

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E DOENÇA CARDIOVASCULAR

* Kátia De Angelis, ** Maria Do Socorro Brasileiro Santos, *** Maria Cláudia Irigoyen

* Laboratório do Movimento Humano, Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, SP, Brasil

** Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

** Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil,

*** Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para Correspondência:

M.C. Irigoyen
Unidade de Hipertensão; Incor, HC-FMUSP
Av. Enéas C. Aguiar, 44
05403-000 São Paulo, SP, Brasil
Fax: +55-11-3085-7887
E-mail: hipirigoyen@incor.usp.br

RESUMO

A disfunção autonômica se refere àquela condição na qual a função autonômica se altera de forma a afetar adversamente a saúde. A avaliação da atividade do sistema nervoso autônomo pelo uso de diferentes técnicas de medida tem permitido estimar a contribuição desse sistema nas respostas alteradas associadas à doença cardiovascular. Inúmeras evidências apontam para a hiperatividade simpática na fisiopatologia da hipertensão, do diabetes *mellitus* e da insuficiência cardíaca. Da mesma forma, a redução da função parassimpática parece contribuir para o aumento da variabilidade da Pressão Arterial e, conseqüentemente, para as lesões de órgão alvo observadas nessas doenças. No presente trabalho, revisamos as evidências clínicas e experimentais da disfunção autonômica na fisiopatologia da hipertensão arterial, do diabetes *mellitus* e da insuficiência cardíaca.

INTRODUÇÃO

Walter Cânon, por volta de 1920, definiu que o sistema nervoso autônomo, por meio de dois sistemas antagonísticos (o simpático e o parassimpático), era fundamental para manutenção do equilíbrio do organismo, definindo esta situação com o termo "homeostasia" (1).

O conceito da fisiopatologia da disfunção autonômica surgiu por volta de 1920, a partir dos estudos de Bradbury e Eggleston, que demonstraram as causas neurogênicas da hipotensão postural (2). Em termos gerais, a disautonomia refere-se à condição na qual a alteração da função autonômica afeta adversamente a saúde. Esta condição varia desde um episódio transitório em indivíduos saudáveis até as doenças neurodegenerativas progressivas (Figura 1).

Nesta revisão serão abordados os controles tônicos e reflexos do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular, os principais métodos utilizados para avaliação autonômica, bem como serão discutidas evidências experimentais e clínicas da disfunção

autonômica na fisiopatologia da hipertensão arterial, da insuficiência cardíaca e do diabetes *mellitus*.

CONTROLE AUTÔNOMICO CARDIOVASCULAR

O sistema nervoso autônomo influencia tônica e reflexamente o sistema cardiovascular, uma vez que, tanto a noradrenalina como a acetilcolina liberadas no coração, modificam o débito cardíaco por alterar a força de contração das fibras miocárdicas e a frequência cardíaca. Nos vasos de resistência da circulação sistêmica, a liberação de noradrenalina modifica o estado contrátil do músculo liso vascular e, assim, a resistência vascular periférica (3,4). Além disto, o simpático pode exercer efeito trófico sobre as células musculares lisas e miocárdicas (5).

Embora os efeitos do sistema nervoso sobre o sistema cardiovascular se devam, em grande parte, à ação dos neurotransmissores noradrenalina e acetilcolina, a liberação de outros neurotransmissores nas terminações pós-ganglionares simpáticas e parassimpáticas pode potencializar e/ou minimizar a ação da noradrenalina e da acetilcolina, ampliando as oportunidades de controle cardiovascular por aumentar ou diminuir a sensibilidade do músculo cardíaco e do músculo liso vascular à estimulação simpática e parassimpática (5,6).

Além disto, respostas reflexas do simpático e do parassimpático permitem ajustes do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, contribuindo para a estabilização e manutenção da pressão arterial sistêmica durante diferentes situações fisiológicas (4). Nesse contexto, sabe-se que pelos menos três dos maiores arcos reflexos estão envolvidos na modulação da atividade parassimpática para o coração e simpática para coração e vasos, ligados aos pressorreceptores arteriais (alta pressão), aos receptores cardiopulmonares (baixa pressão) e aos quimorreceptores arteriais (7).

Os pressorreceptores arteriais são mecanorreceptores

sensíveis às deformações da parede vascular e, devido ao seu alto ganho, constituem-se na forma mais importante de controle da pressão arterial em curto prazo, ou seja, momento a momento. Além do controle reflexo da atividade autonômica, os pressorreceptores também exercem controle tônico sobre a atividade simpática (inibição) e parassimpática (estimulação). Assim, o comprometimento da função dos pressorreceptores pode atuar como elemento permissivo ao estabelecimento de alterações primárias de outros mecanismos de controle da função cardiovascular, por não modular a atividade simpática e parassimpática de modo adequado (8,9). Os receptores cardiopulmonares são distribuídos em três grupos de receptores que são ativados por mudanças na pressão das câmaras cardíacas, induzindo respostas reflexas autonômicas que modulam principalmente a frequência cardíaca, a dilatação da vasculatura muscular esquelética, a resistência renal e o débito urinário (7,10). Os quimiorreceptores arteriais respondem a aumentos ou quedas de PO_2 , PCO_2 e/ou pH desencadeando respostas homeostáticas do sistema cardiopulmonar para corrigir essas variações; quedas na PO_2 e aumentos na PCO_2 e no pH, por exemplo, elicitam respostas reflexas de aumento da resistência periférica (7,10).

Recentemente, o controle reflexo da circulação comandado pelos barorreceptores tem sido reconhecido também como um importante preditor de risco após evento cardiovascular. De fato, o estudo ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) forneceu evidências clínicas do valor prognóstico da sensibilidade do barorreflexo e da variabilidade da frequência cardíaca na mortalidade cardíaca pós infarto do miocárdio, independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e de arritmias ventriculares (11).

