
Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático

Maria Cláudia Irigoyen, Fernanda M. Consolim-Colombo, Eduardo Moacyr Krieger

Resumo

O controle da circulação está na dependência de diferentes sistemas controladores que garantem, a todo momento, ajustes apropriados da frequência e da contratilidade cardíacas, e do estado contrátil dos vasos de capacitância e de resistência. Entre os sensores periféricos mais importantes nessa modulação, descrevemos o papel dos pressorreceptores e dos quimiorreceptores arteriais e dos receptores cardiopulmonares

em diferentes situações fisiopatológicas, como a hipertensão e a doença de Chagas.

Finalmente, apresentamos o sistema nervoso autônomo e mais especificamente o sistema nervoso simpático como a grande via eferente na regulação do calibre e da reatividade vascular, do débito cardíaco e do volume. Além disso, salientamos a importância da hiperatividade simpática na patogênese da hipertensão, associada ou não a outros sistemas de controle cardiovascular como, por exemplo, o sistema renina-angiotensina.

Palavras-chave: Controle da circulação; Reflexos; Simpático; Pressão arterial.

Recebido: 16/10/00 – Aceito: 24/01/01

Rev Bras Hipertens 8: 55-62, 2001

Introdução

A manutenção dos níveis pressóricos dentro de uma faixa de normalidade depende de variações ou do débito cardíaco ou da resistência periférica ou de ambos. Diferentes mecanismos de controle estão envolvidos não só na manutenção como na variação momento a momento da pressão arterial, regulando o calibre e a reatividade vascular, a distribuição de fluido dentro e fora dos vasos e o

débito cardíaco. O estudo dos mecanismos de controle da pressão arterial tem indicado grande número de substâncias e sistemas fisiológicos que interagem de maneira complexa e com redundância para garantir a pressão arterial (PA) em níveis adequados nas mais diversas situações. Admitese, portanto, que alterações da PA, como as encontradas na hipertensão ou em outras patologias, resultariam da disfunção dos sistemas de controle de pressão arterial. Com esse en-

foque, os mecanismos neuro-humorais de ajuste instantâneo que definem as alterações apropriadas do débito cardíaco, da resistência periférica e do retorno venoso adaptadas ao ponto de operação (ou a pressão arterial do indivíduo, seja ele hiper, hipo ou normotenso) dependem da modulação do sistema cardiovascular, feita pela interação de mecanismos complexos. Entre eles, destacam-se o sistema nervoso autônomo e as diferentes alças hormonais acionados

Correspondência:

Instituto do Coração (InCor), Unidade de Hipertensão do HC-FMUSP
Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44 – CEP 05403-000 – São Paulo - SP
Tel.: (0xx11) 3069-5048 – Fax: (0xx11) 3069-5022 – E-mail: edkrieger@incor.usp.br

por informações codificadas pelos diferentes sensores periféricos. Essa complexa interação dos sistemas fisiológicos depende de fatores genéticos e ambientais como, por exemplo, a atividade física ou a variação de dieta, havendo grande dificuldade em determinar se as alterações fisiológicas são a causa ou a consequência da variação da pressão arterial¹.

Pressorreceptores arteriais

Os pressorreceptores arteriais são o mais importante mecanismo de controle reflexo da PA, momento a momento. São mecanorreceptores constituídos por terminações nervosas livres que se situam na adventícia de grandes vasos (aorta e carótida) e que são estimulados por deformações das paredes desses vasos, normalmente provocadas pela onda de pressão pelas características mecano-elásticas da parede. Na pressão basal, os pressorreceptores descarregam de forma intermitente e sincrônica com a pressão sistólica, na dependência das variações instantâneas da deformação e da tensão vascular induzidas pela PA¹⁻³.

Respostas neurais

Durante elevações da PA, há grande deformação da parede e ativação dos pressorreceptores que geram os potenciais de ação. Os sinais são conduzidos ao sistema nervoso central (SNC), especificamente ao núcleo do trato solitário (NTS) via nervo glossofaríngeo (fibras carótídeas) e vago (fibras aórticas). Neurônios secundários do NTS excitam neurônios pré-ganglionares do parassimpático localizados no núcleo dorsal motor do vago e no núcleo ambíguo, que por sua vez se projetam (eferentes vagais) aos neurônios pós-ganglionares intramurais situados no

coração, determinando aumento da atividade vagal e queda da frequência cardíaca (FC). O tônus simpático para o coração e vasos, por outro lado, é reduzido, uma vez que outros neurônios do NTS, quando estimulados por aumento da PA, excitam o bulbo ventrolateral caudal que inibe os neurônios pré-motores simpáticos do bulbo ventrolateral rostral. Ocorre, assim, redução da contratilidade cardíaca e bradicardia e, também, queda da resistência vascular periférica que levam à redução da PA.

