

# Hipertensão arterial: aspectos comportamentais – Estresse e migração

## Hypertension: behavior aspects – Stress and migration

Emilton Lima Jr.<sup>1</sup>, Emilton Lima Neto<sup>2</sup>

### RESUMO

O estudo de um fator de risco é sempre um desafio, particularmente quando esse estudo é focalizado em uma patologia que ainda não esteja bem definida e/ou seja de origem multifatorial, como é a hipertensão arterial sistêmica e o estresse, que também apresenta tamanha complexidade. A literatura científica traz dados contraditórios quando apresenta suas diferentes evidências sobre essa combinação (estresse e hipertensão arterial sistêmica). Este estudo tem por objetivo melhor contribuir para o conhecimento dessa associação, por meio desta revisão sistemática da literatura sobre a relação entre migração, entendida como movimentação individual ou em grupo de pessoas, geralmente em busca de melhores condições de vida, como um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica. Seguindo as orientações do Cochrane Institute, foram selecionados, em diferentes bancos de dados, cinco artigos sobre migração. Os resultados da revisão sistemática foram: migração como um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica em 16.832 indivíduos estudados, OR = 4,11 (IC 95% 2,76-6,12) com um valor de  $p < 0,001$ . A conclusão foi que a migração apresentou-se nesta metanálise como um fator de risco para hipertensão arterial sistêmica.

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão, estresse e migração.

### ABSTRACT

Studying a risk factor is always a challenge, particularly when it is focused on a pathology which is not well defined or when a multifactorial pathology, such as hypertension and stress, which is also a not well defined risk factors. The scientific literature has conflicting data when dealing with the relationship between these two different situations (stress and hypertension). This study was made with the aim to better understand about this association by a systematic review of literature about the association between migration, understood as moving individual or group of people, often in search of better living conditions, as risk factors for the development of hypertension. Orientation provided by the Cochrane Institute was followed to select, in different databases, 5 (five) papers about migration. The systematic review results were: migration as a risk factor for the development of hypertension in 16,832 individuals, OR = 4.11 (CI 95%: 2.76-6.12) with  $p < 0.001$ . The conclusion was that migration was a risk factors for the development of hypertension, in this systematic review.

### KEYWORDS

Hypertension, stress, migration.

Recebido: 13/9/2010 Aceito: 22/10/2010

1 Professor titular de Cardiologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR); mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Paraná (UFPR); doutor em Ciências Médicas, Nefrologia, pela Universidade de Liège, Bélgica; doutor em Psicologia Social pela Universidade de São Paulo (USP).

2 Estudante do 8º período de Medicina da PUCPR.

Correspondência para: Emilton Lima Jr. Rua Imaculada Conceição, 1155, Prado Velho – 80125-901 – Curitiba, PR

E-mail: emiltonl@cardiol.br

## INTRODUÇÃO

Embora o conceito de estresse seja difícil de definir ou medir, este é um fenômeno associado a um número crescente de fatores relacionados à condição de saúde, incluindo hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares e diminuição da competência imunológica.

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de mortalidade em adultos em países industrializados. Atualmente também tem se observado um crescimento da frequência dessas patologias em países em vias de desenvolvimento<sup>1</sup>. Foram identificados diferentes fatores que estão envolvidos na gênese ou evolução de problemas cardiovasculares. Esses fatores são frequentemente interdependentes, por exemplo, os vários componentes na síndrome metabólica: obesidade, resistência à insulina, hiperlipidemia, hipertensão e diabetes<sup>2</sup>.

Nem as autoridades médicas nem mesmo os governos têm realizado esforços suficientes para assegurar a atenção adequada na correção desses fatores, com o objetivo principal de prevenção do risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares nas diferentes populações. A eficácia dessas medidas tomadas está longe de ser considerada como ótima e grande é o número de indivíduos, pertencentes ao estrato de trabalhadores economicamente ativos, que continuam pagando um grande ônus com o resultado dessas patologias e suas complicações, as quais têm repercussão econômica importante nas empresas, no sistema de seguridade social, na sociedade como um todo e em especial no núcleo familiar<sup>3,4</sup>.

Estudos mais aprofundados e críticos são necessários com objetivo de identificar melhor os fatores de risco para doenças cardiovasculares. O estudo clássico conhecido como *Framingham Study* tem demonstrado a importância de certos fatores de risco como hipertensão, dislipidemia, história familiar, entre outros. Entretanto, o mesmo estudo não tem sido capaz de demonstrar com a mesma certeza outros fatores também considerados de risco, mas considerados de menor importância como hipertrofia ventricular esquerda, hiperuricemia e estresse psicossocial. Esse último fator, o estresse psicossocial, tem merecido maior atenção por causa de sua maior frequência em nosso meio, fato esse relacionado à “evolução” do estilo de vida na sociedade moderna<sup>5,6</sup>.

O estudo do estresse é difícil, porque a sua definição é vaga e tem uma apresentação polimórfica<sup>7</sup>. Toda vez que um processo estressor ultrapassa os limites do indivíduo, seja em intensidade e/ou duração, isso é considerado uma agressão ao organismo e pode ter consequências afetando os sistemas endócrino, metabólico, cardiovascular, imunológico e o aparelho digestivo, entre outros sítios orgânicos<sup>8</sup>.

O sistema nervoso autônomo – simpático e parassimpático – tem um importante papel na sucessão de eventos nas situa-

ções de estresse. No sistema cardiovascular, a estimulação simpática é sempre associada com uma inibição do sistema nervoso parassimpático, causando um aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Tem sido especulado que, se essa situação estiver presente cronicamente, isso poderia contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a hipertensão. A magnitude da resposta ao estresse parece ser dependente de fatores genéticos, embora a compreensão das situações vividas seja baseada preliminarmente nas experiências prévias do indivíduo<sup>9</sup>.

O impacto do estresse no sistema cardiovascular foi demonstrado, ao mesmo tempo, em experimentos animais e humanos, estes últimos foram baseados em dados epidemiológicos. Os dados experimentais em humanos são muito escassos<sup>10</sup>. Os dados que tratam da relação entre estresse e hipertensão arterial sistêmica são divididos em:

- resposta aguda da pressão arterial devida a um estímulo com cálculos mentais e teste de exposição ao frio;
- relação entre longa ou contínua exposição a determinados fatores (ruídos e demanda elevada de trabalho e falta de apoio social) e o risco de desenvolver hipertensão arterial sistêmica.

Os dados advindos dessas pesquisas são contraditórios, no entanto sempre se referem a estudos em pequenas amostras<sup>10</sup>.

O objetivo deste estudo é dar uma contribuição para este tema, realizando revisão sistemática da literatura e metanálise dos estudos publicados sobre a relação entre o efeito do modelo de agente estressor que corresponde à migração, estudando este como um fator adjuvante para o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica.

A razão de escolhermos esse modelo foi baseada na possibilidade de compararmos diferentes estudos realizados usando migração como uma ação definida. Em outros tipos de estudos, o fato de os autores usarem diferentes métodos para avaliar o estresse, bem como diferentes questionários e/ou desenhos de estudo, torna esses dados impossíveis de serem comparados por meio de uma metanálise.

## ESTRESSE

A primeira referência à palavra “estresse” com o significado de aflição ou adversidade é datada do século XIV<sup>11</sup>, mas seu uso era esporádico, e não sistemático. Foi somente no século XVII que a palavra de origem latina “*stringere*”, que significa tenso ou resistir<sup>12</sup>, foi usada na língua inglesa como “*stress*”, com o significado de opressão, desconforto ou adversidade<sup>13</sup>. Nessa época, estudos ligados à engenharia usavam esse termo para definir a carga que deveria ser considerada na escolha de matérias para construção de pontes e outras estruturas. Uma analogia com o ser humano foi considerada, com respeito à quantidade de tempo

que as pessoas são capazes de melhor suportar algum tipo de carga, e isso varia de acordo com suas habilidades<sup>7</sup>.

A definição do termo “estresse” é aplicada nas ciências da saúde e não dispõe de unanimidade entre as diferentes áreas. A definição de “agentes estressores” é mais exatamente usada, mas algumas vezes alguns autores usam o termo “agente estressor” como sinônimo de “estresse”, o que na maioria das vezes não se utiliza.

Agentes estressores são todos os eventos que possam causar uma ruptura da homeostase interna, ou tudo que demanda uma adaptação. Dessa maneira, essa adaptação é sempre solicitada, por exemplo, quando se promove ou sofre algum tipo de acidente. Isso gera algum tipo de instabilidade e pode ser considerado um processo de estresse. O evento que dispara o processo é considerado como agente estressor, mesmo que seja de natureza benigna ou bastante positivo; são exemplos as mudanças (mesmo para um lugar melhor) ou o casamento. Eventos que envolvem uma adaptação e/ou mudanças representam um agente estressor importante, porque o indivíduo necessitará utilizar energia adaptativa para ser capaz de interagir com esses eventos<sup>14</sup>. Existem situações em que os eventos são, eles mesmos, os agentes estressores, como o frio, a raiva ou a dor, e são chamados de biogênicos<sup>15</sup>, não demandando maior interpretação e agindo automaticamente por meio do desenvolvimento do estresse. Outros agentes, chamados estressores psicossociais, entretanto, têm a capacidade de estressar o indivíduo como resultado de sua história de vida<sup>16-18</sup>. Isso é necessário para distinguir agentes estressores externos e internos. Os externos não dependem do “mundo interior” do indivíduo. Exemplos disso são: a mudança de chefia, as mudanças políticas, acidentes e outras situações que ocorrem fora da mente e do corpo da pessoa. Os agentes estressores internos são determinados completamente pelo indivíduo mesmo, e estes dependem da maneira de ser da pessoa, se é ansiosa, tímida, depressiva ou tem algum tipo de neurose. Outros estressores internos incluem: crenças irracionais<sup>16</sup>, tipo “A” de personalidade<sup>7</sup>, perda de assertividade, dificuldade de expressar sentimentos<sup>19</sup>, entre outros.

O estresse é considerado uma resposta orgânica não específica para qualquer solicitação. Por definição, isso não pode ser prevenido. A libertação total dessa relação com o estresse é a morte<sup>20</sup>. Chrousos e Gold definiram estresse como sendo um estado de desarmonia ou desequilíbrio da homeostase evocando ambas respostas específicas e inespecíficas, incluindo o polimorfismo genético como um importante determinante da resposta individual de estresse<sup>21</sup>. Goldstein definiu estresse como sendo a condição em que a expectativa, mesmo geneticamente programada, estabelecida por um aprendizado prévio ou deduzido das circunstâncias, não corresponde à percepção

antecipada do meio externo ou interno. Essa discrepância entre o que é observado e/ou sentido e o que é esperado ou programado acaba por gerar uma resposta compensatória<sup>22</sup>.

