

Hipertensão arterial sistêmica associada à compressão neurovascular do bulbo

Sistemic arterial hypertension associated with neurovascular compression at the rostral ventrolateral medulla

Fernanda Marciano Consolim-Colombo¹, Maurício Michalak Sendeski¹

INTRODUÇÃO

O conceito de compressão de uma estrutura nervosa por um vaso sanguíneo, como fator etiológico de disfunções neurológicas (compressão neurovascular – CNV) foi desenvolvido por Dandy e aprimorado por Gardner e Jannetta. É reconhecida sua relação com entidades como neuralgia do trigêmeo, espasmo hemifacial e neuralgia do glossofaríngeo. Na impossibilidade de controle clínico dessas entidades, existe indicação de tratamento cirúrgico, qual seja, por meio de microcirurgia neurológica para a descompressão neurovascular. Nessa cirurgia, o vaso que produz a compressão é afastado da estrutura neural e um material inerte (por exemplo, um pedaço de *teflon*) é interposto para impedir o retorno do vaso à posição anômala.

Quantidade crescente de relatos tem documentado a associação entre CNV na região rostral ventrolateral do bulbo e hipertensão arterial sistêmica (HAS) primária. No presente artigo é feita uma revisão atualizada do histórico, do substrato fisiopatológico e das perspectivas diagnósticas e terapêuticas da HAS associada à CNV.

BULBO E CONTROLE SIMPÁTICO

O conhecimento da importância do bulbo no controle da pressão arterial remonta aos estudos de Dittmar, em 1873, que realizou transecções em SNC de coelhos. Até a década de 1960, entretanto, não foi possível delimitar áreas específicas do bulbo relacionadas ao controle pressórico, pois o método até então utilizado (estimulação elétrica) estimulava também fibras de passagem próximas ao ponto de estimulação, mascarando os resultados. Somente a partir de 1974, com os trabalhos de Guertzeinstein, brilhante cientista brasileiro da Escola Paulista de Medicina, foi possível discriminar as regiões do bulbo envolvidas no controle pressórico. Utilizando aplicação tópica (e posteriormente injeções) de substâncias inibitórias e excitatórias de ação seletiva pós-sináptica em bulbo de gatos, foi possível identificar a topografia de dois grupos celulares distintos: 1) a área rostral

ventrolateral (RVL), com efeitos pressores quando estimulada e depressores quando inibida; e 2) a área caudal ventrolateral, com efeitos contrários.

Grupos de neurônios da área RVL possuem padrão de atividade rítmica intrínseca (automaticidade), que é continuamente influenciada por aferências dos barorreceptores e de outras regiões do SNC. Desse modo, parecem funcionar como marca-passo de atividade simpática no SNC. Quando associados à constatação de que dois terços das eferências dos neurônios produtores de adrenalina da área RVL dirigem-se para a medula torácica (coluna intermédio-lateral), tais dados sugerem que a área RVL tenha papel importante em via final eferente simpática, capaz de influenciar o controle cardiovascular. O papel pressor da área RVL foi também verificado em várias outras circunstâncias: as respostas pressoras observadas após desnervação sinoaórtica, destruição dos núcleos do trato solitário, estímulo do núcleo fastigial e obscurus da rafe e estímulo dos nervos ciáticos são significativamente atenuadas após destruição ou inibição da área RVL.

ATIVIDADE SIMPÁTICA E HAS PRIMÁRIA

Existem evidências de que a HAS primária possa estar associada a aumento da atividade simpática, senão em todos os pacientes, caracteristicamente em indivíduos jovens com hipertensão *borderline*. Em hipertensos crônicos, o aumento da atividade simpática pode ser demonstrado em alguns grupos de pacientes fazendo-se o registro direto da atividade simpática (por meio da microneurografia). Em hipertensos secundários, com hipertensão renovascular, por exemplo, tal associação mostra-se mais fraca. Por outro lado, a associação de aumento da atividade simpática no paciente hipertenso está relacionada à maior incidência de lesões nos órgãos-alvo. A associação entre achado de CNV em bulbo RVL e HAS primária sugere que, ao menos na parcela dos hipertensos primários, a CNV possa ser o mecanismo primário de aumento da atividade simpática.

Recebido: 31/10/2006 Aceito: 15/12/2006

¹ Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP).
Correspondência para: Fernanda M. Consolim-Colombo. Unidade de Hipertensão InCor-FMUSP. Avenida Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo – SP.
E-mail: hipfernanda@incor.usp.br

MODELOS EXPERIMENTAIS

A possibilidade de que a compressão neurovascular do bulbo RVL possa estar associada a estados de hipertensão arterial levou à experimentação em animais. Em 1984, Jannetta descreveu um modelo de hipertensão arterial em babuínos decorrente de compressão pulsátil do bulbo RVL, utilizando balões com pulsatilidade transmitida a partir da aorta do animal. Os resultados mostraram aumentos na pressão arterial e débito cardíaco, associados a leve bradicardia. Essas alterações permaneciam por períodos de até quatro semanas de insuflação do balão, regredindo após esvaziamento.

