

Artigo

MECANISMOS NEURAIS CENTRAIS E PERIFÉRICOS DE GÊNESE E CONTROLE A CURTO PRAZO DA PRESSÃO ARTERIAL: DA FISIOLOGIA À FISIOPATOLOGIA

(1,2) Alberto Antonio Rasia Filho, (1) Katya Vianna Rigatto, (1,3) Pedro Dal Lago

(1) Departamento de Ciências Fisiológicas da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre - FFFCMPA

(2) Laboratório de Neurociências, Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

(3) Curso de Fisioterapia do Centro Universitário La Salle - UNILASALLE

Endereço para correspondência:

Departamento de Ciências Fisiológicas da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA.
Rua Sarmiento Leite, 245 sala 302. CEP: 90050-170, Porto Alegre – RS.
e-mail: dallago.voy@terra.com.br

Introdução

A regulação da atividade cardíaca e da circulação periférica pelo sistema nervoso central (SNC) é acompanhada pela ativação de grupos de neurônios localizados principalmente, mas não exclusivamente, no bulbo. A atividade destes, em parte, é determinada por comandos oriundos de regiões superiores do SNC e por aferências de mecanorreceptores e quimiorreceptores localizados na periferia. Este sistema de controle complexo determina o grau de atividade do simpático e do parassimpático, modulando a rápida resposta cardiovascular durante diferentes comportamentos como, por exemplo, mudanças na postura, atividade física, temperatura, altitude e gravidade. A ativação e desativação reflexas de tais sistemas em condições fisiológicas determinam ajustes do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, contribuindo para a estabilização e manutenção da pressão arterial (PA) sistêmica em diferentes situações, ampliando a capacidade de adaptação e sobrevivência do organismo (1). Neste artigo discutir-se-á a gênese e o controle reflexo cardiovascular e alguns aspectos das alterações destes mecanismos de controle cardiovascular envolvidos na fisiopatologia de diferentes doenças.

Organização central do controle cardiovascular

Os animais, guardadas suas características próprias, estão submetidos a situações tanto de origem interna como advindas do meio externo que requerem modificações homeostáticas ou adaptativas, imediatas ou a longo prazo, na atividade cardiovascular. Neste sentido, a PA para os diversos órgãos deve ser ajustada, a partir de um valor basal vital, de acordo com necessidades variáveis e pode se encontrar em níveis fisiológicos ou patológicos. Os ajustes cardiovasculares podem ocorrer por respostas reflexas (ajustados por mecanismo de retroação negativa) e/ou por mudanças que precedem ou são concomitantes à ocorrência dos mais diversos reflexos e comportamentos (2).

Historicamente, o bulbo é considerado como o principal local de integração de informações para uma ação tônica ou fásica sobre o sistema cardiovascular. Isso fez com que se cunhasse, em certo período, o termo “centro”. O conceito de “centro”, que sugere que uma função está restrita a uma única região e que a periferia tem ação menos importante, pode fazer com que não se compreenda a organização longitudinal e integrada das diversas áreas do SNC e periférico necessários para a elaboração de um resultado final

adequado a cada momento. Preferentemente, há estruturas interconectadas na direção rostro-caudal formando circuitos, pois que não seriam poucos os “centros” nomeados assim com o sentido de “local de convergência” de informação (3,4). E, embora não seja o objetivo principal deste artigo, o termo sistema nervoso “autônomo” também não encontra fundamento na organização geral nervosa porque nenhuma estrutura se autogoverna, sendo algo na verdade independente, ou é desprovida de inter-relações com as demais partes de um todo uno (5).

A concepção sobre o mecanismo de controle neural da atividade cardiovascular modificou-se nas últimas décadas. Atualmente aceita-se que existam dois mecanismos interativos geradores e/ou reguladores da PA: um que consiste de áreas do SNC que mantêm uma atividade tônica ou basal (com células marca-passo ou em circuitos geradores de atividade) e que, via sistemas parassimpático e simpático, influenciam de modo contínuo o coração e os vasos sanguíneos e, outro, que atua de maneira fásica e individualizada nos órgãos-alvo, como nos reflexos cardiovasculares. Ademais, as áreas do SNC envolvidas nessas atividades relacionam-se com aferências espinais somáticas, com as que trafegam em conjunto com o simpático à medula espinal ou em regiões que integram informação visceral aferente vagal e glossofaríngea (2). No bulbo pode ainda ocorrer estimulação direta de resposta cardiovascular feita pela quantidade de gás carbônico local e pela hipóxia (6).