O estresse pode ser definido, do ponto de vista psicológico, como sendo uma reação de um organismo, com componentes psicológicos e orgânicos, causada por alterações psicofisiológicas, quando o indivíduo faz frente a uma situação e tem sentimentos que incomodam, amedrontam, excitam, confundem ou mesmo o tornam feliz.

É importante que se defina o estresse como sendo um processo, e não somente uma reação, porque no momento em que o indivíduo se torna alvo de agente estressor um grande processo bioquímico é ativado, o qual se manifesta, inicialmente, de maneira similar para diferentes agentes estressores, com o aumento da frequência cardíaca, sudorese, tensão muscular, boca seca e sensação de estar alerta. No desenvolvimento do processo de estresse, diferenças são potencializadas, de acordo com a predisposição genética de cada indivíduo, devidas a fraquezas desenvolvidas na vida das pessoas<sup>7</sup>.

Do ponto de vista psiconeuroendocrinológico, o estresse pode ser definido como sendo um complexo processo neuro-endócrino, variando de duração e intensidade, envolvendo a liberação de alguns neuropeptídeos e neuro-hormônios, quando se enfrenta uma nova e/ou desafiadora situação, um processo do tipo *fight or flight*. Esse processo tem por objetivo atingir um novo ponto de homeostase, seja pela solução do problema ou pela adaptação a essa nova realidade. Esse processo de homeostase leva em conta a carga genética do indivíduo, aspectos de sua personalidade, condição física, o apoio do seu grupo social e sua informação prévia sobre a solução do problema. Quando o estado de homeostase não é atingido, em um processo de longa duração, o organismo entra em um estado de exaustão, levando ao aparecimento de doenças ou até mesmo levando o indivíduo à morte.

Para entendermos melhor a ideia de estresse, devemos nos reportar à metade do século XIX, quando o grande fisiologista francês Claude Bernard (1813-1878) trabalhava com sua teoria sobre “*how to maintain life*”. Ele escreve “[...] a constância do milieu intérieur tem que ser preservada mesmo com as mudanças do meio ambiente [...]”<sup>23</sup>.

Bernard parece ter sido levado pela ideia de meio ambiente interno como um de seus pilares metodológicos, pela qual teve um grande determinismo. Ele também afirmou que: “*o equilíbrio do meio ambiente interno é a condição para vida*”. Essa ideia, sem a qual a vida da maioria dos organismos dificilmente faria algum sentido, é muito útil na biologia, especialmente nas formas mais evoluídas de vida, como noção de homeostase, e essa era uma das raízes da noção moderna de *feedback*<sup>24</sup>.

O equilíbrio interno do corpo, como principal sentido de sua função, envolve a manutenção da taxa constante da concentração no sangue de certas moléculas e íons que são essenciais para a vida e da manutenção em níveis específicos para outros parâmetros físicos. Isso é atingido mesmo com as modificações do meio ambiente externo.

O crédito do conceito de homeostase vai para o fisiologista americano Walter Cannon. Em 1932, impressionado com *The Wisdom of the Body* capaz de garantir com alguma eficiência o controle de um equilíbrio fisiológico, Cannon criou o termo homeostase baseando-se em palavras de origem grega que têm o mesmo significado<sup>25</sup>.

A homeostase é uma das mais remarcáveis e típicas propriedades de sistemas altamente complexos. Um sistema homeostático é um sistema aberto que mantém suas estruturas e funções por meio de mecanismos regulatórios interdependentes, utilizando uma multiplicidade de funções que mantêm uma dinâmica de equilíbrio controlada rigorosamente, como um sistema que reage a cada mudança do meio ambiente, ou a cada distúrbio randômico, mediante uma série de modificações de mesma intensidade e em direção oposta àqueles que foram responsáveis por essa perturbação. O objetivo dessas modificações é manter o equilíbrio interno.

Sistemas ecológicos, sociais e biológicos são homeostáticos. Eles se opõem às mudanças com todos os meios que dispõem. Se o sistema não tem sucesso em manter o equilíbrio, ele desenvolve outro tipo de comportamento, o qual acaba por ter meios mais eficientes e intensos que o estado anterior. Se esse estado persistir, por um longo tempo, pode levar à destruição do sistema.

Os sistemas complexos têm que ter mecanismos de homeostase para manter a estabilidade e sobreviverem. Isso confere a eles propriedades muito especiais. Por definição, sistemas homeostáticos são instáveis; tudo em sua estrutura, interior e organização funcional contribui para a manutenção da mesma organização<sup>25</sup>.

A homeostase se faz por um contínuo ajuste, o qual pode envolver, em uma situação aguda, uma intensa e ampla reação. Para ilustrar esse fato, Cannon destacou quatro evidências e, em particular, o papel do sistema nervoso simpático, o qual, em resposta a uma situação de perigo, produz de maneira reflexa uma secreção instantânea de adrenalina, um hormônio da glândula suprarrenal que prepara o animal para a luta ou fuga (*"fight or flight"*). Nesse cenário, a reação de defesa tem por objetivo a mobilização da energia do organismo para o gasto suplementar dela. Alguns anos mais tarde, ele começou a dirigir sua atenção para a importância da duração da agressão<sup>26,27</sup>.

Quatro anos após a publicação de Cannon, Hans Selye, um endocrinologista canadense que fez sua formação médica na

Hungria, publicou seu primeiro artigo, *"A syndrome produced by diverse noxious agents"*, no qual ele escreve: *"Os experimentos em ratos mostraram que, se o organismo é intensamente agredido por um agente nocivo não específico, como a exposição ao frio, cirurgia, choque medular, exercícios físicos extenuantes, ou intoxicação com doses subletais de diversas drogas, uma síndrome típica aparece, os sintomas são semelhantes e independem da natureza da agressão"*.

Essa síndrome se desenvolve em três estágios<sup>28</sup>:

1. Reação Geral de Alarme;
2. Adaptação Geral;
3. Período de Exaustão.

Selye criou o termo "Síndrome Geral de Adaptação" (Fig. 1), mas posteriormente acabou por utilizar o termo "estresse". Ele escreve: *"Eu caio novamente sobre o termo estresse, o qual é utilizado há longo tempo em inglês comum, particularmente na física para representar uma soma de todas as forças (não interessando que tipo de forças) as quais agem contra algum tipo de resistência. Isto parece para mim algum tipo de síndrome não específica de adaptação que tem um equivalente biológico, e que este também poderia ser chamado de estresse nos organismos animados"*<sup>29</sup>.

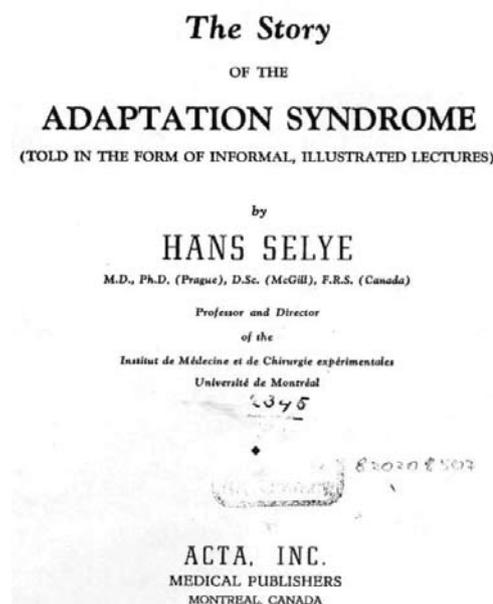


Figura 1. Livro de Selye, publicado em 1952.

Os artigos e as pesquisas sobre estresse têm proliferado. Um estudo feito no final dos anos 1950, nos Estados Unidos da América, mostrava que existe algo em torno de 6 mil publicações anuais sobre o tópico de estresse, e nas últimas décadas nota-se um interesse cada vez maior sobre o tema, evidenciando com isso o interesse da comunidade científica com os distúrbios psicossomáticos<sup>4</sup>.

Mais recentemente, diferentes grupos de pesquisa têm se dedicado a estudo na área da psiconeuroendocrinologia<sup>30</sup>, também na área de fatores psicossociais e suas relações com o estresse<sup>7</sup>. Apesar desses grandes esforços, o estudo do estresse tem se mostrado bastante complexo, ainda pouco conhecido, e mais ainda quando tentamos conhecer o seu papel na fisiopatologia de certas doenças.

## A COMPLEXA INTERAÇÃO ENTRE ESTRESSE E HIPERTENSÃO

Os mecanismos centrais envolvidos na fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica são divididos naqueles em que o hipotálamo está envolvido ativando o sistema simpatoadrenal e aqueles que ligam o hipotálamo a partes superiores do sistema nervoso envolvendo as atividades e percepções mentais. Em experiências animais e estudos epidemiológicos em humanos, existem citações que sugerem que raça, hereditariedade, sal, dieta rica em gordura e ingesta calórica têm um papel subsidiário nessa ativação central. Por outro lado, a dissonância entre o meio social e as expectativas baseadas em expectativas prévias, durante o desenvolvimento do indivíduo, pode ser um fator importante. O bloqueio de aspirações e insegurança e a dificuldade ou impedimento de atingir determinados objetivos de vida parece ser uma importante causa de estímulo psicossocial crônico. Isso pode levar o indivíduo, por meio de mecanismos psicológicos conhecidos, de uma reação de alarme defensiva ao desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica essencial<sup>31</sup>.

Provavelmente, uma das primeiras descrições do comportamento da pressão arterial em situações de estresse foi feita por Hales (Fig. 2), em 1733, em seu livro *Haemastatics*, quando ele descreve mudanças na pressão sanguínea enquanto o animal de experimento se debate. Nesse experimento, está demonstrado que o estresse tem uma implicação na elevação da pressão arterial.



Figura 2. Experimento de Hales em cavalo e seu *Haemastatics*.

Hales também demonstrou que a inspiração profunda aumenta a pressão arterial, porque a pressão negativa gerada durante o movimento respiratório aumenta o retorno venoso, fazendo, assim, o coração aumentar a sua força de contração<sup>32</sup>.

## “A DOENÇA DA CIVILIZAÇÃO”

No final da década de 1920, Donnison, um médico que serviu por muitos anos na reserva tribal no Lago Vitória, no Quênia, percebeu, para sua surpresa, que ele não tinha identificado nenhum caso de hipertensão nas 1.800 admissões do seu hospital<sup>33</sup>. Observando os padrões socioculturais, notou que estes se mantinham estáveis por várias gerações, e em seu *Civilization and Disease*<sup>34</sup> ele apresentou a hipótese de que uma integração bem-sucedida das crianças nos padrões aceitáveis da sociedade local é um fator importante para o desenvolvimento de uma sociedade sem hipertensão. Ele atribuiu a elevação da pressão arterial em outras sociedades à incapacidade de adaptação a um modo de vida em constante mudança.

Após o artigo de Selye “*A syndrome produced by diverse noxious agents*”, outras áreas da medicina iniciaram pesquisas com objetivo de responder a algumas questões importantes sobre a relação do estresse com outras doenças, dentre elas a hipertensão.