Uma característica importante dos mecanorreceptores em geral e dos pressorreceptores em particular é a chamada adaptação. Por esse processo, alterações para mais ou para menos, desde que sustentadas, deslocam a faixa de funcionamento dos pressorreceptores para o novo nível de PA (hipertensão ou hipotensão), que passa a ser reconhecido como normal, não privando os indivíduos hipertensos desse importante mecanismo de controle das variações momento a momento da PA, ao mesmo tempo colaborando para manter o nível anormal da PA.

O tamponamento das flutuações de PA evitando alterações na perfusão tecidual é uma das mais importantes funções dos reflexos comandados pelos pressorreceptores. A redução de variabilidade de PA promovida por este mecanismo reflexo teve sua im-

portância confirmada nos estudos que demonstraram que a atenuação do barorreflexo é um fator de risco independente para a morte súbita após infarto do miocárdio⁴. Digno de nota é a demonstração, em animais de experimentação, de que a adaptação dos pressorreceptores na hipertensão se acompanha de queda de sensibilidade dos pressorreceptores. Isso determina que, para uma igual variação de PA, os hipertensos tenham uma menor quantidade de informações e, conseqüentemente uma deficiência na regulação reflexa da PA.

Experimentalmente, o efeito dramático da deafferentação sino-aórtica tem sido extensamente estudado em ratos^{2,5} e camundongos⁶.

Disfunção da atividade reflexa tem sido demonstrada em várias doenças cardiovasculares e na hipertensão clínica⁷ e experimental^{7,8}. Dados obtidos em nosso laboratório demonstraram que jovens filhos de hipertensos quando comparados com jovens filhos de normotensos apresentam: níveis mais elevados de PA tanto em consultório quanto durante monitorização ambulatorial MAPA; níveis mais elevados de catecolaminas séricas de repouso e menor resposta de taquicardia em resposta à hipotensão induzida por vasodilatador. Esses dados sugerem um deficiente controle reflexo da frequência cardíaca mediada pelos barorreceptores em indivíduos com

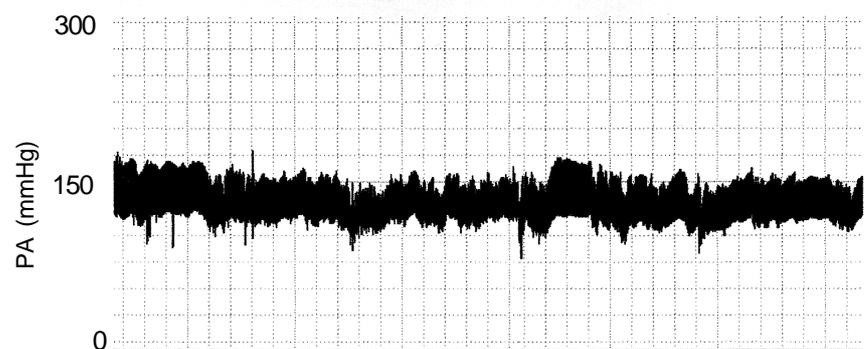


Figura 1– Registro da pressão arterial pulsátil em um camundongo acordado após a desnervação sino-aórtica aguda (24 horas).

predisposição genética para hipertensão arterial e apontam para o envolvimento precoce do sistema nervoso autônomo na gênese da hipertensão arterial⁹. Deve-se ressaltar que a hipertensão arterial estabelecida é frequentemente acompanhada de uma síndrome metabólica que engloba alterações no metabolismo da insulina e dos lípidos e que se sugere que a ligação dessas alterações é mediada pelo sistema nervoso simpático. De fato, Lopes et al. demonstraram que filhos de pais hipertensos também apresentam níveis mais elevados de lípidos séricos quando comparados com jovens filhos de normotensos¹⁰.

Respostas neuro-humorais

Além das rápidas respostas neurais (segundos), os pressorreceptores controlam também a liberação de vários hormônios que participam na manutenção dos valores basais da PA. Durante quedas sustentadas da PA, por exemplo, ocorre maior liberação de epinefrina e norepinefrina pela medula adrenal, maior liberação de vasopressina pela neuro-hipófise e aumento dos níveis plasmáticos de renina. Esses sistemas hormonais prolongam por minutos ou até mesmo horas as respostas cardiovasculares comandadas pelos pressorreceptores. Entre eles, um dos sistemas mais amplamente estudado é o sistema renina-angiotensina.

