais. Deve-se ressaltar que as alterações na estrutura dos vasos de resistência (redução do diâmetro interno e espessamento da parede média) predispõem a uma maior reatividade vascular a estímulos pressores (hiper-reatividade vascular não-específica), que favorecem a manutenção da resistência elevada mesmo com níveis normais de atividade da musculatura lisa.

Sistema nervoso e hipertensão arterial

Quando analisamos o papel do sistema nervoso na hipertensão, é importante levar em conta que a hipertensão primária é multifatorial, manifestando-se sobre os vasos sangüíneos, onde, primordialmente, os diferentes elementos descritos acima podem atuar. Basicamente, ocorre um desequilíbrio entre os fatores vasoconstritores, que também atuam no crescimento da parede vascular (ação funcional e estrutural) e os fatores vasodilatadores, os quais são também anticrescimento. Dentre os fatores mais importantes na vasoconstrição e também no crescimento vascular estão o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina. Isto é, o sistema nervoso simpático é considerado um fator disparador e mantenedor da hipertensão arterial.

Sistema nervoso simpático e a gênese da hipertensão arterial

Embora não definitivamente comprovado, inúmeras evidências apontam fortemente para a participação do aumento da atividade do sistema nervoso simpático na patogênese da hipertensão arterial[1]. Usando-se diferentes métodos de avaliação da atividade simpática, pode-se detectar, nas fases iniciais da hipertensão arterial primária, aumento do tônus simpático; entre elas: efeito mais intenso de agentes simpatolíticos ou bloqueadores adrenérgicos na diminuição dos níveis de pressão arterial; níveis elevados de noradrenalina plasmática e da sua liberação regional ("spillover"); aumento da atividade simpática com registro direto (microneuronografia) e maior sensibilidade à noradrenalina (aumentos maiores de pressão arterial durante infusão)[2]. Além disso, pode-se observar que significativa proporção de indivíduos hipertensos jovens apresenta aumento da freqüência e do débito cardíacos (hipertensões hipercinéticas). Na presença do padrão hiperdinâmico, o esperado seria uma resistência periférica total diminuída, porém o que se observa é que a resistência vascular total encontra-se "normal" ou discretamente rebaixada, provavelmente decorrente do aumento do simpático[3]. Já nos jovens filhos de hipertensos comparados com jovens filhos de normotensos, encontramos: níveis mais elevados de pressão arterial, catecolaminas séricas mais elevadas, maior atividade simpática periférica e maiores aumentos de pressão arterial em testes fisiológicos e farmacológicos[4-6]. Os dados sugerem que o simpático está associado à gênese da hipertensão arterial e que o aumento do tônus simpático pode ter um determinante genético. Também nas fases anteriores do desenvolvimento da hipertensão arterial, alguns filhos de hipertensos apresentam discretas, porém detectáveis, alterações nos mecanismos de controle reflexo da pressão arterial – barorreflexo[4].

Apesar das fortes evidências demonstradas acima, em animais de experimentação não se conseguiu demonstrar que a hiperatividade simpática isolada seja capaz de provocar hipertensão arterial[7]. Como a hipertensão arterial é multifatorial, a atividade simpática aumentada pode interagir com outros fatores que contribuem para o desenvolvimento de hipertensão. As catecolaminas, liberadas pelos nervos simpáticos, além de aumentarem o tônus dos vasos de resistência nas fases iniciais da hipertensão, seriam também estimuladoras de mecanismos tróficos nos vasos, os quais manteriam a hipertensão por indução de hipertrofia vascular[8].

Além disso, os efeitos das catecolaminas são determinados pela múltipla interação com receptores adrenérgicos pré e pós-sinápticos[9]. Pode-se propor um mecanismo para explicar translação entre estresse intermitente e hipertensão mais sustentada, analisando a relação entre adrenalina e noradrenalina. A secreção de adrenalina pela supra-renal, durante situações de estresse (reação de "luta ou fuga"), pode induzir efeitos maiores e mais prolongados que os aumentos agudos da pressão arterial. Por exemplo, observou-se que após a infusão de adrenalina em níveis comparáveis aos observados durante o estresse, a pressão arterial se eleva e permanece elevada por horas após o término da infusão[10]. Presumivelmente, parte da adrenalina penetrou nas terminações nervosas simpáticas sinápticas e foi relançada na fenda sináptica como cotransmissor nas estimulações nervosas subseqüentes. Em adição, a adrenalina age sobre receptores pré-sinápticos, facilitando a liberação de noradrenalina. Assim, a adrenalina liberada de forma intermitente pode provocar vasoconstrição neurogênica sustentada e causar persistente aumento da pressão arterial[11].

A importância desse fato para o homem estaria na possível ligação entre o estresse emocional e a hipertensão arterial. De fato, o papel do estresse na gênese da hipertensão arterial vem sendo alvo de grande interesse e de grande debate na literatura. Observações clínicas sugerem que hipertensos e indivíduos com predisposição para desenvolver hipertensão apresentam mais estresse e respondem de forma diferente a ele[12]. A prevalência de hipertensão arterial pode ser até cinco vezes maior em alguns grupos de indivíduos que trabalham ou vivem em situações estressantes, quando comparados com aqueles afastados dessas situações[13]. Uma grande dificuldade em se atribuir ao estresse (e conseqüente aumento da atividade simpática) um papel exclusivo no desenvolvimento da hipertensão arterial está na ob-

04 - MT - Dra Fernanda Consolim2.pm6 87 24/10/01, 14:48

servação de outros fatores de risco associados a esses pacientes (dieta, nível econômico, hábitos sociais)[12, 13].

Outra importante interação é a relação existente entre a ativação sustentada do simpático, especificamente do nervo renal, e o deslocamento da curva de pressão-natriurese dos rins. As alterações renais (maior secreção de renina e maior absorção de sódio e água) interferem na capacidade dos rins de compensar os aumentos da pressão arterial por meio da diurese, favorecendo a retenção de volume e a elevação da pressão arterial sistêmica[14, 15].

Sistema nervoso simpático como mantenedor da hipertensão arterial

Em pacientes com hipertensão estabelecida, de meia-idade, a hiperatividade simpática sustentada não é documentada de forma sistematizada. Nesta fase, os níveis de catecolaminas mais elevados são detectados em pequena proporção de pacientes, sendo provavelmente decorrentes de alterações na depuração de noradrenalina e do não-aumento persistente da atividade simpática[6]. Entretanto, pode-se documentar que a atividade simpática regional, avaliada por meio da microneuronografia, é diretamente proporcional ao nível de hipertensão arterial[16].

Uma importante alteração no sistema nervoso autônomo, que pode influenciar diretamente o tônus simpático, é a alteração no controle reflexo dos barorreceptores, o que se detecta em qualquer forma de hipertensão estabelecida[17]. Dois maiores arcos reflexos neurais estão envolvidos na regulação da pressão arterial: o barorreflexo (mediado por estimulação dos barorreceptores aórticos e carotídeos, chamados de receptores de alta pressão) e reflexo cardiopulmonar (mediado por estimulação de receptores cardiopulmonares, chamados de receptores de baixa pressão). Esses reflexos atuam momento a momento para manter a pressão arterial estável em situações como exercício, mudanças posturais, e durante situações patológicas como hemorragia, insuficiência cardíaca, hipertermia e outras. Os receptores, quando agudamente estimulados por aumento da pressão arterial ou da pressão venosa central, aumentam a descarga pelas fibras nervosas aferentes; os sinais chegam aos centros vasomotores na medula, onde são integrados e convergem para as áreas centrais dos sistemas simpático e parassimpático; dessas áreas, os impulsos chamados eferentes alteram a freqüência cardíaca e a resistência vascular periférica, fazendo com que a pressão retorne ao normal. Quando a hipertensão arterial é mantida, os pressorreceptores se adaptam rapidamente, por alterações funcionais e estruturais[17]. Portanto, variações agudas da pressão arterial não são compensadas de forma adequada. Os efeitos da perda da sensibilidade barorreflexa na hipertensão arterial são incertos. É provável que a menor sensibilidade do barorreflexo observada em pacientes hipertensos seja a principal determinante para a maior variabilidade da pressão arterial que eles apresentam e, de forma indireta, associada às conseqüentes lesões dos orgãos-alvo[18, 19]. Postulou-se que a menor inibição dos centros vasomotores, resultante da adaptação dos barorreceptores, pode ser responsável pelo aumento da atividade simpática e perpetuação da hipertensão[20].

Qualquer que seja o papel da atividade do sistema nervoso simpático na patogênese da hipertensão, sugere-se o seu envolvimento com o aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares que acomete os pacientes durante as primeiras horas da manhã. Nesse período, associado à fase de pré-despertar[20, 21] e também ao ato de se levantar após uma noite em decúbito[22], ocorre um aumento da atividade α-simpática (substituindo a queda da atividade durante o sono). Como conseqüência, há vasoconstrição arterial e a pressão arterial se eleva de forma abrupta. Esse aumento é parcialmente responsável pela maior ocorrência de morte súbita, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio nas primeiras horas da manhã. Além disso, sugere-se que o aumento da atividade simpática seja o responsável pelo aumento da freqüência cardíaca presente em muitos pacientes hipertensos[24]. De fato, a mortalidade cardiovascular entre pacientes hipertensos aumentou progressivamente com o incremento da freqüência cardíaca num período de seguimento de 36 anos em Framingham[25].

Sistema nervoso simpático e fatores de risco cardiovascular (sistema renina-angiotensina; resistência à insulina e obesidade)

Os aumentos da atividade simpática têm associação com outros fatores de risco cardiovascular. A relação com o sistema renina-angiotensina é a mais estreita e a mais perversa: o simpático libera a renina e a angiotensina estimula o simpático, formando-se um círculo vicioso de estimulação dos dois sistemas mais poderosos de controle da pressão arterial. Há muito tempo conhece-se o importante papel que o sistema renina-angiotensina desempenha não só na regulação da pressão arterial e no balanço eletrolítico, como também participa nos mecanismos de hipertrofia vascular e cardíaca por meio do seu principal peptídeo efetor, a angiotensina II[26].

Recentemente, tem-se dado muita atenção à relação do simpático com a obesidade e com a resistência periférica à insulina. Uma das formas de se explicar como o simpático estaria envolvido na obesidade é que a insulina circulante estimularia o simpático. Além dessa possibilidade, uma outra forma de interpretação é que poderia haver uma hipertonia simpática inicial que causaria resistência à insulina e não o contrário. Estudos experimentais demonstraram que a administração crônica de clonidina previne o desenvolvimento da hipertensão e da resistência insulínica em cães obesos. A insulina administrada isoladamente no cão provoca vasodilatação e não causa aumentos de pressão arterial. Estudos em humanos demonstraram que, em indivíduos normais, a insulina pode não aumentar a pressão arterial quando ela é a única alteração existente, existindo inúmeros casos em que há aumento de insulina sem aumento da pressão arterial. A insulina, além de poder aumentar a atividade simpática, atua no endotélio, comprometendo sua capacidade de induzir vasodilatação. Pode-se considerar que a insulina não é inofensiva, mas sua importância relativa deve ainda ser considerada[27].

04 - MT - Dra Fernanda Consolim2.pm6 88 24/10/01, 14:48

Referências bibliográficas

1. WYSS JM. The role of sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nefhrol Hypertens,* v. 2, p. 265–273, 1993.
2. VICTOR RG, MARK AL. The sympathetic nervous system in human hypertension. In*:* LARAGH JH, BRENNER BM (eds.). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, 2nd ed. Nova York: *Raven Press*, p. 755–773, 1995.
3. LUND-JOHANSEN P. Central haemodynamics in essential hypertension at rest and during exercise: a 20 year follow-up study. *J Hypertens*, v. 7(suppl 6), p. S52–S55,1989.
4. LOPES HF, BERNARDES SILVA H, CONSOLIM-COLOMBO FM, BARRETO FILHO JAS, RICCIO GMG, GIORGI DMA, KRIEGER EM. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive patients. *Braz J Med Biol Res,* v. 33, p. 51–54, 2000.
5. LOPES HF, BERNARDES SILVA H, BARRETO FILHO JAS, CONSOLIM-COLOMBO FM, GIORGE DMA, KRIEGER EM. Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. *Hypertension*, v. 30 (3 pt 2), p. 629–631, 1997.
6. ESLER M. The sympathetic nervous system and cathecolamine release and plasma clearance in normal blood pressure control, in aging and hypertension. In: LARAGH JH, BRENNER BM (eds.). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, 2 ed., Nova York: *Raven Press*, 1995.
7. FRANCHINI KG & KRIEGER EM. Neurogenic hypertension in the rat. In: GANTEN D (ed.). Handbook of Hypertension. Experimental and Genetic Models. Amsterdan: *Elsevier*, p.119–146, 1993.
8. YU S-M, TSAI S-Y, GUH J-H et al. Mechanism of catecholamine-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. *Circulation*, v. 94, p. 547–554, 1996.
9. WEINSHILBOUM R. Cathecolamine synthesis, release, and uptake. In: IZZO JL, BLACK HR, TAUBER KA (eds.). Hypertension Primer. Dallas: *American Heart Association*, p. 3–4, 1993.
10. BLANKESTIJN PJ, MAN IN'TVELD AJ, TULEN J et al. Support for adrenaline-hypertension hypothesis: 18 hour pressor effect after 6 hours adrenaline infusion. *Lancet*, v. 2, p. 1386–1389, 1988.
11. FLORAS JS. Epinephrine and the genesis of hypertension. *Hypertension,* v. 19, p. 1–18, 1992.
12. HENRY JP, LIU J, MEEHAN WP. Psychosocial stress and experimental hypertension. In: LARAGH JH, BRENNER BM (eds.). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2 ed., Nova York: *Raven Press*, p. 905–921, 1995.
13. HENRY JP. Psychological stress and hypertension. In: SWALLES JD (ed.). Textbook of Hypertension. UK: Blackweel Science, p. 633–654, 1994.
14. FRANCHINI KG, MATTSON DL, COWLEY JR AW. Vasopressin modulation of medullary blood flow and pressure-diuresis-natriuresis in the decerebrat rat. *Am J Physiol,* v. 272 (Regulatory Integrative Comp Physiol 41), p. R1472–1479, 1997.
15. KOPP UC, DIBONA GF. Effects of renal nerves and neurotransmitters on renal function. In: BRENNER BM (ed.). The Kidney, 5th ed. Philadelphia: *WB Saunders*, p. 789–816, 1996.
16. MANCIA G, GRASSI G, PARATI G et al. Evaluating sympathetic activity in human hypertension. *J Hypertens,* v. 11(suppl 5), p. S13–S18, 1993.
17. KRIEGER EM, SALGADO HC, MICHELINI LC. Resseting of the baroreceptors. In: GYTON AC, HALL JE (eds.). Cardiovascular Physiology IV. *Int Rev Phisiol*, v. 26, p. 119–146, 1982.
18. IRIGOYEN MCC, KRIEGER EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz J Med Biol Res,* v. 31: p. 1213–1220, 1998.
19. FLORAS JS, HASSAN MO, JONES JV et al. Consequences of impaired arterial baroreflexes in essential hypertension: effets on pressor responses, plasma noradrenaline and blood pressure variability. *J Hypertens,* v. 6, p.525–535, 1988.
20. SHEPERD JT. Increased systemic vascular resistance and prymary hypertension: the expanding complex. *J Hypertens,* v. 8(suppl 7), p. S15–S27, 1990.
21. PANZA GA, EPSTEIN SE, QUYYUMI AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to α-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Eng J Med,* v. 325, p. 986–990, 1991.
22. SOMERS VR, DYKEN ME, MARK AL, ABBOUD FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Eng J Med,* v. 328, p. 303–307, 1993.
23. COHEN MC, MULLER JE. Onset of acute myocardial infarction-circadian variations and triggers. *Cardiovasc Res,* v. 26, p. 831–838, 1992.
24. STAASSEN J, BULPIT CJ, THIJS L et al. Pulse rate and sodium intake interact to determine blood pressure. A population study. *Am J Hypertens,* v. 4: p. 107–112, 1991.
25. GILLMAN MV, KANNEL WB, BELANGER A, D'AGOSTINHO RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *Am Heart J,* v. 125: p. 1148–1154, 1993.
26. DZAU VJ, PRATT RE. Renin angiotensin system: biology, physiology and pharmacology. In: The heart and cardiovascular system. Nova York: *Raven Press*, p. 1631–1632, 1986.
27. FERRANNINI E, NATALI. Hypertension,insulin resistance and diabetes. In: SAWLLES JD (ed.). Textbook of Hypertension. UK*:* Blackweel Science, p. 785–797, 1994.
28. FOLKOW B. Structural factor primary and secondary hypertension. *Hypertension,* v. 16, p. 89–101, 1990.

04 - MT - Dra Fernanda Consolim2.pm6 89 24/10/01, 14:48

MÓDULO TEMÁTICO

Regulação momento a momento da pressão arterial na normotensão e hipertensão

Implicações Fisiopatológicas

Autor

Dra. Lisete Compagno Michelini
Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas, USP

Perfusão tecidual apropriada é garantida pela manutenção da força motriz da circulação – a pressão sangüínea – em níveis adequados e razoavelmente constantes, esteja o indivíduo em repouso ou desenvolvendo diferentes atividades comportamentais. É crucial manter-se uma pressão de perfusão adequada, garantindo perfusão sangüínea ideal nos diferentes tecidos, particularmente no cérebro, que tem reduzida capacidade de ajuste de sua resistência vascular. Importantes modificações regionais de fluxo ocorrem em diferentes quadros comportamentais assumidos pelo indivíduo nas 24 horas; estas modificações, no entanto, não causam grandes alterações nos níveis pressóricos devido à interação de complexos mecanismos que mantém a pressão dentro de uma faixa relativamente estreita de variação.

A pressão arterial (PA) depende de fatores físicos como o volume sangüíneo e a capacitância da circulação, sendo resultante da combinação instantânea entre o volume/minuto cardíaco (ou débito cardíaco = freqüência cardíaca x volume sistólico) e a resistência periférica.A PA aumenta sempre que a somatória desses fatores resultar em aumento; e se reduz em situação oposta. O controle da PA implica, portanto, ajustes apropriados da freqüência e da contratilidade cardíacas, do estado contrátil dos vasos de resistência (resistência periférica) e dos vasos de capacitância (capacitância venosa ou, inversamente, retorno venoso). A PA é controlada extensa e redundantemente por complexos mecanismos neuro-humorais de ajuste instantâneo, a chamada regulação momento a momento da PA, que é fundamental para corrigir prontamente os desvios para mais e para menos dos níveis basais de pressão, sejam os indivíduos normotensos, hipertensos ou mesmo hipotensos. Sua ação é imediata (questão de segundos), mas pode se prolongar por horas. Envolvem alterações apropriadas do débito cardíaco, da resistência periférica e do retorno venoso e são possibilitadas pela intervenção do sistema nervoso central (SNC) que, integrando as informações provenientes de diferentes sensores do sistema cardiovascular, modula a atividade cardíaca e vascular através de nervos autonômicos periféricos e da liberação de diferentes hormônios. A regulação neuro-hormonal da PA funciona como um arco-reflexo envolvendo receptores, aferências, centros de integração, eferências e efetores, além de alças hormonais. Vários são os mecanismos reflexos envolvidos na regulação da PA: os comandados pelos pressorreceptores arteriais (também conhecidos como barorreceptores ou mecanorreceptores), pelos quimiorreceptores arteriais, pelos receptores cardiopulmonares, pelos aferentes renais, entre outros. Os pressorreceptores arteriais são, seguramente, os mais importantes na regulação instantânea da PA e a ênfase será dada ao estudo de seu funcionamento tanto na normotensão quanto na hipertensão.