De fato, já está bem estabelecido que vias neurais que chegam ao encéfalo são capazes de modificar a atividade cardiovascular, compor circuitos envolvidos com reflexos somáticos e viscerais e gerar atividade integrada comportamental no indivíduo. Por exemplo, as vias nociceptivas que ascendem pelo feixe espino-talâmico ântero-lateral, espino-reticular, espino-mesencefálico e espino-solitário, dentre outras, geram colaterais ou terminam-se em áreas do tronco encefálico e tálamo que geram respostas simpáticas e parassimpáticas relacionadas com o estímulo percebido (7). Neurônios do feixe espino-reticular são sensíveis a estímulos químicos (bradicinina) ou mecânicos ventriculares (sístoles “prematurs”) e projetam-se de modo indireto para a região intralaminar do tálamo, a qual está relacionada com a elaboração de emoções (2). O feixe espino-mesencefálico atua, em parte, na região cinzenta periaquedutal, onde estão neurônios relacionados com resposta de fuga ou imobilidade comportamental mais os ajustes cardiovasculares necessários para tanto (8). Outras regiões do SNC estão envolvidas com a modulação das emoções e sua estimulação cursa com alterações comportamentais e cardiovasculares como é o caso do

córtex límbico e sua relação com núcleos hipotalâmicos (6). Da mesma forma, a estimulação de alguns núcleos na amígdala pode também gerar taquicardia em ratos e no ser humano, dentro de um conjunto de manifestações relacionadas com medo (9). Adicionalmente, a atividade cardiovascular participa da plena e adequada elaboração da motricidade voluntária, como na execução de um exercício, quando atuam o córtex motor, pré-motor e motor suplementar e os campos H1 e H2 de Forel (no subtálamo), junto com informações proprioceptivas e de quimiorreceptores da musculatura esquelética (2).

É, todavia, no núcleo do trato solitário (NTS) que chegam fibras mielinizadas e não mielinizadas provenientes dos barorreceptores, quimiorreceptores e receptores cardiopulmonares (10) e que parecem utilizar glutamato como neurotransmissor (ou também catecolaminas, acetilcolina, GABA, substância P, angiotensina, NO e opióides; 2). O NTS recebe informações convergentes para serem integradas no tempo e no espaço sobre grandes vasos sanguíneos, sobre a atividade cardíaca, os pulmões e o trato gastrointestinal. Associam-se outras áreas do tronco encefálico para a gênese e o controle da PA, a saber: um grupo neuronal localizado na região bulbar ventrolateral caudal (BVLc, que contém neurônios noradrenérgicos na região A1 mas também de outros tipos na região retro-periambigual e periambigual caudal), outro na região bulbar ventrolateral rostral (BVLr, também chamado de núcleo retrofacial e cuja localização coincide com a dos neurônios adrenérgicos da região C1), o núcleo parabraquial na ponte, o campo tegmental lateral, a área postrema e a área vestibular (2). O NTS estimula diretamente o BVLc (por ação do glutamato e da angiotensina II) e este, por sua vez, inibe o BVLr e o grupamento celular A5 na parte rostral do bulbo ventro-lateral. A região BVLr emite projeções diretas para as regiões da medula espinhal (é a principal origem dos axônios da via simpática retículo-espinhal e que se termina principalmente na coluna intermédio-lateral) que, em conjunto, são tônicas na atividade simpática responsável pela manutenção da PA e críticas para a ocorrência dos reflexos cardiovasculares (2,4,10). É notável que neurônios nesta região tenham potenciais de ação marca-passo e sincronizados com o ritmo cardíaco. Coadjuvantes na gênese da atividade simpática estão outros agrupamentos de neurônios na região bulbar ventromedial rostral, na região noradrenérgica A5 na ponte, na região da rafe caudal e no núcleo paraventricular hipotalâmico. Apresentando atividade marca-passo em circuito estão o BVLr, o núcleo da rafe caudal, as regiões pontinas caudal ventro-lateral e dorso-lateral, o campo tegmental lateral e possivelmente o BVLc, servindo para manter a atividade tônica simpática (2).

A estimulação da região BVLr promove aumento da frequência cardíaca, do volume de ejeção e da resistência periférica total (RPT), o que deve aumentar a PA. Das várias aferências que chegam ao BVLr, a proveniente da região BVLc é capaz de reduzir o tônus simpático e a PA e utiliza como neurotransmissor o GABA. Ademais, o NTS também estabelece conexão com núcleos da rafe, núcleo central da amígdala, núcleos hipotalâmicos como o paraventricular (e dele com a região ântero-ventral do terceiro ventrículo) e supra-óptico (supostamente para regulação da liberação de vasopressina, conjuntamente com a atividade do grupo celular A1), a região hipotalâmica lateral, a substância cinzenta mesencefálica e o *locus ceruleus*. Por outro lado, em situações de aumento súbito da PA, e por aumento da excitação dos barorreceptores, o NTS é excitado e estimula o núcleo dorsal do vago e o núcleo ambíguo (ambos no bulbo) os quais, por sua vez, geram aumento do tônus parassimpático. Alguns neurônios desses núcleos têm atividade sincronizada com o ciclo cardíaco; estão sob ação do GABA, da galanina, da serotonina, de opióides e do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, e recebem aferências dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores cardíacos e do nervo trigêmeo. É interessante notar que a estimulação elétrica do núcleo ambíguo no lado direito é capaz de diminuir a atividade sinusal, enquanto no lado esquerdo inibe a condução pelo nodo átrio-ventricular (2).