Sistema renina-angiotensina Papel funcional

Há muito tempo foi determinado o importante papel que o sistema renina-angiotensina (SRA) desempenha não só na regulação da pressão arterial como também no equilíbrio eletrolítico.

Em sua definição clássica, o sistema renina-angiotensina mantém a pressão arterial por meio da angiotensina II, gerada na circulação em uma cascata enzimática iniciada pela renina, que é secretada pelas células justaglomerulares do rim. A renina cliva o angiotensinogênio produzido no fígado, gerando o decapeptídeo inativo angiotensina I, que dá origem à angiotensina II pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA).

A angiotensina II exerce funções em órgãos-alvo distantes do local da produção¹¹⁻¹³. Esse conceito clássico do sistema renina-angiotensina como um sistema exclusivamente circulante foi alterado. Utilizando-se técnicas de biologia molecular, foi detectado e quantificado RNAm para renina e angiotensinogênio em vários tecidos além do rim e do fígado, que são os locais clássicos da expressão gênica dessas substâncias¹³. Da mesma forma, a atividade da ECA foi determinada em diferentes tecidos¹⁴. A detecção de RNAm para renina em vasos sanguíneos, miocárdio, adrenais, cérebro, rim e órgãos reprodutores sugere que os tecidos podem produzir ou mesmo secretar localmente peptídeos angiotensinérgicos. Assim, a ação do SRA tanto poderia ocorrer na própria célula que produz os peptídeos (funções intrócrina e autócrina) quanto em células adjacentes (função parácrina) ou em locais distantes da região de produção (função endócrina). Apesar de a angiotensina II ser indiscutivelmente a substância ativa mais importante do sistema renina-angiotensina, seus metabólitos são também responsáveis por algumas ações específicas. Entre os produtos de degradação mais bem caracterizados até o momento incluem-se as angiotensinas III e IV e a angiotensina^{1-7,15}. Todas essas diferentes angiotensinas podem ser produzidas a partir de um único precursor, o angiotensinogênio, e também por meio de outras reações

enzimáticas envolvendo diferentes elementos do sistema renina-angiotensina. Também foi demonstrado existirem outras vias de formação de AII independentemente da participação da ECA¹⁶.

O papel do sistema renina-angiotensina na fisiopatologia da hipertensão está bem estabelecido desde os experimentos clássicos de Goldblatt, que demonstrou a importância do rim na gênese da hipertensão experimental. A angiotensina II vem sendo estudada como um dos fatores determinantes não só no estabelecimento como na manutenção de diferentes tipos de hipertensão. Além de sua ação direta sobre o músculo liso vascular (funcional e estrutural) e sobre a regulação do volume por meio da aldosterona, suas ações central^{17,18} e periférica no controle da atividade simpática contribuem decisivamente para o processo hipertensivo^{11,19}.

A importância do sistema renina-angiotensina na hipertensão pode ser avaliada pelo valor terapêutico de drogas como os bloqueadores da ECA e, mais recentemente, dos antagonistas dos receptores da angiotensina II e dos inibidores da renina.

Ampliou-se, portanto, a importância das substâncias ativas do sistema renina-angiotensina nos complexos sistemas que mantêm a homeostasia cardiovascular, especialmente o seu papel na modulação das alterações estruturais vasculares (hipertrofia e hiperplasia) e cardíacas (hipertrofia) que acompanham diversas doenças cardiovasculares. Foi demonstrado que o coração pode formar angiotensina I localmente e convertê-la em angiotensina II, e que a sua concentração pode chegar a ser duas vezes superior à encontrada no plasma²⁰, indicando que a angiotensina II no coração pode agir como fator de crescimento²¹, aumentando a produção de uma variedade de proteínas relacionadas com a hipertrofia cardíaca.

ca²². Também foi comprovado que a angiotensina II promove resposta hipertrófica em células musculares lisas²³.

Receptores cardiopulmonares

Três grupos de receptores são ativados por mudanças na pressão nas câmaras cardíacas: 1) Receptores no endocárdio nas junções das veias cava superior e inferior com o átrio direito e de veias pulmonares com o átrio esquerdo. São conectados ao sistema nervoso central por fibras vagais mielinizadas; 2) Receptores difusamente distribuídos através de todas as câmaras do coração conectados ao SNC por fibras vagais não-mielinizadas; 3) Receptores também difusamente distribuídos por todas as câmaras cardíacas conectados à medula espinhal por fibras mielinizadas e não-mielinizadas trafegando com os nervos simpáticos^{3,24}.