Na década de 1940, foram publicados artigos que demonstraram que a pressão arterial, quando medida pelo médico, era mais elevada do que aquela medida pelo próprio paciente. Isso demonstra que o estresse no consultório médico pode elevar os níveis de pressão arterial<sup>35</sup>.

Outro artigo publicado sobre o tema foi “*High blood pressure after battle*”<sup>36</sup>, no qual Graham escreve: “A hipertensão entre a amostra de tropas, mesmo em repouso, pode ter uma origem renal ou de origem neurogênica, e depende de:

1. Longo tempo se alimentando de rações;
2. Descanso insuficiente;
3. Desgaste físico frequente;
4. Desgaste emocional nas batalhas.

Após dias participando de batalhas os soldados apresentavam sinais de aumento da atividade simpática, com pulso rápido, pele pálida, pupilas dilatadas, mesmo quando não estavam mais em perigo imediato. Em uma reavaliação após 2 meses de repouso, evidenciou que apenas alguns poucos soldados tiveram sua pressão arterial normalizada, os que permaneceram com a pressão arterial elevada tinham traços de ansiedade<sup>36</sup>.

Pode-se observar, apesar de que esses relatos se referem a estudos do início do século passado, que essa questão referente à resposta aguda e crônica ao estresse intriga muitos pesquisadores.

## ESTRESSE E HIPERTENSÃO – TEORIA DE SELYE

Em 1950, Selye, em seu livro *Fisiologia e Patologia da Exposição ao Estresse*<sup>37</sup>, dedicou uma parte do capítulo “Doenças cardiovasculares de adaptação” para a hipertensão arterial. Ele inicia com a frase “Hipertensão é um sintoma e não uma doença”. Ele descreve que a pressão arterial pode se elevar em virtude de uma variedade de diferentes mecanismos. Especialmente importantes ele considera os seguintes:

1. estímulo nervoso (estresse emocional) com o aumento da resistência vascular periférica devido à vasoconstrição;
2. produção excessiva de substâncias vasoconstritoras como adrenalina; noradrenalina, corticoides e vasopressina;
3. arteriosclerose com aumento da resistência periférica;
4. aumento do volume sanguíneo;
5. combinação de alguns fatores como os acima mencionados.

Selye levou em conta que não seria adequado considerar a hipertensão como uma única doença e que os esforços para descobrir a etiologia da hipertensão estariam fadados ao fracasso.

Destacava em seu livro que a homeostase da pressão arterial é extremamente importante para a manutenção da vida, e isso é salvaguardado por uma série de mecanismos alternativos com o objetivo de assegurar a estabilidade, mesmo que tenha algum mecanismo falhado em sua função. Quando um mecanismo homeostático é intensamente estimulado, sua função pode ser desestruturada, e pode-se falar aqui em doença de adaptação. Curiosamente, observando dessa maneira, muitos casos de hipertensão arterial ficam dentro desse grupo, independentemente dos diversos mecanismos patológicos que possam estar envolvidos.

No caso da hipertensão arterial, bem como em outras doenças de adaptação, é muito importante diferenciar claramente entre desordens primárias e secundárias dos mecanismos de adaptação.

Em conexão com a interpretação de que a hipertensão seria uma doença de adaptação, particularmente valiosos são os estudos sobre os distúrbios metabólicos nesses casos.

Certamente, os fatores hereditários têm um importante papel na hipertensão psicogênica; nem todos os indivíduos reagem a uma mesma situação de maneira e intensidade semelhantes<sup>38</sup>.

## MEIO AMBIENTE E PRESSÃO ARTERIAL

Já nos anos 1950 e 1960, muitas pesquisas foram feitas, as quais claramente demonstravam que a pressão arterial poderia se elevar nas situações de estresse agudo. Todos os autores concordam com essas evidências, mas não há consenso de

como o estresse crônico isoladamente poderia levar a um estado de hipertensão sustentado<sup>39</sup>.

O papel do estresse como causa de hipertensão tem sido suspeitado há muitos anos, mas essa evidência ainda não foi claramente demonstrada<sup>40</sup>, talvez em virtude de o estudo do impacto de estresse nos seres humanos terem muitas variáveis (idade, experiências prévias, nível de instrução etc.) e de elas serem muito difíceis de ser controladas, mesmo nos estudos com boa metodologia.

Em um estudo com controladores de tráfego aéreo em 1973, ocupação considerada estressante, foi encontrada uma incidência e prevalência de hipertensão arterial, acima da média aceitável para o grupo. Monitorizando a pressão arterial a cada 20 minutos por um período de 5 horas em controladores de tráfego aéreo, foram encontrados níveis mais elevados da pressão arterial e que a hipertensão arterial é mais prevalente em indivíduos geneticamente predispostos<sup>41,42</sup>.

Em um interessante estudo prospectivo, a pressão arterial foi acompanhada em um grupo de 144 freiras enclausuradas comparadas com 138 mulheres não religiosas com atividades normais. Os dois grupos foram acompanhados por 30 anos para investigar se em um meio ambiente considerado como livre de estresse a pressão arterial aumenta com a idade. No início, a pressão arterial era semelhante nos dois grupos. A elevação da pressão arterial, com a idade, se apresentou de forma significativa somente no grupo controle. Aumento de peso, índice de massa corpórea, não fumantes, uso de contraceptivos e história familiar de hipertensão foram semelhantes nos dois grupos. Os resultados indicam que um meio ambiente livre de estresse, caracterizado pelo silêncio, meditação e isolamento da sociedade, pode interferir profundamente na elevação da pressão arterial com a idade em mulheres<sup>43</sup>.

Embora muitos trabalhos mostrem que pacientes hipertensos reagem mais intensamente ao estresse que os normotensos, esses achados não são unânimes. Uma revisão da literatura evidencia que o tipo de desafio pode ser importante – os hipertensos parecem particularmente sensíveis às condições extenuantes e às atividades de enfrentamento com o meio ambiente.

Evento como a migração é também um gerador de estresse; pesquisadores se referem a esse tipo como um estresse cultural, evidenciando que o passado cultural tem uma influência no reconhecimento, interpretação e em mecanismos de enfrentamento do estresse do paciente<sup>44</sup>.

## FATORES PSICOSSOCIAIS E HIPERTENSÃO

Recentes estudos experimentais em humanos e em animais sobre o papel dos fatores psicossociais como determinantes de doenças sustentam evidências de que a reação de alarme pode

ser um importante elo neuro-humoral entre necessidades sociais não atendidas e o desenvolvimento da hipertensão arterial<sup>45,46</sup>. A resposta de alarme induz a modificações nas condições de equilíbrio, as quais ativam mecanismos adaptativos. Existem evidências de que, por ação repetitiva durante anos, essa reação de defesa levaria a uma elevação crônica da pressão arterial na maioria dos indivíduos do grupo com distúrbios sociais.

## MIGRAÇÃO COMO UM FATOR DE RISCO PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A migração de zonas rurais para a zona urbana fornece uma oportunidade ideal de examinar o efeito do meio ambiente e dos aspectos genéticos sobre a pressão arterial.

A hipertensão arterial é mais frequente nas comunidades urbanas do que nas rurais e em países desenvolvidos da Europa e América do que nos países da Ásia e da África. Esses padrões podem estar refletindo um efeito da interação dinâmica entre fatores genéticos, socioculturais, demográficos e econômicos<sup>47</sup>.

Em estudos anteriores publicados antes de 1980<sup>48</sup>, a taxa de prevalência de hipertensão arterial era a metade da que encontramos em publicações feitas após 1990, tanto em áreas rurais ou urbanas. Essas evidências demonstram que a prevalência de hipertensão arterial dobrou nas últimas décadas, possivelmente em decorrência de mudanças na dieta e estilo de vida tanto nas áreas rurais como nas urbanas<sup>49</sup>.

Como foi recentemente notado, as pesquisas para uma ou mesmo algumas variáveis que poderiam explicar diferenças intra e interpopulacionais na pressão arterial acabaram por não se mostrarem eficazes. A pressão arterial claramente é um resultado adaptativo do indivíduo e que pode ser influenciado por:

- carga genética da população e do indivíduo;
- dieta, aspectos do meio ambiente, tais como altitude, composição do suprimento de água;
- aspectos socioculturais do meio ambiente e comportamento individual das pessoas.

A última categoria inclui aspectos da vida social que podem ser estressantes, tanto para grupos como para indivíduos, e isso ocorre devido ao fato de que eles são definidos e moldados pelo meio cultural, e o comportamento do indivíduo a respeito da dieta e atividades físicas. Os níveis de pressão arterial dos indivíduos ou das populações são influenciados por todas as três categorias de fatores<sup>50</sup>. Tem-se tentado estabelecer quais desses fatores realmente trabalham dentro de um contexto ecológico e social. Em parte, futuras pesquisas no desenvolvimento de modelos dependem de estudos que serão feitos para identificar as variáveis consideradas mais relevantes. Assim seríamos capazes de melhor entender esse fenômeno e, dessa maneira, poderíamos dar mais atenção às variáveis presentes nos futuros modelos<sup>51</sup>.

Eventos como a migração são conhecidos por gerarem estresse; os pesquisadores se referem a isso como um tipo de estresse cumulativo<sup>52</sup>. Percebendo dessa perspectiva, a migração pode também ser considerada como um agente estressor.

Pesquisas, por mais de 30 anos, têm mostrado as diferenças socioculturais entre determinadas comunidades e que essas diferenças estão associadas a uma distribuição de diferentes estratos de pressão arterial nessas comunidades. Sob condições sociais particulares, sempre referidas como tradicionais, a média da pressão arterial da população é sempre menor nessas comunidades e mostram pouca elevação com a idade. Quando as condições sociais mudam, a média do nível da pressão arterial aumenta e existe um importante aumento da pressão arterial com a idade<sup>53</sup>. As diferenças socioculturais entre as sociedades têm sido descritas como sendo diferenças socioculturais de integração<sup>54</sup>, diferenças na modernização<sup>55</sup>, diferenças rurais e urbanas<sup>56</sup>, diferenças na aculturação<sup>57</sup> ou diferenças no desenvolvimento econômico<sup>58</sup>. Pesquisas mais recentes têm mostrado também que a média da variabilidade intrapopulacional da pressão arterial aumenta em populações que tenham tido a experiência das mudanças socioculturais<sup>59,60</sup>. Existem evidências de que as respostas da pressão arterial às influências modernas também são notadas em grupos sociais de migrantes<sup>61</sup>.

Uma investigação, mediante um conjunto de dados, de 8.484 diferentes grupos sociais concluiu que maiores níveis de pressão arterial estão associados com o aumento da importância na economia de mercado, aumento na competição econômica e diminuição dos laços familiares. Essas associações parecem ser independentes da ingestão de sal e da obesidade em homens, mas a maneira como esses fatores socioculturais causam um impacto nos indivíduos e alteram sua pressão arterial permanece sem maior esclarecimento<sup>62</sup>.