Dessa forma, nesse circuito, quando a PA aumenta, excitam-se os núcleos relacionados com a resposta mediada pelo sistema parassimpático no coração e, via BVLc, inibe-se o BVLr reduzindo-se assim, ao mesmo tempo e de maneira colaboradora para um resultado final, a atividade simpática sobre coração e vasos sanguíneos. E o oposto é verdadeiro quando há diminuição da PA, necessitando-se, portanto, que ocorra aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática (esta provavelmente também por ação do neuropeptídeo Y que é co-liberado nas terminações simpáticas; 6). Para uma resposta completa e eficaz, os

barorreceptores também afetam a liberação de vários hormônios que modulam a PA. É o caso, por exemplo, da liberação de adrenalina pela medula adrenal, da vasopressina e do aumento dos níveis plasmáticos de renina (em parte por ação simpática). Assim, por efeito das catecolaminas circulantes há aumento do débito cardíaco (e veja-se a ação da adrenalina e da noradrenalina sobre os receptores α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3) mas diferentes efeitos sobre os diversos leitos vasculares (4).

Atividade do reflexo barorreceptor

As regiões do seio carotídeo e também do arco aórtico apresentam grande número de estruturas sensíveis a mudanças de pressão no interior destes vasos. Tais estruturas se comportam como mecanorreceptores estimulados pela deformação da parede do vaso, isto é, percebem modificações da tensão sobre sua parede (1). O reflexo pressorreceptor é responsável por controlar alterações abruptas da PA e, desta forma, manter os níveis dentro de limites estreitos para gerar perfusão tecidual de maneira adequada, assegurando o metabolismo local em função da necessidade de cada tecido.

As informações originárias nos barorreceptores são transmitidas pelo nervo glossofaríngeo, no caso dos receptores carotídeos, e pelo nervo vago, no caso dos receptores aórticos, até regiões localizadas no bulbo. Desta forma, aumentos na PA resultam em aumentos na frequência de disparo de potenciais de ação ao longo dessas vias e reduções na PA geram o oposto. No tronco encefálico, as aferências primárias chegam ao NTS. A partir do NTS, os neurônios de segunda ordem se projetam para várias regiões do sistema nervoso incluindo hipotálamo, regiões do mesencéfalo e outros grupos de neurônios bulbares, como antes discutido. Todas essas estruturas são importantes locais de controle da atividade simpática e parassimpática na periferia. Os barorreceptores arteriais têm um efeito inibitório tônico sobre o tônus simpático, controlando desta forma a RPT e o débito cardíaco (11). Outras evidências, no entanto, demonstram que a modulação da frequência cardíaca pelos barorreceptores é devida primariamente à ativação cardíaco-vagal desencadeada pela estimulação de neurônios vagais localizados no núcleo ambíguo e no núcleo motor dorsal do vago (12). Em consequência, a disfunção dos barorreceptores associa-se com aumentos da atividade simpática e principalmente reduções da atividade parassimpática, aumentando a frequência cardíaca e elevando a variabilidade da PA, o que tem consequências importantes no controle cardiovascular. De fato, estudos em humanos demonstram que o envelhecimento é um fator que diminui a sensibilidade do reflexo barorreceptor, além disso, na posição ortostática e durante a realização de exercício físico, a sensibilidade deste reflexo está reduzida (13). Da mesma forma, a sensibilidade do barorreflexo está modificada durante o sono. Durante o sono sincronizado profundo (de ondas lentas) a PA, a frequência cardíaca e a atividade simpática diminuem. Por outro lado, nos períodos do sono paradoxal ou dessincronizado, ocorre um aumento da frequência cardíaca e da atividade simpática, junto com flutuações da PA e da respiração. O papel dos barorreceptores mediando estas alterações durante o sono ainda permanece pouco esclarecido em seres humanos (13).