O primeiro grupo de receptores localizados nas junções veno-atriais são ativados pelo enchimento e pela contração atriais. A distensão mecânica das junções veno-atriais provoca um aumento na FC devido à elevação da atividade simpática para o nódo sino-atrial. Sem alterar a atividade das fibras eferentes vagais para o coração ou das fibras simpáticas para o miocárdio. O aumento reflexo da FC ajuda a manter o volume cardíaco relativamente constante durante aumentos no retorno venoso. A distensão mecânica do átrio causa um aumento no débito urinário de água pelo rim. A diurese é secundária à inibição da secreção do hormônio antidiurético e à redução da atividade simpática renal.

O segundo grupo de receptores cardiopulmonares, cujas aferências não-mielinizadas trafegam pelo vago, comportam-se, quando ativados, como os mecanorreceptores carotídeos e

aórticos, reduzindo a atividade simpática e aumentando a atividade do vago para o coração. A modulação na atividade simpática varia de um território para outro, mas é especialmente importante na regulação da resistência vascular renal. Em algumas situações, os aferentes vagais não-mielinizados podem reforçar (na hemorragia) ou se opor (insuficiência cardíaca) à ação dos mecanorreceptores arteriais.

O último grupo de aferentes cardiopulmonares trafega junto aos aferentes cardíacos simpáticos até a medula espinhal. São aferentes mielinizados e não-mielinizados (a maioria) e são ativados por estímulos mecânicos ou por substâncias químicas aplicadas diretamente no epicárdio. Sua importância funcional não está clara, mas parecem ser ativados por estímulos químicos provenientes de áreas isquêmicas do miocárdio, quando também ocorre sensação dolorosa.

Os reflexos cardiopulmonares podem ser testados experimentalmente pela injeção endovenosa de substâncias químicas (reflexo Bezold-Jarisch) como a serotonina, provocando bradicardia e hipotensão, ou pela expansão do volume plasmático, aumentando o retorno venoso e a pressão de enchimento atrial e ventricular²⁵, provocando inibição reflexa da atividade simpática (bradicardia e vasodilatação) e parasimpática (bradicardia). A resposta renal é uma redução da resistência vascular provocada pela queda da atividade eferente do simpático²⁶.

A expansão do volume plasmático, acompanhada do aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, em animais diabéticos e controles induziu uma menor resposta de PA e de frequência cardíaca no grupo diabético, abolindo também a modulação da atividade simpática renal nesses animais. O papel fisiológico relevante dessa resposta alterada no diabetes pode estar associado à disfunção no balanço entre a ingesta e a

excreção de sódio e água, modificando a resposta natriurética e diurética nesta condição²⁷.

Em humanos, as manobras que modulam o volume intratorácico são utilizadas para se estimular os receptores cardiopulmonares, não sendo possível estimular grupos isolados de receptores (atriais, ventriculares). Portanto, as respostas reflexas obtidas resultam da interação simultânea de todos os receptores cardiovasculares²⁸. Com objetivo de diminuir o retorno venoso (e conseqüentemente diminuir o enchimento cardíaco), aplicam-se diferentes graus de pressão negativa nos membros inferiores com auxílio de uma câmara de vácuo (câmara de pressão negativa). O menor enchimento cardíaco diminui a atividade dos receptores cardiopulmonares, levando a um aumento da atividade simpática periférica (quantificada por meio da dosagem de catecolaminas séricas ou por registro da atividade do nervo peroneiro pela microneuronografia) e aumento da resistência vascular no território muscular (avaliada por meio da pletismografia no antebraço). O efeito da desativação dos receptores no território renal pode ser avaliado pelo aumento nos níveis séricos de renina e vasopressina, associado a uma diminuição da taxa de filtração glomerular durante estímulos mais prolongados. Em nosso laboratório, esse método vem sendo utilizado para estudar o reflexo cardiopulmonar em diferentes doenças. Observamos que, em pacientes com hipertrofia ventricular decorrente da hipertensão arterial, com ou sem disfunção sistólica associada, o reflexo cardiopulmonar encontra-se comprometido²⁹. Em outro estudo, pacientes com cardiopatia chagásica e função ventricular preservada foram avaliados com o mesmo método³⁰. Demonstrou-se que o reflexo mediado pelos receptores cardiopulmonares encontra-se deficiente na doença de Chagas,

acrescentando o envolvimento desses receptores na constelação de alterações do sistema nervoso autônomo observadas nessa doença.