Endereço para correspondência:
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas I - Universidade de São Paulo
Av. Lineu Prestes, 1.524
05508-900 - São Paulo - SP
Tel.: (11) 3818-7213 - Fax: (11) 3818-7285
E-mail: michelin@usp.br

Pressorreceptores arteriais

Os clássicos pressorreceptores aórticos e carotídeos são, na realidade, mecanorreceptores localizados na crossa da aorta e no seio carotídeo, próximos à bifurcação das carótidas, e são os principais responsáveis pela regulação momento a momento da PA. São constituídos por terminações nervosas livres situadas na adventícia, próximas à borda médio-adventicial, que são extensamente ramificadas e apresentam varicosidades e convolu-

05 - MT - Dra Lisete Compagno Michelini.pm6 90 24/10/01, 14:49

ções a espaços irregulares. As terminações nervosas são compostas por fibra mielínica, ou melhor, pré-mielinizada, associada a 3 ou 4 fibras amielínicas que são mais finas e se enrolam sobre a pré-mielinizada[1]. São revestidas por uma membrana basal bastante espessa que interliga firmemente as terminações nervosas aos demais constituintes do vaso, fornecendo substrato anatômico para que funcionem como mecanorreceptores sensíveis à distensão circunferencial da parede do vaso e/ou tensão determinadas pela variação da pressão intravascular. Conforme ilustrado na figura 1, em que vemos um registro do um nervo depressor aórtico no rato anestesiado, a elevação da PA acima dos valores basais causa elevação da tensão vascular e maior deformação da aorta, determinando que muitos potenciais de ação sejam gerados durante todo o ciclo cardíaco (descarga em saturação); quando a PA cai, a tensão e a deformação vascular diminuem, reduzindo proporcionalmente a gênese de potenciais de ação. Há uma deformação mínima da parede vascular, necessária para gerar o primeiro potencial de ação (a pressão na qual ocorre é identificada como pressão limiar de descarga) e abaixo deste valor não há disparos de potenciais de ação. Na pressão basal, a deformação da aorta e o nível de descarga dos mecanorreceptores são intermediários entre as situações extremas (limiar e saturação), sendo que a atividade aferente é intermitente e sincrônica com a expansão da aorta verificada durante o período sistólico. A relação descarga x pressão, conforme ilustrada na figura 1, é sigmóide, estendendo-se desde o limiar até a saturação, sendo seu ponto médio (faixa de máxima sensibilidade) correspondente à pressão basal do indivíduo[2]. O nível de atividade das fibras aferentes aórticas e carotídeas mielinizadas e não-mielinizadas é, portanto, função direta das variações instantâneas da deformação e tensão vasculares induzidas pela PA. Vários estudos[3,4] têm demonstrado que a curva descarga x pressão é semelhante para os aferentes mielinizados e não-mielinizados, com a diferença de que esta se encontra deslocada para níveis pouco mais elevados de pressão – as fibras amielínicas são, portanto, completamente ativadas apenas durante elevações da pressão arterial.

As informações sobre os níveis de PA, codificados pelos receptores em freqüência com disparos dos potenciais de ação, são conduzidas ao bulbo por neurônios bipolares, cujos corpos celulares estão localizados: ou no gânglio nodoso, no caso dos aferentes provenientes da crossa da aorta que formam o nervo depressor aórtico e se incorporam ao vago, ou no gânglio petroso, no caso dos aferentes provenientes dos carotídeos, que formam o nervo sinusal e se incorporam ao glossofaríngeo (figura 2).

Desde os experimentos clássicos de Ludwig no final do sécu-

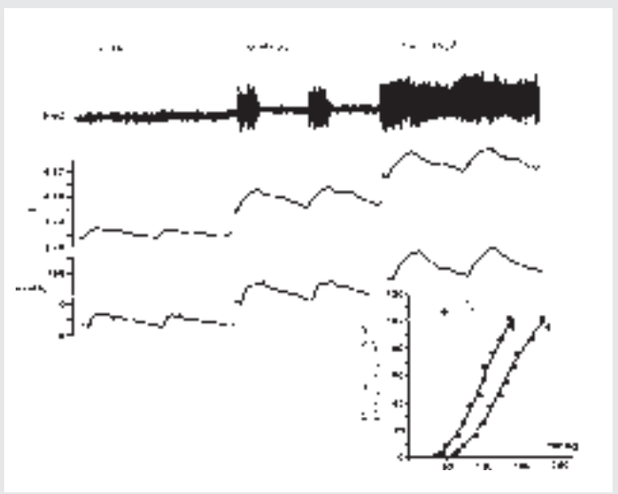


Figura 1.

Registros simultâneos da pressão (mmHg) e calibre (mm) pulsáteis da aorta e da atividade do nervo depressor aórtico (eletroneuronografia=ENG) de um rato normotenso na situação controle (NORMAL) e durante queda (LIMIAR) e elevação (SATURAÇÃO) instantâneas da PA. O gráfico à direita mostra a faixa completa de funcionamento dos pressorreceptores aórticos (valores percentuais da descarga máxima para um grupo de 8 ratos normotensos) desde a pressão sistólica/diastólica que determina o limiar até a pressão em que ocorre saturação (100% de descarga).

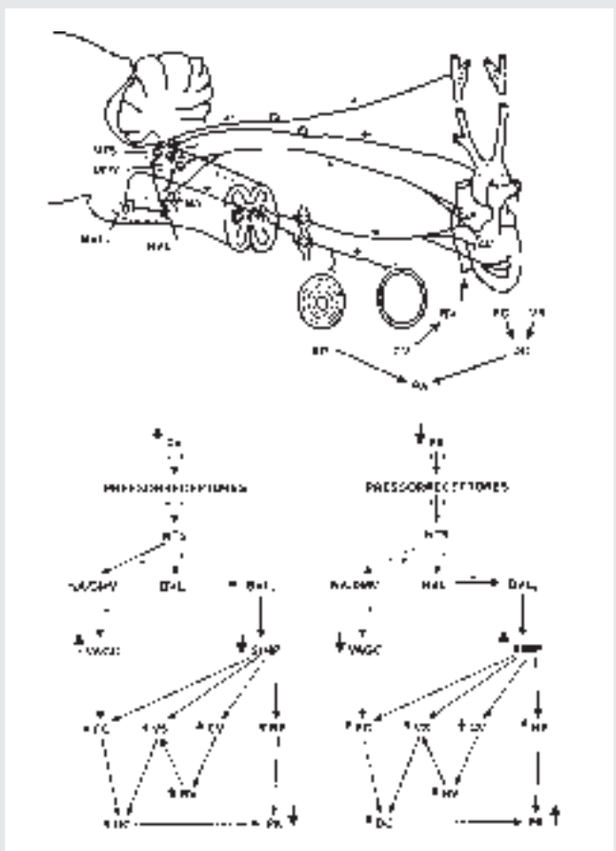


Figura 2.

Representação esquemática da regulação momento a momento da PA comandada pelos pressorreceptores. Em símbolos claros estão representados os neurônios excitatórios e, em símbolos escuros, os inibitórios. O funcionamento do arco-reflexo e as respostas cardiovasculares determinadas durante elevação e queda da PA estão ilustrados nos esquemas abaixo. NTS= núcleo do trato solitário, NA= núcleo ambíguo; DMV= núcleo dorsal motor do vago; BVLc= Bulbo ventrolateral caudal; BVLr= Bulbo ventrolateral rostral; SIMP= Simpático; FC= Freqüência cardíaca; VS= Volume sistólico; CV= Capacitância venosa; RP= Resistência; RV= Retorno venoso; DC= Débito cardíaco. Modificado de Dampney (ref. 7).

05 - MT - Dra Lisete Compagno Michelini.pm6 91 24/10/01, 14:49

lo passado, o bulbo é considerado a principal região de integração primária do reflexo pressorreceptor, sendo extremamente importante para a manutenção da PA, através da ação tônica e reflexa que exerce sobre o sistema cardiovascular. A integração bulbar compreende, além dos grupamentos neuronais do Núcleo Ambíguo (NA) e do Núcleo Dorsal Motor do Vago (DMV) envolvidos na gênese do tono vagal, o bulbo ventrolateral (BVL) – constituído de grupamentos neuronais responsáveis pela gênese do tono simpático ou vasomotor – e o Núcleo do Trato Solitário (NTS), que é a primeira estação sináptica dos aferentes provenientes dos mecanorreceptores arteriais (figura 2).

O NTS é uma estrutura alongada, localizada central e dorsalmente em toda a extensão do bulbo, que desempenha papel fundamental na regulação cardiovascular, não só por ser o local de convergência das aferências periféricas e sua primeira estação sináptica, mas também por distribuir as informações aferentes a diferentes áreas bulbares e suprabulbares e receber projeções de diferentes níveis do SNC[5]. Do NTS partem projeções (interneurônios) às outras áreas de integração primária do reflexo: as que controlam o tono parassimpático ao coração (NA e DMV) e o tono simpático ao coração e vasos (BVL), descritos a seguir. Há no NTS diferentes tipos de neurônios e uma grande variedade de neurotransmissores (acetilcolina, aminoácidos excitatórios e inibitórios, aminas biogênicas, diferentes neuropeptídeos), mas as funções de muitos destes neurotransmissores não são ainda conhecidas[5]. Parece no entanto que as vias constituintes do arco-reflexo primário (tanto as aferências periféricas como as projeções primárias ao NA e DMV e ao BVL) utilizam como neurotransmissor essencialmente os aminoácidos excitatórios, como é o caso do glutamato[6,7].

O controle parassimpático do coração é realizado através dos eferentes vagais. Os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares localizam-se no bulbo, mais precisamente no DMV, de localização dorsal, e no NA, de localização mais ventral (regiões tradicionalmente identificadas como "centro vagal" ou "centro cardioinibidor"). Embora haja variações interespécies quanto à contribuição do DMV e do NA na composição do vago eferente (predominância de fibras oriundas do DMV no cão e coelho e do NA no gato e rato), aceita-se que ambos contribuam à gênese do tono vagal[7]. As fibras pré-ganglionares são colinérgicas e fazem sinapses intramuralmente no coração com as fibras pós-ganglionares (também colinérgicas), que inervam essencialmente os nódulos SA e AV e os átrios. A inervação eferente vagal aos ventrículos é objeto de muita controvérsia e parece variar com a espécie em questão. Nos ventrículos de mamíferos sua presença tem sido considerada desprezível[4]. A acetilcolina é armazenada em vesículas pequenas agranulares das terminações nervosas, sendo liberada para a fenda sináptica por exocitose iniciada pelo potencial de ação. Há evidências de que o ATP e o óxido nítrico (NO) coexistam nos neurônios intracardíacos e possam ser liberados durante estimulação parassimpática[8]. Os efeitos fisiológicos do ATP e NO nos nódulos SA e AV não são conhecidos. A acetilcolina liberada combina-se com receptores muscarínicos pós-sinápticos determinando, em todos os marcapassos cardíacos, redução da velocidade de despolarização diastólica, acompanhada ou não (em função da intensidade de estimulação) de hiperpolarização dos tecidos nodais e retardo acentuado na condução AV, além de encurtamento do potencial de ação atrial. Há redução da freqüência e do débito cardíaco com conseqüente queda da PA. De modo geral, não existe inervação colinérgica aos vasos sistêmicos; exceção se faça aos vasos de resistência do cólon e dos órgãos genitais e às veias dos tecidos eréteis, cujas fibras pré-ganglionares são originadas na divisão parassimpática sacral[4]. São, no entanto, áreas muito restritas que praticamente não contribuem para a variação da resistência periférica total.

O conceito de um "centro vasomotor" bulbar – local de origem dos neurônios pré-motores simpáticos – data do final do século passado, quando Dittmar[9], realizando em coelhos curarizados transecções do tronco cerebral em níveis sucessivamente mais caudais, observou que a PA caía profundamente e as respostas pressoras à estimulação de nervos periféricos eram grandemente atenuadas quando as transecções alcançavam um nível crítico – cerca de 3 mm rostral ao óbex. Dos experimentos de Dittmar ficou ainda a sugestão de que o "centro vasomotor" teria uma localização mais ventral porque lesões extensas da porção médio-ventral do bulbo eram as mais efetivas em promover queda acentuada da PA. Na década de 40, no entanto, com o advento de técnicas de estimulação elétrica do SNC, respostas pressoras à estimulação passaram a ser obtidas em toda extensão da formação reticular bulbar, sendo proposto que o "centro vasomotor" ou "zona pressora" era de localização difusa, estendendo-se bilateralmente desde a parte dorsal até a região ventral, no terço inferior da ponte e dois terços superiores do bulbo[10]. Este conceito foi aceito por longa data e a maioria dos textos clássicos sobre regulação da PA apontavam a existência de centro vasomotor bulbar difuso sem o localizarem precisamente.

Foram os experimentos pioneiros de Guertzenstein e Feldberg[11,12], com aplicação tópica de substâncias na superfície ventral do bulbo, que caracterizam uma área restrita em que a aplicação bilateral de glicinina (inibidor pós-sináptico) causava marcante redução da PA. A descrição desta área "glicino-sensitiva" veio chamar novamente a atenção para a importância de áreas bulbares ventrais na gênese do tono simpático vasomotor. Numerosos trabalhos[7,10,13,14] utilizando técnicas precisas de estimulação específica de corpos celulares e de marcação retrógrada e anterógrada de projeções neuronais caracterizaram um grupamento de neurônios situado no bulbo ventro-lateral rostral (BVLr, vide esquema na figura 2) que se projetava diretamente aos neurônios pré-ganglionares simpáticos (SPNs), sendo tônico na manutenção da PA. Os corpos celulares dos neurônios do BVLr localizam-se a cerca de 0,5 mm de profundidade, mas apresentam densas projeções dendríticas à superfície ventral, o que explica sua estimulação/inibição por substâncias aplicadas topicamente. Seus axônios passam pelo bulbo dorsal (razão da obtenção de respostas pressoras por estimulação elétrica das fibras de passagem nas regiões mais dorsais) antes de se projetarem aos SPNs através do trato bulbo-espinhal. Estes neurônios são também conhecidos como simpáticos pré-motores e sua localização coincide com a dos neurônios adrenérgicos da região C1. Os neurônios do BVLr constituem uma das mais importantes fontes de estímulos excitatórios aos SPNs, sendo não só tônicos na manutenção da PA, como também críticos para o funcionamento dos reflexos cardiovasculares[7,10,13,14]. O neurotransmis-

05 - MT - Dra Lisete Compagno Michelini.pm6 92 24/10/01, 14:49

sor destes neurônios pré-motores foi inicialmente descrito como sendo a adrenalina[14]. Sabe-se atualmente que a adrenalina se encontra colocalizada com o neuropeptídeo Y ou a substância P e que vias serotoninérgicas e glutamatérgicas também são importantes na gênese do tono simpático[7,10,13].

Através do emprego de marcadores retrógrados transneuronais, tem sido ainda demonstrado a existência de outros grupamentos simpáticos pré-motores localizados no bulbo (Bulbo Ventro-Medial Rostral e Núcleo Caudal da Rafe), na ponte (grupamento noradrenérgico A5) e no hipotálamo (Núcleo Paraventricular), que também se projetam diretamente aos SPNs na coluna intermédio lateral. Embora estes grupamentos contribuam para a gênese do tono simpático, não são, como demonstrado para o BVLr, críticos para o funcionamento dos reflexos cardiovasculares[7].

Estudos funcionais têm demonstrado que a estimulação do BVLr causa aumentos de freqüência cardíaca, volume sistólico, resistência periférica e redução da capacitância venosa, determinando elevação da PA, enquanto sua inibição determina respostas opostas[7,10,13]. O controle vasomotor pelos pressorreceptores é, portanto, possibilitado pela maior ou menor ativação dos neurônios do BVLr, que por sua vez aumentam ou diminuem a freqüência de descarga dos SPNs e conseqüentemente dos pós-ganglionares simpáticos (figura 2).

Dentre os vários grupamentos neuronais que se projetam ao BVLr e são capazes de alterar o tono simpático, importância deve ser dada ao Bulbo Ventro-Lateral caudal (BVLc, na figura 2), cuja estimulação reduz acentuadamente a PA. O BVLc é uma coluna de neurônios vasodepressores que se estende caudalmente ao BVLr, na região ventral do bulbo[7,10,13,15]. Atribui-se a primeira demonstração de sua existência aos estudos farmacológicos de Feldberg e Guertzenstein[11], que demonstraram que a aplicação de nicotina na superfície ventral do bulbo próximo à emergência do hipoglosso causava intensa queda da PA. Embora os neurônios do BVLc coincidam com a localização dos neurônios noradrenérgicos do grupamento A1, sabe-se atualmente que a via simpatoinibitória que se origina no BVLc e se projeta ao BVLr é GABAérgica[15]. Como ilustrado na figura 2, a inibição do BVLr pelo BVLc constitui parte integrante do arco-reflexo comandado pelos pressorreceptores.

Os corpos celulares dos SPNs estão localizados essencialmente na coluna intermédio-lateral e na substância branca do funículo lateral adjacente dos segmentos torácico e lombar alto da medula espinhal. SPNs em menor número foram também localizados no grupo intercalado situado entre coluna intermédio-lateral e o canal central e no grupamento celular situado dorsolateralmente ao canal central, também conhecido como núcleo autonômico central[7]. O neurotransmissor dos SPNs é a acetilcolina, que se encontra colocalizada com diversos neuropeptídeos (encefalinas, somatostatina, substância P, neurotensina). Os SPNs projetam-se aos neurônios pós-ganglionares situados nos gânglios simpáticos e à medula adrenal. Há certa especificidade de projeção dos diferentes grupamentos ao longo da medula espinhal para os gânglios cervicais (T1 aT4-T5), celíaco, aórtico-renal e mesentérico superior (T10-T12), mesentérico inferior (T13-L2) e para as adrenais (T6-T10); há, no entanto, densas projeções longitudinais entre os SPNs localizados em diferentes níveis da medula espinhal de forma que estimulação de um determinado nível pode promover respostas mais generalizadas.

As fibras simpáticas pós-ganglionares são noradrenérgicas e, como esquematizado na figura 2, seus terminais distribuem-se extensamente por todo o coração (nódulos, átrios, ventrículos, coronárias), pelos vasos de resistência e capacitância (artérias, arteríolas, esfíncteres pré-capilares, vênulas e veias). Os terminais são bastante ramificados e apresentam numerosas varicosidades que contêm grande número de partículas eletrodensas, cuja liberação depende da estimulação neural e é feita por exocitose. Evidências recentes[8] indicam que além da noradrenalina, os terminais simpáticos liberam também ATP, de efeito vasoconstritor, e o neuropeptídeo Y, que teria importante efeito modulatório tanto pré- quanto pós-juncional. A noradrenalina e o ATP liberados combinam-se respectivamente com os receptores adrenérgicos (α e/ou β) e purinérgicos pós-sinápticos determinando seus efeitos. No coração há aumento da freqüência de descarga do nódulo SA, maior velocidade de condução do nódulo AV e aumento do inotropismo cardíaco, enquanto em nível vascular há aumento da resistência periférica por vasoconstrição sistêmica e aumento do retorno venoso, por queda da capacitância venosa. Estas alterações, promovendo elevação do débito cardíaco e da resistência periférica, causam aumento da PA.

Respostas neurais

Tendo descrito e caracterizado todos os componentes do arco-reflexo básico, fica fácil entender como funciona a regulação momento a momento da PA comandada pelos pressorreceptores arteriais (figura 2). Quando a PA se eleva acima dos valores basais, aumenta a distensão vascular e a atividade aferente dos nervos depressores aórtico e sinusal é proporcionalmente aumentada. A maior estimulação dos neurônios secudários do NTS causa excitação do DMV e NA, aumentando o tono vagal e reduzindo a freqüência cardíaca. Ao mesmo tempo é excitado o BVLc que, por sua vez, inibe os neurônios pré-motores simpáticos do BVLr, reduzindo o tono simpático ao coração e vasos. Há redução da contratilidade cardíaca que juntamente com a queda do retorno venoso (por menor venoconstrição, aumentando a capacitância venosa) causam redução adicional do volume sistólico. Este efeito associado à intensa redução da freqüência cardíaca (redução do tono simpático simultâneo a aumento do tono vagal) contribui para diminuir marcadamente o débito cardíaco. Há ainda queda simultânea da resistência periférica, que também contribui à redução acentuada da PA, contrabalançando a elevação inicial, e mantendo a PA dentro de limites bastante estreitos. No caso do estímulo inicial ser uma queda acentuada da PA (figura 2) os mecanorreceptores aórticos e carotídeos são menos deformados e a atividade aferente dos nervos depressor aórtico e sinusal é momentaneamente reduzida ou mesmo suprimida. Os neurônios secundários do NTS, sendo menos, ou mesmo não-estimulados, deixam de excitar os neurônios pré-ganglionares localizados no DMV e NA (reduz-se o tono vagal) e, não excitando os neurônios depressores do BVLc, promovem a liberação da atividade dos neurônios do BVLr, com aumento do tono simpático. Há, portanto, elevação significante da freqüência e contratilidade cardíacas, elevação da

05 - MT - Dra Lisete Compagno Michelini.pm6 93 24/10/01, 14:49

resistência periférica e do retorno venoso (por redução da capacitância venosa) com conseqüente aumento do débito cardíaco e da pressão, que novamente trazem a PA para seus valores basais.

Respostas hormonais

Além das respostas neurais, que ocorrem em questão de segundos, os pressorreceptores controlam também a liberação de vários hormônios (catecolaminas adrenais, angiotensina, vasopressina) que são coadjuvantes na manutenção dos níveis basais de pressão, intensificando e prolongando as respostas cardiovasculares por minutos ou até mesmo horas. Os efeitos determinados pela ação hormonal não são instantâneos como os neurais, mas, sendo mais duradouros, tornam o controle da PA mais efetivo, especialmente em situações de elevações ou quedas prolongadas da PA (hemorragias, reações medicamentosas etc).