Em 1997, descreveu-se um modelo de compressão pulsátil em ratos *wistar*, com balão em topografia de bulbo RVL, obtendo resultados semelhantes aos de Jannetta. Acrescentou ainda à metodologia a monitorização de atividade simpática em nervo esplâncnico, o que possibilitou documentar aumento tanto da pressão arterial como da frequência cardíaca e da atividade simpática neural. Propôs-se, portanto, ser o aumento da atividade simpática o mecanismo da resposta pressora associada à compressão pulsátil do bulbo.

Em 1999, em modelo experimental semelhante, observou-se a primeira evidência direta de alteração neuroquímica em neurônios do bulbo RVL em animais com compressão experimental: a resposta pressora à compressão do bulbo RVL, com balão, foi significativamente inibida após microinjeção local de antagonistas de glutamato. Esses dados sugerem que a compressão pulsátil do bulbo RVL leva à hiperatividade glutamatérgica local, possivelmente promovendo a hiperatividade simpática já verificada nesse modelo.

HAS E CNV NA CLÍNICA

A descrição inicial da associação entre CNV e HAS em humanos foi feita pelo neurocirurgião Jannetta, em 1979. Em indivíduos submetidos à cirurgia de descompressão neurovascular para tratamento de neuralgias e disfunções de nervos cranianos, Janeta observou a associação do achado intra-operatório de CNV na topografia do bulbo RVL à esquerda com a presença de HAS primária. Posteriormente, o mesmo autor descreve a evolução clínica de indivíduos que, sendo hipertensos e submetidos à descompressão neurovascular por outros motivos, foram tratados no mesmo ato cirúrgico com descompressão neurovascular do bulbo RVL à esquerda. De 42 indivíduos, 32 apresentaram melhora inicial significativa dos níveis de pressão arterial sistêmica. Na maioria dos casos, o vaso responsável pela compressão foi a artéria cerebelar posterior inferior.

Após os relatos de Jannetta, baseados em observação direta intra-operatória, buscaram-se outros métodos para verificar associação entre HAS e CNV de bulbo RVL em humanos. Inicialmente foram utilizados angiografias cerebrais e exames

de necrópsia (dissecção microanatômica do bulbo seguida de análise histopatológica da região). A possibilidade de diagnóstico não-invasivo para HAS associada à CNV só se tornou real com o início da utilização da ressonância magnética (RM). Vários estudos mostraram frequências de imagens sugestivas de CNV na região RVL, significativamente maiores em indivíduos hipertensos quando comparados a grupos normotensos e pacientes com HAS secundária. Entretanto, outros estudos que também utilizam RM não demonstraram diferença de prevalência de sinais de CNV entre grupos de hipertensos e normotensos. Esses estudos, no entanto, divergiram quanto à seleção dos pacientes, à técnica de RM utilizada e à análise dos dados.

Recentemente, nosso grupo avaliou por meio da RM a prevalência de CNV bulbo em pacientes hipertensos com diferentes níveis de pressão arterial e em indivíduos normais, com a média de idade ao redor de 40 anos. A presença de alterações na posição vaso-região bulbar foi feita em 16 de 26 pacientes com HAS severa, com observação de evidente compressão em 4; dos 26 pacientes com HAS leve/moderada somente um apresentou compressão, e em nenhum dos 20 normotensos foi feito esse diagnóstico. Em estudo posterior, descrevemos com detalhes a variabilidade de alterações observadas entre a posição dos vasos e na anatomia do bulbo, indicando a necessidade do rigor na técnica de RM e atenção na interpretação do exame para se obter o diagnóstico correto da CNV do bulbo.

ATIVIDADE SIMPÁTICA E CNV

Existem evidências claras de hiperatividade simpática em alguns grupos de hipertensos primários. O papel da atividade simpática como fator fundamental nos níveis de pressão arterial de indivíduos hipertensos com CNV do bulbo não foi ainda investigada em profundidade.

Comparando-se a atividade simpática entre 25 hipertensos primários (14 com e 11 sem CNV à RM), encontraram-se níveis plasmáticos de noradrenalina significativamente mais altos e sensibilidade barorreflexa pesquisada com infusão de fenilefrina levemente diminuída em um grupo de pacientes com CNV (o que indicou aumento da atividade simpática no grupo). Morimoto (1999) descreve o caso de um indivíduo com HAS submetido à descompressão da CNV de bulbo RVL (detectada em RM pré-operatória) associada à descompressão neurovascular de nervo facial (para tratar espasmos hemifaciais refratários). Houve, depois da cirurgia, indícios de diminuição global da atividade simpática: diminuição da curva pressórica, queda dos níveis plasmático e urinário de noradrenalina, mudança do padrão de variabilidade de frequência cardíaca de baixa para alta frequência e queda de atividade nervosa simpática muscular à microneurografia. O mesmo autor encontrou níveis maiores de noradrenalina plasmática nos hipertensos com CNV quando comparado a hi-

perensos sem CNV. Nosso grupo avaliou pacientes hipertensos severos que foram separados em três grupos, de acordo com o encontro de alterações na anatomia vasobulbo no exame de RM: HAS sem alterações no exame de RM (sem CNV), hipertensos com proximidade do vaso na região do bulbo, mas sem deformar a anatomia da região (grupo com contato vascular) e hipertensos com franca presença e compressão vascular (com CNV). Demonstramos, por meio da técnica de microneurografia, que no grupo de hipertensos com sinais francos de CNV no bulbo, a atividade simpática periférica está significativamente aumentada, comparada aos outros grupos.