Dessa forma, intervenções no sentido de melhorar a sensibilidade do barorreflexo e/ou a participação do parassimpático cardíaco no controle da PA e da frequência cardíaca tem sido vistas como novas estratégias no manejo das doenças cardiovasculares (12).

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE AUTONÔMICA

Vários são os métodos invasivos e não-invasivos utilizados para avaliar a função simpática e parassimpática nas doenças cardiovasculares. Entre eles, medida das catecolaminas, microneurografia, sensibilidade barorreflexa, variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial nos domínios do tempo e da frequência (análise espectral) podem ser considerados os mais utilizados.

Dosagem das catecolaminas

Historicamente os métodos usados para medir alterações do sistema nervoso simpático em humanos têm envolvido medidas de noradrenalina, o neurotransmissor primário liberado pelas terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares. A medida da excreção do neurotransmissor norepinefrina na urina é hoje um método em desuso como teste da atividade simpática nervosa, enquanto ensaios de concentração plasmática, ainda amplamente usados, têm 2 limitações maiores. A primeira é que não fornece informações sobre a função simpática regional; quando se sabe que as respostas simpáticas mostram diferenças regionais que podem ser detectadas na pesquisa clínica só por técnicas que acessam a função simpática órgão - específica (13). A segunda deficiência é que a concentração plasmática de noradrenalina depende não só do tônus simpático e de liberação de noradrenalina mas também de remoção do neurotransmissor do plasma.

Além da medida direta da atividade simpática (microneurografia), a liberação de noradrenalina para o plasma é uma das formas mais seguras de se estudar a função simpática regional. Mais especificamente, medidas baseadas em método de diluição de radiotraçadores tem sido empregadas, de forma que o aparecimento (appearance, spillover) de noradrenalina no plasma a partir de órgãos de interesse (13) pode ser determinado. Este método consiste na infusão de norepinefrina marcada por trítio em concentração conhecida, acompanhada da coleta de amostras de sangue, por exemplo, do seio coronário e das veias renais, o que permite medir a liberação do neurotransmissor do coração e dos rins (13,14).

Bloqueio autonômico farmacológico

O bloqueio autonômico farmacológico pode ser utilizado para estimar o nível preexistente do tônus simpático e parassimpático sobre o coração (15). O método utiliza variações de parâmetros cardiovasculares, como frequência cardíaca e pressão arterial como indicadores do tônus autonômico. O bloqueio farmacológico do coração com atropina e propranolol (ou atenolol) pode ser utilizado tanto na experimentação animal quanto na clínica, para quantificar as influências do simpático e parassimpático na frequência cardíaca e no débito cardíaco. O duplo bloqueio farmacológico permite a determinação da frequência cardíaca intrínseca ou de marcapasso. Além disso, bloqueadores ganglionares podem ser utilizados para avaliação do componente neurogênico global de controle cardiovascular.

Microneurografia

A microneurografia de uma única fibra ou multifibra permite o registro direto da atividade nervosa simpática pós-ganglionar do leito vascular cutâneo ou muscular (16). Esta técnica mostra em tempo real a natureza dinâmica da atividade simpática eferente e seu controle reflexo. Os nervos tibiais e peroneiros são os locais preferidos para a inserção dos eletrodos para a avaliação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM). A atividade simpática muscular exibe um padrão de descargas diferente para a condição basal e em resposta a diversos estímulos emocionais ou físicos. Em indivíduos saudáveis, a ANSM é ativada por reduções na pressão de enchimento cardíaco, exercício, hipóxia, hipercapnia, hiperpneia, alterações no sono e, é inibida por insuflação pulmonar (17). Apesar de obtermos a medida direta da atividade simpática, essa técnica apresenta limitações específicas, tais como a experiência do investigador e treinamento para a aquisição de sinais com alto padrão de qualidade; a dependência que a amplitude dos disparos possui com relação à posição onde são colocados os eletrodos. Além disso, a ANSM medida nível local (musculatura esquelética) pode não refletir as alterações das regiões renal e cardíaca. A permanência do indivíduo em posição estacionária também pode limitar o protocolo experimental de interesse, como, por exemplo, durante a realização de exercício dinâmico.

Mesmo considerando essas dificuldades, em indivíduos com função cardíaca normal, Wallin e cols. (18) detectaram significativa correlação positiva entre os valores da ANSM e o *spillover* de norepinefrina renal e cardíaca. Isso tem permitido que o registro de microneurografia durante infusões de drogas vasodilatadoras, seja utilizado para avaliar o controle reflexo da função simpática exercido pelos pressorreceptores. (19).

Sensibilidade Barorreflexa

A sensibilidade dos pressorreceptores é uma excelente medida de função autonômica. Este reflexo pode ser ativado pelo estímulo mecânico dos corpos carotídeos, manobra de Valsalva, mudanças posturais e injeção de drogas, os quais induzem modificações de pressão arterial que devem ocasionar modificações da frequência cardíaca (20).

A sensibilidade do controle reflexo da frequência cardíaca comandada pelos barorreceptores pode ser avaliada por meio das respostas de bradicardia ou taquicardia desencadeadas pela infusão de drogas vasoativas como fenilefrina e nitroprussiato de sódio ou nitroglicerina, respectivamente. Existem evidências de que a atividade cardíaca responde mais rápido para a liberação de acetilcolina do que para a liberação de norepinefrina, portanto, as resposta sinusais que determinam alterações agudas da frequência cardíaca são mediadas de modo predominante por via atividade reflexa vagal (21).

Em modelos animais, a sensibilidade barorreflexa pode ser avaliada pela infusão de drogas vasoativas, fenilefrina e nitroprussiato de sódio, as quais induzem aumentos e quedas da PA que promovem respostas bradicárdicas e taquicárdicas, respectivamente. Pelo menos três métodos de avaliação dessas respostas de FC à alterações da PA estão padronizados e são muito utilizados na literatura: a) o índice de sensibilidade, b) a regressão linear e, c) a curva sigmoide (22).