A medula adrenal é basicamente constituída de neurônios simpáticos pós-ganglionares modificados, que sintetizam **adrenalina** (em maior proporção) e **noradrenalina** e as liberam para a circulação sangüínea. Esses neurônios são diretamente inervados pelos SPNs, de forma que a síntese e secreção de adrenalina e noradrenalina, bem como seus níveis plasmáticos, são modulados pelo tono simpático. As catecolaminas plasmáticas agindo em nível de receptores pós-sinápticos no coração e vasos são importantes coadjuvantes na determinação da freqüência e contratilidade cardíacas, da resistência periférica e da capacitância venosa. Em resposta à estimulação simpática, decorrente de quedas da PA, há aumento dos níveis plasmáticos das catecolaminas. A adrenalina age aumentando o débito cardíaco (aumento da freqüência e contratilidade cardíacas e redução da capacitância venosa) e melhorando o fluxo coronário, muscular e esplâncnico, mas reduzindo-o em nível renal e cutâneo. A adrenalina determina ainda aumento do metabolismo basal por ativação da glicogenólise no fígado e musculatura esquelética, e lipólise em células gordurosas. A noradrenalina circulante determina grande aumento da resistência periférica total (vasoconstrição com queda de fluxo em quase todos os territórios, exceto o coronário e cerebral), sem alterar significantemente o débito cardíaco (elevação da contratilidade, mas grande queda de frequência, determinada reflexamente). Durante elevações da PA, quando o tono simpático é reduzido, há redução dos níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina e respostas opostas são verificadas.

O aparelho justaglomerular, nas arteríolas aferentes renais, é constituído por células musculares lisas modificadas que sintetizam e liberam renina para a circulação, dando início às reações enzimáticas para a formação de **angiotensina II** (Ang II) a partir do angiotensinogênio circulante. As células justaglomerulares são densamente inervadas por fibras pós-ganglionares simpáticas. Conforme observado na figura 3, todos os estímulos para a liberação de renina pelas células justaglomerulares (estimulação simpática, diminuição da tensão vascular da arteríola aferente renal, e a redução da carga de sódio que alcança a mácula densa) estão presentes durante queda da PA. A renina, uma enzima proteolítica, atua sobre o angiotensinogênio (α_2 globulina plasmática), clivando-o no

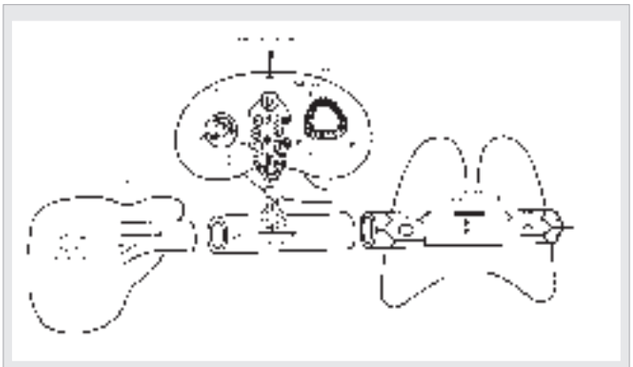


Figura 3.
Mecanismos fisiológicos para liberação de renina pelas células justaglomerulares: a) redução da tensão vascular da arteríola aferente (T), b) ativação simpática ß-adrenérgica, c) redução da carga filtrada de sódio que atinge a mácula densa. Reproduzido com permissão de Shepherd & Vanhoutte (ref. 4).

decapeptídeo angiotensina I. Este sofre ação da enzima de conversão da angiotensina, presente no plasma e na membrana luminal do endotélio capilar (especialmente abundante na circulação pulmonar), que retira mais dois aminoácidos formando o octapeptídeo Ang II, o hormônio biologicamente ativo do sistema renina-angiotensina. Recentemente outros membros da família das angiotensinas, como a angiotensina III e o heptapeptídeo amino-terminal angiotensina 1-7, têm também sido apontados como responsáveis por algumas ações biológicas da Ang II[16]. A idéia mais recente é de que toda família das angiotensinas interajam e sejam responsáveis por vários dos efeitos biológicos anteriormente atribuídos apenas à Ang II, que continua sendo, sem dúvida, o membro mais importante da família. Os efeitos da Ang II na regulação cardiovascular são múltiplos e de grande importância:

- tem ação vasoconstritora direta;
- potencia nos vasos de resistência os efeitos da noradrenalina liberada pelas terminações nervosas, causando aumento da síntese, facilitação da liberação pelos impulsos nervosos e inibição da receptação neuronal, aumentando a concentração do neurotransmissor na fenda sináptica;
- potencia a transmissão ganglionar simpática;
- aumenta a síntese e a liberação de **aldosterona** pelo córtex adrenal (a aldosterona é um hormônio importante na regulação da volemia, estimulando a reabsorção de sódio e conseqüentemente de água pelos túbulos renais);
- estimula diversas regiões do SNC (área postrema, órgão subfornical, região anterolateral do 3º ventrículo, paraventricular do hipotálamo, entre outras) determinando centralmente aumento do tono simpático ao coração e vasos e à medula adrenal, aumentando a liberação de catecolaminas;

05 - MT - Dra Lisete Compagno Michelini.pm6 94 24/10/01, 14:49

- estimula a ingestão hídrica, contribuindo adicional mente para o aumento da volemia;

- deprime o funcionamento do próprio reflexo pressorreceptor, reduzindo sua sensibilidade e tor nando-o menos apto para tamponar as oscilações de PA[17-19];

- é ainda um potente fator trófico, determinando, a longo prazo, hipertrofia e crescimento da musculatu ra lisa vascular.

Por todas essas ações, a Ang II é um hormônio extremamente eficaz na proteção contra quedas acentuadas e mantidas da PA, mas perverso no que diz respeito à indução/manutenção da hipertensão, principalmente porque desencadeia em diferentes órgãos-alvo vários dos estímulos perpetuantes da hipertensão. Na regulação normal da PA, quando o estímulo presente for aumento da PA, há expressiva redução na liberação de renina, uma vez que momentaneamente aumenta a tensão na arteríola aferente, havendo inibição reflexa do tono simpático e aumento da carga filtrada de sódio. Os níveis circulantes de Ang II e seus efeitos cardiovasculares são reduzidos proporcionalmente.

A **vasopressina** (VP) ou **hormônio antidiurético** é outro hormônio cuja liberação é também controlada pelos mecanorreceptores. É sintetizada no hipotálamo e armazenada na neuro-hipófise, sendo liberada sistemicamente durante quedas da PA. Atua na musculatura lisa vascular (receptores V_1), determinando intensa vasoconstrição e contribuindo para o aumento da resistência periférica total; em nível de túbulos coletores renais (receptores V_2), determina aumento da reabsorção de água, restaurando a volemia e contribuindo para elevar a PA. Quando o estímulo desencadeador do reflexo pressorreceptor for elevação da PA, há queda nos níveis circulantes de VP, reduzindo-se a resistência periférica e a reabsorção de água com conseqüente redução dos níveis pressores e normalização da PA.

Pelo exposto, nota-se que quedas ou elevações da PA, reduzindo ou intensificando a excitação dos pressorreceptores, desencadeiam respostas neurais e humorais que interagem entre sí, promovendo a manutenção da PA e da volemia. Os efeitos cardiovasculares resultantes vão depender, portanto, da disponibilidade dos neurotransmissores e dos hormônios em nível de receptores nos órgãos efetores e da somatória temporal de seus efeitos. Embora a ênfase maior desta revisão seja a de descrever a ativação seletiva dos diversos mecanismos neuro-humorais para a manutenção da PA dentro de limites estreitos, deve-se lembrar que os pressorreceptores arteriais não são os únicos mecanismos que regulam a liberação de hormônios. Outros estímulos (por exemplo, a variação de carga de sal no túbulo distal para a renina, a alteração da osmolaridade plasmática para a VP etc) são importantes para manter os níveis plasmáticos basais dos diversos hormônios.

A função primária dos pressorreceptores arteriais é, portanto, regular momento a momento a PA, impedindo flutuações bruscas que prejudiquem a perfusão tecidual. Este efeito pode ser melhor entendido quando se observam as respostas produzidas pela desnervação seletiva dos pressorreceptores[20]. A secção das fibras aferentes aórticas e carotídeas no rato (desnervação sino-aórtica) determina, conforme ilustrado na figura 4, níveis instáveis da PA: em vez da estabilidade característica de indivíduos normais (ocorrência dos valores de pressão em faixa bastante estreita), ocorrem numerosas oscilações bruscas tanto para mais como para menos, de forma que os valores observados em um determinado intervalo de tempo distribuem-se por faixa bastante ampla de pressão, com nítido prejuízo hemodinâmico. Estas oscilações que refletem a falta do controle momento a momento da PA tornam-se ainda mais evidentes em mudanças posturais ou durante a realização de diferentes padrões comportamentais.

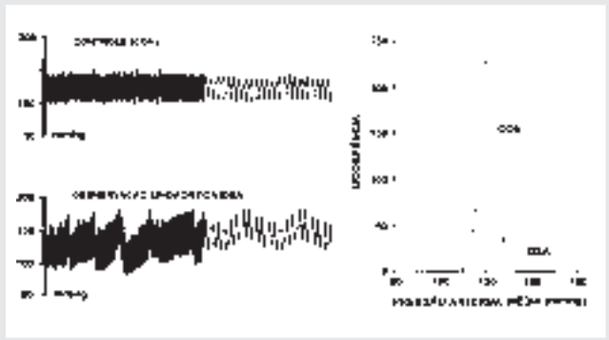


Figura 4.
Comparação dos registros de pressão pulsátil e da porcentagem de ocorrência da pressão arterial média entre um rato-controle e outro submetido à desnervação sino-aórtica.

Integração central

Embora as estruturas bulbares participantes da regulação cardiovascular (NTS, DMV, NA, BVLc, BVLr) forneçam substrato anatômico para a integração primária das respostas neuro-humorais, estas estruturas não explicam totalmente a regulação da PA durante diferentes estados comportamentais. Durante o exercício físico, por exemplo, há redistribuição de fluxo com elevação moderada da PA (10-20 mmHg). Nesta situação, a estimulação dos pressorreceptores arteriais deveria causar elevação do tono vagal e redução do tono simpático, com acentuada redução da freqüência cardíaca. No entanto, não ocorre bradicardia reflexa, mas sim intensa taquicardia, contribuindo para a elevação do débito cardíaco. Esta resposta ocorre tanto em normotensos como em hipertensos e hipotensos e não pode ser explicada apenas pela integração bulbar do reflexo[21].

É de longa data sabido que estruturas cerebrais, como o hipotálamo, o sistema límbico e o córtex, recebem informações de centros bulbares e modulam seu funcionamento. No entanto, foi só com o avanço da neuroanatomia e o advento, a partir da década de 80, de técnicas de transporte axonal (anterógrado e retrógrado) e de imuno-histoquímica, que os circuitos neuronais suprabulbares envolvidos na integração dos reflexos cardiovasculares puderam ser esclarecidos[22]. Estes estudos evidenciaram o papel fundamental do NTS na regulação cardiovascular, não só por ser a estrutura que recebe

05 - MT - Dra Lisete Compagno Michelini.pm6 95 24/10/01, 14:49

as informações provenientes da periferia (pressorreceptores, cardiopulmonares, quimiorreceptores, aferentes viscerais/somáticas), mas por distribuí-las diretamente ou através de projeções polissinápticas[7,22] às demais áreas suprabulbares envolvidas nos ajustes cardiovasculares que se verificam em diferentes comportamentos.

Uma dessas vias ascendentes, originária nos neurônios secundários do NTS que recebem projeções de aferentes do vago e glossofaríngeo e que se projetam ao BVLc e deste à região magnocelular dos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo, tem sido identificada como a responsável pela liberação de VP plasmática, em função de quedas da PA e da volemia[22]. Esta projeção, assim como as demais projeções ascendentes do bulbo a áreas suprabulbares, são predominantemente noradrenérgicas[22] e é bastante provável que alterações funcionais dessas vias possam estar envolvidas em disfunções na regulação da PA e desvios da síntese/liberação de VP plasmática, observadas em várias formas de hipertensão.

A ligação funcional entre NTS, hipotálamo/córtex e reflexos cardiovasculares é completada pelas densas projeções de áreas suprabulbares às diversas áreas bulbares envolvidas na regulação cardiovascular, como o NTS, DMV/NA, BVLr, além da própria coluna intermédio-lateral na medula espinhal[7,21,22]. Embora as conexões anatômicas centrais dos reflexos cardiovasculares e os neurotransmissores envolvidos nestas vias estejam relativamente bem estabelecidos[5,7,10,22,23], sua função específica é ainda objeto de especulações. Estudo recente[21] tem sugerido que as longas projeções vasopressinérgicas descendentes do paraventricular do hipotálamo ao complexo solitário-vagal estariam envolvidas com o deslocamento da faixa de funcionamento do reflexo pressorreceptor cardíaco para níveis mais elevados de freqüência cardíaca (alteração do "set point") e com a oclusão da bradicardia reflexa, verificadas durante o exercício físico dinâmico. Embora estudos como este sejam ainda incipientes, supõe-se que as projeções ascendentes do NTS e de outras áreas bulbares ao hipotálamo/córtex e as projeções descendentes destes a áreas bulbares envolvidas no controle cardiovascular constituiriam "alças longas" de regulação (integração suprabulbar) que teriam por função modular a "alça curta" (integração bulbar ou primária) de regulação reflexa da PA[21,24]. Estes ajustes suprabulbares dariam eficiência aos reflexos cardiovasculares na manutenção dos níveis de PA em diversas situações comportamentais, como é o caso do exercício físico.

Regulação reflexa na hipertensão: adaptação dos pressorreceptores

E como se processaria a regulação da PA em um indivíduo hipertenso? Na hipertensão crônica, a PA também é regulada momento a momento, de forma análoga à descrita anteriormente, e a pressão, embora elevada, continua sendo mantida dentro de limites razoavelmente estreitos através dos mesmos mecanismos que atuam na normotensão.

Experimentos realizados em várias espécies de animais têm demonstrado que, quando submetidos a alterações mantidas da PA, a faixa de funcionamento dos pressorreceptores, após

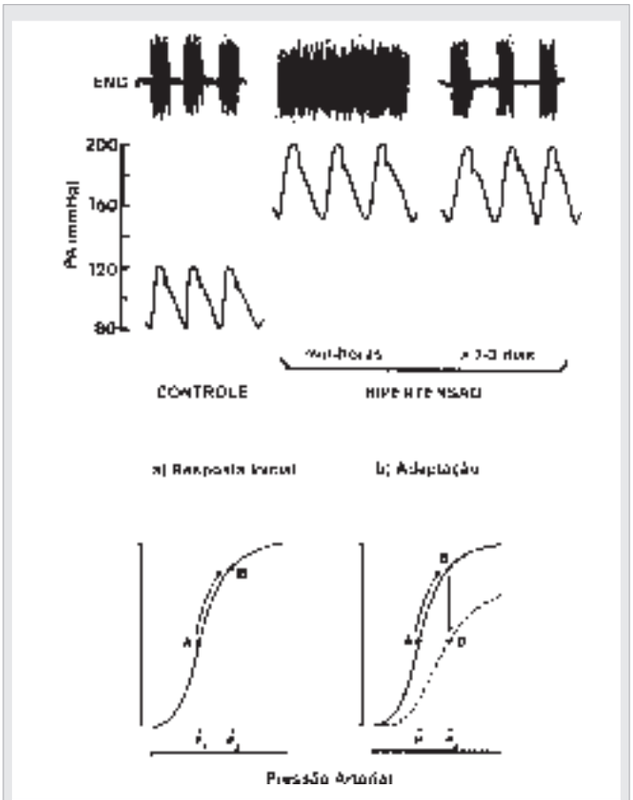


Figura 5.

Representação esquemática da atividade do nervo depressor aórtico (ENG) no controle e durante elevação mantida da PA. Numa fase inicial (minutos a horas) há intensa ativação dos aferentes que descarregam em saturação, deslocando o ponto de funcionamento de A (P1= pressão inicial) para B (P2= pressão mantida elevada) na curva representada em a. Se a pressão permanecer elevada, há numa fase mais tardia (>2-3 dias) redução marcante da atividade dos pressorreceptores, com deslocamento da faixa de funcionamento para outro ponto (curva tracejada) - é a adaptação dos receptores, representada em b, que se caracteriza por limiar aumentado e sensibilidade reduzida. Mantendo-se a pressão elevada (P2), o ponto de funcionamento dos pressorreceptores é deslocado para C, onde se observa descarga semelhante a A, mas num valor de pressão elevado. Modificado de Krieger et al. (ref. 2) e de Chapleau et al. (ref.25), com permissão.

um período de tempo que varia de horas a 2 - 3 dias, é deslocada para o novo patamar em que a pressão tenha se fixado (hipertensão ou mesmo hipotensão). É a chamada adaptação dos pressorreceptores, ilustrada na figura 5: o padrão normal de descarga dos aferentes, intermitente e sincrônico com pressão sistólica, volta a ser observado na vigência de níveis elevados de PA[2,25]. O novo regime pressor é então reconhecido como "normal". Nesta situação, elevações ou quedas abruptas da pressão a partir do novo patamar serão "corrigidas" pelos pressorreceptores de forma análoga que o são em indivíduos normotensos. A adaptação dos pressorreceptores à hipertensão (ou hipotensão) propicia que indivíduos hipertensos (ou hipotensos) continuem mantendo a pressão dentro de uma faixa relativamente estreita, impedindo que oscilações bruscas, que podem ocorrer numa simples mudança postural, prejudiquem a perfusão tecidual agora adaptada ao novo regime pressor.

Na hipertensão crônica há, no entanto, conforme observa-

05 - MT - Dra Lisete Compagno Michelini.pm6 96 24/10/01, 14:49

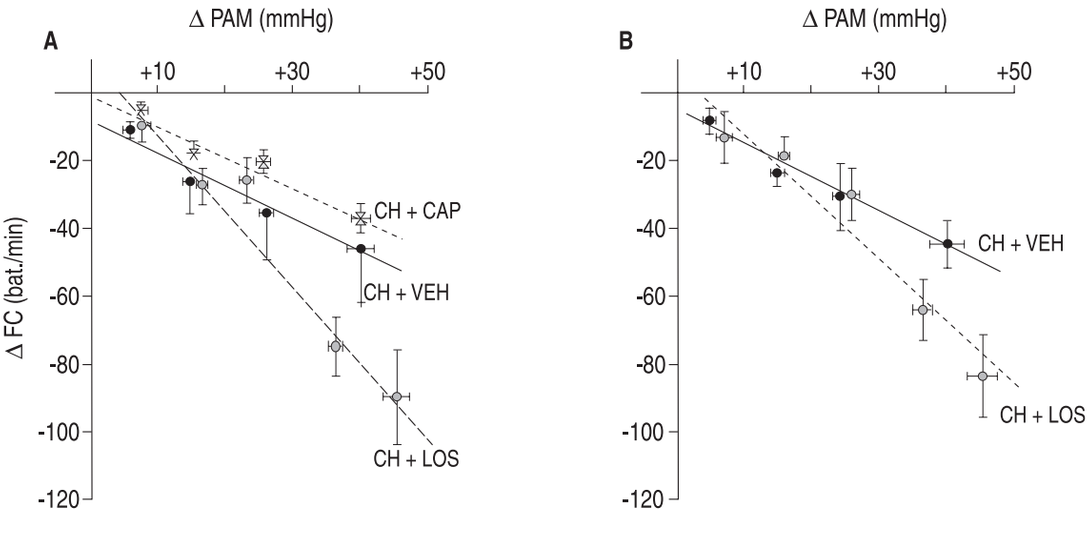


Figura 6.

Comparação da bradicardia reflexa em ratos hipertensos por coarctação subdiafragmática da aorta (CH) tratados cronicamente com veículo (VEH), losartan (LOS) ou captopril (CAP), administrados oralmente (painel A) ou intracerebroventricularmente (painel B). A depressão do controle reflexo dos CH é completamente corrigida pelos tratamentos com LOS, quando as retas de regressão não diferem da dos normotensos. Δ PAM=variação da pressão arterial média; Δ FC=variação da freqüência cardíaca. Reproduzido com permissão de Santos et al. (ref. 19).

do na curva C da figura 5, redução do ganho dos receptores (sensibilidade reduzida, ou seja, menor número de potenciais de ação por mmHg de variação da PA). Além dessa alteração na alça aferente, outros componentes do arco-reflexo podem também estar alterados, contribuindo para um controle menos eficiente da PA. Por exemplo, ativação do sistema renina-angiotensina com aumento da Ang II plasmática e tecidual é um achado comum em diferentes tipos de hipertensão. É sabido que a Ang II, agindo em nível central, causa marcante depressão do reflexo pressorreceptor[17-19], o que é uma observação freqüente na hipertensão crônica. Também a sensibilidade da parte efetora do reflexo (inervação, receptores no coração e vasos) pode estar alterada. Intensa depressão do funcionamento do reflexo pressorreceptor tem sido amplamente documentada em diferentes modelos de hipertensão experimental e humana[18, 26-29]. Em animais com hipertensão por coarctação[19] demonstramos que a depressão do controle reflexo da freqüência cardíaca era condicionada pelos níveis elevados de Ang II e que o tratamento crônico com losartan não revertia a hipertensão (mantida neste modelo pelo fator mecânico de aumento de resistência, representado pela intensa constrição da aorta). No entanto, o bloqueio dos receptores AT_1 de Ang II normalizava completamente o controle reflexo da freqüência cardíaca (figura 6). Estes dados, associados aos obtidos anteriormente em ratos normotensos[17] em que a administração de doses subpressoras de Ang II no NTS determinava marcante depressão da bradicardia reflexa (revertida pelo tratamento local com saralasina), dão suporte à proposição de que o prejuízo do controle reflexo da freqüência cardíaca é muito mais devido à elevação dos níveis basais de Ang II do que à elevação da PA propriamente dita. Indicam ainda que os bloqueadores dos receptores AT_1 podem trazer benefício adicional ao paciente hipertenso, além do controle dos níveis pressóricos, qual seja o de normalizar o funcionamento do reflexo pressorreceptor, tornando-o mais apto a corrigir oscilações momentâneas da PA, com nítido benefício hemodinâmico. Esta observação é potencialmente importante considerando-se que, em sua maioria, os diferentes tipos de hipertensão estão associados a aumentos da concentração plasmática e/ou tecidual de Ang II.