## METANÁLISE – MIGRAÇÃO E HIPERTENSÃO

Os resultados apresentados nesta metanálise foram retirados de cinco artigos encontrados por meio de uma revisão sistemática da literatura, artigos esses que tiveram como objetivo estudar o efeito da migração no comportamento da pressão arterial.

Nesta revisão sistemática da literatura, 16.832 indivíduos foram selecionados e diferentes populações foram representadas.

1. Keil *et al.*<sup>63</sup> estudaram, em 1980, mulheres naturais da Índia e que tinham migrado para Londres; estas foram comparadas com mulheres habitantes da Índia (amostra: 418, OR: 16,3, IC 95% 4,9-53,7).
2. Joseph *et al.*<sup>61</sup> estudaram em 1983 homens e mulheres migrantes de Tokelau que tinham se mudado para a Nova Zelândia e estes foram comparados com habitantes

- nativos em Tokelau (amostra: 1.880, OR: 2,4, IC 95% 1,7-3,4).
3. Jiang *et al.*<sup>65</sup> estudaram, em 1991, fazendeiros Yi, homens e mulheres, que tinham migrado para centros urbanos na China e estes foram comparados com fazendeiros Yi que não migraram (amostra: 10.816, OR: 5,8, IC 95% 3,8-8,8).
  4. Green e Peled<sup>66</sup> estudaram, em 1992, judeus que tinham chegado de diferentes países e que tinham migrado para centros urbanos em Israel e que foram comparados com judeus nativos de Israel (amostra: 3.381, OR: 3,5, IC 95% 2,9-4,2).
  5. Bursztyn e Raz<sup>67</sup> estudaram, em 1995, homens migrantes da Etiópia que tinham migrado há um longo tempo para centros urbanos de Israel e comparados com homens migrantes da Etiópia que tinham migrado recentemente (amostra: 337, OR: 3,5, IC 95% 1,7-7,2).

Foi realizada a análise de heterogeneidade, a qual foi de  $p < 0,01$ . Usando o método estatístico de DerSimonian e Laird para efeito randômico, a metanálise dos dados (Fig. 3) mostrou um *odds ratio* de 4,1, com um intervalo de confiança de 95% de 2,7 a 6,1. Esse resultado foi estatisticamente significativo com um valor de  $p < 0,01$ . Usando a quasi-estatística, análise por meio do *funnel plot* (Fig. 4), pudemos investigar o viés de publicação dessa revisão sistemática da literatura.

### DISCUSSÃO

O termo “estressor” foi introduzido por Selye para diferenciar a causa (estressor) do efeito (estresse). Um estressor pode ser qualquer coisa desde perder uma chave do carro até a morte de um cônjuge; isso se refere a qualquer coisa que nos exige um desgaste de energia<sup>68</sup>, assim como a migração.

Alguns achados interessantes têm surgido dos estudos de migração. O estudo da Ilha de Tokelau foi o estudo no qual os

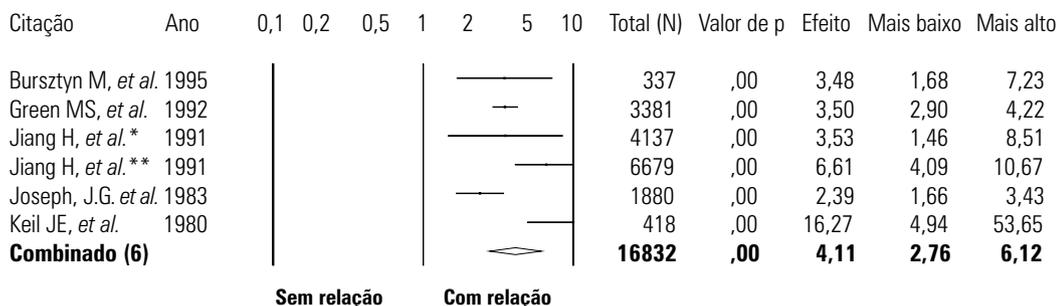


Figura 3. Metanálise dos estudos de migração. \* Homens; \*\* Mulheres.

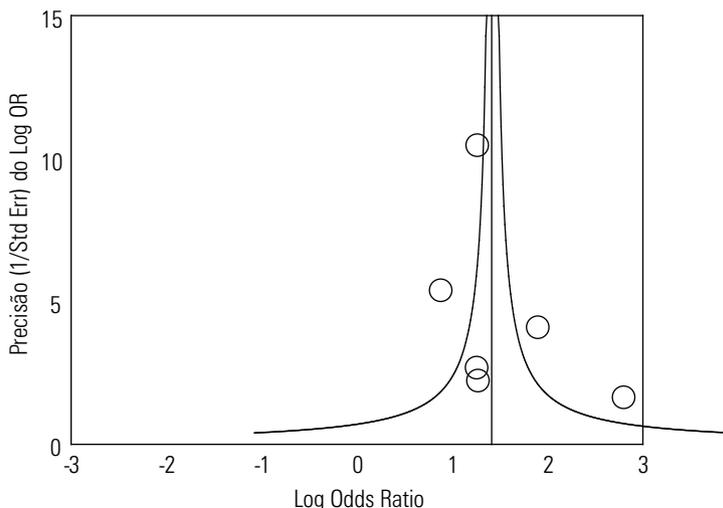


Figura 4. *Funnel plot* dos estudos da metanálise.

migrantes dessa ilha foram acompanhados na Nova Zelândia e comparados com os nativos não migrantes que permaneceram em suas casas na ilha<sup>69</sup>. Esse foi um estudo particularmente importante, no qual os dados do período pré-migração estavam disponíveis; a migração esteve associada com uma importante elevação da pressão arterial, mesmo depois de ajustados os dados do período pré-migração. As diferenças na média da pressão arterial são tidas como evidências dos efeitos da modernização<sup>56,70</sup>.

Duas hipóteses foram apresentadas em decorrência desses achados<sup>71,72</sup>. Na primeira, os padrões dos achados poderiam ser o resultado de mudanças na dieta e nos padrões de atividade física. O aumento do consumo de calorias e a redução dos padrões de atividades físicas poderiam contribuir para o desenvolvimento da obesidade<sup>73</sup>, ou o aumento do consumo de nutrientes associados com o risco de elevação da pressão arterial (cloreto de sódio e gorduras saturadas). Essas mudanças na dieta e nas atividades físicas seriam adjuvantes das mudanças da pressão arterial na situação de migração. Na segunda, a migração é uma situação estressante para os indivíduos expostos, resultando em um aumento da pressão arterial mediado pelo sistema nervoso central e por processos neuro-hormonais<sup>74</sup>.

É certo que a primeira hipótese pode explicar os padrões dos resultados, porque virtualmente cada estudo controla para diferenças na obesidade, que de alguma maneira tem uma associação com a ingestão de nutrientes, e as variações da pressão arterial acabam por confirmar algumas dessas associações. Apesar disso, a segunda hipótese, o estresse, tem continuado a fascinar os pesquisadores; no entanto, o desenvolvimento de modelos da integração do estresse, no estudo das mudanças de pressão arterial nos fenômenos de migração, ainda está em um estágio inicial<sup>64</sup>.

O que é realmente responsável pelo aumento da pressão arterial? Isso ocorre por causa do aumento do peso corpóreo, do aumento da ingestão de sal<sup>75</sup> ou de outras mudanças na dieta como o aumento da ingestão de gordura ou, ainda, a diminuição da ingestão de potássio? Essas explicações são incompletas e não atingem todas as observações feitas<sup>75,76</sup>.

Há algum tempo, a evidência dos fatores psicossociais, sal e hipertensão foi revisada<sup>77</sup>. O artigo intitulado "*Sodium intake and blood pressure in two Polynesian population*" teve parte nesta revisão<sup>78</sup>. Os autores notaram que em Raratonga a pressão arterial aumenta com a idade aproximadamente 1 mmHg/ano, especialmente em mulheres. Nos habitantes de Pukapuka, a pressão arterial não muda, especialmente em homens, ao longo da vida. Uma explicação encontrada para essa diferença é que em Raratonga o consumo de sal era em torno de 8 g/dia, enquanto em Pukapuka ele era a metade. Entretanto, fatores psicossociais poderiam ter um papel, tais como: a existência de

grandes diferenças de estilo de vida, em Pukapuka o tradicional modelo de subsistência e de autogovernabilidade sem preocupação com o tempo ao lado de suas lagoas<sup>79,80</sup>, em comparação ao estilo de vida em Raratonga, o qual após 60 anos de governo repressivo e autocrático tem agora um modelo de economia de mercado, telefones e sua cidade é governada pela Nova Zelândia<sup>75</sup>. Além do mais, existe o questionamento: Por que os habitantes das lagoas têm tão pequeno apetite pelo sal? Isso poderia ser uma expressão da preferência dietética. Relativamente a essa preferência, foi recentemente demonstrado estar ligada a uma maior estimulação psicossocial<sup>81</sup>.

Existem evidências científicas de que a ingestão de sal está diretamente relacionada ao nível de estresse psicossocial, com maior ingestão de sal em níveis maiores de estresse<sup>82</sup>. Uma vez que o ACTH aumenta sob circunstâncias da ativação do HPA (eixo hipotálamo-hipofisário) e em consequência ocorre a elevação dos níveis de aldosterona, bem como do cortisol<sup>83</sup>, esses resultados evidenciam uma ligação neuroendócrina entre níveis elevados de experiências estressantes e elevada ingestão de sódio.

Alguns autores propõem ser possível que o estresse social e a desestruturação da sociedade moderna são os responsáveis pela elevação dos níveis da pressão arterial – particularmente entre aqueles menos privilegiados economicamente<sup>75,76</sup>.

Mais evidências concernentes aos aspectos econômicos da modernização, os quais podem contribuir para a elevação da pressão arterial, são fornecidas por quatro características culturais, as quais estão correlacionadas com a modernização econômica e com a hipertensão arterial. São elas:

- menor cooperação econômica;
- maior competição econômica;
- menor suporte social;
- aumento do contato com pessoas que possuem diferentes crenças culturais.

Esses achados sugerem que a modernização econômica está associada com a desestruturação dos relacionamentos cooperativos e a exposição de valores conflitantes e crenças, e esse tipo de desestruturação social e cultural pode contribuir para a hipertensão nos grupos economicamente modernos<sup>54</sup>.

Muitas características culturais foram relacionadas de maneira significativa com a hipertensão, mesmo após ter controlado o tipo de economia. Uma dessas foi a escala do tipo de família, a qual foi organizada em famílias grandes, principalmente em famílias com a ausência do pai. Grandes famílias geralmente envolvem um grande grupo de adultos cooperativos, comparando com famílias com menor número de pessoas e que se mostram menos cooperativas. Essa hipótese, da quebra das relações cooperativas, pode contribuir para a correlação entre

o tipo de família e hipertensão arterial. Para mulheres, existe uma correlação significativa dos níveis de pressão arterial com um maior desejo de retornar às antigas crenças e valores, após o controle do tipo de economia. Esses achados fornecem uma evidência adicional de que a desestruturação social e cultural, incluindo a quebra dos relacionamentos cooperativos, pode contribuir para a hipertensão arterial<sup>54</sup>.