Recentemente, algoritmos computadorizados têm sido desenvolvidos para quantificar as flutuações espontâneas da pressão arterial e da frequência cardíaca. Essa análise identifica seqüências curtas entre o sistograma (série temporal da pressão arterial sistólica) e o tacograma (série temporal do intervalo cardíaco) ao mesmo tempo (23). Valores de sensibilidade do barorreflexo obtidos usando o método de seqüência espontânea são similares aos obtidos quando a pressão arterial é alterada por administração em bolo de drogas vasoativas (24).

Variabilidade da Frequência Cardíaca

A modulação vagal tônica da frequência cardíaca pode ser estimada pela determinação das variações batimento a batimento. Variáveis no domínio do tempo usadas para essa proposta incluem, o desvio padrão dos intervalos de pulso normais dentro de um período definido, a média aritmética dos desvios padrão obtida a cada intervalo de 5 minutos durante registro com período de 24 horas, o número de diferenças de intervalos cardíacos sucessivos maior do que 50 msec divididos pelo número total de intervalos e as variações dessas fórmulas (25).

O estudo no domínio da frequência ou a análise espectral tem alcançado considerável interesse por ser um método não-invasivo que estima atividade neural e não neural para oscilações a curto e longo prazo da frequência cardíaca. Os algoritmos mais utilizados para o desenvolvimento da potência espectral são a transformada rápida de Fourier e a análise autorregressiva. Com esse tipo de análise podemos obter os espectros com suas respectivas potências a partir de bandas de frequência pré-determinadas. Em indivíduos normais, a variabilidade do intervalo cardíaco ocorre predominantemente em três faixas de frequência de interesse: frequências altas (AF), entre 0,15 a 0,4 Hz, frequências baixas (BF), entre 0,03 a 0,15 Hz e frequências muito baixas (MBF), menores que 0,03 Hz (25).

A análise espectral também vem sendo muito utilizada em modelos experimentais. Em animais de pequeno porte, como ratos, a banda de AF apresenta oscilações em torno de 0,75 a 3 Hz, a de BF, em torno de 0,20 a 0,75 Hz, e de MBF, abaixo de 0,20 Hz (26).

Devido ao fato de o bloqueio vagal abolir o componente de alta frequência, oscilações na frequência cardíaca, dentro desta banda, têm sido atribuídas à atividade parassimpática. Deve-se ressaltar que a respiração exerce um papel modulatório importante sobre o componente de AF, portanto, alterações de frequência respiratória ou de volume corrente alteram significativamente esse componente. Manobras conhecidas para aumentar a atividade simpática, como a *bipedestação*, o *tilt*, o exercício e a pressão negativa aplicada na região inferior do corpo, mostraram aumento do componente de baixa frequência nestas situações. Por outro lado, durante o sono, após bloqueio beta ou uso de clonidina, o componente de BF é reduzido (26,27). Em frequências abaixo de 0,15 Hz, o espectro de potência também é influenciado por oscilações parassimpáticas (25,26,27). Além disso, a razão entre os componentes de baixa e alta frequência tem sido proposta como forma de estimar o balanço entre as duas atividades neurais. Entretanto, esse conceito de balanço simpátovagal (BF/AF) tem sido adotado por vários autores e questionado por outros (25,26).

Análise espectral cruzada

A análise espectral cruzada entre duas variáveis de interesse pode ser realizada para determinar a magnitude do ganho da função de transferência (razão entre as potências espectrais de dois sinais), a coerência (relação de dependência linear entre as variabilidades de dois sinais) e a fase (relação temporal entre as variabilidades de dois sinais) (28). O ganho da função de transferência e o índice alfa $[LF\ IP / LF\ PAS + HF\ IP / HF\ PAS]^{0.5}$, realizados a partir da relação entre as oscilações da pressão arterial sistólica (PAS) e o intervalo de pulso (IP), nas regiões de baixa e alta frequência, tem conseguido alcançar aceitação na pesquisa científica, como índices que estimam o controle barorreflexo da frequência cardíaca (23). De modo similar, o ganho da função de transferência entre a pressão arterial e a ANSM pode ser calculado como uma estimativa da regulação barorreflexa arterial do tráfico nervoso simpático eferente (28).

Embora não estejam definitivamente comprovadas, inúmeras evidências apontam para a participação do aumento da atividade do sistema nervoso simpático na patogênese da hipertensão arterial (29). 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) (30). Em nosso laboratório, observou-se que a atividade simpática neural basal aferida por microneurografia é progressivamente mais elevada em indivíduos com hipertensão leve, moderada e grave, respectivamente, e também está aumentada durante os estágios iniciais de desenvolvimento da hipertensão arterial (30). Embora essas evidências apontem para o aumento da atividade simpática, os mecanismos envolvidos nessa alteração permanecem pouco esclarecidos. Um dos que tem recebido a atenção dos pesquisadores é a sensibilidade do barorreflexo. De fato, a menor sensibilidade dos barorreceptores é provavelmente o maior determinante do aumento da variabilidade da PA (31,32) em indivíduos hipertensos, e de forma indireta associada às conseqüentes lesões dos órgãos-alvo (32).

A disfunção barorreflexa tem sido demonstrada na hipertensão clínica e experimental (Figura 2A) (31,33,34). Dados obtidos em nosso laboratório demonstraram que jovens normotensos, filhos de hipertensos, apresentam aumento da PA, dos níveis séricos de catecolaminas e redução da resposta barorreflexa da frequência cardíaca, quando comparados a jovens filhos de normotensos (35). Esses dados apontam para o envolvimento precoce do sistema nervoso autônomo na gênese da hipertensão arterial, bem como indicam que a predisposição genética para a hipertensão pode cursar com a redução da sensibilidade desse importante mecanismo de controle reflexo, momento a momento.