Conclusão

Os reflexos cardiovasculares constituem sistema tônico e potente para manutenção da pressão arterial (e volemia) dentro de faixas relativamente estreitas. A função básica da regulação reflexa da pressão é, através de ajustes neuro-hormonais rápidos, manter constante o nível basal de pressão, evitando oscilações bruscas e, portanto, o comprometimento da perfusão tecidual. A regulação reflexa da pressão arterial está presente em indivíduos normotensos, hipertensos e hipotensos, mas é menos eficiente na hipertensão crônica.

05 - MT - Dra Lisete Compagno Michelini.pm6 97 24/10/01, 14:49

Referências bibliográficas

1. KRAUHS JM. Structure of rat aortic baroreceptors and their relationship to connective tissues. *J Neurocytol*, v. 8, p. 401–414, 1979.
2. KRIEGER EM, SALGADO HC, MICHELINI LC. Resetting of the baroreceptors. ln: GUYTON AC, HALL JE (eds.). Cardiovascular Physiology IV. *International Review of Physiology,* Baltimore: *University Park Press*, 1982, p. 119–146.
3. KIRCHHEIM HR. Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol. Rev*., v. 56, p. 100–176, 1976.
4. SHEPHERD JT, VANHOUTTE PM. The human cardiovascular system. Facts and concepts. New York: *Raven Press*, 1979.
5. VAN GIERSBERGEN PLM, PALKOVITS M, DE JONG W. Involvement of neurotransmitters in the nucleus tractus solitarii in cardiovascular regulation. *Physiol Rev*, v. 72, p. 789–824, 1992.
6. GUYENET PG, FILTZ TM, DONALDSON SR. Role of excitatory amino acids in rat vagal and sympathetic baroreflex. *Brain Res*, v. 407, p. 272–284, 1987.
7. DAMPNEY RAL. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev*, v. 74, p. 323–364, 1994.
8. RALEVIC V, BURNSTOCK G. Neuropeptides in blood pressure control. In: LARAGH JH, BRENNER BM (eds.). Hypertension: Pathophysiology. Diagnosis and Management. *New York: Raven Press*,1995, p. 801–832.
9. LOEWY AD, MCKELLAR S. The neuroanatomical basis of central cardiovascular control. *Fed Proc*, v. 39, p. 2495–2503, 1980.
10. CHALMERS J, PILOWSKY P. Brainstem and bulbospinal neurotransmitter systems in the control of blood pressure. *J Hypertens*, v. 9, p. 675–694, 1991.
11. FELDBERG W, GUERTZENSTEIN PG. Vasodepressor effects obtained by drugs acting on the ventral surface of the brainstem. *J Physiol (Lond),* v. 258, p. 337–355, 1976.
12. GUERSTZENSTEIN PG, SILVER A. Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of medulla by glicine and lesions. *J Physiol (Lond),* v. 242, p. 489–503, 1974.
13. CIRIELLO J, CAVERSON M, POLOSA C. Function of the ventrolateral medulla in the control of the circulation. *Brain Res Rev*, v. 11, p. 359–391, 1986.
14. REIS DJ, MORRISON S, RUGGIERO DA. The C1 area of the brainstem in tonic and reflex control of blood pressure. *Hypertension*, v. 11, suppl 1, p. I8–I13, 1988.
15. BLESSING WW. Depressor neurons in rabbit caudal medulla act via GABA receptors in rostral medulla. *Am J Physiol*, v. 254 (*Heart Circ. Physiol*. 23), p. H686–H692, 1988.
16. FERRARIO CM, BARNES KL, BLOCK CH, BROSNIHAN KB, DIZ DI, KHOSLA MC, SANTOS RAS. Pathways of angiotensin formation and function in the brain. *Hypertension*, v. 15, suppl. 1, p. 113–119, 1990.
17. MICHELINI LC, BONAGAMBA LGH. Angiotensin II as a modulator of baroreflex in the brainstem of conscious rats. *Hypertension*, v. 19, suppl. 1, p. 145–150, 1990.
18. MICHELINI LC, OLIVEIRA M, SANTOS M. Baroreceptor reflex control of heart rate during development of coarctation hypertension. *Hypertension*, v. 19, suppl. 2, p. II159–II163, 1992.
19. SANTOS CM, PONTIERI V, LEOMIL NETO M, MICHELINI LC. Losartan improves baroreflex control of heart rate in coarcted hypertensive rats. *Am J Physiol, v*. 269 (*Heart Circulatory Physiol*. 38), p. H812–H818, 1995.
20. KRIEGER EM. Neurogenic hypertension in the rat. In: DE JONG W (ed.). *Handbook of Hypertension*, v. 4. Experimental and Genetic Models of Hypertension, Amsterdam: Elsevier, 1984, p. 350–363.
21. MICHELINI LC. Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise. *Annals N Y Acad Sci*, v. 897, p. 198–211, 1999.
22. SAWCHENKO PE, SWANSON LW. Central noradrenergic pathways for the integration of hypothalamic neuroendocrine and autonomic responses. *Science*, v. 214, p. 685–687, 1981.
23. PALKOVITS M, ZABORSZKY L. Neuroanatomy of central cardiovascular control. Nucleus Tractus Solitarii: afferent and efferent neuronal connections in relation to the baroreceptor reflex arc. *Prog Brain Res*, v. 47, p. 9–34, 1977.
24. MICHELINI LC, BONAGAMBA LGH. Baroreceptor reflex modulation by vasopressin microinjected into the nucleus tractus solitarius. *Hypertension*, v. 11, suppl 1, p. I75–I79, 1988.
25. CHAPLEAU MW, HAJDUCZOK G, ABBOUD FM. Peripheral and central mechanisms of baroreflex resetting. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. suppl. 15, p. 31–43, 1989.
26. Korner PI. Baroreceptor resetting and other determinants of baroreflex properties in hypertension. *Clin Exp Pharmac Physiol,* suppl 1S, p. 45–64, 1989.
27. BERECEK KH, ROBERTSON JD, THORSTAD MH. Central administration of a specific angiotensin receptor antagonist on baroreflex function in spontaneous hypertensive rats. *J Hypertens,* v. 9, p. 365–371, 1991.
28. MOYSES MR. CABRAL AM, BISSOLI N, VASQUEZ EC, Time course of changes in sigmoidal-fitting baroreceptor curves in one-kidney, one clip hypertensive rats. *Hypertension*, v. 23, suppl. 1), p. I87–I92, 1994.
29. FLORAS JS, HASSAN MO, JONES JV, OSIKOVSKA BA, SEVER PS, SLEIGHT P. Consequences of impairment arterial baroreflex in essential hypertension: Effect on pressor responses, plasma noradrenaline and blood pressure variability. *J Hypertens*, v. 6, p. 525–535, 1988.

05 - MT - Dra Lisete Compagno Michelini.pm6 98 24/10/01, 14:49

CASO CLÍNICO

Hipertensão neurogênica

Comentários:

Dr. Marcello M. Machado*
Professor Titular de Nefrologia da Faculdade de Medicina da USP

Dra. Taís Tinucci
Professora-Doutora do Departamento de Biodinâmica da Escola de Educação Física e Esporte da USP

Um homem de 43 anos, com história de hipertensão arterial havia dois anos, procurou o ambulatório.

O diagnóstico foi feito através de uma medida casual em um pronto-socorro que o paciente procurou, com queixas vagas, não-relacionadas à hipertensão. Apesar de assintomático, sua pressão arterial medida foi de 220x130 mmHg. Medicado, não aderiu ao tratamento e, no intervalo de 14 meses, teve duas passagens por UTI em outro hospital, com a pressão arterial tendo atingido cifras tão altas quanto 260x190 mmHg. Nas duas ocasiões recebeu alta com prescrição de captopril e propranolol, sem ter conseguido o controle da pressão arterial, apesar de passar a usar a medicação regularmente.

Foi internado há dez meses em outro hospital para investigação de hipertensão secundária, porém os exames não revelaram qualquer anormalidade que identificasse uma causa para sua hipertensão arterial. Recebeu alta com prescrição de cinco drogas anti-hipertensivas; captopril, nifedipina, clonidina, propranolol e furosemida.

Nessas condições, iniciou o acompanhamento na Liga de Hipertensão do HC-FMUSP, com consultas quinzenais. Apesar de oligossintomático, sua pressão arterial mostrou-se de difícil controle, mesmo com a associação de minoxidil 20 mg/dia, captopril 200 mg/dia, nifedipina 30 mg/dia, clonidina 0,200 mg/dia e furosemida 40 mg/dia.

Passou a queixar-se de sensação de peso na cabeça e de pontadas no precórdio em repouso. Decidiu-se então internálo para avaliar sua resposta à terapêutica, além de excluir a possibilidade de não-aderência ao tratamento ambulatorial.

O paciente tinha história familiar de hipertensão arterial com desfechos bastante desfavoráveis. Seu pai, hipertenso, faleceu aos 53 anos devido a um AVC, assim como um irmão, morto aos 28 anos. Um outro irmão, de 39 anos, é coronariopata e hipertenso, e os outros cinco são apenas hipertensos. Sua mãe é diabética.

Natural de Pernambuco, estava em São Paulo havia 42 anos. Casado, trabalhava como vendedor autônomo. Obeso, não fumava e não usava bebidas alcoólicas.

Relatou que havia mais ou menos um ano vinha apresentando sensação de peso na cabeça pela manhã. Tinha escotomas, dispnéia a grandes esforços e dor torácica atípica havia sete meses.

Estava calmo, orientado, eupnéico, corado e sem edemas. Os pulsos eram simétricos e cheios.

A pressão arterial era de 210x30 mmHg; a temperatura, de 36,4°C; a freqüência cardíaca, de 92 bpm; e a respiratória, de 16 mm.

Seu peso era de 87,8 kg; a altura, de 1,60 m; e o índice de massa corporal, de 34 kg/m^2 de superfície corpórea.

No pescoço, não havia gânglios anormais, a tireóide estava normal e não havia sopros carotídeos. O tórax não apresentava anormalidade, com pulmões sem ruídos adventícios e com murmúrio vesicular bem distribuído. Coração rítmi-

***Endereço para correspondência:**
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255
Instituto Central - 7º andar - sala 711F
05403-900 - São Paulo - SP
Tel.: (11) 853-5079
Fax: (11) 883-7683
E-mail: nefrologia@hcnet.usp.br

06 - CC - Dr Marcelo Machado.pm6 99 24/10/01, 14:56

co com bulhas normofonéticas. O abdome era globoso, flácido, indolor à palpação, o fígado, no rebordo costal direito e o baço, não-percutível. Os ruídos hidroaéreos estavam presentes e não se auscultaram sopros. Os membros inferiores estavam sem edemas.

A fundoscopia mostrou vasoespasmo arteriolar, cruzamentos A-V patológicos, sem exsudatos ou hemorragias, e as papilas nítidas.

Os resultados dos exames laboratoriais iniciais estão na tabela 1.

Eletrocardiograma: ritmo sinusal, FC = 68, p = 0,08, PR = 0,16, QRS = 0,08, SAQRS = +60° para trás. Presença de alterações difusas da repolarização ventricular.

Ecocardiograma: ventrículo esquerdo com volume e desempenho normais. Discreta hipertrofia simétrica do miocárdio. Hipertrofia e redução da complacência do ventrículo esquerdo. Septo = 13 (7–11), DdVE = 50 (35–50), DsVE = 33 (20–35).

Ultra-sonografia de rins: rins com topografia habitual, contornos regulares, dimensões e relação cortico-medular normais, sem hidronefrose. Próstata de dimensões normais com resíduo desprezível. Nefrograma radioisotópico: rins tópicos, de formas e dimensões normais, com boa eliminação do contraste. Rim direito: 56%; rim esquerdo: 44%; clareamento normal e distribuição homogênea do radiofármaco. Fluxo plasmático renal efetivo: 607 ml/m (620 ± 115 ml/m).

Arteriografia renal: artérias permeáveis com contornos lisos e regulares, sem estenoses ou dilatações. Duplicidade da artéria renal esquerda. Nefrograma normal. Dosagens de renina – veia cava: 4,7 ng/ml/h (0,5–2,1ng/ml/h), veia renal direita: 5,3 ng/ml/h, veia renal esquerda: 6,3 ng/ml/h.

A dosagem de metanefrinas urinárias foi de 0,14 µg/mg; creatinina (0,05–1,2 µg/mg de creatinina), de cortisol urinário 216 µg/24 h (38–275 µg/24 h). Pesquisa de corpo inteiro com meta-iodobenzil-guanidina foi normal. O teste do captopril foi positivo.

Nos dias que se seguiram à internação, a pressão arterial apresentava-se de difícil controle, necessitando associação das drogas atenolol 200 mg/dia, furosemida 80 mg/dia, enalapril 60 mg/dia, minoxidil 40 mg/dia e espironolactona 25 mg/dia. Queixava-se de cefaléia.

O paciente que dividia o quarto com ele queixou-se, durante a visita médica, de que seus roncos à noite o atrapalhavam. Às vezes, parecia que parava de respirar por algum tempo, retomando depois de uma longa inspiração. Quando inquirido sobre esse problema, referiu que sua esposa tinha a mesma queixa. Notou que desde que engordava, havia ± 4 anos, vinha piorando, roncando muito, passando a sentir muita sonolência diurna, tendo, às vezes, enorme dificuldade para man-

TABELA 1

RESULTADOS DOS EXAMES LABORATORIAIS NA ADMISSÃO E ALTA HOSPITALARES

EXAME	ADMISSÃO	ALTA
Hematócrito (42-52%)	49	50
Hemoglobina (14-18 g/dl)	16	17
Plaquetas (150-400 mil/mm^3)	380	240
VCM (80-94µm^3)	90	86
Leucócitos (5-10 mil/mm^3)	9.800	7.500
neutrófilos (%)	54	53
eosinófilos (%)	9	2
linfócitos (%)	35	43
monócitos (%)	2	0
Uréia (10-45 mg/dl)	39	53
Creatinina (0,6-1,4 mg/dl)	1	1,4
Depuração de creatinina (100-120 ml/min/m^2)	109	84
Glicose (70-110 mg/dl)	148	104
AST/TGO (10-18 U/l)	13	10
ALT/TGP (10-18 U/l)	31	22
Ácido úrico (3,4-7 mg/dl)	5,5	7,7
Na (135-147 mEq/l)	135	140
K (3,5-5 mEq/l)	4,4	4,3
Triglicérides (< 200 mg/dl)	234	215
Colesterol (< 200 mg/dl)	360	356
HDL (> 35 mg/dl)	44	43
LDL (< 130 mg/dl)	269	281
VLDL (< 40 mg/dl)	47	43
Urina I	Normal	Normal

06 - CC - Dr Marcelo Machado.pm6 100 24/10/01, 14:56

ter-se desperto, especialmente à tarde. Dormia sempre em frente à televisão.

Diante desse fato, foi solicitada uma polissonografia, em que foram observados 159 despertares breves, menores que 30 segundos, sendo que 72 deles ocorreram após apnéia. Foram registradas 72 apnéias de sono, sendo 35 obstrutivas e 37 hipopnéias, tanto em sono não-REM ("rapid eyes movements") (estágio 2), como em sono REM. Os eventos foram de curta duração (< 20 s), sendo, entretanto, acompanhados por queda da saturação arterial de oxigênio, até valores de 75% em sono REM, e também por bradicardia-taquicardia. Esses achados configuram o diagnóstico de síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono de grau moderado, principalmente pelas repercussões na saturação de oxigênio. Há ainda períodos sugestivos de hipoventilação durante o sono. Foi solicitada avaliação de otorrinolaringologia, que descartou cirurgia devido à hipertensão e ao diabete.

Optou-se por instituir dieta hipocalórica com 1.200 calorias, com baixo teor de colesterol e sem sal. A evolução foi surpreendente. Ao final de 30 dias, com a perda de 8 kg, desapareceram os roncos noturnos e a pressão arterial caiu expressivamente. O paciente recebeu alta sem prescrição de anti-hipertensivos, com recomendações para manter o regime dietético e iniciar um programa de atividade física.

Diagnósticos clínicos

- *Hipertensão essencial,*
- *Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono,*
- *Diabetes mellitus,*
- *Dislipidemia,*
- *Obesidade.*

Discussão

Trata-se de uma história de hipertensão arterial aparentemente corriqueira, com o diagnóstico inicial sendo feito casualmente e com o paciente assintomático, a despeito dos elevados níveis tensionais.

Como era uma hipertensão de difícil controle, necessitando sempre de esquemas com múltiplas drogas anti-hipertensivas, passou-se a investigar a possibilidade de hipertensão secundária, como já havia ocorrido em outro serviço. Assim, foram excluídas as causas endócrinas, as renais e as vasculares. Cabe ainda salientar que o paciente tinha história familiar de hipertensão fortemente positiva, fazendo crer que se tratava possivelmente de hipertensão essencial. Além disso, apresentava, com exceção do tabagismo, todos os fatores de risco associados, ou seja, genéticos, ambientais, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia e obesidade.

Mas havia um fator agravante da sua hipertensão, e após a internação ficou claro que não era a não-adesão ao tratamento, que freqüentemente acompanha os hipertensos. Um dado observado por seu companheiro de quarto possibilitou a investigação da causa da severidade da sua doença hipertensiva.

A síndrome da apnéia do sono deve ser sempre investigada quando se está diante de hipertensão resistente ao tratamento farmacológico convencional[1]. Aliás, o "Joint National Committee for Evaluation and Management of Hypertension" recomenda em sua última edição que, em pacientes com hipertensão resistente, deve-se primeiramente excluir a síndrome da apnéia e isto torna-se especialmente importante se coexistir obesidade[2].

De maneira geral, a hiperatividade do sistema nervoso simpático na hipertensão essencial tem sido relatada por inúmeros autores[3, 4]. Anormalidades no tônus simpático, que acabam por mantê-lo cronicamente ativado, exercem efeitos pressores através do aumento da retenção renal de sódio e da liberação de renina, ação trófica nos vasos e alteração na adaptação do barorreceptor.

Apesar da alta prevalência de hipertensão arterial na síndrome da apnéia do sono, o fator causal não está completamente estabelecido[5]. O que pode ser afirmado é que estudos experimentais mostraram que episódios repetidos de obstrução das vias respiratórias durante o sono provocaram elevações significantes da pressão arterial[6]. Em humanos, foi demonstrado que indivíduos que apresentavam apnéias do sono mais severas tinham também maiores elevações de pressão arterial durante o sono, mesmo quando normotensos[7], sugerindo que essas alterações podem contribuir para o aumento da mortalidade cardiovascular nesses indivíduos[8].

O sistema nervoso autônomo está implicado na fisiopatologia da hipertensão da apnéia do sono. As alterações hemodinâmicas agudas que ocorrem nos episódios de apnéia do sono são acompanhadas de intensa hiperatividade simpática e de flutuações da atividade parassimpática, como também de atividades crônicas do barorreflexo e do quimiorreflexo, associadas à elevação diurna da pressão arterial[9, 10]. Os quimiorreceptores periféricos respondem predominantemente à hipoxia, enquanto os centrais, à hipercapnia, sendo que ambos promovem vasoconstrição através do aumento da atividade simpática. A hipoxia aguda leva a estimulação dos quimiorreceptores, elevando o influxo simpático, que seria o responsável, pelo menos em parte, pela elevação da pressão arterial, como ocorre na apnéia do sono, evidenciando o mecanismo neurogênico subjacente[11, 12].

As formas de tratamento clínico da apnéia do sono são a perda de peso e o uso do CPAP ("Continuous Positive Airway Pressure"). Enquanto a perda de peso mostrou-se mais eficaz na redução da pressão arterial[13], o CPAP reduziu a atividade simpática[14].

Portanto, como ocorreu no caso em questão, em indivíduos com hipertensão arterial resistente, o diagnóstico de síndrome da apnéia do sono deve ser sempre cogitado.