As evidências são ainda insuficientes para decidir entre esses dois tipos de hipóteses: dieta e fatores psicossociais.

Explorando a elevada prevalência da hipertensão arterial em comunidades Zulus urbanas comparadas com aquelas rurais na África do Sul<sup>84</sup>, esses achados foram interpretados como estando a hipertensão arterial associada às situações peculiares do estilo de vida no contexto cultural, possivelmente acompanhadas pelo estresse psicossocial.

Em contraste, outros autores<sup>70</sup>, investigando o mesmo fenômeno 20 anos mais tarde, propuseram que a hipertensão arterial na comunidade urbana comparada com a rural Xhosa na África do Sul estava relacionada com a obesidade e a elevada ingestão de sal.

No entanto, outros estudos, mais recentes, nos migrantes de Tokelau apoiam a explicação psicossocial para a hipertensão arterial. Um índice de interação social foi desenvolvido, refletindo a extensão da interação que os migrantes de Tokelau interagem com as pessoas da mesma comunidade étnica, ou mais largamente com a sociedade da Nova Zelândia. Controlando a idade, a massa corpórea e o tempo de vida na sociedade da Nova Zelândia, aqueles com menores níveis de integração tiveram maiores níveis de pressão arterial do que aqueles com maior integração<sup>85</sup>.

A ancoragem social é um recurso igual ao suporte social, e a influência social é um aspecto importante na rede social, capacitando a pessoa a fazer frente a situações estressantes em sua vida diária. Tem sido demonstrado que homens com grande ancoragem social podem ter níveis de pressão arterial mais baixos<sup>86</sup>.

Os determinantes para hipertensão em uma população em transição não têm sido bem definidos e existe a pressão para realização de estudos observacionais, para fornecer as evidências sobre o risco da associação com a hipertensão e outros fatores de risco.

Parece que a manifestação da hipertensão depende criticamente de fatores ligados ao estilo de vida<sup>87</sup> como dieta e outros fatores, predispondo o indivíduo ao sobrepeso, bem como de fatores culturais e do processo de aculturação como parte da urbanização. Com a urbanização, existe provavelmente um aumento do fluxo simpático<sup>88</sup>, o qual pode ser consequência do estresse psicossocial, causando maior prevalência da hipertensão arterial especialmente em pessoas dos estratos

sociais mais baixos. O endotélio do sistema cardiovascular hiperdinâmico nesses indivíduos está provavelmente exposto a um maior estresse, o qual pode levar a danos desse endotélio e subsequente aterosclerose, mantendo, assim, a hipertensão no restante de sua vida<sup>89</sup>.

A elevação da ingestão de sal tem relação com a atividade simpática e a direção inversa é também verdadeira<sup>90</sup>. Nas situações de estresse, tem-se uma elevada atividade simpática, e talvez na situação da migração esteja presente um estado de *feedback* com grande atividade simpática levando a uma maior ingestão de sal, o qual, por sua vez, leva a um aumento da atividade simpática<sup>91</sup>.

Quando comparamos a tendência a uma baixa atividade física, comum nos centros urbanos, com um comportamento diferente nas áreas rurais, esse fato pode ter um papel importante na associação da obesidade com a hipertensão e explicar a maior prevalência de hipertensão em agrupamentos urbanos mais que nos rurais<sup>92</sup>. Para dar sustentação a essa evidência, alguns estudos têm demonstrado o efeito positivo do exercício em indivíduos estressados, diminuindo a atividade simpática<sup>93</sup>.

Nesta revisão sistemática da literatura, devem ser levadas em conta algumas considerações importantes:

- Keil *et al.*<sup>63</sup> invocam outros fatores além do estresse, como obesidade e baixo perfil de atividade física, como fatores associados à migração, para também procurar explicar a elevação na prevalência de hipertensão nessa população de mulheres.
- Joseph *et al.*<sup>61</sup> também concluem que a resposta da pressão arterial entre os migrantes foi mais elevada nos homens do que nas mulheres. Eles inferem que uma inter-relação complexa de fatores biológicos e ambientais pode estar implicada no desenvolvimento de hipertensão nesse grupo.
- Jiang *et al.*<sup>65</sup> demonstraram um risco diferente de desenvolvimento de hipertensão entre homens e mulheres; a causa dessa diferença na prevalência de hipertensão entre os sexos deve ser motivo de outros estudos, porque existem particularidades neuroendócrinas<sup>94</sup> e psicológicas comportamentais<sup>95</sup> padrões entre homens e mulheres na resposta ao estresse. Entretanto, as razões desses diferentes padrões sexuais da pressão arterial entre sociedades não aculturadas e sociedades modernas permanecem obscuras.
- Green e Peled<sup>66</sup> demonstraram que as diferenças étnicas na prevalência da hipertensão arterial em judeus migrantes parecem persistir mesmo depois de terem vivido um longo período compartilhando um meio ambiente semelhante. Há menor prevalência de hipertensão em judeus nativos e os imigrantes que chegaram a Israel com uma

menor idade, comparando com os imigrantes que chegaram com uma maior idade dentro de um mesmo grupo étnico de origem; isso sugere um efeito significativo da migração na pressão arterial, independentemente de eles terem vindo de áreas de maior ou menor prevalência de hipertensão arterial.

- Bursztyn e Raz<sup>67</sup> especularam que os imigrantes muito jovens da Etiópia, colocados em um ambiente completamente estranho, sem o apoio de seus familiares e com uma enorme insegurança sobre os seus futuros, que este fato poderia ter contribuído para um incremento do efeito do estresse se comparado com condição “normal” de migração. Os níveis da pressão arterial e a prevalência de hipertensão foram maiores no grupo com mais tempo de permanência do que nos de menor tempo, e esse fato mereceria uma melhor explicação, uma vez que o comportamento dietético era semelhante em ambos os grupos.

A causa da heterogeneidade poderia ser devida às diferenças genéticas presentes entre as populações estudadas ou ainda pelos diferentes critérios de seleção e avaliação usados nesses indivíduos, especialmente nas amostras das mulheres nos trabalhos de Keil e Jiang. Se excluirmos essas amostras, o teste de heterogeneidade apresenta um valor de  $p = 0,33$ . No entanto, uma ressalva deve ser feita: somente mulheres foram estudadas nessas amostras, e a média de idade entre migrantes e não migrantes não foi diferente; talvez o sexo e/ou ainda a ancoragem social em um novo meio ambiente possa ter um importante papel (como já discutido anteriormente) nesse comportamento da pressão arterial nesse grupo de migrantes, tornando essas mulheres mais vulneráveis à hipertensão que os homens<sup>54</sup>.

A imigração é um fenômeno crescente em nossa sociedade moderna, especialmente no modelo globalizado de economia. As pessoas sempre procuram um melhor lugar para viver, com melhores oportunidades de trabalho. Entretanto, em geral, elas não estão preparadas para as novas condições culturais e sociais nem para o estilo de vida mais competitivo nos agrupamentos urbanos, acabando por sofrer com uma maior carga de estresse nesse novo local e com a adaptação ao novo modelo de vida.

Embora a precisa contribuição e/ou formas de interação entre esses vários fatores associados à migração e seus efeitos na elevação dos níveis da pressão arterial permaneçam indefinidos, pode-se considerar que fatores de risco como estresse, dieta e ganho de peso podem todos ter um importante papel.

Mais estudos sobre o impacto do estresse no desenvolvimento da hipertensão arterial sustentada devem ser conduzidos, assim se poderá aprofundar o entendimento da inter-relação de diferentes fatores como mecanismos neuroendócrinos, atividade

simpática, comportamento, sexo e fatores socioambientais na migração.

## SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E APARELHO CARDIOVASCULAR

O aumento da atividade simpática no território renal e cardíaco fornece ideias plausíveis sobre os mecanismos para o desenvolvimento da hipertensão arterial, por meio da influência regulatória do sistema nervoso autônomo na liberação da renina, taxa de filtração glomerular, taxa de reabsorção tubular renal de sódio, crescimento cardíaco e função de bombeamento cardíaco. Apesar dessas evidências, existem autores que consideram que, talvez, a ativação simpática ocorra como uma reação de alerta, resultante da ansiedade pelo diagnóstico recente e a sua rotulação como “hipertensos”<sup>96</sup>. No entanto, o padrão da ativação simpática existente nos pacientes com hipertensão estabelecida difere daquele observado na resposta mental ao estresse<sup>97-99</sup>.

Não existe dúvida de que a ativação simpática presente nos quadros de hipertensão em humanos contribui para a manutenção dos níveis de pressão arterial elevados, mas parece que existem consequências adversas adicionais nessa ativação em pacientes hipertensos: a vasoconstrição pode levar a efeitos metabólicos indesejáveis nos músculos, alterando a liberação de glicose para as necessidades deles, ainda causando resistência à insulina e hiperinsulinemia<sup>100</sup>, e no fígado retardando a liberação pós-prandial dos lipídios, contribuindo para a dislipidemia.

Particularmente, a elevada atividade do sistema nervoso simpático presente em pacientes humanos hipertensos pode ser danosa. O efeito trófico da ativação simpática no coração contribui para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda, uma vez que a adrenalina já demonstrou um efeito promotor de crescimento de cardiomiócitos<sup>101</sup>.

A atividade nervosa simpática muscular tem sido demonstrada como um evento presente nos pacientes com hipertensão arterial essencial. A atividade simpática parece ser particularmente elevada em pacientes jovens com hipertensão arterial limítrofe. Isso apoia a ideia de que o aumento da atividade simpática é causa mais que consequência da elevação da pressão arterial. Todas essas evidências respaldam a ideia de que o sistema nervoso simpático tem um papel importante na patogênese da hipertensão essencial<sup>102</sup>.

A causa principal do aumento da atividade simpática na hipertensão essencial permanece desconhecida, embora existam evidências de que fatores genéticos, comportamentais e de estilo de vida estejam envolvidos<sup>102</sup>.

Existem incertezas concernentes ao papel do estresse na ativação simpática em pacientes hipertensos e na patogênese da hipertensão em humanos. Estudos experimentais aprofundados

substanciam o papel do estresse experimental na elevação da pressão arterial e desenvolvimento de hipertensão arterial em animais de laboratório, e essa é outra maneira de demonstrar que a hipertensão arterial essencial pode ser também devida a conflitos psicossociais<sup>103</sup>.

Pesquisas feitas em laboratórios e epidemiológicas têm apresentado fortes evidências e apoiado as teorias de que fatores comportamentais e psicológicos têm importância na patogênese da hipertensão<sup>103,104</sup>. Particularmente, baseadas em observações epidemiológicas, tem se demonstrado que o evento da migração se relaciona com a elevação da pressão arterial<sup>105</sup>.