Além do barorreflexo, existem evidências de que o quimiorreflexo, ativado pelas apnéias noturnas, pode contribuir para a hipertensão e a elevada atividade simpática observada durante normóxia em outros períodos do dia. Somers e cols. (36) demonstraram que ambos, hipercapnia e hipóxia, agindo mediante do quimiorreflexo, provocam aumento na atividade simpática dos vasos da musculatura esquelética, em indivíduos normais. Além disso, demonstraram que esta resposta reflexa do simpático à hipóxia e hipercapnia é potenciada em especial durante a apnéia, quando a influência inibitória da ventilação sobre o simpático é eliminada (36,37). Como conseqüência da ativação simpática, a PA aumenta. Essas respostas pressoras e de ativação simpática são particularmente evidentes durante apnéias obstrutivas noturnas em pacientes com apnéia do sono, quando os eventos apneicos podem persistir por até um minuto, com desaturação do oxigênio para valores tão baixos como 40%.

Pesquisa realizada por nosso grupo investigou a participação da apnéia obstrutiva do sono (AOS) sobre a hipertensão arterial. Observamos que pacientes hipertensos (leves e moderados) com AOS severa, não obesos e com suspensão do tratamento farmacológico, apresentaram aumento na modulação simpática cardíaca e vasomotora, e redução na modulação vagal (Figura 2B), bem como piora na disfunção barorreflexa quando comparados a pacientes hipertensos sem AOS e a controles normais (38).

Além das rápidas respostas neurais, os diferentes receptores cardiovasculares modulam 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.

O simpático também contribui para o crescimento da parede vascular, influenciando, em conseqüência, os fatores estruturais. As mudanças vasculares induzidas pela elevação prévia da atividade simpática, como hipertrofia da célula muscular lisa, provavelmente contribuem para a manutenção da pressão arterial elevada, a despeito da diminuição da atividade simpática (39).

A 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 na literatura. Evidências de que a adrenalina liberada de forma intermitente pode provocar vasoconstricção neurogênica sustentada e hipertensão, pela ação em receptores pré-sinápticos facilitando a liberação de norepinefrina, reforçam essa possibilidade (40). Observações clínicas sugerem que, indivíduos hipertensos ou com predisposição genética para a hipertensão, respondem de forma mais acentuada ao estresse (41). Por outro lado, em indivíduos que vivem ou trabalham em situações estressantes (como os controladores de aeroportos), a prevalência da hipertensão pode ser até cinco vezes maior do que em indivíduos afastados dessas situações. As dificuldades em se atribuir ao estresse um papel mais definido na gênese da hiperatividade simpática, associada à hipertensão arterial, está na observação de existirem, num mesmo indivíduo, outros fatores de risco associados (dieta, nível econômico, sedentarismo e hábitos sociais) (41).

Independente de seu papel na patogênese da hipertensão, associa-se à atividade do simpático o aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares que acometem os pacientes durante as primeiras horas da manhã. Nesse período, associado à fase do pré-despertar (42) e também ao ato de se levantar após uma noite em decúbito, ocorre um aumento da atividade a-simpática (substituindo a queda da atividade durante o sono), estabelecendo o nível de atividade existente na vigília. Como consequência, há vasoconstricção 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.

DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A ativação dos sistemas neuro-humorais, especialmente o sistema nervoso simpático, está envolvida na progressão e aumento da mortalidade na insuficiência cardíaca (IC) (43). No início da lesão miocárdica, a ativação aguda do sistema nervoso simpático ocorre como resposta adaptativa e tem como finalidade a restauração ou manutenção dos níveis pressóricos e do débito cardíaco. Em modelos experimentais de IC, a atividade nervosa simpática está presente no início da disfunção ventricular esquerda (44). Além disto, existem evidências de que alterações precoces do barorreflexo estão relacionadas ao estresse oxidativo, em um modelo experimental de IC (45).

Em pacientes com insuficiência cardíaca, Grassi e cols. (19) observaram por meio da técnica de microneurografia, que a atividade nervosa simpática muscular encontrava-se significativamente aumentada quando comparada aos indivíduos saudáveis, e que ela aumentava com a gravidade da doença. A avaliação da atividade nervosa simpática cardíaca através da técnica cintilográfica utilizando o MIB (metaiodobenzilguanidina) em pacientes com IC de diferentes etiologias sem sobrecarga de volume ou pressão, também se mostrou aumentada (46). Como a atividade simpática está envolvida na adaptação circulatória da IC desde a instalação e durante a sua progressão e tem valor prognóstico, atualmente são estudadas várias estratégias para reverter o remodelamento miocárdico estrutural e hipertrofico. Com o tratamento clínico (47) ou cirúrgico (48) adequado na IC, ocorre redução dos níveis circulantes de catecolaminas e da atividade simpática. Em estudo realizado em nosso grupo por Brasileiro-Santos e cols. (49), mostramos que, com a reversão da disfunção sistólica na miocardiopatia hipertensiva, por tratamento medicamentoso, ocorre redução da atividade simpática para o coração e melhora do reflexo cardiopulmonar e do barorreflexo.

Todavia, o mecanismo essencial responsável pela hiperatividade simpática na IC permanece desconhecido (50) e pode estar relacionado a diversos sistemas, tais como: atenuação da sensibilidade dos mecanorreceptores arteriais e cardíacos; alteração pressórica na artéria e no capilar pulmonar; exacerbação do quimiorreflexo periférico e central; ativação das aferências simpáticas cardíacas que estão relacionadas à sensação de dor cardíaca durante a isquemia coronariana; ativação dos aferentes renais sensíveis a estímulos mecânicos ou químicos e ativação do sistema renina-angiotensina, entre outros.