06 - CC - Dr Marcelo Machado.pm6 101 24/10/01, 14:56

Referências bibliográficas

1. KALES A, BIXLER EO, CADIEUX RJ, SCHNECK DW, SHAW LC, LOCKE TV, VELA-BUENO A, SOLDATOS CR. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet*, v. 2, p. 1005–1008, 1984.
2. JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE (INC VI). *Arch Intern Med*, v. 157, p. 2413–2445, 1997.
3. RAHN KH, BARENBROCK M, HAUSBERG M. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. *J Hypertens*, v. 17, suppl 3, p. S11–4, 1999.
4. GRASSI G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens*, v. 16, p. 1979–1987, 1998.
5. COY TV, DIMSDALE JE, ANCOLI-ISRAEL S, CLAUSEN J. Sleep apnoea and sympathetic nervous system activity: a review. *J Sleep Res*, v. 5, p. 42–50, 1996.
6. LEVINSON PD, MILLMAN RP. Causes and consequences of blood pressure alterations in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*, v. 151, p. 455–462, 1991.
7. SMITH R, VEALE D, PEPIN JL, LEVY P. Autonomic nervous system and obstructive sleep apneas. *Rev Mal Respir*, v. 16, p. 287–304, 1999.
8. PHILLIPS BG, SOMERS VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol*, v. 19, p. 181–187, 2000.
9. NARKIEWICZ K, SOMERS VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens*, v. 15, p. 1613–1619, 1997.
10. SOMERS VK, ZAVALA DC, MARK AL, ABBOUD FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol*, v. 67, p. 2095–2100, 1989.
11. FLETCHER EC. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir Physiol*, v. 119, p. 189–197, 2000.
12. SOMERS VK, DYKEN ME, CLARY MP, ABBOUD FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*, v. 96, p. 1897–1904, 1995.
13. RAUSCHER H, FORMANEK D, POPP W, ZWICK H. NASAL. CPAP and weight loss in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax,* v. 48, p. 529–533, 1993.
14. WARADEKAR NV, SINOWAY LI, ZWILLICH CW, LEUENBERGER UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 153, p. 1333–1338, 1996.

06 - CC - Dr Marcelo Machado.pm6 102 24/10/01, 14:56

Qual o limiar diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica?

Autores:

Dr. Flávio Danni Fuchs*
Chefe da Unidade de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS
Doutor e Livre-Docente em Cardiologia

Dr. Gérson Nunes
Médico da Unidade de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS

Dra. Mariana Furtado
Médica da Unidade de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS

***Endereço para correspondência:**
Serviço de Cardiologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2.350
90035-003 - Porto Alegre - RS
Telefax: (51) 316-8420
E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares. É uma doença caracteristicamente assintomática que exterioriza sua morbidade e mortalidade pela degeneração dos vasos sangüíneos, miocárdio, glomérulos e retina[1]. Estas lesões são decorrentes da carga pressórica cronicamente elevada, favorecendo a ocorrência de eventos cardiovasculares clinicamente relevantes, como acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, insuficiência vascular periférica, lesões retinianas mais acentuadas, como exsudatos, hemorragias e edema do disco óptico. A hipertensão apresenta alta prevalência na população adulta, com estimativas que variam, por exemplo, em torno de 12% no estado do Rio Grande do Sul[2,3].

Os riscos da pressão arterial elevada foram determinados através de grandes estudos de base populacional. Vários conselhos normativos periodicamente reúnem-se para revisar os níveis de classificação da HAS à luz dos conhecimentos vigentes. Os mais importantes são o "Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure"[4] (JOINT) e a Organização Mundial da Saúde/ Sociedade Internacional de Hipertensão[5] (OMS/SIH), cujas classificações são apresentadas nos quadros 1 e 2.

Observa-se que em ambas as classificações há níveis pressóricos definidos como ótimos, normais e normais altos, de presumível significado prognóstico.

O JOINT recomenda que a pressão arterial do hipertenso deva ser reduzida a níveis inferiores a 140/90 mmHg ou menores, se tolerados.

A OMS/SIH argumenta que os níveis de pressão arterial são continuamente relacionados ao risco de doença cardiovascular e que a definição de hipertensão é, portanto, arbitrária, não havendo um gatilho. Sugere que o objetivo da terapia anti-hipertensiva deva ser restaurar a pressão arterial aos níveis definidos como normais ou ótimos.

07 - EM - Dr Flavio Fuchs.pm6 103 24/10/01, 14:58

QUADRO 1

CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM ADULTOS MAIORES DE 18 ANOS

CLASSIFICAÇÃO	SISTÓLICA (mmHg)	DIASTÓLICA (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal alta	130 – 139	85 – 89
Hipertensão:		
Estágio 1	140 – 159	90 – 99
Estágio 2	160 – 179	100 – 109
Estágio 3	≥ 180	≥ 110
Sistólica isolada	≥ 140	< 90

O valor mais alto de sistólica ou diastólica estabelece o estágio.

QUADRO 2

CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM ADULTOS MAIORES DE 18 ANOS SEGUNDO A OMS/SIH 1999

CLASSIFICAÇÃO	SISTÓLICA (mmHg)	DIASTÓLICA (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal alta	130-139	85-89
HAS grau 1 (leve)	140-159	90-99
Subgrupo limítrofe	140-149	90-94
HAS grau 2 (moderada)	160-179	100-109
HAS grau 3 (severa)	≥ 180	≥ 110
HAS Sistólica isolada	≥ 140	< 90
Subgrupo limítrofe	140-149	< 90

Quando a pressão sistólica e diastólica de um paciente cai em categorias diferentes, a categoria maior deve ser usada.

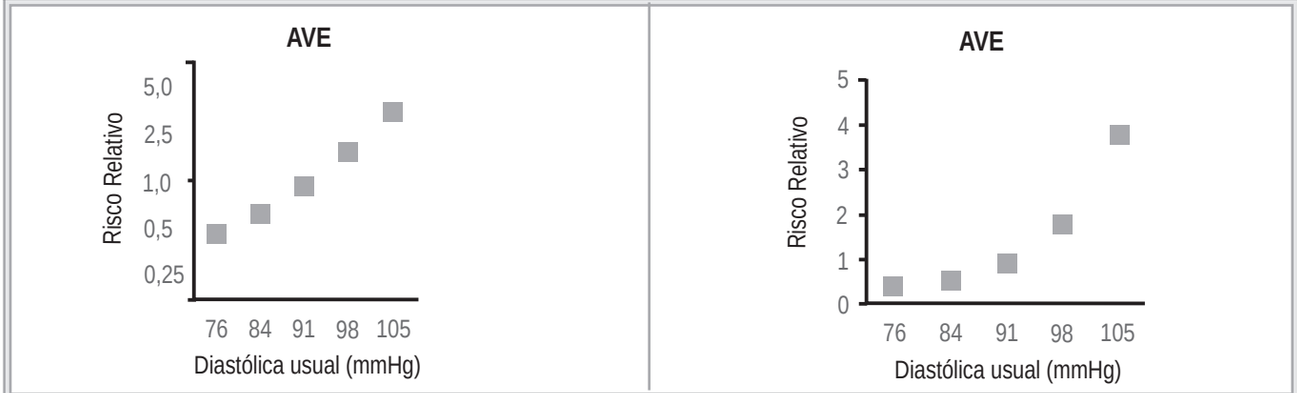
MacMahon et al. [6], em uma metanálise de nove estudos observacionais longitudinais, demonstraram associação positiva, contínua e aparentemente independente da pressão arterial diastólica com a incidência de acidente vascular encefálico (figura 1, à esquerda). O risco foi maior do que o de estimativas prévias devido à correção para o menor risco decorrente de elevações transitórias da pressão arterial casualmente aferida (viés de regressão dilucional).

A figura original de MacMahon et al. sugere que a associação entre pressão arterial e risco para eventos vasculares é positiva, contínua e linear. Esta interpretação decorre de um artifício gráfico, pois os valores do eixo Y foram exponenciados. Os mesmos dados são reapresentados no segundo gráfico da figura 1, com os valores lineares de risco no eixo vertical. Pode-se assim observar que, embora o risco de eventos aumente com o nível da pressão, a curva torna-se mais íngreme em torno de 90 mmHg de pressão arterial.

Port et al. [7], revisando os dados de Framingham, um dos estudos de coorte que deram origem à análise de MacMahon, discordam da assumida relação linear entre pressão arterial e risco vascular. Afirmam que o emprego de modelos de regressão logística linear (RL), geralmente empregados em estudos

FIGURA 1

RISCO RELATIVO PARA AVE EM ESCALA EXPONENCIAL (E) E REAL



Adaptado de MacMahon et al.[6]

07 - EM - Dr Flavio Fuchs.pm6 104 24/10/01, 14:58

epidemiológicos, pode não captar o real fenômeno biológico. Reanalisando os dados do estudo de Framingham através de outro modelo estatístico, o "horizontal logistic spline – HLS", sugerem haver um limiar de risco no percentil 70 de pressão sistólica. Neste modelo se considera que o fenômeno biológico inclua um limiar (gatilho), a partir do qual há mudança na orientação da associação. Preconizam que este gatilho se situe no percentil 70-80 da pressão arterial, a partir do qual o risco de aumento de mortalidade cresceria significativamente. Abaixo desse gatilho não haveria risco adicional (figura 2).

Complementarmente, dado que a pressão arterial sistólica aumenta com a idade, mas em diferentes níveis em homens e mulheres, afirmam que o referido gatilho é dependente de idade e sexo. O emprego de pressão sistólica de 140 mmHg como diagnóstico de hipertensão para todos os adultos seria na visão de Port et al. uma opção arbitrária e injustificada.

A diferença dos gráficos gerados pelos dois modelos estatísticos é clinicamente significativa. Observa-se que há uma superestimativa do risco na faixa entre 130 e 170 mmHg pelo modelo tradicional e subestima-se o risco dos pacientes com mais de 170 mmHg. Estar-se-ia, assim, classificando e tratando como hipertensos pessoas com níveis pressóricos normais, ou pelo menos sem risco aumentado de mortalidade.

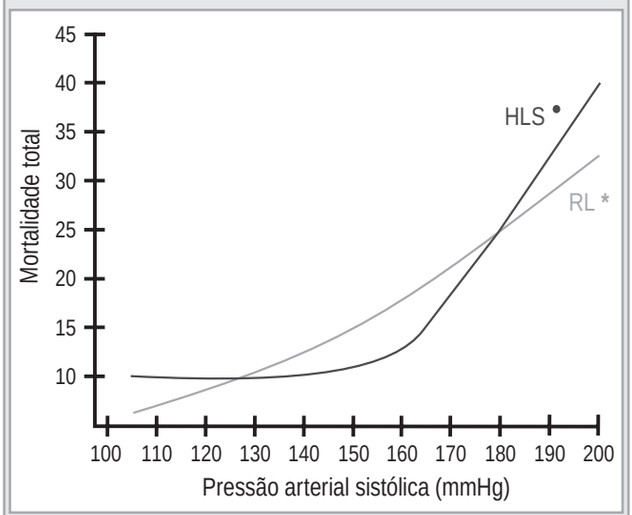
A apresentação de risco conforme MacMahon et al.[6] não é diametralmente oposta à proposta de Port et al.[7], desde que se use o real risco para eventos e não o exponenciado (figura 1, à direita).

Estudos anteriores já indicavam a presença de um limiar. Em uma coorte de um subgrupo de pacientes do ensaio clínico Euro-Syst[8], que avalia o risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais em pacientes idosos, sugere-se que há um limiar de pressão sistólica em 160 mmHg no qual o tratamento resultaria em benefício.

Independentemente da polêmica quanto à análise matemática ideal e níveis de risco atribuíveis à HAS, uma definição operacional é a que considera hipertensão os valores pressóricos a partir do momento no qual o benefício da ação terapêutica suplanta os riscos e custos da não-intervenção, definido através dos ensaios clínicos[9]. O resultado do ensaio clínico reconhecido como "HOT trial", no qual não se evidenciaram vantagens na tentativa de reduzir mais acentuadamente a pressão arterial em não-diabéticos, se coaduna com esta visão[10].

FIGURA 2

ASSOCIAÇÃO ENTREVALORES PRESSÓRICOS SISTÓLICOS E RISCO PARA MORTALIDADE



• HLS: "horizontal logistic spline"
** RL: regressão linear*
Adaptado de Port et al.[7]

07 - EM - Dr Flavio Fuchs.pm6 105 24/10/01, 14:58

Referências bibliográficas

1. FUCHS F. Hipertensão arterial sistêmica *In*: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliane ERJ. eds. Medicina ambulatorial: condutas clínicas em atensão primária. Porto Alegre: *Artes Médicas*, p. 433-442, 1996.
2. ACCHUTI A, MEDEIROS A. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. *Bol Saúde da SSMA-RS*, v. 12, p. 2–72, 1985.
3. FUCHS F, MOREIRA L, MORAES R, BREDENMEIER M et al. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol, v.* 63, p. 473–479, 1994.
4. Joint National Committee: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (VI JNC). *Arch Intern Med,* v. 157, p. 2413–2445, 1997.
5. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization-International Society of Hypertension: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension-guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, v. 17, p. 151–183, 1999.
6. MAcMAHON S, PETO R, CUTLER J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged diferences in blood pressure: prospective observacional studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet,* v. 335, p. 765–774, 1990.
7. PORT S, DEMER L, JENNRICH R et al. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet,* v. 355, p. 175–180, 2000.
8. STAESSEN J, THIJS L, FAGARD R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs. Ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA,* v. 282, p. 539–546, 1999.
9. KAPLAN NM. Hypertensive crises. *In:* Kaplan N (ed.). Clinical hypertension, 7 ed. Baltimore: *Williams e Wilkins*, p. 1–17, 1998.
10. FUCHS FD. A "curva J" e o "HOT trial", um exemplo de uso incorreto de ensaios clínicos randomizados. *Hipertensão*, v. 2, p. 48–50, 1999.

07 - EM - Dr Flavio Fuchs.pm6 106 24/10/01, 14:58

Estresse mental como fator de risco para a hipertensão arterial

Autor:

Dr. Wilson de Oliveira Jr.
Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade de Pernambuco – UPE

Resumo

O autor revê artigos da literatura que sugerem a intrínseca relação entre o estresse mental e o aparecimento da hipertensão arterial. A reatividade pressórica e traços da personalidade inerentes a cada indivíduo são fatores que podem determinar como o estresse contribui para o desenvolvimento da hipertensão arterial. Chama a atenção para as lacunas ainda existentes nesse conhecimento, assim como a necessidade de novos estudos, principalmente prospectivos – com a finalidade de maior compreensão da relação estresse/hipertensão –, que possam contribuir, no futuro, para a aplicação de modelos preventivos, através de estratégias comportamentais e cognitivas.

Introdução

A crença de que fatores psicológicos poderiam influenciar no surgimento de doenças, assim como afetar o seu curso, é uma suposição básica na prática médica, desde os tempos de Hipócrates.

A inter-relação mente-corpo é uma das mais excitantes áreas da Medicina.

Endereço para correspondência:
Rua do Progresso, 465/302 - Boa Vista
50070-020 - Recife - PE
Tel.: (81) 231-7680
Fax: (81) 222-6426
E-mail: woli@elogica.com.br

Apesar de sua importância, o estudo sistemático dessa inter-relação tem sido negligenciado e até rejeitado, não só por seus aspectos intangíveis, como também pelo modelo mecanicista adotado na formação médica, em detrimento de um modelo psicossomático.

O alicerce científico dessa inter-relação ganhou grande impulso a partir de pesquisas recentes sobre os mecanismos fisiológicos que conectam o cérebro e o sistema nervoso com os sistemas hormonal e imunológico.

Podemos dizer que os trabalhos de Canon[1] abriram caminho à pesquisa psicofisiológica, isto é, à pesquisa voltada para o estudo das interações entre os estados mentais e os processos fisiológicos. Posteriormente, Selye[2] ampliou esses conhecimentos ao descrever a síndrome de adaptação generalizada como uma resposta biológica e comportamental não-específica a diversos estímulos externos que ameaçassem a integridade do organismo. Para ele, fatores emocionais, como a raiva e o medo, ou físicos, como o frio ou o trauma, poderiam desencadear a reação de estresse.

Embora a relação entre hipertensão arterial (HA) e determinados estressores psicoemocionais tenha sido proposta há mais de 50 anos por Alexander[3], somente mais recentemente é que surgiram evidências experimentais e epidemiológicas que reforçam essa observação.

O objetivo desta revisão é apresentar, à luz dos conhecimentos atuais, o real papel do estresse mental como fator de risco para o aparecimento da HA.

Estresse mental e hipertensão arterial

É inegável a importância do estresse na gênese da HA. Os estudos sobre a fisiopatologia da HA evidenciam que o estresse possui, através da sua ação simpatomedular e pituitária-adrenocortical, o poder de aumentar a pressão arterial (PA) em resposta a estímulos psicológicos[4].

O estudo da inter-relação entre estresse mental e HA é complexo, pois muitas outras variáveis (fatores genéticos, dieta, exercício físico, peso etc.) podem influenciar no aparecimento da hipertensão, devendo, portanto, ser controladas para

08 - FR - Dr Wilson de Oliveira.pm6 107 24/10/01, 14:59

que se possa avaliar a real contribuição dos fatores psicoemocionais na gênese da doença. A dificuldade em controlar essas variáveis interatuantes pode explicar em parte a variabilidade dos achados relatados. Outra dificuldade seria a quantificação do estresse. Além disso, existem evidências de que a vulnerabilidade e a resistência ao estresse[5] podem ser afetadas pela presença ou pela ausência de amortecedores sociais[6].

O fato de apenas uma fração da população que trabalha no mesmo ambiente tornar-se hipertensa sugere que certos fatores, provavelmente distribuídos de modo desigual na população, desempenham um papel significativo na determinação do risco da HA. Os diferentes modos pelos quais os indivíduos percebem, interpretam e reagem ao mesmo fator estressante condicionam a variação subseqüente na adaptação comportamental e determinam quem é que reage, tornando-se hipertenso. Assim, pessoas podem reagir diferentemente, de modo que uma sucessão de eventos estressantes pode ser intolerável para uma pessoa e suportável para outra[6].

Com base nas informações disponíveis, não parece provável que a HA sustentada se desenvolva após uma única experiência estressante. A suscetibilidade individual, que parece ser condicionada por fatores genéticos e por experiências vitais pós-natais, provavelmente se responsabiliza pela distribuição desigual da hipertensão nas pessoas que compartilham o mesmo ambiente[6].

Estudos recentes demonstram que um aumento sustentado na pressão sangüínea ocorre quando animais rivais de uma colônia se confrontam repetidamente por longo período. Em animais de laboratório, quando o estímulo pressor (fator estressor) é suspenso, a PA permanece elevada durante todo o dia, muito além do período de estresse induzido[7]. Em relato, macacos *rhesus* submetidos a três diferentes programas de evitação de choque, durante 2–14 meses, desenvolveram hipertensão permanente, cuja intensidade correspondeu à gravidade do estresse[4,8].

Em estudo realizado em controladores de tráfego aéreo, foi demonstrado que os mesmos apresentavam HA de início mais precoce, quando comparados a aeronautas de segundo nível, com faixas etárias similares. Isso foi atribuído a situações mais estressantes vivenciadas pelos primeiros. No entanto, este estudo não compara outras variáveis epidemiológicas dos dois grupos, como, por exemplo, tempo de emprego e de exposição ao estresse ocupacional e a presença de outros fatores de risco para HA[9].

Entre nós, Ribeiro et al.[10] encontraram indícios de que, nos profissionais sujeitos a maiores pressões psicossociais – sobretudo jornalistas e publicitários –, ocorre maior prevalência de HA.

Shapiro[7] descreveu duas categorias de fatores psicossomáticos que podem afetar o aparecimento da HA: a reatividade pressórica e a personalidade.

Reatividade pressórica

Vários autores têm demonstrado que indivíduos que apresentam resposta pressórica mais elevada em face de estressores experimentais e reais teriam maior risco de desenvolver hipertensão[5,7,11].

A evidência mais forte de que a reatividade pode refletir-se na suscetibilidade individual para desenvolver HA vem de estudos comparando-a em indivíduos normotensos com ou sem história familiar de HA. A maioria desses estudos demonstrou que os com história familiar de HA tiveram maior reatividade do que aqueles sem história familiar[11].

Tem sido proposto que indivíduos que apresentam hiperreatividade exagerada, quando submetidos a estresse mental, teriam maior probabilidade de apresentar HA estabelecida no futuro. Portanto, essa resposta seria um marcador para o aparecimento de HA. Por outro lado, não existem trabalhos que esclareçam se a reatividade pressórica em teste de estresse mental representaria apenas um marcador das fases iniciais da HA, ou se poderia estar relacionada também ao desenvolvimento de hipertensão no futuro. Um outro aspecto é se a resposta de hiper-reatividade desencadeada durante o teste em laboratórios pode ser extrapolada para os fatores estressores da vida cotidiana. Esta é uma questão em aberto e decisiva para a utilização diagnóstica desses procedimentos, ou seja, a capacidade de os testes reproduzirem em laboratório o padrão de resposta cardiovascular observado nas situações de rotina da vida e no ambiente natural[12].