Quimiorreceptores arteriais

As trocas gasosas nos pulmões e a excreção de ácidos e base pelos rins são responsáveis pela manutenção em níveis adequados dos valores de PO_2 (pressão parcial de oxigênio) e PCO_2 (pressão parcial de gás carbônico) e pH (concentração de íons hidrogênio). São os quimiorreceptores localizados estrategicamente no circuito arterial (corpúsculos aórticos e carotídeos) que detectam os aumentos ou as quedas de PO_2 , PCO_2 e/ou pH e desencadeiam respostas homeostáticas para corrigir essas variações. Além disso, quedas da PO_2 e do pH e/ou elevações de PCO_2 , por exemplo, alteram a frequência dos potenciais das aferências quimiossensíveis que se projetam no NTS, no SNC, determinando alterações na PA. Também a estimulação dos quimiorreceptores aumenta a frequência e a amplitude da respiração provocando aumento da ventilação que restaura os gases sanguíneos e traz o pH aos valores normais.

Para se avaliar a resposta cardiovascular primária à estimulação dos quimiorreceptores, tanto a frequência quanto o volume pulmonar devem ser controlados, uma vez que o aumento de ventilação induz mudanças reflexas na circulação que, parcialmente, mascaram as mudanças devidas somente à estimulação dos quimiorreceptores. Quando isso é feito, a pressão arterial aumenta por constrição dos vasos de resistência nos músculos esqueléticos, e nos leitos esplâncnico e renal determinada pela ativação simpática.

No rato, a remoção dos quimiorreceptores carotídeos (os quimiorreceptores aórticos não têm influência

funcional) determina hipotensão, provavelmente pela diminuição do tônus simpático periférico³¹.

Hipertensão e controle autonômico

Independentemente dos fatores genéticos e/ou ambientais e dos mecanismos reguladores envolvidos, a grande característica da hipertensão na fase estabelecida é o aumento de resistência periférica. Portanto, os mecanismos que promovem a redução do calibre das arteríolas merecem especial atenção. Eles atuam basicamente na contração da musculatura que regula a luz do vaso (funcional) ou na espessura da musculatura (estrutural), ou em ambos. Dos fatores funcionais, a atividade simpática, modulada pelas aferências de diferentes reflexos e por substâncias vasopressoras ou vasodepressoras circulantes ou produzidas pelas próprias células da musculatura lisa ou endoteliais, parece ser um fato importante, não só na gênese como na manutenção da hipertensão. Também o simpático comprovadamente contribui para o crescimento da parede vascular influenciando, conseqüentemente, os fatores estruturais.

Sistema nervoso simpático e gênese da hipertensão arterial

Embora não definitivamente comprovada, inúmeras evidências apontam fortemente para a participação do aumento da atividade do sistema nervoso simpático na patogênese da hipertensão arterial³². Usando-se diferentes métodos de avaliação da atividade simpática, pode-se detectar, nas fases iniciais da hipertensão arterial primária, aumento do tônus simpático, como: efeito mais intenso de agentes simpatolíticos ou bloqueadores adrenérgicos na diminuição dos níveis de pressão arterial; níveis elevados de noradrenalina plasmática e da sua liberação regional (*spillover*); aumento da atividade simpática com registro direto (microneuronografia) e maior sensibilidade à noradrenalina (aumentos maiores de pressão arterial durante infusão). Ilustrativo é que em jovens filhos de hipertensos, comparados com jovens filhos de normotensos, encontramos: níveis mais elevados de pressão arterial, catecolaminas séricas mais elevadas, maior atividade simpática periférica e maiores aumentos de pressão arterial em testes fisiológicos e farmacológicos³³⁻³⁶. Os dados sugere-

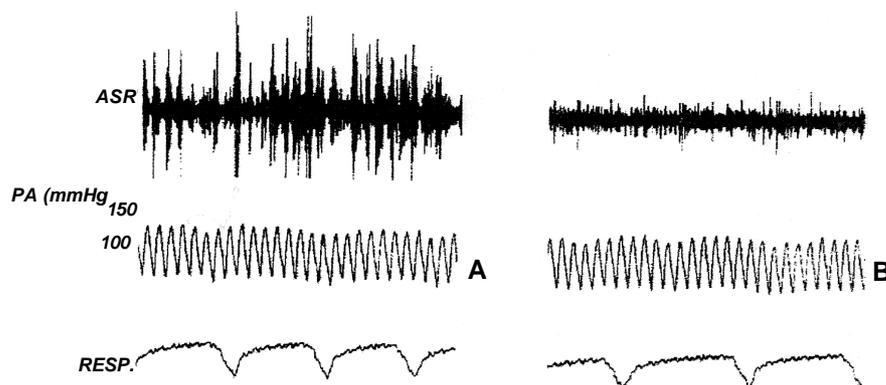


Figura 2 – Segmento de registro original mostrando atividade simpática renal (ASR), Pressão arterial (PA) e frequência respiratória (RESP) obtido em um rato normal antes (A) e depois (B), da desnervação carotídea. Note-se a redução aguda da atividade simpática renal em B.

rem que o simpático está associado à gênese da hipertensão arterial e que o aumento do tônus simpático pode ter um determinante genético.