Quanto à participação do sistema nervoso parassimpático, também se encontra alterado na IC. Eckberg e cols. (51) por meio da

infusão de fenilefrina para aumentar a pressão arterial, observaram que a resposta de bradicardia mediada pelo parassimpático estava atenuada em pacientes com IC, demonstrando que o controle barorreflexo arterial da FC estava atenuado.

De fato, existe consenso de que a função vagal preservada é benéfica na manutenção da variabilidade da pressão arterial com consequente proteção de lesão de órgãos-alvo (52,53), em especial na isquemia do miocárdio (54). Além disso, existem evidências experimentais de atenuação de resposta da frequência cardíaca durante a estimulação do nervo vago em cães com insuficiência cardíaca, que podem resultar de alterações na liberação, degradação e ligação da acetilcolina ou na atividade da enzima acetilcolinesterase no coração. Drogas com efeitos anticolinesterásicos estão intrinsecamente ligadas à ativação de receptores muscarínicos (nas proximidades das terminações nervosas parassimpáticas colinérgicas) ou nicotínicos (responsáveis pelo aumento da concentração de acetilcolina na placa motora do músculo esquelético ou nos gânglios autonômicos) (55).

A administração de algumas drogas parassimpatomiméticas e b-bloqueadoras após infarto do miocárdio e na insuficiência cardíaca tem demonstrado aumento da variabilidade da frequência cardíaca, indicando efeito protetor sobre o sistema cardiovascular (56,57). A busca por drogas com ação cardioprotetora, capazes de inibir a ocorrência de eventos cardíacos em situações de estresse ou esforço físico, para a utilização em pacientes portadores de cardiopatias isquêmicas, é de grande relevância.

Alguns estudos mostram que a estimulação colinérgica permite aumento do tônus vagal em pacientes após infarto agudo do miocárdio, onde sabidamente existe diminuição da atividade parassimpática (56). Assim, sabendo-se que a estimulação vagal é capaz de proteger contra episódios de fibrilação ventricular alterando de modo favorável a automaticidade cardíaca e a refratariedade *in vivo*, é bastante provável que drogas com ação parassimpatomimética possam conferir cardioproteção (58). Nesse sentido, o uso de agonistas muscarínicos, como metacolina e oxotremorina, previne a ocorrência de arritmias ventriculares durante a isquemia do miocárdio (59). Dados recentes do nosso laboratório demonstraram que em ratos normotensos tratados com Brometo de Piridostigmina na água de beber, por 7 dias, aumenta significativamente a sensibilidade do barorreflexo (60). Considerando que as reduções da variabilidade da frequência cardíaca e da sensibilidade do baroreflexo são fatores de risco independentes para a doença cardiovascular, os resultados descritos na literatura dão suporte a uma nova perspectiva terapêutica na disfunção parassimpática por meio da estimulação colinérgica.

DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA NO DIABETES MELLITUS

Uma das complicações do diabetes *mellitus* é a neuropatia autonômica que se inicia com degeneração de pequenas fibras nervosas de ambos os ramos simpático e parassimpático (61). As manifestações clínicas são diversas e incluem hipotensão postural, taquicardia persistente, gastroparesia, atonia da bexiga e diarreia noturna. Essas manifestações clínicas levam em poucos anos a uma alta taxa de mortalidade (62).

Diversos estudos mostram que a variabilidade da frequência cardíaca é um importante método para verificar a neuropatia autonômica nos pacientes com diabetes. Nesses pacientes ocorre uma redução da variabilidade da frequência cardíaca (domínio do tempo) que está diretamente relacionada a um pior prognóstico, como também pode preceder o diagnóstico clínico da neuropatia autonômica (63). Estudo realizado por Pagani e cols. (64), observou que pacientes diabéticos sem evidência de neuropatia autonômica apresentaram redução em ambos os componentes de alta (AF) e baixa frequência (BF) absolutos do intervalo cardíaco. Em nosso grupo de estudo observamos que pacientes diabéticos sem diagnóstico de neuropatia autonômica apresentaram redução dos componentes absolutos (AF e BF) do intervalo cardíaco (Figura 2B), embora os componentes normalizados e o balanço simpátovagal tenham mostrado predominância simpática cardíaca (65). Em adição, observamos que a sensibilidade barorreflexa espontânea, por meio do índice alfa, encontrava-se deprimida em ambos os componentes de frequência, sendo mais evidente no componente de alta frequência, que representa a modulação vagal. Esses achados sugerem que as manifestações iniciais dessa neuropatia envolvem ambas as alças eferentes: simpática e vagal.

O modelo experimental de DM por estreptozotocina (STZ) tem sido utilizado por muitos investigadores no estudo das alterações metabólicas e cardiovasculares da doença. Ratos diabéticos por STZ apresentam muitas alterações semelhantes às observadas em humanos, tais como hiperglicemia, hipoinsulinemia, glicosúria, poliúria, perda de peso, neuropatia, nefropatia e cardiopatia (66,67). Em nosso grupo, temos utilizado este modelo na busca da melhor compreensão das disfunções do controle autonômico do sistema cardiovascular. Estudos de nosso laboratório verificaram redução da PA e da frequência cardíaca desde 5 até 80 dias após a indução do DM (66-72). Os mecanismos envolvidos nestas disfunções ainda não estão perfeitamente esclarecidos, mas existem evidências consistentes do envolvimento de alterações na frequência cardíaca intrínseca, no tônus vagal e no controle reflexo cardiovascular (barorreflexo, reflexo cardiopulmonar e quimiorreflexo) neste prejuízo cardiovascular (71). A redução na habilidade para regular de modo adequado a frequência cardíaca durante mudanças na pressão arterial tem sido atribuída a alterações na atividade parassimpática cardíaca (Figura 2A) (66, 67,72), embora alterações na função do receptor ou na mediação central do reflexo comandado pelos pressorreceptores não possam ser excluídas (72).