Os resultados de diversas pesquisas sugerem que, para que a reatividade pressórica represente uma influência fisiopatológica importante na gênese da HA, é necessário que esta resposta se apresente sustentada no cotidiano do indivíduo. Desse modo, a hipótese da reatividade baseia-se na possibilidade de que os barorreceptores tenham a tendência de se recalibrar em um nível pressórico mais elevado. Como sabemos, a função dos barorreceptores é moderar elevações de PA. Quando esta sofre constantes aumentos, é possível que eles se recalibrem em níveis mais altos e, pouco a pouco, deixem de interferir quando o nível pressórico subir. Com o passar do tempo, os níveis necessários para intervenção dos barorreceptores ficariam mais e mais altos e, portanto, a hipertensão se estabeleceria como um estado permanente do sistema cardiovascular[5].

Personalidade

Pesquisas recentes sugerem que determinados perfis de personalidade e de comportamento são mais incidentes em indivíduos com tendência à HA.

Autores como Lipp et al.[13] e MacFadden[14] afirmam que o hipertenso tende a apresentar traços de personalidade distintos, tais como alexitimia (dificuldade de expressar sentimentos e afeto), inassertividade, tendência a ser explosivo, desejo de controlar todos os aspectos do seu ambiente, necessidade de agradar a todos, além de competitividade, premência de tempo, hostilidade latente e dificuldade de relaxar.

Há indícios de que indivíduos com esses traços, embora apresentem estar psicologicamente ajustados quando submetidos a testes de estresse, apresentam reatividade pressórica mais elevada. A identificação desses traços pode ser evidenciada através de questionários psicométricos, por sua baixa pontuação nas escalas de ansiedade e elevada nas escalas de defesa definida.

08 - FR - Dr Wilson de Oliveira.pm6 108 24/10/01, 14:59

Vale ressaltar que todas as pesquisas demonstrando a relação entre personalidade e HA foram decorrentes de estudos retrospectivos ou transversais, necessitando-se, portanto, de estudos prospectivos, a fim de dar mais força a observações. Por outro lado, autores como Dimsdale afirmam que a relação entre personalidade e HA é tão substancial quanto a relação com outras variáveis como idade e obesidade, por exemplo[15]. Apesar das evidências, para alguns autores a questão de um perfil psicológico característico da HA não está ainda definida[7].

Considerações finais

Os modelos e os métodos de investigação da ciência atual são ainda limitados para responder de modo completo à complexa relação entre estresse e hipertensão arterial.

A partir do que aqui foi exposto, deduz-se que o conhecimento dos fatores psicológicos e comportamentais que podem influenciar o aparecimento da HA ainda apresenta lacunas, devendo, portanto, ser evitada a divulgação de afirmações acríticas. As lacunas não desconsideram o conhecimento adquirido até o momento; apenas estimulam a realização de novas pesquisas visando a elucidar essa complexa relação.

As evidências conhecidas até o momento sugerem que a reatividade pressórica, assim como alguns traços de personalidade, contribuem para o desenvolvimento da HA. A utilização de testes de estresse mental e da MAPA nos parece promissora, no sentido de melhor compreender a relação do estresse com o aparecimento da HA.

A realização de estudos prospectivos é também de grande importância para que se evitem erros metodológicos, tais como amostras pequenas ou viciadas, e ausência de controle de variáveis como obesidade, ingestão de álcool e sedentarismo.

Esperamos que, nas próximas décadas, aumente não apenas a nossa compreensão entre estresse e HA, mas sobretudo que, através de estratégias comportamentais e cognitivas, associadas ao controle dos outros fatores de risco, possamos prevenir o aparecimento da hipertensão.

Referências bibliográficas

1. CANON WB. Organization for physiological homeostasis. *Psysiol Rev,* v. 9, p. 399–431, 1929.
2. SELYE H. The general adaptation syndrome and the disease of the adaptation. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 6, p. 117–130, 1946.
3. ALEXANDER F. Emotion factor in essential hypertension. Presentation of a tentative hypotheses. *Psychosom Med,* v. 1, p. 175–179, 1939.
4. ELLIOT S. Stress and major cardiovascular diseases. Nova York: *Futura*, p.120, 1979.
5. PICHERINGT G, GERIN W. Cardiovascular reactivity in laboratory and the role of behavioral factor in hypertension: a critic review. *An Behav Med,* v. 12, p. 3–16, 1990.
6. GOLDSTEIN MJ. Individual differences in response to stress. *Am J Community Psychol,* v. 1, p. 1313, 1973.
7. SHAPIRO AP. Psychological factors. In: Hypertension. *Am Heart J,* v. 116, p. 632–637, 1988.
8. FORSSYTH R, HARRIS RE. Circulatory changes during stressful stimulus in *rhesus* monkeys. *Circ Res,* v. 27 (suppl.1), p. 13, 1970.
9. COBB S, ROSE RM. Hypertension, peptic ulcer and diabetes in air traffic controllers. *JAMA,* v. 224, p. 489, 1973.
10. RIBEIRO MBD et al. Hypertension and economic activities in Sao Paulo, Brazil. *Hipertensão,* v. 3 suppl. 2, p. 237, 1981.
11. ANDERSON NB, WILLIAMS RBJ, LANE JD et al. Parental history of hypertension and cardiovascular responses to behavioral stress in young black men. *J Psychosom Res,* v. 31, p. 723–729, 1987.
12. HERKENHOFF FL. Comportamento laboratorial e ambulatorial da pressão arterial. Espírito Santo, 1997. (Tese de Doutorado – Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo).
13. LIPP MN et al. Hipertensão arterial e estresse. In: KNOBEL M (ed.) Psicossomática. Campinas: *Unicamp,* 1991.
14. MACFADDEN MAJ. Contribuições da psicanálise contemporânea para o estudo das manifestações psicossomáticas. Campinas, 1993. (Tese de Doutorado).
15. DIMSDALE JE. Research link between psychiatry and cardiology hypertension, type a behavior; sudden death, and the physiology of emotional arousal. *Gen Hosp Psychiatr,* v. 10, p. 328–338, 1998.

08 - FR - Dr Wilson de Oliveira.pm6 109 24/10/01, 14:59

O método oscilométrico de medição da pressão arterial

Autor:

Eng. Marcelo Cerulli
Mestre em Engenharia Biomédica pela Escola Politécnica da USP, Engenheiro Eletricista pela Faculdade de Engenharia Industrial – SP

Introdução

Desde a década de 70, uma série de equipamentos automáticos para medição indireta da pressão arterial tem sido desenvolvida e introduzida no mercado, destacando-se dentre eles os de método oscilométrico, que, sem dúvida, são os mais utilizados atualmente.

Esses equipamentos diferem dos demais por não possuirem microfones ou transdutores no manguito. Tal característica torna-os muito práticos, pois o posicionamento do manguito não é crítico, não há risco de choques elétricos, a manutenção requerida é pouca ou nenhuma e os aparelhos são imunes a interferências sonoras. Além dessas vantagens, a medição pode ser realizada por um observador não-treinado ou pelo próprio paciente. Em geral também são os equipamentos de valor de aquisição mais baixo dentre os diversos métodos de medição automatizada existentes atualmente.

Existe muita controvérsia sobre o uso e a precisão dessa classe de equipamentos; porém, antes de julgá-los, é necessária uma análise mais profunda, feita a seguir.

Histórico

A oscilometria, tecnologia empregada por esses equipamentos, teve sua maior evolução ao final do século XIX, destacando-se principalmente os trabalhos de E. J. Marey, que, em 1876, desenvolveu a técnica de oclusão do antebraço, através da qual gradualmente aumentava-se a pressão hidráulica em volta do braço até a palidez. Enquanto isso, os registros pressóricos do manguito oclusivo eram transmitidos a uma agulha em um cilindro enfumaçado (figura 1). O conjunto de registros que se produzia era quase idêntico ao obtido com os

Endereço para correspondência:
Rua Fernandes Moreira, 582 - apto 42
Chácara Santo Antônio
04716-001 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5182-0788
E-mail: cerulli@dixtal.com.br

09 - PA - Eng Marcelo Cerulli.pm6 110 24/10/01, 15:00

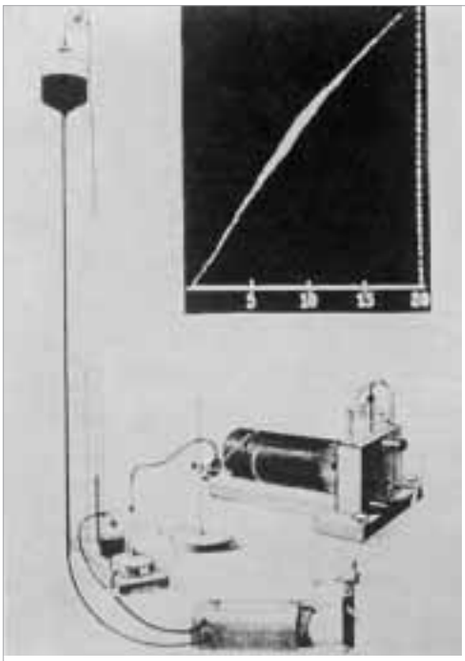


Figura 1.
Técnica de oclusão do antebraço de Marey (Hutton; Clutton-Brock, 1997).

algoritmos de modernos aparelhos oscilométricos automatizados[3].

Embora tenha sido adotada como padrão no final do século XIX, a oscilometria foi suplantada pelo método auscultatório de Korotkoff, devido a características de praticidade e precisão. Porém, com o desenvolvimento tecnológico das últimas décadas tornou-se viável o método oscilométrico através da utilização de circuitos lógicos e de microprocessadores, que automatizaram todo o processo de medição e análise de resultados.

O primeiro equipamento comercial conhecido a utilizar esse método foi o DINAMAP 825, que, desenvolvido em 1976 pela CRITIKON, media somente a pressão arterial média. Mais tarde foi desenvolvido o modelo DINAMAP 845, ao qual foram incorporadas as medidas de pressão sistólica, diastólica e freqüência cardíaca. Após o surgimento desse equipamento, outros fabricantes rapidamente comercializaram outros similares. O desenvolvimento e a teoria de operação desses equipamentos foram revisados por Maynard Ramsey III[6].

Um diagrama dos principais componentes do DINAMAP 845 é apresentado na figura 2. Uma mangueira é conectada diretamente do manguito a um sensor de pressão no interior do aparelho eletrônico; uma outra é conectada à bomba e às válvulas. No início, o manguito é inflado acima da última pressão sistólica detectada e, então, o microprocessador permite

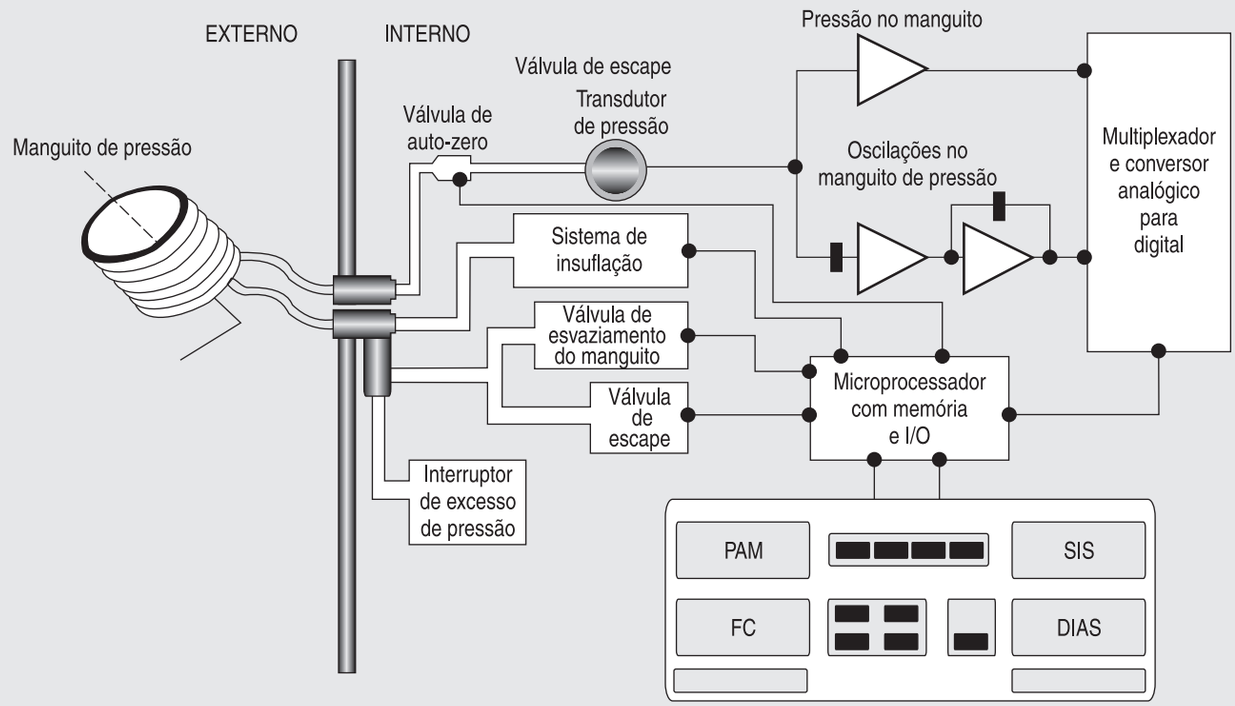


Figura 2.
Diagrama de blocos dos principais componentes do aparelho de medição da pressão arterial oscilométrica (Ramsey, 1991).

09 - PA - Eng Marcelo Cerulli.pm6 111 24/10/01, 15:00

que ela diminua gradualmente. A cada passo, a pressão do manguito e as oscilações provenientes da onda pulsátil arterial (pulsos oscilométricos) são captadas e armazenadas eletronicamente. Uma seqüência ideal de esvaziamento pode ser vista na figura 3.

Após o esvaziamento e a obtenção das amplitudes das oscilações e pressões correspondentes, segue-se a análise para determinação dos pontos de pressão sistólica e diastólica. A análise de um par casado de pulsos consecutivos proporciona ao algoritmo a possibilidade de rejeição a artefatos. No caso do equipamento em questão, a pressão média é determinada como sendo a menor pressão no manguito em que o componente oscilatório tem a maior amplitude. Já as pressões sistólica e diastólica podem ser determinadas através de percentuais fixos das amplitudes com relação à máxima amplitude das oscilações.

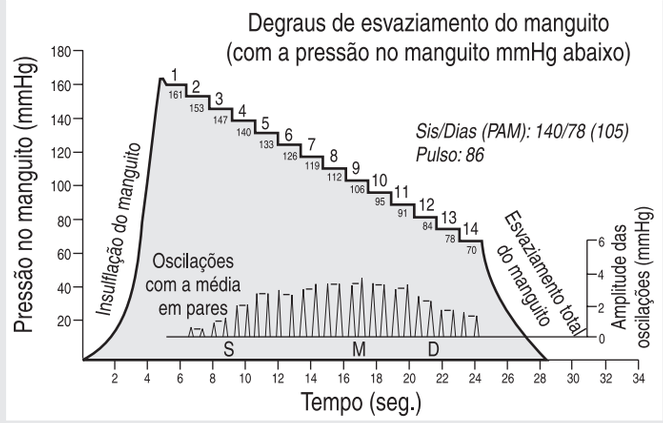


Figura 3.
Medição de pressão arterial pelo método oscilométrico (Ramsey, 1991).

Normalmente essa medição dura de 20 a 40 segundos, mas pode demorar muito mais caso o pulso periférico seja fraco, caso ocorram artefatos causados pelo movimento do paciente ou cirúrgico, caso haja arritmias graves ou mesmo um vazamento no sistema. Pode ser impossível para o circuito lógico a interpretação na freqüência de esvaziamento, mesmo que o "software" tenha sido projetado para excluir falsos dados de leitura causados por arritmias, movimentos ou por uma falha nas conexões pneumáticas. Podem ocorrer erros de medição em situações críticas como, por exemplo, modificações rápidas da pressão arterial durante uma seqüência de medição. Assim, uma hipotensão súbita pode ser interpretada como pressão diastólica.

Estão sendo continuamente introduzidas melhorias na avaliação do ciclo pressórico, bem como na rejeição de artefatos. Já existem aparelhos que desinflam o manguito de modo contínuo e não passo a passo, como o aparelho descrito por Ramsey, e que analisam em bloco todas as amplitudes de oscilação do pulso[3].

Os melhores equipamentos devem ser capazes de reconhecer e ignorar vários tipos de artefatos que ocorram durante a medição. Esse artefatos podem ser causados por movimentação do paciente, fatores externos ou até mesmo variações fisiológicas. Tais eventos podem ser reconhecidos pelo tamanho e duração das oscilações. Apesar dessas dificuldades, alguns procedimentos são fundamentais para que sejam maximizados o desempenho e a precisão do equipamento, dentre eles a utilização do manguito de tamanho apropriado e aplicação correta ao membro do paciente[6].

Método oscilométrico

Assim como a maioria dos métodos indiretos, o oscilométrico utiliza um manguito de oclusão que circunda um membro do paciente (normalmente o braço). Através dele, é insuflado ar de modo a elevar a pressão, objetivando a interrupção do fluxo sangüíneo das artérias nesse membro (oclusão completa das artérias). Entretanto, esse método diferencia-se dos demais por utilizar o próprio manguito pressurizado como meio de detecção do sinal[6].

A medição inicia-se com o manguito sendo insuflado a um nível de pressão superior ao da pressão arterial sistólica. Gradativamente a pressão do manguito vai sendo reduzida, e observa-se uma seqüência ordenada de oscilações na pressão desse manguito. As oscilações são percebidas à medida que o manguito é esvaziado desde uma pressão acima da sistólica até uma inferior à pressão diastólica (figura 4).

Quando a pressão do manguito é supra-sistólica, isto é, maior que a pressão arterial sistólica, ocorrem pequenas oscilações (pulsos oscilométricos) que aumentam em amplitude à medida que o manguito é esvaziado e a pressão cai abaixo da sistólica. Com essa redução na pressão do manguito a amplitude aumenta até atingir um máximo, que pode permanecer constante ou cair abruptamente. A partir daí, as oscilações se reduzem com o esvaziamento do manguito[3].

O comportamento ordenado dessas oscilações pode ser explicado pelo fato de que a pressão no manguito é reduzida até um ponto (pressão sistólica) onde se inicia a passagem forçada de sangue. Essa passagem provoca expansão – ou movimento – da parede arterial, que é transmitida ao manguito, gerando, assim, um aumento no sinal oscilométrico. As oscilações continuam a crescer em intensidade com a redução da pressão do manguito até um ponto em que ocorrem as oscilações de máxima amplitude (pressão média). Desse ponto em diante, as oscilações começam a reduzir de amplitude até a pressão diastólica. A partir daí, as oscilações não mais se reduzem com tanta intensidade[3].

A essência do método oscilométrico consiste na identificação, quantificação e análise desses pulsos oscilométricos para determinação da pressão arterial. A fase de identificação consiste em localizar o pulso oscilométrico e a pressão do manguito associada ao mesmo (pressão de ocorrência). Esse processo pode ser realizado diretamente sobre o sinal de pressão durante a desinflação do manguito ou separando-se os pulsos oscilométricos do sinal de pres-

09 - PA - Eng Marcelo Cerulli.pm6 112 24/10/01, 15:00

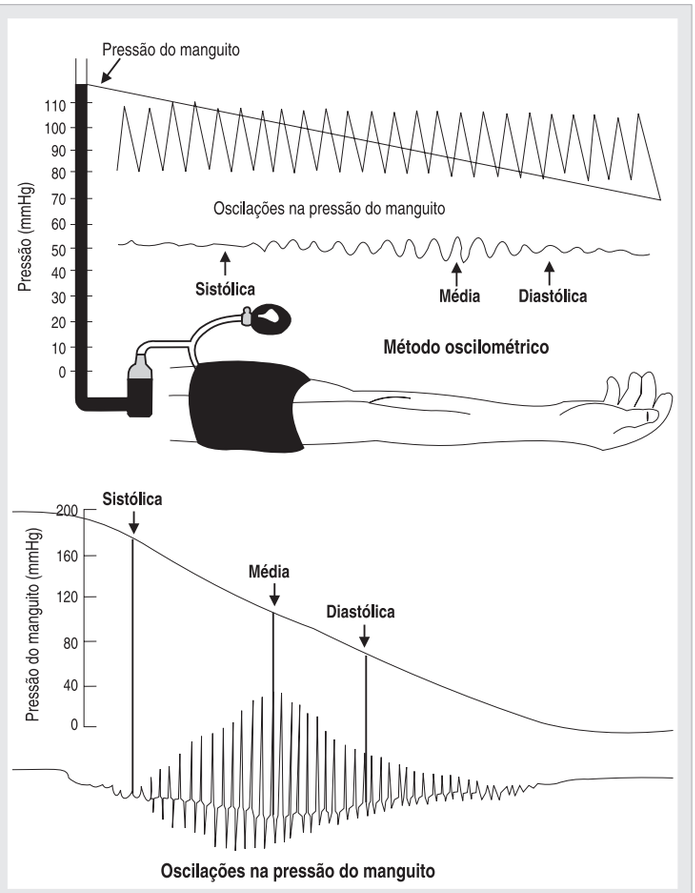


Figura 4.
Método oscilométrico (Nara et al., 1996).