HAS E CNV: EXISTE TRATAMENTO ESPECÍFICO?

A descompressão neurovascular do bulbo (microcirurgia de descompressão) em hipertensos primários durante cirurgia motivada por outra patologia leva a melhora duradoura da curva pressórica em alguns indivíduos. Esse fato motivou as primeiras séries de indivíduos hipertensos primários a serem submetidos à cirurgia de descompressão neurovascular, especificamente para tratamento da hipertensão arterial.

Pequenas séries foram descritas, sendo os pacientes rigidamente selecionados para o procedimento: pacientes com hipertensão grave (pressão arterial sistólica > 180 mmHg) refratária a múltiplos esquemas terapêuticos, com exclusão de causas secundária já reconhecidas; que apresentavam labilidade grave da PA, causando comprometimento de atividades diárias; e efeitos colaterais intoleráveis das medicações anti-hipertensivas. Em seguimento de meses, 50% a 70% dos pacientes apresentaram desaparecimento da hipertensão ou melhora significativa do controle da PA. Entretanto, deve-se ressaltar que os resultados positivos, observados nos primeiros meses de acompanhamento desses pacientes, pode não se traduzir em consistente efeito de longo prazo. Frank *et al.*, apresentaram dados referentes ao acompanhamento de 3,5 anos (média) de oito pacientes hipertensos submetidos à neurocirurgia de descompressão: três permaneceram normotensos em uso de menor quantidade de anti-hipertensivos; em dois houve necessidade de aumento de doses de anti-hipertensivo após um ano de seguimento,

mantendo-se os níveis menores que os do pré-operatório; três pacientes, que apresentavam severas lesões em órgãos-alvo no pré-operatório, tiveram eventos cardiovasculares graves (IR terminal, morte súbita; AVC hemorrágico não-associado a excessivo aumento da PA).

CONCLUSÃO

Os dados expostos permitem concluir que uma parcela de hipertensos severos, ainda não totalmente definida, considerados "primários" pode apresentar anomalia vascular no sistema nervoso central com provável implicação na etiologia de sua hipertensão (HAS neurogênica). No momento, existe a necessidade da definição dos melhores critérios para se afirmar o diagnóstico de CNV do bulbo por meio da RM, e que maior número de estudos sejam realizados com o objetivo de confirmar que essa condição pode ser importante componente no mecanismo de hiperatividade adrenérgica na hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS

1. Jannetta P. Neurovascular compression in cranial nerve and systemic disease. *Ann Surg* 1980;192:518-25.
2. Oparil S, Chen YG, Berecek KH, Calhoun DA, Wyss JM. The Role of the Central Nervous System in Hypertension. In: Laragh Jh, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York: Raven Press. 1990;713-40.
3. Jannetta P, Segal R, Wolfson Jr SK. Neurogenic hypertension: Etiology and surgical treatment. I. Observation in 53 patients. *Ann Surg* 1985;201:391-8.
4. Jannetta P, Segal R, Wolfson Jr SK, Dujovny M, Semba A, Cook EE. Neurogenic hypertension: Etiology and surgical treatment. II. Observation in an Experimental nonhuman primate model. *Ann Surg* 1985;202:253-62.
5. Sendeski MM, Consolim-Colombo F, Krieger EM *et al.* The spectrum of magnetic resonance imaging findings in hypertension-related neurovascular compression. *Neuroradiology* 2006;48(1):21-5.
6. Sendeski MM, Consolim-Colombo FM, Leite CC *et al.* Increased sympathetic nerve activity correlates with neurovascular compression at the rostral ventrolateral medulla. *Hypertension* 2006;47(5):988-95.
7. Levy EI, Clyde BC, McLaughlin MR, Jannetta PJ. Microvascular decompression of the ventrolateral medulla oblongata for severe refractory neurogenic hypertension. *Neurosurgery* 1998;43:1-9.
8. Morimoto S, Sasaki S, Takeda K *et al.* Decreases in blood pressure and sympathetic nerve activity by microvascular decompression of the rostral ventrolateral medulla in essential hypertension. *Stroke* 1999;30(8):1707-10.
9. Gajjar D, Egan B, Curè J, Rust P, van Tassel P, Patel SJ. Vascular compression of the Rostral Ventrolateral Medulla in sympathetic mediated essential hypertension. *Hypertension* 2000;36:78-82.
10. Frank H, Shoebel HP, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch R, Naraghi R. Long-term results after microvascular decompression in essential hypertension. *Stroke* 2001;32:2950-5.