O conceito de que alguns pacientes com doença hipertensiva podem ter como causa de sua patologia mecanismos psicossomáticos, embora ainda questionado por alguns pesquisadores, essa ligação não pode mais ser considerada como improvável, considerando o nível de evidências dessa associação disponível atualmente. Longos períodos de estresse levando à ativação de mecanismos neuro-hormonais comuns são os prováveis mecanismos ligados à elevação da pressão arterial e ao desenvolvimento da hipertensão arterial<sup>106</sup>.

## HIPERTENSÃO NO ESTRESSE: UMA DOENÇA PSICONEUROENDÓCRINA E/OU GENÉTICA?

Os indivíduos variam em suas reações de comportamento psicossocial em uma mesma situação. O porquê de isso ocorrer dessa maneira tem sido o foco de muitos estudos psicológicos. As evidências apontam para a explicação de que experiências de vida repetidas afetam a predisposição genética a determinadas manifestações. Atualmente se acredita que mesmo gerações passadas podem influenciar o comportamento da maneira como um indivíduo responderá a um estímulo em gerações futuras<sup>107</sup>.

A epigenética é o estudo de como o meio ambiente pode afetar o genoma, por meio da expressão do gene do indivíduo durante sua vida e de seus descendentes, sem afetar a sua sequência de DNA. Isso inclui a metilação do DNA, densidade e modificações pós-translacionais das histonas e mecanismos baseados no RNA<sup>108</sup>. O termo “epigenética” surge proposto por Conrad H. Waddington<sup>109,110</sup> e é por ele definido como o processo pelo qual o genótipo faz desenvolver o fenótipo<sup>111,112</sup>.

A epigenética é dividida em molecular (biológica) e molar (comportamental)<sup>107</sup> e a integração no estudo desses dois modelos vai nos propiciar o entendimento das doenças de adaptação e suas interações.

Em relação à resposta ao estresse e epigenética contexto-dependente, existem dados demonstrando que, dependendo do tipo de atenção que a criança recebe de sua mãe, isso modulará o tipo de reação ao estresse tardiamente em sua vida, e esse efeito maternal pode atravessar gerações, mas isso depende

fortemente das experiências vividas pela criança com sua mãe nas primeiras semanas de vida<sup>113</sup>.

A epigenética surge como um crescente e poderoso paradigma para o entendimento de doenças complexas não mendelianas. Por exemplo, ela provém de uma nova perspectiva no entendimento de como a expressão gênica é perturbada em doenças cardiovasculares prevalentes que se caracterizam por disfunção endotelial<sup>114,115</sup>.

No caso da hipertensão e do estresse, há clara inter-relação entre os tipos epigenéticos molecular e comportamental. Os pacientes podem já apresentar alterações no *imprint* epigenético, passando a agir diferente da forma fisiológica esperada para uma determinada situação, quando expostos às alterações comportamentais. Ele poderá ser transmitido para gerações futuras, devido à modificação no processo epigenômico já ter sido incorporada, podendo, assim, se manifestar nos descendentes sem necessidade de reexposição.

Com o crescimento da exposição a agentes estressores pela população em geral, podemos sugerir que o entendimento da epigenética no processo estresse-hipertensão passa a ser de fundamental importância. Devemos nos dedicar mais intensamente ao desenho de pesquisas voltadas para o aprofundamento do entendimento desse assunto, ainda bastante inexplorado pelos cientistas.

Não devemos esquecer que: “Mudanças de comportamento criam novas variantes, nas quais atua a seleção natural”<sup>116</sup>.

A vida existe porque existe um equilíbrio complexo e dinâmico que constantemente é desafiado por forças ou estressores internos e externos. O corpo humano reage ao estresse ativando um conjunto complexo de respostas comportamentais e psicológicas, a familiar resposta do tipo “*fight or flight*”<sup>117</sup>.

O papel dos fatores psicossociais na hipertensão de humanos tem sido investigado por três estratégias de pesquisa:

- estudos experimentais da pressão arterial, características psicológicas e experiências de vida em amostras populacionais;
- estudos naturalísticos da covariação entre pressão arterial, estado psicológico e eventos diários da vida;
- estudos experimentais da resposta cardiovascular e neuroendócrina a estímulos comportamentais.

Um conjunto de evidências em estudos epidemiológicos, naturalísticos e experimentais indica que tanto as características psicológicas como o estresse crônico no meio ambiente poderiam contribuir para o desenvolvimento de pressão arterial elevada, aumentando assim o risco de hipertensão. Esses efeitos são, provavelmente, mediados pela ativação do sistema nervoso simpático e das vias neuroendócrinas. O desafio agora é integrar esses conhecimentos aos padrões de modelos de estresse e hipertensão<sup>118</sup>.

A pressão arterial e a frequência cardíaca são controladas pelo núcleo localizado na porção posterior do cérebro, sendo a medula especialmente importante, entretanto o cerebelo e o hipotálamo também são importantes no controle da frequência cardíaca<sup>119</sup>. Outra área de interesse no cérebro é a sua parte anterior, onde se localiza o diencéfalo. Este inclui duas estruturas de relevância particular, denominadas de tálamo e hipotálamo. Essas estruturas estão envolvidas nos mecanismos de emoção e estabelecem conexões com o sistema nervoso simpático e o sistema neuroendócrino<sup>9</sup>.

O ACTH circulante é a chave da regulação na liberação de glicocorticoides pelo córtex da glândula suprarrenal, mas outros hormônios, alguns deles originados da medula adrenal, também participam dessa liberação<sup>120</sup>. Os glicocorticoides são os efetores finais no eixo hipotálamo-hipofisário e participam do controle da homeostase do corpo humano, bem como das respostas ao estresse do organismo. Eles também têm um papel regulatório na atividade basal do eixo hipotálamo-hipofisário e nas respostas finais ao estresse, pela existência de um *feedback* negativo nos componentes do estresse do sistema nervoso central<sup>121</sup>.

O sistema nervoso simpático fornece um mecanismo de rápida resposta, que controla a maioria das respostas agudas do organismo a diferentes estressores. Periféricamente e amplamente inervados estão as células da musculatura lisa dos vasos, rins, intestino, suprarrenal e muitos outros órgãos. Além da produção da acetilcolina, norepinefrina e epinefrina, tanto o sistema nervoso simpático como o parassimpático secretam uma variedade de neuropeptídeos, tais como neuropeptídeo Y, somatostatina, galanina, encefalina, neurotensina, bem como adenosina trifosfato e óxido nítrico<sup>122</sup>. A combinação particular dessas substâncias e neurônios do sistema nervoso autônomo durante a resposta ao estresse é fortemente influenciada pelo sistema nervoso central e sua interação com o eixo hipotálamo-hipofisário.

A ocitocina e a vasopressina são hormônios sintetizados na porção posterior da glândula hipófise a partir da pró-ocitocina e da pró-pressofisina, os quais têm sua maturação no citoplasma, por proteólise, sendo produzidos ligantes hormonais ativos e proteínas inativas (neurofisinas). Esses produtos neurosecretórios são acumulados nos grânulos de secreção, nas extremidades dos axônios da hipófise posterior, e essas extremidades estão nas proximidades de capilares da circulação sistêmica.

Na regulação neuroendócrina do metabolismo de sal e água, a vasopressina e a ocitocina vão ao átrio e agem diretamente nos miócitos atriais estimulando a liberação do peptídeo atrial natriurético. Ambos são natriuréticos, mas a ocitocina é o mais potente desses peptídeos natriuréticos. Em experimentos, parece que a ocitocina seria, em verdade, o peptídeo natriurético<sup>123</sup> e sua ação causaria a queda da pressão arterial<sup>124</sup>.

No início da década de 1950, Selye já afirmava que a hipertensão é um sintoma, e não uma doença. Para justificar essa afirmação, ele invocava uma variedade de diferentes mecanismos, entre eles os corticoides e a vasopressina, referindo-se aos mecanismos neuroendócrinos na fisiopatologia da hipertensão arterial – podemos notar que esse não é um assunto tão moderno assim. Um sinal indireto disso está nas drogas utilizadas para o tratamento da hipertensão arterial. Após os diuréticos, veio a era das drogas de ação central; no entanto, devido aos seus efeitos colaterais, elas perderam espaço para outras classes de drogas vasoativas.

Não seria a questão de desconsiderar a importância do tratamento moderno da hipertensão arterial, nem de desvalorizar as evidências na redução da mortalidade cardiovascular com esses tratamentos, mas não podemos esquecer que, até o presente momento, o tratamento para essa doença tem sido “paliativo”. Não estamos combatendo as causas do desencadeamento dessa síndrome.

Durante as últimas três décadas nos vemos procurando entender, por meio de estudos aprofundados, os mecanismos fisiopatológicos “periféricos” da hipertensão, tais como:

- ação vascular do sistema renina-angiotensina;
- mecanismos do cálcio na vasodinâmica vascular;
- funções regulatórias da pressão arterial pelos rins.

O controle central da pressão arterial tem recebido menor atenção nesse período. Pode-se considerar que isso ocorreu devido a alguns fatores coincidentes (científicos e econômicos), os quais acabaram por desviar a atenção dos pesquisadores para esses outros mecanismos.

Entretanto, é chegado o momento para se concentrar os esforços em um novo desafio científico na área da hipertensão – as pesquisas no campo da psiconeuroendocrinologia e epigenética. Existem ainda muitas questões para serem respondidas sobre mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipertensão, talvez algumas dessas respostas estejam na compreensão de como esses mecanismos neuroendócrinos complexos se relacionam com a hipertensão arterial.

## COMENTÁRIOS

Existem pelo menos três razões que justificam o surgimento de tantas pesquisas sobre eventos ligados ao estilo de vida nas últimas décadas: primeira, a pesquisa pioneira de Hans Selye fornecendo fundamentos importantes para a pesquisa desses eventos; segunda, em resposta e inspiração teórica de Selye, foram desenvolvidos métodos para avaliar, de maneira simplificada, a magnitude do impacto nas mudanças vividas pelos indivíduos; e terceira, o interesse da pesquisa em eventos da vida foi estimulado pelo seu sucesso inicial, mostrando a relação entre uma variedade de eventos e indicadores de saúde.

Estudar estresse é um grande desafio, pois ele pode ser considerado como uma resposta normal do organismo do ser humano e tem se mostrado como um importante mecanismo na manutenção de nossas vidas.

Pode-se dizer que o estresse é um evento multifatorial, pelo conhecimento da existência de características individuais, tais como<sup>125</sup>: meio ambiente externo; estrutura psicossocial do indivíduo, a qual inclui a personalidade, o humor e experiências prévias; a percepção resultante do estresse; a suscetibilidade psicológica ao estresse e a resposta ao estresse. Esses fatores têm papel determinante na reação de estresse. Quando se reconhece a importância do estudo dessa soma de fatores conhecidos e outros desconhecidos, que determinam a resposta ao estresse, pode-se avaliar a dificuldade do estudo das doenças relacionadas ao estresse, especialmente na associação com doenças consideradas também multifatoriais como a hipertensão.