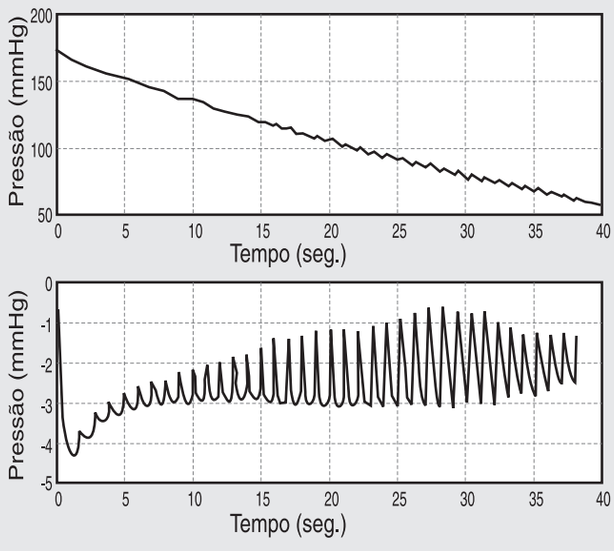


Figura 5.
Sinal de pressão do manguito e pulsos oscilométricos contidos neste sinal.

são do manguito através de filtros do tipo "passa altas freqüências" (figura 5).

Segue-se então o processo de quantificação, isto é, a medição de uma determinada característica do pulso oscilométrico, como, por exemplo, a amplitude, área ou potência desse pulso. O processo pode ser por vezes dificultado quando a linha-base do sinal flutua devido a artefatos de movimentação. Finalizados ambos os processos, pode-se obter uma envoltória dos pulsos oscilométricos associados à sua pressão de ocorrência (figura 6). A análise dessa envoltória permite a determinação das pressões sistólica, média e diastólica arteriais.

A pressão associada ao pulso de maior oscilação é normalmente determinada como sendo a pressão arterial média, ou no caso de haver um patamar, a menor pressão associada a esse patamar. Entretanto, várias técnicas são utilizadas para determinação dos pontos de pressão sistólica e diastólica. Uma das mais comuns foi descrita por Fabré (1922) e mais tarde por Benson e Heard (1969) e baseia-se em normalizar as amplitudes das oscilações em relação à máxima oscilação e encontrar as pressões correspondentes às frações fixas iguais a 0,5 para a sistólica e 0,66 para a diastólica[6]. Outro critério comumente utilizado baseia-se em identificar o ponto de maior inclinação na envoltória formada pelos pulsos oscilométricos.

Portanto, diferentemente da pressão arterial média e, dependendo do critério a ser utilizado, as pressões sistólica e diastólica são determinadas através de processos estimativos e não propriamente identificadas na envoltória formada pelos pulsos oscilométricos. Isso faz com que essa classe de equipamentos possua uma melhor correlação com a pressão arterial média do que com suas componentes sistólica e diastólica.

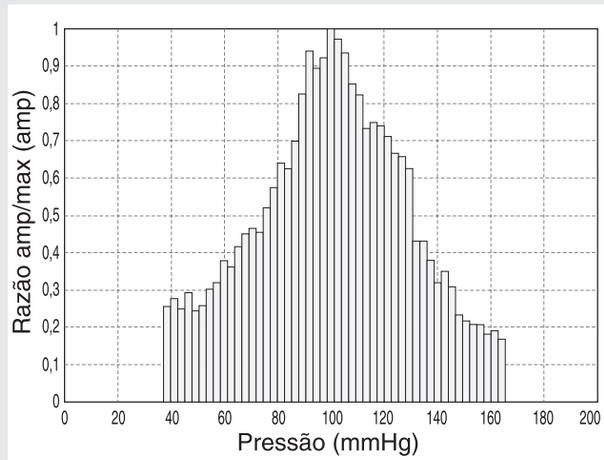


Figura 6.
Envoltória normalizada dos pulsos oscilométricos.

09 - PA - Eng Marcelo Cerulli.pm6 113 24/10/01, 15:00

Validação

Diversos organismos internacionais normalizam esse tipo de equipamento, tanto no que tange à segurança do paciente e operador, bem como ao desempenho desses produtos. As normas de segurança atualmente vigentes no Brasil são a NBR IEC 601-1, que estabelece as prescrições gerais de segurança para equipamentos eletromédicos, bem como a NBR IEC 601-2-30, norma de segurança específica para equipamentos de monitorização automática e cíclica da pressão sangüínea indireta (não-invasiva). Essa última norma prescreve os requisitos mínimos necessários para a segurança de pacientes assistidos ou não, de modo a garantir que, no caso de falha única, não ocorra sobrepressão e que o tempo máximo em que o manguito pode permanecer inflado seja limitado, entre outros.

No que se refere ao desempenho, a BHS ("British Hypertension Society") e a AAMI ("Association for the Advancement of Medical Instrumentation") são alguns dos órgãos que determinam critérios mínimos de desempenho para aprovação de esfigmomanômetros eletrônicos ou automatizados. A validação desse tipo de equipamento se dá através da comparação estatística com um método de referência, tal como o ausculatório ou o intra-arterial.

Como exemplo, a norma ANSI/AAMI SP10-1992, utilizando o método auscultatório como padrão, recomenda que seja levantado um banco de dados de no mínimo 85 pacientes dentro de uma faixa mínima de pressões e tamanhos de braço, isto é, pelo menos 10% hipertensos e 10% hipotensos, bem como 10% com circunferência do braço maior que 35 cm e 10% inferior a 25 cm.

Obtida tal distribuição, dois observadores treinados efetuariam medições simultâneas em cada paciente concomitantemente com a determinação do equipamento, conforme a figura 7. A correlação entre as medidas dos dois observadores deve ser maior que 95% para que o banco seja considerado confiável. Diversas medições devidamente intervaladas são obtidas, bem como obtidas em três diferentes posições: deitado, sentado e em pé.

Uma vez colhidas e registradas todas essas medidas, um relatório do estudo estatístico deveria ser apresentado pelo fabricante de modo a comprovar que para as pressões sistólica e diastólica, tratadas separadamente, a diferença média entre as medidas de referência (observadores) e o equipamento em teste não excede ± 5 mmHg com desvio padrão menor que 8 mmHg.

Portanto, o procedimento visa a estabelecer critérios mínimos de exatidão e precisão para esse tipo de equipamento e demonstra a possibilidade de ocorrência de casos em que um equipamento automático forneça medidas significativamente discrepantes daquelas obtidas pelo método auscultatório, sem que com isso sejam consideradas incorretas. Essa afirmação é justificável, uma vez que, como pudemos observar no disposto anteriormente, a forma de obtenção das medidas no método oscilométrico é essencialmente diferente daquelas obtidas pelos métodos diretos ou auscultatórios e, portanto, sujeitas a interferências distintas. Assim, podem ocorrer, em casos isolados, diferenças da ordem de até 40 mmHg (tanto para sistólica quanto diastólica), principalmente tratando-se de pacientes idosos, obesos, utilizando manguito de tamanho inapropriado etc.

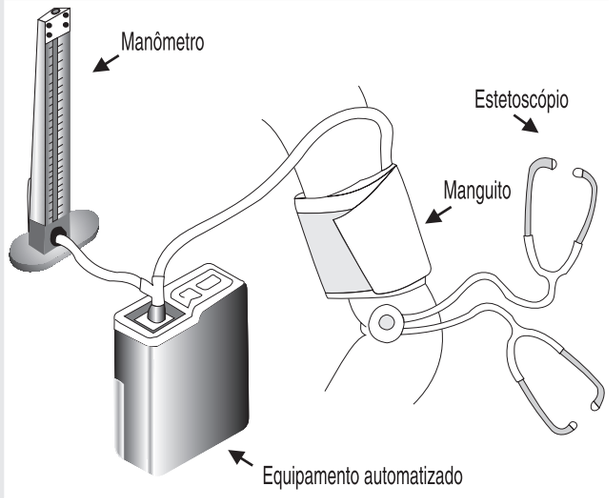


Figura 7.
Método de validação auscultatória simultânea (AAMI, 1992).

Fatores que influenciam a medição

Outro fator importante a ser considerado é o tamanho do manguito. O tamanho apropriado é estabelecido pelo critério da AHA ("American Heart Association"), de 1987, para determinação da pressão arterial por esfigmomanômetros. Esta Norma recomenda que, para a maioria do adultos, a relação correta da largura do manguito com a circunferência do braço deve ser igual a 0,4, pois para circunferências de braço maiores que 35 cm esse manguito seria muito pequeno, e a pressão arterial seria superestimada. Se a circunferência do braço for menor que 25 cm, o manguito seria muito largo e a pressão arterial seria subestimada (figura 8).

Entretanto, esses estudos refletem o comportamento do tamanho do manguito utilizando o método auscultatório e,

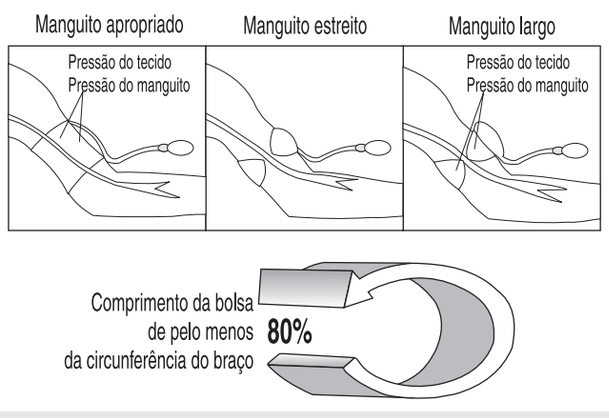


Figura 8.
Efeitos da aplicação apropriada e inapropriada do manguito (Webster, 1992).

09 - PA - Eng Marcelo Cerulli.pm6 114 24/10/01, 15:00

sendo os métodos auscultatório e oscilométrico conceitualmente diferentes, não se pode afirmar que sejam igualmente influenciados pela mesma variação no tamanho do manguito. Além disso, devido à forma de obtenção do pulso oscilométrico estar intimamente ligada ao acoplamento do manguito, sua perfeita colocação (nem folgado, nem demasiadamente apertado) pode influenciar bastante os resultados obtidos.

Além desses, outros fatores são intrínsecos ao método oscilométrico, tais como a dificuldade de medição em condições de baixa perfusão devido a sua dependência do pulso periférico, bem como a suscetibilidade a movimentação, uma vez que, por melhor que seja o algoritmo utilizado, o mesmo pode sofrer interferências mecânicas externas que assemelhem-se ao pulso oscilométrico.

Simuladores

De modo a verificar esses equipamentos em ambientes hospitalares, existem hoje no mercado diversos simuladores de pressão por método oscilométrico para a avaliação da aferição dos equipamentos. Dentre os principais podemos citar o "CuffLink" da DNI Nevada Inc., o "SmartArm" da "Clinical Dynamics Corp." e o BP-Pump da "Bio-Tek Instruments Inc." Entretanto, tais simuladores visam a analisar os diversos monitores de pressão oscilométrica existentes no mercado, que possuem estratégias de medição diferenciadas. Portanto, a exatidão dos resultados pode depender do modelo de simulador utilizado, prestando-se mais para avaliação da precisão, isto é, da variabilidade das medições, uma vez que o simulador, diferentemente de um paciente real, gera o mesmo sinal oscilométrico e conseqüentemente o mesmo valor de pressão arterial.

Conclusão

Os atuais equipamentos oscilométricos de medição da pressão arterial são confiáveis, precisos, práticos e seguros e, devido ao seu automatismo, prestam-se ao acompanhamento de pacientes em ambientes hospitalares – liberando a equipe clínica dessa atividade rotineira – ou mesmo para uso não-profissional desassistido ("home care"). Não deveriam ser utilizados para comparação com método auscultatório convencional, pois, como ambos os métodos são não-invasivos e portanto indiretos, podem refletir estimativas discrepantes da pressão arterial.

Além disso, o método oscilométrico é o único dos métodos indiretos atualmente em uso que fornece uma medida confiável da pressão arterial média, que por sua vez é um bom indicador da pressão de perfusão tecidual[4, 5].

Referências bibliográficas

1. AMERICAN HEART ASSOCIATION. Recommendation for human blood pressure determination by sphygmomanometers. *Dallas: AHA*, 1987.
2. ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. Electronic or automated sphygmomanometers. ANSI/AAMI SP10-1992. *Arlington: AAMI*, 1992.
3. HUTTON P, CLUTTON-BROCK TH. Medição não-invasiva da pressão arterial. In: HUTTON P, PRYS-ROBERTS C. Monitoração em anestesia e cuidados intensivos. Trad. de Cezar Lorenzini e Luiz A. Bortolon. Rio de Janeiro: *Interlivros*, 1997, p. 119–35.
4. KASPARY WJ. Blood pressure measurement. *Medical Electron*. p. 107–16, Feb. 1996.
5. NARA A, BURNS MP, DOWNS WG. Blood pressure Part 8 - automated noninvasive measurement. *Medical Electron*, p. 37–40, Dec. 1996.
6. RAMSEY III M. Blood pressure monitoring: automated oscillometric devices. *J. Clin. Monitor,* v. 7, n.1, p. 56–67, 1991.
7. WEBSTER JG. Blood pressure and sound. *Medical instrumentation application and design,* 2 ed. 1992, p. 354–402.

09 - PA - Eng Marcelo Cerulli.pm6 115 24/10/01, 15:00

O sistema nervoso simpático e a terapêutica da hipertensão arterial

Autor:

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.
Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da UNIFESP/EPM – Escola Paulista de Medicina

O importante papel desempenhado pelo sistema nervoso simpático no controle de funções cardiovasculares, especialmente no controle da pressão arterial, é de longa data reconhecido.

Tal importância é facilmente identificável, uma vez que esse sistema exerce influências sobre os dois parâmetros hemodinâmicos responsáveis pelos níveis da pressão arterial, isto é, o débito cardíaco e a resistência periférica.

Assim, reconhece-se a importância do sistema nervoso simpático na manutenção do tônus arterial, nos ajustes reflexos agudos e crônicos da pressão arterial sinalizados pelos pressorreceptores, quimiorreceptores e receptores cardíacos, no controle da freqüência cardíaca e sobre a contratilidade do miocárdio.

Ao lado desses efeitos próprios sobre os parâmetros que regulam a pressão arterial, sabemos que o sistema nervoso simpático pode influenciar as funções cardiovasculares através de sua interação com vários sistemas hormonais vasoativos, tais como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, a vasopressina, as prostaglandinas, o sistema das calicreínas-cininas, da endotelina e óxido nítrico e da serotonina, entre outros. Está também envolvido em mecanismos que regulam o metabolismo de íons como o sódio, potássio e cálcio, ao mesmo tempo que sua atividade é influenciada por estes íons.

Advém, em decorrência dessa multiplicidade de efeitos sobre a fisiologia das funções cardiovasculares, a importância do sistema nervoso simpático na fisiopatogenia da hipertensão arterial e de suas complicações cardiovasculares.

Desse modo, tem sido amplamente demonstrada a participação fisiopatológica do sistema nervoso simpático na manutenção de níveis tensionais elevados, no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca e vascular, no processo acelerado de arteriosclerose do paciente hipertenso e na lesão dos órgãos-alvo da hipertensão arterial.

Mais ainda, várias comorbidades e alterações metabólico-hormonais que freqüentemente se associam à hipertensão arterial, tais como a obesidade, resistência à insulina, diabete, dislipidemias e arteriosclerose, são influenciadas pela atividade do sistema nervoso simpático.

Em conseqüência desse múltiplo envolvimento do sistema nervoso simpático na fisiopatologia do estado hipertensivo, torna-se lógico e apropriado a monitorização da atividade desse sistema e quando indicado o bloqueio do mesmo no tratamento do paciente hipertenso com e sem comorbidades associadas.

Endereço para correspondência:
Av. 11 de Junho, 1006 - apto 21
04041-003 – São Paulo - SP Telefax: (11) 572-2890
E-mail: okohlmann@uol.com.br

Drogas simpatolíticas

Foram desenvolvidos inúmeros fármacos que atuam em diferentes níveis do sistema nervoso simpático, sendo empregados no tratamento do paciente hipertenso.

As drogas simpatolíticas atualmente disponíveis para o tratamento do paciente hipertenso são classificadas em:

Simpatolíticos de Ação Central

- Agonistas do receptor alfa-2-adrenérgico: alfa-metildopa, clonidina e guanabenzo.
- Antagonistas imidazolidínicos: moxonidina e rilmenidina.

Esses dois grupos de drogas, agindo em diferentes estruturas do sistema nervoso central, determinam uma importante redução no efluxo simpático e, portanto, na atividade desse sistema na periferia e, conseqüentemente, da pressão arterial. Determinam também aumento na atividade do sistema nervoso parassimpático, com conseqüente redução na freqüência cardíaca.

Os antagonistas imidazolidínicos, por terem ação mais seletiva, especialmente a rilmenidina, apresentam menos efeitos adversos. Aliás, o fator limitante para o emprego dessas drogas no tratamento crônico do paciente hipertenso é o perfil de tolerabilidade não tão adequado, especialmente dos agonistas do receptor alfa-2-adrenérgico. Uma das limitações importantes dos agonistas alfa-2-adrenérgicos é a possibilidade de efeito rebote na pressão arterial (crise hipertensiva) por suspensão brusca na ingestão do medicamento.

Bloqueadores de Receptores Adrenérgicos

- Bloqueadores alfa-1: Estão disponíveis no mercado brasileiro prazosina e doxazosina. Em outros países podem ser encontrados mais dois representantes da classe: a terazosina e a trimazosina. Seu mecanismo de ação é o bloqueio específico e de forma competitiva do receptor adrenérgico alfa-1 pós-sináptico, dificultando conseqüentemente a ação das catecolaminas liberadas na fenda sináptica.

10 - TR - Dr Kohlmann.pm6 116 24/10/01, 15:01

A doxazosina também tem sido empregada para o tratamento sintomático do paciente prostático, uma vez que determina melhora da urodinâmica.

Essa classe de hipotensores apresenta impacto benéfico sobre o metabolismo lipídico e glicídico, freqüentemente alterado no paciente hipertenso. Assim, podem ajudar a reduzir os níveis séricos dos lípides, ao mesmo tempo que melhoram a sensibilidade periférica à insulina.

As limitações para o uso crônico dessas drogas no tratamento do paciente hipertenso são alguns efeitos adversos, como taquifilaxia, observada com a prazosina. O perfil de reação adversa, especialmente o efeito de primeira passagem, que se traduz por hipotensão postural às vezes severa, torna necessário o emprego inicial de doses muito baixas, com progressiva titulação para doses mais elevadas. Além disso, em um estudo de desfecho recentemente realizado (ALLHAT), foi questionado o benefício do tratamento de pacientes hipertensos idosos com doxazosina, visto que não foi observada redução de eventos cardiovasculares quando comparados doxazosina com um diurético.

- Betabloqueadores: Foram desenvolvidos inúmeros compostos que bloqueiam os receptores betaadrenérgicos, com diferentes características físico-químicas, tais como lipossolubilidade, efeito simpatomimético intrínseco, seletividade para o receptor beta-1 etc. Entretanto, independentemente dessas características, esses compostos determinam redução da pressão arterial por uma multiplicidade de efeitos, como a redução da liberação de catecolaminas na fenda sináptica, redução no débito cardíaco, menor liberação de renina pelo aparelho justaglomerular renal, redução do efluxo simpático central e readaptação dos pressorreceptores.

Atualmente, os betabloqueadores podem ser divididos em dois grupos:

- Bloqueadores exclusivos de beta-receptores: propranolol, atenolol, metoprolol, nadolol e pindolol.
- Bloqueadores de receptores beta e alfa-adrenérgicos: carvedilol, labetalol e celiprolol. Os dois últimos não estão disponíveis no mercado brasileiro.

Os betabloqueadores são drogas de alta eficácia no tratamento do paciente hipertenso e são úteis na prevenção secundária do infarto miocárdio.

É limitação para seu uso o perfil de tolerabilidade e seus efeitos deletérios tanto no metabolismo lipídico quanto glicídico, tendo sido, em estudos de desfecho, recentemente implicados em facilitar o desenvolvimento de intolerância à glicose e de diabete. Alguns estudos têm demonstrado que o tratamento do paciente hipertenso com betabloqueador, apesar do bom controle pressórico que acarreta, não se acompanha de reversão das alterações tróficas vasculares. Deste modo, não restabelece a arquitetura e função normal da vasculatura e, conseqüentemente, determina menor grau de proteção dos órgãos-alvo da hipertensão arterial.

Portanto, o emprego dos simpatolíticos de ação central ou dos bloqueadores de receptores adrenérgicos nos permite reduzir a atividade do sistema nervoso simpático e, portanto, ajudar no controle da pressão arterial do paciente hipertenso.