Apesar das fortes evidências demonstradas acima, em animais de experimentação não se conseguiu demonstrar que a hiperatividade simpática isolada seja capaz de provocar hipertensão arterial³⁶. Como a hipertensão arterial é multifatorial, a atividade simpática aumentada pode interagir com outros fatores que contribuem para o desenvolvimento de hipertensão arterial. As catecolaminas, liberadas pelos nervos simpáticos, além de aumentarem o tônus dos vasos de resistência nas fases iniciais da hipertensão, seriam também estimuladoras de mecanismos tróficos nos vasos, os quais manteriam a hipertensão por indução de hipertrofia vascular³⁷.

A possível ligação entre o estresse emocional e a hipertensão arterial e o papel do estresse na gênese da hipertensão arterial vem sendo alvo de grande interesse e de grande debate na literatura. Algumas demonstrações de que a adrenalina liberada de forma intermitente poderia provocar vasoconstrição neurogênica sustentada e hipertensão, pela ação em receptores pré-sinápticos facilitando a liberação de norepinefrina, confirmariam esta ligação³⁸. Observações clínicas sugerem que hipertensos e indivíduos com predisposição para desenvolver hipertensão apresentam maior estresse e respondem de forma diferente a ele¹². A prevalência de hipertensão arterial pode ser até cinco vezes maior

em alguns grupos de indivíduos que trabalham ou vivem em situações estressantes, quando comparados com indivíduos afastados dessas situações¹³. Uma grande dificuldade em se atribuir ao estresse (e conseqüente aumento da atividade simpática) um papel preponderante no desenvolvimento da hipertensão arterial está na observação de existirem nesses indivíduos outros fatores de risco associados (dieta, nível econômico, sedentarismo e hábitos sociais)^{12,13}.

Sistema nervoso simpático como mantenedor da hipertensão arterial

Em pacientes com hipertensão estabelecida, de meia-idade, a hiperatividade simpática sustentada não é documentada de forma sistematizada. Nesta fase, os níveis de catecolaminas mais elevados são detectados em pequena proporção de pacientes, sendo provavelmente decorrente de alterações na depuração de noradrenalina e não aumento persistente da atividade simpática³⁵. Entretanto, foi documentado que a atividade simpática regional, avaliada por meio da microneuronografia, é diretamente proporcional ao nível de hipertensão arterial⁴¹.

Uma importante alteração no sistema nervoso autônomo, que pode influenciar diretamente o tônus simpático, é a alteração no controle reflexo dos barorreceptores, que se

detecta em qualquer forma de hipertensão estabelecida⁴². É provável que a menor sensibilidade do barorreflexo observada em pacientes hipertensos seja a principal determinante da maior variabilidade da pressão arterial que eles apresentam e de forma indireta, associada às conseqüentes lesões dos órgãos-alvo^{43,44}. Postulou-se que a menor inibição dos centros vasomotores resultante da adaptação dos barorreceptores pode ser responsável pelo aumento da atividade simpática e perpetuação da hipertensão⁴⁵.

Qualquer que seja o papel da atividade do sistema nervoso simpático na patogênese da hipertensão, associa-se o simpático com o aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares que acometem os pacientes durante as primeiras horas da manhã. Nesse período, associado à fase de pré-despertar^{45, 46} e também ao ato de se levantar após uma noite em decúbito⁴⁷, ocorre um aumento da atividade α -simpática (substituindo a queda da atividade durante o sono), estabelecendo o nível de atividade existente na vigília. Como conseqüência, há vasoconstrição arterial e a pressão arterial se eleva de forma abrupta. Esse aumento é parcialmente responsável pela maior ocorrência de morte súbita, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio nas primeiras horas da manhã. Além disso, sugere-se que o aumento da atividade simpática é o responsável pelo aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco presentes em muitos pacientes hipertensos.

Abstract

Cardiovascular control: role of the sympathetic nervous system

The regulation of circulation depends on different control systems allowing appropriate changes of contractility and heart rate and vascular tone. The role of the most important peripheral sensors (baroreceptors,

chemoreceptors and cardiopulmonary receptors) in detecting cardiovascular changes is described in different pathophysiological states, as hypertension and Chagas disease. The participation of sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension as a common efferent pathway in regulating vascular tone and reactivity, cardiac output and blood volume, is reinforced.

Keywords: Cardiovascular control; Reflexes; Sympathetic activity; Blood pressure.