Especula-se que a evolução dos seres humanos tem sido mais lenta que a modernização tecnológica. Com isso podemos inferir que nossa capacidade de adaptação não está adequada às exigências da sociedade moderna e que a exaustão de nossos mecanismos de resposta ao estresse pode ser um fator decisivo no desenvolvimento de doenças relacionadas ao estresse.

Na literatura se encontram algumas evidências científicas que apoiam a relação entre o estresse, particularmente estressores, e doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão<sup>126,127</sup>. Por muitos anos, tem-se suspeitado que o estresse mental, ou uma interação adversa entre o indivíduo e seu meio ambiente, pode ter um papel no desenvolvimento da hipertensão arterial. Entretanto, é sabido que o estresse é um evento difícil de ser definido e medido<sup>125</sup> e que o papel do estresse na elevação mantida da pressão arterial permanece de uma maneira não muito bem explicada, mesmo quando comparado com outros fatores ambientais e/ou comportamentais.

Podemos comparar esse vasto assunto com um gigantesco *iceberg*, e estamos visualizando apenas uma pequena parte do problema. Com as futuras pesquisas nessa área, talvez se possa, daqui a algum tempo, entender bem mais dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa patologia, ou quem sabe diremos patologias?

## REFERÊNCIAS

1. Thom TJ, Kannel WB, Sibershatz H, D'Agostino RB. Incidence, prevalence, and mortality of cardiovascular diseases in the United States. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V. *Hurst's the heart*. New York, NY: McGraw-Hill; 1998, p. 3-17.
2. Maron DJ, Riddler PM, Pearson TA. Risk factors and the prevention of coronary heart disease. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V. *Hurst's the heart*. New York, NY: McGraw-Hill; 1998, p. 1175-95.
3. Farmer JA, Gotto Jr AM. Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. In: Braunwald E. *Heart disease a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, PS: W.B. Saunders Company; 1997, p. 1126-60.

4. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease: The Framingham Study. *JAMA*. 1971;215:1617-25.
5. Al'Absi M, Lovallo WR. Hemodynamics during rest and behavioral stress in normotensive men at high risk for hypertension. *Psychophysiology*. 1998;35:47-53.
6. Klag MJ, Whelton PK, Coresh J, Grim CE, Kuller LH. The association of skin color with blood pressure in US blacks with low socioeconomic status. *JAMA*. 1991;265:599-602.
7. Lipp MEN. Stress: conceitos básicos. In: Lipp MEN, organizador. *Pesquisa sobre stress no Brasil, saúde, ocupações e grupos de risco*. Campinas, SP: Papyrus; 1996, p. 17-31.
8. Turner JR. Cardiovascular reactivity and stress: introduction and overview. In: Turner JR. *Cardiovascular reactivity and stress: patterns of physiological response*. New York, NY: Plenum Press; 1994, p. 3-11.
9. Turner JR. The nervous, endocrine, and cardiovascular systems. In: Turner JR. *Cardiovascular reactivity and stress: patterns of physiological response*. New York, NY: Plenum Press; 1994, p. 13-35.
10. Henry JP, Liu J, Meehan WP. Psychosocial stress and experimental hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM. *Hypertension pathophysiology, diagnosis and management*. New York, NY: Raven Press; 1995, p. 905-21.
11. Lazarus RS, Lazarus BN. *Passion and reason*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1994.
12. Rivolier J. Le concept de stress. In: Goureau JP. *Stress et anxieté: les faux semblants*. Upjohn: IEEP; 1993, p.11-55.
13. Spielberg C. *Understanding stress and anxiety*. Curaçau: Multimedia Publication Inc; 1979.
14. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res*. 1967;4:189-94.
15. Everly GS. *A clinical guide to the treatment of the human stress response*. New York, NY: Plenum; 1989.
16. Ellis A. *Humanistic psychology: the traditional-emotive approach*. New York, NY: Julian; 1973.
17. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal and coping*. New York, NY: Springer; 1984.
18. Meichenbaum D, Jremko M. *Stress: reduction and prevention*. New York, NY: Plenum Press; 1983.
19. Lipp MEN, Rocha JC. *Stress, hipertensão e qualidade de vida*. Campinas, São Paulo: Papyrus; 1994.
20. Triffaux J-M. Le concept biopsychosocial du processus de stress. In: Fontaine O, Kulbertus H, Étienne A-M. *Stress et cardiologie*. Paris, Milan, Barcelone: Masson; 1996, p. 37.
21. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA*. 1992;267:1244-52.
22. Goldstein DS. *Stress, catecholamines, and cardiovascular disease*. New York, NY: Oxford University Press; 1995.
23. Selye H. History. In: Selye H. *The physiology and pathology of exposure to stress*. Montreal, Canada: Acta Inc. Medical Publisher; 1950.
24. Santa Fe Institute, New Mexico. Claude Bernard. 2001 sep. Available from URL: <<http://www.santafe.edu/~shalizi/notebooks/bernard.html>>. Access on: Set 15, 2010.
25. Heylighen F, Joslyn C, Turchin V. Principia Cybernetica Project. Université Libre de Bruxelles (ULB) – Brussel, Belgium. Homeostasis. 2001 April. Available from URL: <<http://www.pespmc1.vub.ac.be/HOMEOSTA.html>>. Access on: Set 15, 2010.
26. Walton KG, Pugh ND. Stress, steroids, and "ojas": neuroendocrine mechanisms and current promise of ancient approaches to disease prevention. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1995;39(1):3-36.
27. Carnegie Mellon University/Pittsburgh-PA-USA. Walter Cannon. 2001 august. Available from URL: <<http://www.contrib.andrew.cmu.edu/~margulis/thesis/node8.html>>.
28. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*. 1936;32.
29. Selye H. Evolution of the stress concept. Purely descriptive characterization of the adaptation syndrome. In: Selye H. *The story of the adaptation syndrome*. Montreal, Canada: Acta Inc. Medical Publisher; 1952, p. 15-43.
30. Steptoe A, Gropley M, Griffith J, Kirschbaum C. Job strain and anger expression predict early morning elevation in salivary cortisol. *Psychosom Med*. 2000;62:286-92.
31. Henry JP, Cassel JC. Psychosocial factors in essential hypertension: Recent epidemiologic and animal experimental evidence. *Am J Epidemiol*. 1969;90(3):171-200.
32. Lewis O. Stephen Hales and the measurement of blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1994;8:865-71.
33. Donnison CP. Blood pressure in the African native, its bearing on the etiology of hyperplasia and arteriosclerosis. *Lancet*. 1929;1:6-7.