Entretanto, devemos estar atentos ao fato de que determinadas condutas empregadas no tratamento do paciente hipertenso também podem modificar a atividade do sistema nervoso simpático, influenciando assim no grau de controle da pressão arterial. Desse modo, o combate à ingestão exagerada de sódio e à obesidade pode diminuir a atividade do sistema nervoso simpático, facilitando o controle da pressão arterial. Por outro lado, o emprego de determinados agentes hipotensores pode acarretar secundariamente aumento da atividade simpática, dificultando o controle pressórico ou minimizando o efeito hipotensor do próprio agente.

Assim, devemos lembrar que diuréticos, principalmente se em doses um pouco mais elevadas, antagonistas de cálcio, especialmente os de ação de curta duração, e vasodilatadores arteriais, como a hidralazina e o minoxidil, podem determinar aumento na atividade do sistema nervoso simpático e, conseqüentemente, um certo grau de refratariedade no tratamento do paciente.

Em resumo, o sistema nervoso simpático está altamente envolvido na fisiopatogenia e fisiopatologia do estado hipertensivo, devendo sua atividade ser monitorizada para o tratamento do paciente hipertenso e, uma vez indicado, deve-se empregar drogas que reduzam esta atividade, visando facilitar o controle da pressão arterial. Deve-se lembrar que algumas condutas terapêuticas empregadas no tratamento do paciente hipertensão podem modificar tanto para mais quanto para menos a atividade desse sistema e, assim, influenciar a obtenção da normalização da pressão arterial.

Referências bibliográficas

1. ESLER M, FERRIER C, LAMBERG G et al. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension. *Hypertension,* v. 17, suppl 3, p. 29–35, 1991.
2. KORNER PI . Circulatory control and supercontrollers. *J Hypertens,* v. 8, p. S103 – S107, 1990.
3. PAULETTO P, SCANNAPIECO G, PESSINA AC. Sympathetic drive and vascular damage in hypertension and atherosclerosis. *Hypertension,* v. 17, suppl 3, p. 75–81, 1991.
4. ERNSBERG P, WESTBROOKS KL, CHRISTEN MO, SCHAEFER SG. A second generation of centrally acting antihypertensive agents acts on putative I1-imidazoline receptors. *J Cardiovasc Pharmacol ,* v. 20, suppl 4, p. S1–S10, 1992.
5. ROSEN SG, SUPIANO MA, PERRY TJ et al. B-adrenergic blockade decreases norepinephrine release in humans. *Am J Physiol,* v. 258, p. E999–E1005, 1990.
6. BLUMENFELD JD, SEALEY JE, BRAGAT AC et al. Effects of ß-blockade on blood pressure, prorenin, renin and angiotensin II and its interaction with captopril in normotensive and essential hypertensives. *J Am Soc Nephrol,* v. 6, p. 638–645, 1995.
7. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Ann Intern Med,* v. 157, p. 2413–2446, 1997.

10 - TR - Dr Kohlmann.pm6 117 24/10/01, 15:01

Utilização de animais transgênicos no estudo da hipertensão arterial

Autores:

Dra. Alessandra Costa Carvalho
Laboratório de Hipertensão – Departamento de Fisiologia e Biofísica – ICB-UFMG

Dr. Robson Augusto S. Santos*
Laboratório de Hipertensão – Departamento de Fisiologia e Biofísica – ICB-UFMG

Introdução

Além do controle tônico-fásico exercido pelo sistema nervoso, vários sistemas biológicos hormonais estão envolvidos na regulação da pressão arterial e, conseqüentemente, na fisiopatologia da hipertensão arterial. Esses sistemas operam através de peptídeos biologicamente ativos (angiotensinas, cininas, endotelinas, vasopressina, peptídeos natriuréticos), cujo mecanismo de ação clássico, na maioria das vezes, é considerado endócrino, ou seja, eles ganham a corrente sangüínea em direção aos respectivos receptores localizados em órgãos-alvo como o coração, vasos e rins. Entretanto, a existência de componentes desses sistemas e de seus aparatos sintéticos em vários tecidos tem salientado a relevância de sistemas reguladores locais da função cardiovascular através de vias parácrinas, autócrinas e intrácrinas.

Técnicas de biologia celular e molecular têm possibilitado a geração de animais geneticamente modificados – transgênicos – estimulando ou inibindo a expressão de componentes dos sistemas peptídicos cardiorreguladores, principalmente do sistema renina-angiotensina. Consideram-se os animais transgênicos ferramentas mais eficientes e fidedignas do que modelos farmacológicos ou imunológicos de inibição, antagonismo ou hiperestimulação na abordagem desses sistemas, sobretudo em nível tissular e celular.

*** Endereço para correspondência:**
Departamento de Fisiologia e Biofísica, ICB - UFMG
Av. Antônio Carlos, 6.627
31270-901 - Belo Horizonte - MG
Tel.: (31) 499-2956 - Fax: (31) 499-2924

Obtenção de animais transgênicos

Basicamente, o genótipo de animais experimentais como ratos e camundongos pode ser alterado através de duas metodologias principais:

1. microinjeção de uma determinada seqüência de DNA ("construct") codificadora e/ou sinalizadora da modificação em núcleos de ovócitos fertilizados;
2. alteração de um gene específico por recombinação homóloga (mecanismo molecular, que ocorre em núcleos de células de mamíferos, pelo qual seqüências de DNA homólogas são emparelhadas e restauradas) em células-tronco ("stem cells") embrionárias a serem inoculadas em embriões frescos.

Em ambos os casos, os ovócitos ou embriões modificados são implantados no oviduto ou no útero, respectivamente, de fêmeas com pseudogravidez induzida (figura 1). Da primeira geração de animais mutantes, e de cada geração subseqüente, são selecionados os animais homozigotos, através de técnicas moleculares de detecção de DNA (PCR – reação em cadeia da polimerase ou "southern-blot"), que são cruzados entre si, estabelecendo a linhagem transgênica.

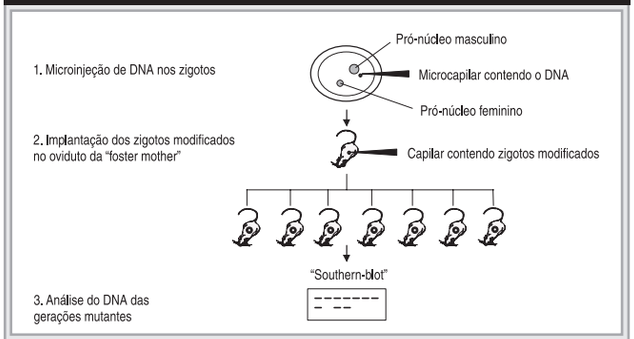
Desde que o transgene seja integrado em elementos próprios de regulação codificadora, o que se obtém é a hiperexpressão do gene de interesse. É possível ainda o direcionamento da expressão em tecidos específicos se o "construct" contiver uma seqüência promotora tecido-específica. Como exemplo, pode-se usar a seqüência promotora da α-miosina de cadeia pesada para a expressão exclusiva em células miocárdicas.

Para a ablação parcial ou total de um gene, há ainda a técnica do RNA anti-sense e a tecnologia "knockout". A expressão de RNAs anti-sense pode ser induzida quando parte do DNA complementar (cDNA) alvo for conjugada em orientação contrária a um promotor. O que se obtém é a transcrição de um RNA complementar ao RNA mensageiro (RNAm) alvo e conseqüente ligação entre as duas fitas, o que bloqueia a tradução e síntese da proteína de interesse. A tecnologia "knockout" é utilizada na obtenção de ablação total de um gene e até o momento só é possível para camundongos, devido à limitação técnica para o cultivo de células embrionárias de outras espécies. Os animais "knockout" são obtidos basicamente pela deleção de um determinado gene por recombinação homóloga em cultura permanente de células-tronco embrionárias. As "stem cells" modifi-

11 - BM - Dra Alessandra Costa.pm6 118 24/10/01, 15:02

FIGURA 1

GERAÇÃO DE RATOS TRANSGÊNICOS



1 - Cópias da sequência de DNA modificadora ("construct") são microinjetadas no pró-núcleo masculino de ovócitos fertilizados.
2 - Os quais são transferidos para o oviduto de uma fêmea pseudográvida ("foster mother").
3 - As gerações mutantes subseqüentes são analisadas quanto à presença do transgene no seu DNA genômico por "Southern-blot".

cadas, com genótipo previamente checado por PCR ou "southern-blot", são então microinjetadas em blastocistos e estes, por sua vez, são implantados em úteros de fêmeas pseudográvidas. Os camundongos quiméricos obtidos são cruzados entre si e das gerações subseqüentes são selecionados os animais homozigotos. Além da limitação da espécie animal, nem sempre os animais conseguem ultrapassar a fase embrionária, pois a modificação genética ocorre em todos os órgãos, e o gene-alvo pode estar envolvido em algum processo ontogenético. Técnicas de direcionamento tecido-específico ou idade-específico aliadas à tecnologia "knockout" têm sido desenvolvidas, como a utilização do sistema Cre-loxP, seqüência de recombinação originária do bacteriófago P1, que permite o acoplamento de um promotor específico e a expressão do transgene em determinada fase da vida do animal.

Modelos de animais transgênicos e "knockout" para o sistema renina-angiotensina (SRA)

A manipulação gênica do sistema renina-angiotensina tem sido amplamente utilizada como ferramenta para elucidar o seu papel na fisiopatogenia de doenças cardiovasculares, particularmente a hipertensão arterial.

Assim, a expressão de componentes do SRA, desde o precursor glicoprotéico até peptídeos, enzimas e receptores, tem sido alvo na obtenção de animais transgênicos e "knockout", nos últimos anos.

A seqüência de DNA exógeno a ser incorporada ao genoma do animal não codifica necessariamente a proteína da espécie em questão. Seqüências humanas podem ser incorporadas ao genoma de ratos ou camundongos, o que facilita a detecção da expressão, distribuição e efeitos biológicos do DNA exógeno, bem como o entendimento de mecanismos fisiopatológicos em humanos. Entretanto, pode ocorrer incompatibilidade entre o produto exógeno e a enzima ou substrato correspondente do hospedeiro.

Todos os modelos transgênicos produzidos para a hiperexpressão do angiotensinogênio humano em roedores não desenvolveram hipertensão arterial, apesar de exibirem altos níveis plasmáticos do precursor humano da angiotensina I. Um modelo de rato duplamente transgênico foi criado para superar tal impasse através do cruzamento de transgênicos para o angiotensinogênio e renina humanos, o que resultou na hiperprodução de angiotensina II, aumento dos níveis pressóricos arteriais e diminuição da expectativa de vida desses animais secundária ao desenvolvimento de danos em órgãos-alvo. O modelo de ablação do gene do angiotensinogênio no cérebro através da síntese de um RNA anti-sense sob a orientação de um promotor de proteína glial em ratos enfatizou a importância do angiotensinogênio para a regulação central da pressão arterial, visto que os animais com essa modificação desenvolveram decréscimo significativo da pressão arterial e *Diabetes insipidus* moderada. Camundongos com diferentes números de cópias (zero, uma, duas, três ou quatro) de alelos do gene do angiotensinogênio desenvolveram concentrações circulantes da glicoproteína e níveis pressóricos proporcionais à carga genética, evidenciando também a importância do angiotensinogênio na regulação da pressão arterial, pelo menos em roedores.

Ratos e camundongos transgênicos para o gene da renina de rato, camundongo ou do homem também têm sido gerados. Não foi observada alteração da pressão arterial em camundongos modificados com o gene da renina de rato regido pelo promotor da metalotioneína de camundongo (mMT-1); aumento pressórico foi observado em camundongos duplamente transgênicos, para a hiperexpressão da renina e do angiotensinogênio do rato. O modelo duplo transgênico que hiperexpressa renina e angiotensinogênio humanos tem sido utilizado para o estudo de inibidores da renina humana e da hipertensão arterial da gravidez. Ratos modelados para a hiperexpressão da renina de camundongo [TGR (mREN2) 27] desenvolvem hipertensão grave e hipertrofia cardíaca, apesar de apresentarem baixos níveis de angiotensina II circulante. Esse peptídeo foi encontrado em níveis elevados nas glândulas supra-renais e no cérebro dos animais, o que aponta a sua participação em nível local na patogênese da hipertensão e condições secundárias. Os camundongos "knockout" Ren-2 e Ren-1^{d}, com ablação de um dos genes responsáveis pela síntese da renina, apresentam aumento da renina ativa associado à diminuição da pró-renina no plasma ou alterações morfológicas renais associadas a aumento da pró-renina plasmática, respectivamente. Esses resultados sugerem que na ausência de um dos genes da renina em roedores, o outro pode compensar seu papel fisiológico.

Ratos transgênicos que hiperexpressam a enzima conversora da angiotensina (ECA) no coração têm sido caracterizados. Esses animais apresentam uma resposta hipertrófica cardíaca exacerbada quando submetidos a uma sobrecarga pressórica por oclusão aórtica, em relação aos ratos controle. Camundongos machos "knockout" para a ECA desenvolveram infertilidade, hipotensão e anormalidades renais comparáveis às dos "knockout" para o angiotensinogênio, reforçando evi-

11 - BM - Dra Alessandra Costa.pm6 119 24/10/01, 15:02

dências da importância da angiotensina II na embriogênese renal. O mesmo fenótipo foi observado para animais "knockout" específicos para a isoforma da ECA ancorada à membrana plasmática.

Ratos e camundongos produzidos para hiperexpressarem o receptor AT_1 humano e murino, respectivamente, no miocárdio, apresentaram fenótipos distintos, apontando mais uma vez para a incompatibilidade interespecífica do SRA. Enquanto os camundongos desenvolveram hipertrofia cardíaca grave e morte precoce secundária à bradicardia, os ratos pareceram normais, exceto por apresentarem hipertrofia cardíaca acentuada após oclusão da aorta, como os animais que hiperexpressam a ECA. Camundongos que hiperexpressam o receptor AT_2 não apresentaram alterações cardíacas morfológicas significativas, e sim uma menor sensibilidade pressora induzida por angiotensina II, evidenciando uma interação ou "crosstalk" entre os dois receptores na resposta vasoconstritora. A ablação única ou dupla de isoformas de receptores AT_1 (AT_{1A} e AT_{1B}) pela tecnologia "knockout" revelou a sobrepujância da forma AT_{1A}, pois o "knockout" correspondente desenvolveu fenótipo semelhante aos "knockout" para angiotensinogênio e ECA. A ablação de receptores AT_2 provocou, além de alterações comportamentais, uma resposta pressora exacerbada secundária à infusão de angiotensina II, dando suporte à hipótese de contra-regulação entre os receptores AT_1 e AT_2.

Em resumo, a utilização de animais transgênicos, principalmente aqueles com ablação tecido-específica de componentes de sistemas vasoativos e animais "knockout", tem auxiliado a elucidação de mecanismos funcionais de sistemas peptídicos cardiorreguladores sistêmicos e locais. Os modelos animais já estabelecidos e caracterizados e a possibilidade de modelos aprimorados poderão contribuir sobremaneira no desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras para a hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares.

Referências bibliográficas

1. BADER M. Transgenic animals for the functional analysis of vasoactive peptides. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 31, p. 1171–1183, 1998.
2. GORDON JW, RUDDLE FH. Gene transfer into mouse embryos: production of transgenic mice by pronuclear injection. *Methods Enzymol.,* v. 101, p. 411–433, 1983.
3. MOCKRIN SC, DZAU VJ, GROSS KW, HORAN MJ. Transgenic animals: new approaches to hypertension research. *Hypertension,* v. 17, p. 394–399, 1991.
4. FRANZ WM, MUELLER OJ, HARTONG R, FREY N, KATUS HA. Transgenic animal models: new avenues in cardiovascular physiology. *J. Mol. Med.,* v. 75, 1997.
5. GANTEN D, WAGNER J, ZEH K, BADER M, MICHEL J-B, PAUL M, ZIMMERMANN F, RUF P, HILGENFELDT U, GANTEN U, KALING M, BACHMANN S, FUKAMIZU A, MULLINS JJ, MURAKAMI K. Species specificity of renin kinetics in transgenic rats harboring the human renin and angiotensinogen genes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA,* v. 89, p. 7806–7810, 1992.
6. OHKUBO H, KAWAKAMI H, KAKEHI Y, TAKUMI T, ARAI H, YOKOTA Y, IWAI M, TANABE Y, MASU M, HATA J, IWAO H, OKAMOTO H, YOKOYAMA M, NOMURA T, KATSUKI M, NAKANISHI S. Generation of transgenic mice with elevated blood pressure by introduction of the rat renin and angiotensinogen genes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA,* v. 87, p. 5153–5157, 1990.
7. HATAE T, TAKIMOTO E, MURAKAMI K, FUKAMIZU A. Comparative studies on species-specific reactivity between renin and angiotensinogen. *Mol. Cell. Biochem.,* v. 131, p. 43–47, 1994.
8. BOHLENDER J, FUKAMIZU A, LIPPOLDT A, NOMURA T, DIETZ R, MENARD J, MURAKAMI K, LUFT FC, GANTEN D. High human renin hypertension in transgenic rats. *Hypertension,* v. 29, p. 428–434, 1997.
9. DAVISSON RL, KIM HS, KREGE JH, LAGER DJ, SMITHIES O, SIGMUND CD. Complementation of reduced survival, hypotension, and renal abnormalities in angiotensinogen-deficient mice by the human renin and human angiotensinogen genes. *J. Clin. Invest.,* v. 99, p. 1258–1264, 1997.
10. GROSS V, LIPPOLDT A, BOHLENDER J, GANTEN D, GANTEN U, LUFT FC. The renin-angiotensin system and renal function in transgenic (mRen2)27 rats. *Experimental Nephrology,* 4 Suppl v. 1, p. 20–26, 1996.
11. SHARP MG, FETTES D, BROOKER G, CLARK AF, PETERS J, FLEMING S, MULLINS JJ. Targeted inactivation of the Ren-2 gene in mice. *Hypertension,* v. 28, p. 1126–1131, 1996.
12. CLARK AF, SHARP MGF, MORLEY SD, FLEMING S, PETERS J, MULLINS JJ. Renin-1 is essential for normal renal juxtaglomerular cell granulation and macula densa morphology. *J. Biol. Chem.,* v. 272, p. 18185–18190, 1997.
13. KREGE JH, JOHN SW, LANGENBACH LL, HODGIN JB, HAGAMAN JR, BACHMAN ES, JENNETTE JC, O'BRIEN DA, SMITHIES O. Male-female differences in fertility and blood pressure in ACE-deficient mice. *Nature,* v. 375, p. 146–148, 1995.
14. HOFFMANN S, URATA H, KRAUSE T, INAGAMI T ET AL. Cardiac specific expression of human angiotensin II receptor type 1 in transgenic rats. In: International Symposium on Cellular and Molecular Aspects of Angiotensin Receptors, Gainesville, Florida, 1994. Abstract.

11 - BM - Dra Alessandra Costa.pm6 120 24/10/01, 15:02

AGENDA

30/07 a 02/08
LV CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA
RioCentro – Centro Internacional RioTur S.A.
Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21) 537-8488 – Fax: (21) 286-9239/9128
E-mail: sbceventos@cardiol.br
Site: www.cardiol.br

17 a 19/08
IX CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO
Salvador – BA
Tel.: (71) 336-5644 – Fax: (71) 336-5633
E-mail: interlink@e-net.com.br

20 a 24/08
18th SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION
Chicago, IL – EUA
Tel.: (00xx) 1 202 973-8688
Fax: (00xx) 1 202 331-0111
E-mail: ISH2000@courtesyassoc.com

13 a 16/09
V CONGRESSO INTERNACIONAL DE CARDIOLOGIA
Salvador – BA
Tel.: (71) 245-6320

20 a 23/09
XX CONGRESSO DA SOCIEDADE NORTE-NORDESTE DE CARDIOLOGIA
Centro de Convenções (CIC)
Aracaju – SE
Tel.: (79) 213-0808 – Fax: (79) 213-0807
E-mail: ilec@infonet.com.br

24 a 27/09
XX CONGRESSO BRASILEIRO DE NEFROLOGIA
X CONGRESSO BRASILEIRO DE ENFERMAGEM EM NEFROLOGIA
Centro de Convenções
Natal – RN
Tel.: (71) 264-3477 – Fax: (71) 264-0508
E-mail: nefro2000@digi.com.br

16 a 20/10
SEMANA DO CORAÇÃO
Belo Horizonte – MG
Telefax: (31) 274-6839
E-mail: smc@smc.org.br

19 a 21/10
IV CONGRESSO DE CARDIOLOGIA
Cuiabá – MT
Tel.: (65) 642-4660
Fax: (65) 642-2619

2002

23 a 28/06
19th SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION
Praga – República Tcheca
Tel.: (00xx) 420 2 475-2420
Fax: (00xx) 420 2 475-2488
E-mail: ish@biomed.cas.cz

2004

05 a 09/09
20th SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION
São Paulo – SP

12 - Agenda .pm6 122 24/10/01, 15:03