O diabetes experimental também está associado a uma hiporresponsividade da ativação cardíaco-vagal evocada pelo quimiorreflexo, demonstrada pela redução da resposta bradicárdica produzida pela estimulação do corpo carotídeo pelo KCN (67). É importante também salientar que tanto a resposta bradicárdica desencadeada pela estimulação dos quimiorreceptores, quanto a resposta taquicárdica e bradicárdica às quedas e aos aumentos de pressão arterial mediada pelos pressorreceptores, estão diminuídas nos animais diabéticos. Uma vez que, tanto o reflexo comandado pelos pressorreceptores como o reflexo comandado pelos quimiorreceptores, são integrados por vias que convergem para os mesmos sítios no sistema nervoso central, este fato, poderia explicar as alterações evidenciadas em ambas as respostas neste modelo de diabetes.

A redução na função vagal sobre o coração, avaliada pelo bloqueio farmacológico, em ratos diabéticos de curta duração (68) poderia contribuir para a menor resposta bradicárdica observada no modelo experimental de diabetes descrito por outros autores (67).

Em nosso laboratório, a expansão do volume plasmático monitorada por aumentos similares da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, em animais diabéticos e controles induziu menor resposta de PA e frequência cardíaca no grupo diabético (73). Além disso, a modulação da atividade simpática renal foi completamente abolida nos animais diabéticos. O papel fisiológico relevante desta resposta alterada no diabetes pode estar associado com uma disfunção renal no balanço entre a ingestão e a excreção de sódio e água, modificando a resposta natriurética e diurética nesta condição.

A variabilidade da frequência cardíaca avaliada no domínio do tempo (desvio padrão dos intervalos R-R normais) mostrou-se aumentada no sétimo dia após a administração de STZ e, da mesma forma ao acontecido com a pressão arterial, estes valores retornaram à normalidade após o período de tratamento com insulina (14 e 30 dias). Outros estudos que avaliaram a variabilidade da PA sistólica em ratos diabéticos por STZ demonstraram redução da variabilidade da PA sistólica no componente de média frequência, sugerindo que a modulação simpática do sistema cardiovascular está diminuída neste modelo de diabetes (66,74,75).

Parece haver consenso de que as alterações na variabilidade da PA e da frequência cardíaca podem representar disfunção autonômica neste modelo. Entretanto, estes dados indicam que o tratamento com insulina na fase inicial da doença pode modificar a história natural das alterações cardiovasculares no diabetes experimental (76).

Referências Bibliográficas

1. Cannon WB. *The Wisdom of the Body*. New York: W.W. Norton; 1939.
2. Bradbury S, Eggleston C. Postural hypotension. A report of three cases. *Am Heart J*. 1925; 1:73-86
3. Franchini KG, Cowley Jr AC. Autonomic control of cardiac function. In: Robertson D, ed. *Primer on the Autonomic Nervous System*. San Diego, CA: Academic Press, Inc., 1996; pp.42-8.

4. Cowley Jr AC, Franchini KG. Autonomic control of blood vessels. In: Robertson D, ed. *Primer on the Autonomic Nervous System*. San Diego, CA: Academic Press, Inc., 1996; pp.49-55.

5. Victor RG, Mark AL. The sympathetic nervous system in human hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2 ed. New York: Raven Press Ltd., 1995; pp.755-73.

6. Franchini KG. Função e disfunção autonômica na doença cardiovascular. *Rev Soc Cardiol Estado São de Paulo*.1998; 8:285-297.

7. Irigoyen MC, Lacchini S, De Angelis K, Michelini LC. Fisiopatologia da Hipertensão: O que avançamos? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*2003; 1: 20-45.

8. 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* 1991; 24:219-22.

9. 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* 1995; 26(6 Pt 2):1111-6.

10. Michelini L. Regulação neuro-humoral da pressão arterial. In: *Fisiologia*, Ayres MM, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

11. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators: Lancet* 1998; 351 (9101): 478-84

12. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106(8): 945-9

13. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev* 1990; 70(4):963-85

14. Esler M, Kaye D. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(7 Suppl 4):S1-7.

15. Franchini KG, Krieger EM. Bradycardic responses to vagal stimulation and methacholine injection in sino-aortic denervated rats. *Braz J Med Biol Res* 1989; 22:757-60.

16. Wallin BG, Fagius J. Peripheral sympathetic neural activity in conscious humans. *Ann Rev Physiol* 1988; 50:565-576.

17. Floras JS. Arterial baroreceptor and cardiopulmonary reflex control of sympathetic outflow in human heart failure. *Ann NY Acad Sci* 2001; 940:500-513

18. Wallin BG, Esler MD, Dorward P, Eisenhofer G, Ferrier C, Westerman R, Jennings G. Simultaneous measurements of cardiac norepinephrine spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle. *J Physiol* 1992; 453:59-67.

19. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, Del Bo A, Sala C, Bolla GB, Pozzi M. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92:3206-3211.

20. Ferrer MT, Kennedy WR, Sahinen F. Baroreflexes in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 1991; 41:1462-1466.

21. Head J. Painful diabetic neuropathy—providing the best patient service. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19 Suppl 1:S22-8.

22. Farah VM, Moreira ED, Pires MD, Irigoyen MC, Krieger EM. Comparison of three methods for the determination of baroreflex sensitivity in conscious rats. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32(3):361-9.

23. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: From the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertension* 2000; 19:157-161.
24. Parlow J, Viale JP, Annat G, Hughson R, Quintin L. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension* 1995; 25:1058-1068.
25. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-1065.
26. Pagani M, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90:1826-1831.
27. Miyajima E, Sawada R, Shigemasa T. LF/HF ratio as an index of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1997; 29:908.
28. Ando S, Dajani HR, Senn BL, Newton GE, Floras JS. Sympathetic alternant. Evidence for arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in congestive heart failure. *Circulation* 1997; 95:316-319.
29. Wyss JM. The role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:265-73.
30. Mancia G, Grassi G, Parati G, Daffonchio A. Evaluating sympathetic activity in human hypertension. *J Hypertens* 1993; 11(Suppl): S13-S19.
31. Irigoyen MC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31:1213-20.
32. Floras JS, Hassan MO, Jones JV, Osikowska BA, Sever PS, Sleight P. Consequences of impaired arterial baroreflexes in essential hypertension: effects on pressor responses, plasma noradrenaline and blood pressure variability. *J Hypertens* 1988; 6:525-35.
33. DeAngelis KLD, Gadonski G, Fang J, Dall'Ago P, Albuquerque VL, Peixoto LR, Fernandes TG, Irigoyen MC. Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NAME-hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34:768-72.
34. Mancia G, Grassi G, Ferrari AU. Reflex control of circulation in experimental and human hypertension. In: Zanchetti A, Mancia G. *Handbook of hypertension, pathophysiology of hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1997. pp. 568-601.
35. Lopes HF, Silva HB, Soares JA, Filho B, Consolim-Colombo FM, Giorgi DM, Krieger EM. Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. *Hypertension* 1997; 30:629-31.
36. Somers VK, Zavala DC, Marck AL, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67:2101-6.
37. Somers VK, Zavala DC, Marck AL, Abboud FM. Influences of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerves responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989; 67:2095-100.
38. Santos MSB, Coelho MAC, Togeiro S, Plentz RDM, Consolim-Colombo FM, Irigoyen MC, Montano N, Krieger EM. Cardiovascular variability in hypertensive subjects with and without obstructive sleep apnea. *JACC* 2004; 43(5):448 - 449.
39. Folkow B. Structural factor in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990; 16:89-101.
40. Floras JS. Epinephrine and the genesis of hypertension. *Hypertension* 1992; 19:1-18.
41. Pickering TG. Psychological stress and hypertension. Clinical and experimental evidences. In: Swales JD. *Textbook of hypertension*. UK: Blackwell Science; 1994. pp. 640-54.
42. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991; 325:986-90.
43. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure: relations to survival and the effects of Therapy in V-HeFT II. *Circulation* 1993; 87:V140-V148.
44. Stevens TL, Burnett JC Jr., Kinoshita M, Reifield MM. A functional role for endogenous atrial natriuretic peptide in a canine model of early left ventricular dysfunction. *J Clin Invest* 1995; 95:1101-1108.
45. Rabelo E, De Angelis K, Bock P, Fernandes TRG, Cervo F, Belló-Klein A, Clausell N & Irigoyen MC. Baroreflex sensitivity and oxidative stress in adriamycin-induced heart failure. *Hypertension* 2001; 38: 576-580.
46. Imamura Y, Ando H, Ashihara T, Fukuyama T. Myocardial adrenergic nervous activity is intensified in patients with heart failure without left ventricular volume or pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1996; 26:371-375.
47. Mark AL. Sympathetic dysregulation in heart failure: mechanisms and therapy. *Clin Cardiol* 1995; 18(3 suppl I):13-8.
48. Rundqvist B, Elam M, Eisenhofer G, Friberg P. Normalization of total body and regional sympathetic hyperactivity in heart failure after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15:516-26.
49. Santos MSB, Irigoyen MC, da Silva VJD, Coelho MAC, Ida F, Mady C, Krieger EM, Consolim-Colombo FM. Left Ventricular Geometric Pattern Determine Tonic and Reflex Cardiac Autonomic Modulation in Hypertensive Myocardial Hypertrophy. *Circulation* 2004; 110 (15):223 – 224.
50. Middlekauff HR. Mechanisms and implications of autonomic nervous system dysfunction in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997; 2:265-75.
51. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971; 285:877-883.
52. Su DF, Miao CY. Blood pressure variability and organ damage. *Clin Exper Pharmacol Physiol* 2001; 28, 709 – 715.
53. Berni V, Fiorino P, Irigoyen MC, Lacchini S. End-organ damage and cardiac dysfunction in sinoaortic denervation-induced AP lability in rats. *Journal of Hypertension* 2004; V: 22- 27S.
54. Schultz HD. Cardiac vagal chemosensory afferents. Function in pathophysiological states. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 940: 59-73.
55. Bibevski S, Dunlap ME. Ganglionic mechanisms contribute to diminished vagal control in heart failure. *Circulation*, (1999), 2958-2963
56. Vybiral T, Glaser DH, Morris G, Hess KR, Yang K, Francis M, Pratt C. Effect of low dose of scopolamine in heart rate variability in acute myocardial infarction. *JACC* 1993; 22: 1320-6.
57. La Rovere MT, Mortara A, Pantaleo P, Maestri R, Cobelli F, Tavazzi L. Scopolamine improves autonomic balance in advanced congestive heart failure. *Circulation* 1994; 90(2): 838-43
58. Behling A, Moraes RS, Rohde LE, Ferlin EL, Nobrega AC, Ribeiro JP. Cholinergic stimulation with pyridostigmine reduces ventricular arrhythmia and enhances heart rate variability in heart failure. *Am Heart J* 2003; 146(3):494-500.
59. De Ferrari GM, Salvati P, Grossoni M, Ukmar G, Vaga L, Patrono C, Schwartz PJ. Pharmacologic modulation of the autonomic nervous system in the prevention of sudden cardiac death. A study with propranolol, methacholine and oxotremorine in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 283-290.
60. Soares PPS, Da Nobrega AC, Ushizima MR, Irigoyen MC. Cholinergic stimulation with pyridostigmine increases heart rate variability and

baroreflex sensitivity in rats. *Auton Neurosci* 2004; 30; 113(1-2): 24-31.