Rev Bras Hipertens 8: 55-62, 2001

Referências

- Krieger EM, Irigoyen MC, Krieger JE. Fisiopatologia da Hipertensão. *RSCEPS* 9(1): 1-7, 1999.
- Krieger EM (1964). Neurogenic hypertension in the rat. *Circ Res* 14: 511-521.
- Michelini, LC. Regulação momento a momento da pressão arterial na normo e na hipertensão. *Hipertenso* 3: 90-8, 2000.
- Fei L, Anderson MH, Katristsis D, Sneddon J, Statters DJ, Malik M, Camm AJ Decreased heart rate variability in survivors of sudden cardiac death, not associated with coronary artery disease. *British Heart J* 71: 16-21, 1994.
- Irigoyen MC, Moreira ED, Ida F, Pires M, Cestari IA, Krieger EM. Changes of renal sympathetic activity in acute and chronic conscious sinoaortic denervated rats. *Hypertension* 26 (6 Pt 2): 1111-6, 1995.
- Irigoyen MC, Moreira ED, Ida F, Oliveira VLL, Ceroni A, Krieger EM. Neurogenic control of arterial pressure in mice. *The Physiologist* 43(4): 275.
- Mancia G, Grassi G, Ferrari AU. Reflex control of circulation in experimental and human hypertension. In: Zanchetti A, Mancia G (eds.). *Handbook of Hypertension*, 17: Pathophysiology of Hypertension. Amsterdam, Netherlands, Elsevier Science Publishers B.V., 568-601, 1997.
- Irigoyen MC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz J Med Biol Res* 31: 1213-20, 1998.
- Lopes HF, Silva HB, Consolim-Colombo FM, Barreto Filho JA, Riccio GMG, Giorgi DMA, Krieger EM. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 33: 51-4, 2000.
- Lopes HF, Silva HB, Barreto Filho JA, Consolim-Colombo FM, Riccio GMG, Giorgi DMA, Krieger EM. Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. *Hypertension* 30 (2): 629-31, 1997.
- Irigoyen MC, Moreira RD, Moreira ED, Krieger EM. High-renin hypertension depresses the baroreflex control of heart rate and sympathetic activity. In: Ciriello J. *Central Neural Mechanisms in Blood Pressure regulation*. Springer-Verlag, 1991.
- Ferrario CM, Milsted A, Santos RAS. Renin, converting enzyme and angiotensin peptides: a review. In: Keane WF (ed.). *A focus on the Clinical Effects of a Long-Acting ACE Inhibitor/Hypertension*. New York, Raven Press, 1-19, 1990.
- Dzau VJ, Pratt RE. Renin angiotensin system: biology, physiology and pharmacology. In: *The Heart and Cardiovascular System*. New York, Raven Press, 1631-62, 1986.
- Oliveira EM, Krieger JK. Standardization of the fluorimetric assay to determine tissue ACE activity in rats. *Anais da SBBq* K-33:130, 1995.
- Santos RAS, Brosnihan KB, Jacobsen DW. Et al. Production of angiotensin (1-7) by human vascular endothelium. *Hypertension* 19 (Suppl 2): 56-60, 1992.
- Danser AHJ, Saris JJ, Schuijt MP, Van Kats JP. 1999 Is there a local renin-angiotensin system in the heart? *Cardio-vasc Res* 44: 252-65.
- Michelini LC, Bonagamba LGH. Angiotensin II as a modulator of baroreceptor reflexes in the brainstem of conscious rats. *Hypertension* 15 (Suppl I): 145-50, 1990.
- Campagnole-Santos MJ, Diz DI, Ferrario CM. Facilitation of the baroreflex by bilateral injection of an angiotensin II antagonist into the nucleus tractus solitari. *Hypertension* 9-534, 1987.
- Oliveira VLL, Irigoyen MC, Moreira ED et al. Renal denervation normalizes pressure and baroreceptor reflex in high renin hypertension in conscious rats. *Hypertension* 19 (Suppl II): II17-II21, 1992.
- Danser AHJ, Schalekamp ADH. Is there an internal cardiac renin-angiotensin system? *Heart* 76 (Suppl 3): 28-32, 1996.
- Yamazaki T, Komuro I, Shiojima J, et al. The renin-angiotensin system and cardiac hypertrophy. *Heart* 76 (Suppl 3): 33-5, 1996.
- Miyata S, Haneda T. Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by type I angiotensin II receptor. *Am J Physiol* H2443-51, 1994.
- Geisterfer AAT, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 62: 749-56, 1988.