34. Donnison CP. Civilization and disease. Baltimore: William Wood & Co; 1938.
35. Ayman D, Goldshine AD. Blood pressure determinations by patients with essential hypertension: the differences between clinic and home readings before treatment. *Am J Med Sci.* 1940;200:465-74.
36. Graham JDP. High blood-pressure after battle. *Lancet.* 1945;24:239-40.
37. Selye H. Cardiovascular diseases of adaptation. In: Selye H. The physiology and pathology of exposure to stress. Montreal, Canada: Acta Inc. Medical Publishers; 1950, p. 558-76.
38. Dahl LK, Knudsen KD, Heine M, Leitl G. Hypertension and stress. *Nature.* 1968;735-6.
39. American Heart Association: National Heart Lung and Blood Institute. 1998. Available from URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/about/frmingham/index.html>. Access on: Set 15, 2010.
40. James S. Psychosocial precursors of hypertension: long term effects. *Behav Ther.* 1987;18:325.
41. Cobb S, Rose R. Hypertension, peptic ulcer and diabetes in air-traffic controllers. *JAMA.* 1973;224:489-92.
42. McKinney M, Miner M, Ruddel H. The standardized mental stress test protocol: test-retest reliability and comparison with ambulatory blood pressure monitoring. *Psychophysiology.* 1985;22:453.
43. Timio M, Lippi G, Venanzi S, Gentili S, Quintaliani G, Verdura C, et al. Blood pressure trend and cardiovascular events in nuns in a secluded order: a 30-year follow-up study. *Blood Press.* 1997;6:81-7.
44. Miller AM, Chandler PJ. Acculturation, resilience, and depression in midlife women from the former Soviet Union. *Nurs Res.* 2002;51(1):26-32.
45. Kopczyński J, Wojtyński B, Goryński P, Lewandowski Z. The future of chronic diseases. *Cent Eur J Public Health.* 2001;9(1):3-13.
46. Seedat YK. Hypertension in developing nations in sub-Saharan Africa. *J Hum Hypertens.* 2000;14(10-11):739-47.
47. Hypertension control. World Health Org. *Tech Rep Ser.* 1996;862:13-20.
48. Gupta R. Hypertension in India: definition, prevalence and evaluation. *J Indian Med Assoc.* 1999;97(3):74-80.
49. Singh RB, Beegom R, Ghosh S, Niaz MA, Rastogi V, Rastogi SS, et al. Epidemiological study of hypertension and its determinants in an urban population of north India. *J Hum Hypertens.* 1997;11:679-85.
50. Baker PT. The eternal triangle: gene, phenotype, and environment. *Am J Hum Biol.* 1997;9:93-101.
51. Dressler WW. Modeling biocultural interactions an anthropological research: an example from research on stress and cardiovascular disease. *Yearbook Phys Anthropol.* 1995;38:27-56.
52. Uppaluri CR, Schumm LP, Lauderdale DS. Self-reports of stress in Asian immigrants: effects of ethnicity and acculturation. *Ethn Dis.* 2001;11(1):107-14.
53. Henry JP, Cassel JC. Psychosocial factors in essential hypertension. *Am J Epidemiol.* 1969;90:171-200.
54. James SA, Strogatz DS, Wing SB, Ramsey DL. Socioeconomic status, John Henryism, and hypertension in Blacks and Whites. *Am J Epidemiol.* 1987;126(4):664-73.
55. Eshel Y, Rosenthal-Sokolov M. Acculturation attitudes and sociocultural adjustment of sojourner youth in Israel. *J Soc Psychol.* 2000;140(6):677-91.
56. Scotch NA. Sociocultural factors in the epidemiology of Zulu hypertension. *Am J Public Health.* 1963;53:1205-13.
57. Dressler WW. Hypertension and culture change: acculturation and disease in the West Indies. South Salen, NY: Redgrave; 1982.
58. Wilkinson RG. The epidemiological transition: from material scarcity to social disadvantage? *Daedalus.* 1994;123:61-77.
59. Pollard TM, Bruch G, Harrison GA. Geographic distributions of within-population variability in blood pressure. *Hum Biol.* 1991;63:643-61.
60. Zerba KE, Friedlander JS, Sing CF. Heterogeneity of the blood pressure distribution among Solomon Islands societies with increasing acculturation. *Am J Physiol Anthropol.* 1990;81:493-511.
61. Joseph JG, Prior IAM, Salmond CE. Elevation of systolic and diastolic blood pressure associated with migration: the Tokelau Island migrant study. *J Chron Dis.* 1983;36:507-16.
62. Waldron I, Nowotarski M, Freimer M, Henry JP, Post N, Witten C. Cross-cultural variation in blood pressure: a quantitative analysis of the relationships of blood pressure to cultural characteristics, salt consumption and body weight. *Soc Sci Med.* 1982;16:419-30.
63. Keil JE, Britt RP, Weinrich MC, Hollis Y, Keil BW. Hypertension in Punjabi females: comparison between migrants to London and natives in India. *Human Biol.* 1980;52(3):423-33.
64. Dressler WW. Modernization, stress and blood pressure: new directions in research. *Hum Biol.* 1999;71:583-605.
65. Jiang H, Klag MJ, Whelton PK, Jun-Yun C, Jing-Ping M, et al. Migration, blood pressure pattern, and hypertension: The Yi migrant study. *Am J Epidemiol.* 1991;134(10):1085-101.
66. Green MS, Peled I. Differences in the prevalence of hypertension by ethnic origin and age at migration in a cohort of 5.146 Israelis. *Am J Epidemiol.* 1992;135(11):1237-50.
67. Bursztyn M, Raz I. Prediction of hypertension by the insulinogenic index in young Ethiopian immigrants. *J Hypertens.* 1995;13(1):57-61.
68. Sheridan C, Radhamer SA. Stress and health. In: Sheridan C, Radhamer SA. Health psychology: challenging the biomedical model. Singapore: Library of Congress; 1992.
69. Salmond CE, Joseph JG, Prior IAM. Longitudinal analysis of the relationship between blood pressure and migration: the Tokelau Island migration study. *Am J Epidemiol.* 1985;122:291-301.
70. Sever PS, Gordon D, Peart WS, Beighton P. Blood pressure and its correlates in urban and tribal Africa. *Lancet.* 1980; 2(8185):60-4.
71. Dressler WW. Social and cultural influences in cardiovascular disease: a review. *Transcult Psychiatr Res Rev.* 1984;21:5-42.
72. Dressler WW, Bindon JR. Social status, social context, and arterial blood pressure. *Am J Phys Anthropol.* 1986;102:55-66.
73. Bindon JR, Baker PT. Modernization, migration, and obesity among Samoan adults. *Ann Hum Biol.* 1985;12:67-76.
74. Dressler WW. Culture, stress, and disease. In: Johnson TM, Sargent CF. Medical anthropology: contemporary theory and method. Westport, CT: Praeger; 1996, p. 252-72.
75. Freis ED. Salt, volume and the prevention of hypertension. *Circulation.* 1976;53:589-95.
76. Lahey BB. Psychology: an introduction. 4. ed. Dubuque, I.A.: C. Brown; 1992.
77. Eye J. Hypertension as a disease of modern society. *Int J Health Services.* 1975;5:539-58.
78. Prior I, Grimley EJ, Harvey HPB, Davidson F, Lindsey M. Sodium intake and blood pressure in two Polynesian population. *N Engl J Med.* 1968;279:515-20.
79. Murphy W. Some observations on blood pressure s in the humid tropics. *N Z Med.* 1955;54:64-73.
80. Henry JP. Stress, salt, and hypertension. *Soc Sci Med.* 1988;26:293-302.
81. Folkow G, Ely D, Nilsson H, Friberg P, Nordlander M, et al. Effects of 240 fold variation in sodium intake on cardiovascular function and neuroeffector characteristics of normotensive (WKY) and hypertensive (SHR) rats. *Acta Physiol Scand.* 1985;542(Suppl):191.
82. Denton D, Colghlan JP, Frei DT, McKinley J, Nelson J, Scoggin E, et al. Stress, ACTH, salt intake and high blood pressure. *Clin Med Exp Hypertens.* 1984;A6:403-15.
83. Ganong WF. Control of aldosterone secretion. In: Martin L, Gordan GS, Sciarra F. Steroid modulation of neuroendocrine function: sterols, steroids and bone metabolism. New York: Excerpta Medica; 1984, p. 111-22.
84. Scotch NA, Geiger HJ. The epidemiology of essential hypertension: a review with special attention to psychologic and socio cultural factors. II. Psychologic and sociocultural factors in etiology. *J Chron Dis.* 1963;16:1183-213.
85. Beaglehole R, Salmond CE, Hooper A, Huntsman J, Stanhope JM, et al. Blood pressure and social interaction in Tokelauan migrants in New Zealand. *J Chron Dis.* 1977;30:803-12.
86. Hanson BS, Isacson S-O, Jonson L, Lindell S-E, Rastam L. Social anchorage and blood pressure in elderly men: a population study. *J Hypertens.* 1988;6:503-10.
87. Rupp H. Nutritional disorders: a target for sympathetic outflow regulating drugs (Imidazoline I<sub>1</sub> receptor agonist). *Cardiovasc Drugs Ther.* 1996;10:213-4.
88. Rupp H, Jacob R. Excess catecholamines and metabolic syndrome: should central imidazoline receptors be a therapeutic target? *Med Hypertens.* 1995;44:217-25.
89. Malek AM, Izumo S. Control of endothelial cell gene expression by flow. *J Biomech.* 1995;28:1515-28.
90. DiBona GF. Stress and sodium intake in neural control of renal function in hypertension. *Hypertension.* 1991;17(Suppl III):III-2-III-6.
91. Strazzullo P, Barbato A, Vuotto P, Galletti F. Relationships between salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nervous system activity: a short review of evidence. *Clin Exper Hypertens.* 2001;23(1/2):25-33.
92. Paran E, Galily Y, Abu-Rabia Y, Neuman A, Keynan A. Environmental and genetic factors of hypertension in a biracial Beduin population. *J Hum Hypertens.* 1992;6:107-12.
93. Iwane M, Arita M, Tomimoto S, Satani O, Matsumoto M, et al. Walking 10,000 steps/day or more reduces blood pressure and sympathetic nerve activity in mild essential hypertension. *Hypertension.* 2000;23(6):573-80.
94. Isles C. Blood pressure in males and females. *J Hypertens.* 1995;13(3):285-90.
95. Kaufman JS, Owoaje EE, James SA, Rotimi CN, Cooper RS. Determinants of hypertension in West Africa: contribution of anthropometrics and dietary factors to urban-rural and socioeconomic gradients. *Am J Epidemiol.* 1996;143(12):1203-18.

96. Rostrup M, Mundal HH, Kjeldsen SE, Eide I. Awareness of high blood pressure increase arterial plasma catecholamines, platelet norepinephrine and adrenergic responses to mental stress. *J Hypertens*. 1991;9:159-66.
97. Esler MD. Mental stress, panic disorder and heart. *Stress Med*. 1998;14:237-43.
98. Delis W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. Maneuvers affecting sympathetic outflow in human skin nerves. *Acta Physiol Scand*. 1972;84:177-86.
99. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens*. 1999;17:719-34.
100. Julius S, Gundrandsson T, Jamerson K, Anderson O. The interconnection between sympathetic, microcirculation and insulin resistance in hypertension. *Blood Press*. 1992;1:9-19.
101. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992;85:790-804.
102. Rahn KH, Barenbrock M, Hausberg. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. *J Hypertens*. 1999;17(Suppl 3):S11-4.
103. Esler M, Julius S, Zweifler A, Randall O, Hamburg E, et al. Mild High-renin essential hypertension: neurogenic human hypertension? *N Engl J Med*. 1977;296:405-11.
104. Perini C, Muller FB, Rauchfleisch U, Battegay R, Buhler FR. Hyperadrenergic borderline hypertension is characterized by suppressed aggression. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8(Suppl 5):S53-6.
105. Poulter NR, Khaw KT, Hopwood BEC, Mugambi M, Peart WS, et al. The Kenyan Lou migration study: observation on the initiation of the rise in blood pressure. *Br Med J*. 1990;300:967-72.
106. Koepke JP, Jones S, DiBona GF. Stress increases renal nerve activity and decreases sodium excretion in Dahl rats. *Hypertension*. 1988;11:334-8.
107. Crews D. Epigenetics and its implications for behavioral neuroendocrinology. *Front Neuroendocrinol*. 2008;29:344-57.
108. Matouk CC, Marsden PA. Epigenetic regulation of vascular endothelial gene expression. *Circ Res*. 2008;102:873-87.
109. Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*. 1942;150:563-5.
110. Waddington CH. Organisers and gene. Cambridge University Press; Cambridge; 1940.
111. Gilbert SF, Sarkar S. Embracing complexity: organicism for the 21st century. *Dev Dyn*. 2000;219:1-9.
112. Gilbert SF. The genome in its ecological context philosophical perspectives on interspecies epigenesis. *Ann NY Acad Sci*. 2002;981:202-18.
113. Champagne FA. Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Front Neuroendocrinol*. 2008;29:386-97.
114. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruption and male fertility. *Science*. 2005;308:1466-9.
115. Anway MD, Leatherris C, Skinner MK. Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult onset disease. *Endocrinology*. 2006;147:5515-23.
116. Gottlieb G. Developmental-behavior initiation of evolutionary change. *Psychol Rev*. 2002;109:211-8.
117. Stratakis CA, Chrousos GP. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Ann NY Acad Sci*. 1995;771:1-18.
118. Steptoe A. Behavior and blood pressure: implications for hypertension. In: Zanchetti A, Mancia G. Handbook of hypertension: pathophysiology of hypertension. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science; 1997, p. 674-708.
119. Andreassi JL. Psychophysiology: human behavior and physiological response. 2. ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1989.
120. Hinson JP. Paracrine control of adrenocortical function: a new role for the medulla? *J Endocrinol*. 1990;124:7-9.
121. De Kloet VJ. Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front Neuroendocrinol*. 1991;12:95-164.
122. Benarroch EE. Neuropeptides in the sympathetic system: presence, plasticity, modulation, and implications. *Ann Neurol*. 1994;36:6-13.
123. Orias R, McCann SM. Natriuresis induced by alpha and beta melanocyte stimulating hormone (MSH) in rats. *Endocrinology*. 1972;90:700-6.
124. Gutkowska J, Jankowski M, Mukaddam-Daher S, McCann SM. Oxytocin is a cardiovascular hormone. *Bras J Med Biol Res*. 2000;33:625-33.
125. Pickering TG. Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. *Cur Hypertens Rep*. 2001;3:249-54.
126. Trichopoulos D, Katsouyanni K, Zavitsanos X. Psychological stress and fatal heart attack: the Athens (1981) earthquake natural experiment. *Lancet*. 1983;1:441-4.
127. Dobson AJ, Alexandre HM, Malcom JA. Heart attacks and the Newcastle earthquake. *Med J Aust*. 1991;155:757-61.