61. Bannister R. *Autonomic Failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system.* Oxford, New York: Oxford University Press, 1988.

62. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980; 193:95-108.

63. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch Neurol* 1991; 48:185-190.

64. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, Guzzetti S, Lombardi F, Cerutti S, Malliani A. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1988; 23(2):143-53.

65. Santos MSB, Malachias MV, Lessa PS, Ida F, Concolim-Colombo FM, Irigoyen MC, Krieger EM. Cardiovascular variability and spontaneously baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *J Hypertension* 2004; 22 (suppl 1): S21.

66. Schaan BD, Maeda CY, Timm H, Medeiros S, Moraes RS, Ferlin E, Fernandes TG, Ribeiro JP, Schmid H, Irigoyen MC. Time course of changes in heart rate and blood pressure variability in streptozotocin-induced diabetic rats treated with insulin. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30: 1081-1086.

67. Dall'Ago P, Fernandes TG, Machado UF, Bello AA, Irigoyen MC. Baroreflex and chemoreflex dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30(1):119-124.

68. Maeda CY, Fernandes TG, Timm HB, Irigoyen MC. Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes. *Hypertension* 1995; 26(6)[part 2]:1000-1004.

69. Maeda CY, Fernandes TG, Lulhier F, Irigoyen MC. Streptozotocin diabetes modifies arterial pressure and baroreflex sensitivity in rats. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28: 497-501.

70. De Angelis KLD, Oliveira AR, Dall'Ago P, Bock P, Bello-Klein A, Fernandes TG, Bello AA, Irigoyen MC. Effects of exercise training in autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 635-641.

71. De Angelis K, Schaan BD, Maeda CY, Dall'Ago P, Wichi RB, Irigoyen MC. Cardiovascular control in experimental diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(9):1091-1100.

72. Dall'Ago P, Silva VO, De Angelis KL, Irigoyen MC, Fazan R Jr, Salgado HC. Reflex control of arterial pressure and heart rate in short-term streptozotocin diabetic rats. *Braz J Med Biol Res.* 2002; 35(7):843-9.

73. Oliveira VLL, Moreira ED, Farah VMA, Consolim-Colombo F, Krieger EM, Irigoyen MC. Cardiopulmonary reflex impairment in experimental diabetes in rats. *Hypertension* 1999; 34 (part 2): 813-817.

74. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, Rohde LE, Zaslavski L, Gross JL, Ribeiro JP. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton Neurosci* 2000; 83(1-2):90-9.

75. Fazan R, Silva VJD, Ballejo G, Salgado HC. Power spectra of arterial pressure and heart rate in streptozotocin-induced diabetes in rats. *J Hypertens* 1999; 17:489-495.

76. Nicholl TA, Lopaschuk GD, MacNeill JH. Effects of free fatty acids and dichloroacetate on isolated working diabetic rat heart. *Am J Physiol* 1991; 261:H1053-H1059.

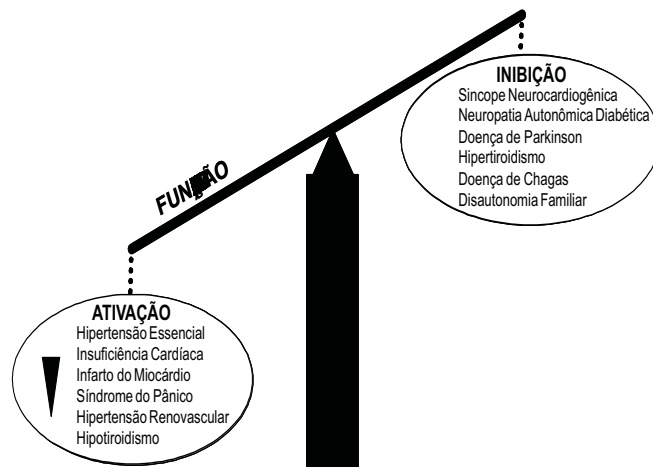


Figura 1. Disautonomias que envolvem alteração da função simpática.

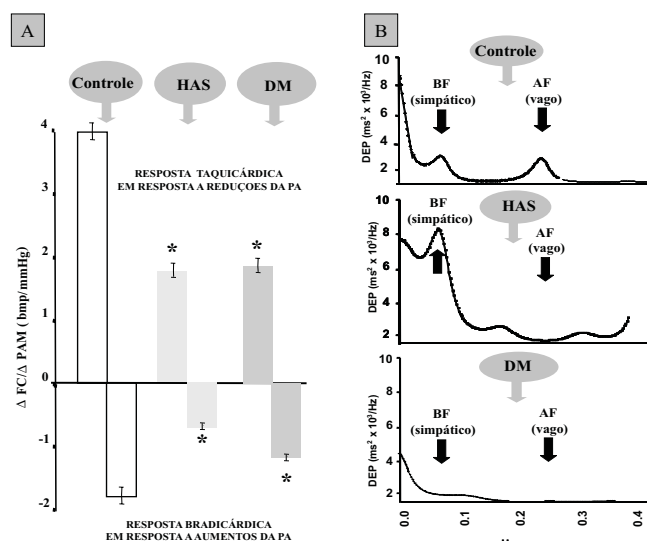


Figura 2. Disautonomia na hipertensão (HAS) e no diabetes (DM) avaliada pela sensibilidade baroreflexa e pela análise espectral. **A.** Sensibilidade do baroreflexo avaliada pelas respostas reflexas de taquicardia e bradicardia induzidas por quedas e aumentos da pressão arterial (PA) em ratos controles, hipertensos e diabéticos (referências 33,67,71). * $p < 0,05$ vs. controles. **B.** Densidades espectrais de potência (DEP) do intervalo cardíaco em paciente controle, hipertenso e diabético. BF: baixa frequência; AF: alta frequência (referências 38,65).