24. Shepperd JT, Vanhoutte PM. *The human cardiovascular system*. Facts and concepts. New York, Raven Press, 1979.
25. Mark AL, Mancia G. Cardiopulmonary baroreflex in humans. In: Sheperd JT, Abboud FM, (eds.). *Handbook of Physiology: The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*. Washington DC: American Physiologic Society 3: 795-813, 1983.
26. Irigoyen MC, Moreira RD, Krieger EM. Funções do nervo renal In: Cruz J et al. *Atualidades em Nefronologia II*. São Paulo, Sanvier, 1992.
27. Oliveira VLL, Moreira ED, Farah VMA, Consolim-Colombo F, Krieger EM, Irigoyen MC. Cardiopulmonary reflex impairment in experimental diabetes in rats. *Hypertension* 34 (4 Pt 2): 813-7, 1999.
28. Mancia G, Grassi G, Ferrari A, Zanchetti A. Reflex cardiovascular regulation in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 (Suppl 3): S152-9 (Review), 1985.
29. Otto ME, Consolim-Colombo FM, Rodrigues Sobrinho CR, Barreto Filho, JÁ, Lopes HF, Krieger EM. Left ventricular dysfunction is not associated with a additional impairment of cardiopulmonary reflex in hypertension. *Journal of Hypertension* 18: 235, 2000.
30. Consolim-Colombo FM, Barreto Filho JÁ, Lopes HF, Rodrigues Sobrinho CR, Otto ME, Riccio GMG, Krieger EM. Decreased cardiopulmonary baroreflex sensitivity in Chagas Heart Disease. *Hypertension* 36(6): 1035-9, 2000.
31. Irigoyen MC, Moreira ED, Cestari IA, Krieger EM. The relationship between renal sympathetic nerve activity and arterial pressure after selective denervation of baroreceptors and chemoreceptors. *Braz J Med Biol Res* 24(2): 219-22, 1991.
32. Wyss JM. The role of sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2: 265-73, 1993.
33. Lopes HF, Bernardes Silva H, Consolim-Colombo FM, Barreto Filho JAS, Riccio GMG, Giorgi DMA, Krieger EM. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive patients. *Brazilian J Med Biol Research* 33: 51-4, 2000.
34. Lopes HF, Bernardes Silva H, Barreto Filho JAS, Consolim-Colombo FM, Giorgi DMA, Krieger EM. Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. *Hypertension* 30 (3 Pt 2): 629-31, 1997.
35. Esler M. The sympathetic nervous system and catecholamine release and plasma clearance in normal blood pressure control, in aging and hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM (eds.). *Hypertension: Pathophysiology*. Diagnosis and Management. 2. ed. New York, Raven Press, pp 1995.
36. Franchini KG, Krieger EM. Neurogenic hypertension in the rat. In: Ganten D (ed.). *Handbook of hypertension. Experimental and genetic models*. Amsterdam, Elsevier Publishers Company, 119-46, 1993.
37. Yu S-M, Tsai S-Y, Guh J-H et al. Mechanism of catecholamine-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. *Circulation* 94: 547-54, 1996 (Folkow B. Structural factor primary and secondary hypertension. *Hypertension* 16: 89-101, 1990.
38. Floras JS. Epinephrine and the genesis of hypertension. *Hypertension* 19: 1-18, 1992.
39. Henry JP, Liu J, Meehan WP. Psychosocial stress and experimental hypertension. In Laragh JH, Brenner BM eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2 ed. New York, Raven Press, 905-21, 1995.
40. Psychological stress and hypertension. In Swales JD ed. *Textbook of Hypertension*. Blackweel Science Inc. UK, 633-54, 1994.
41. Mancia G, Grassi G, Parati G et al. Evaluating sympathetic activity in human hypertension. *J Hypertension* 11 (Suppl 5): S13-S18, 1993.
42. Krieger EM, Salgado HC, Michelini LC. Resetting of the baroreceptors. in Guyton AC, Hall JE eds. *Cardiovascular Physiology IV*. International Review of Physiology, vol 26. Baltimore, University Park Press, 119-46, 1982.
43. Irigoyen MCC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz J Med Biol Res* 31: 1213-20, 1998.
44. Floras JS, Hassan MO, Jones JV et al. Consequences of impaired arterial baroreflexes in essential hypertension: effects on pressor responses, plasma noradrenaline and blood pressure variability. *J Hypertens* 6: 525-35, 1988.
45. Sheperd JT. Increased systemic vascular resistance and primary hypertension: the expanding complex. *J Hypertens* 8 (Suppl 7): S15-S27, 1990.
46. Panza GA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to a-sympathetic vasoconstrictor activity. *New Eng J Med* 325: 986-90, 1991.
47. Somers VR, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Eng J Med* 328: 303-7, 1993.