Estudos em seres humanos demonstraram que, de forma, a desnervação bilateral ou unilateral dos barorreceptores carotídeos (em decorrência de endarterectomia, trauma cervical ou ressecção de tumores) está associada com taquicardia e aumentos da PA, bem como de sua variabilidade (11). Cronicamente, os resultados de diferentes estudos mostram-se conflitantes. A desnervação unilateral está associada com sensibilidade normal e PA normal (11). Por outro lado, em um estudo retrospectivo, Timmers e cols. (14) relataram que a endarterectomia unilateral está associada com redução da sensibilidade dos barorreceptores, mas os níveis e a variabilidade da PA mantêm-se normais. A desnervação bilateral crônica dos barorreceptores carotídeos está associada com alterações clínicas caracterizadas por uma limitada capacidade em controlar de modo rápido a PA em decorrência de mudanças posturais súbitas, diferentes estados emocionais ou atividade física (15). Além da presença de hipertensão não sustentada, o efeito mais comum da desnervação, pode-se encontrar também hipotensão, taquicardia ortostática e intolerância postural. Esses efeitos estão associados com a redução da sensibilidade dos barorreceptores e com o permanente comprometimento da atividade parassimpática e simpática (11).

Em resumo, labilidade da PA (hipertensão/hipotensão),

devido à falência do mecanismo barorreceptor, pode ocorrer na desnervação unilateral ou bilateral após ressecções locais, radioterapia e endarterectomia. A disfunção barorreflexa após a desnervação unilateral é usualmente de gravidade média e passageira. Cronicamente a desnervação bilateral em seres humanos apresenta resultados heterogêneos. A desnervação bilateral não resulta em hipertensão crônica, mas causa aumento na variabilidade da PA, o que sugere a ausência de mecanismos compensatórios da atividade barorreceptora. Outro aspecto importante a ser considerado é o papel dos barorreceptores carotídeos versus os aórticos. Estudos em seres humanos indicam que os barorreceptores aórticos têm participação dominante (70%) no controle da resposta da frequência cardíaca durante a ativação do barorreflexo, enquanto os barorreceptores carotídeos participam com os outros 30% da resposta (16) em situações onde o estímulo para os receptores carotídeos permaneceu constante. Por outro lado, a estimulação dos receptores carotídeos simultânea com a diminuição da ativação dos barorreceptores aórticos demonstrou que os barorreceptores carotídeos são os principais contribuintes para a modificação da frequência cardíaca (17). Parece haver, portanto, diferentes níveis de resposta dos barorreceptores, dependendo da interação entre os dois grupos (aórticos e carotídeos).

Em situações clínicas, como na hipertensão essencial, a sensibilidade dos barorreceptores para o controle da frequência cardíaca encontra-se reduzida. Isso é provavelmente devido à redução do componente eferente vagal, uma vez que essa alteração é mais evidente durante aumentos da PA do que durante quedas. Ainda permanece controverso se ocorrem somente no componente eferente ou se podem estar presentes na integração central deste reflexo (13). Da mesma forma, o controle reflexo da frequência cardíaca está reduzido na insuficiência cardíaca em seres humanos e em outros animais (13). A redução da sensibilidade dos pressorreceptores está associada à redução da ativação vagal durante aumentos da PA. Em seres humanos submetidos à transplante cardíaco e em outros animais com implante de marca-passo, esta anormalidade pode ser corrigida. O diabetes é outra situação clínica que está associada com disfunção do reflexo barorreceptor, mas, onde especificamente isso ocorre, ainda não está elucidado. O que está bem claro é que indivíduos com diabetes apresentam disfunção simpática e parassimpática, em parte, devido à disfunção dos barorreceptores, o que se correlaciona com a disfunção do controle cardiovascular (1) e com a ocorrência de morte súbita no diabetes (13).

Atividade do reflexo quimiorreceptor

Os quimiorreceptores periféricos localizam-se no corpo carotídeo e no arco aórtico. Ajustes ventilatórios em resposta à hipoxemia, hipercapnia e quedas do pH são mediados pela interação entre os quimiorreceptores periféricos e centrais. A resposta à hipóxia em seres humanos é desencadeada principalmente pela ativação dos quimiorreceptores carotídeos. Hipercapnia e acidose também aumentam a atividade dos quimiorreceptores periféricos e essas condições potencializam o efeito da hipóxia. As aferências dos quimiorreceptores carotídeos e aórticos chegam ao NTS pelos nervos glossofaríngeo e vago, respectivamente. No bulbo, essas aferências desencadeiam aumento da ventilação, aumento da atividade simpática periférica e aumento da atividade vagal no coração. O papel funcional dessas adaptações envolve a manutenção das trocas gasosas (aumento da ventilação), manutenção da perfusão em órgãos vitais como coração e SNC (vasoconstrição em leitos vasculares não-essenciais como músculos, mesentério e rins, juntamente com vasodilatação coronariana por ativação vagal cardíaca e vasodilatação em território nervoso por causa metabólica). A ativação dos quimiorreceptores carotídeos é inibida pela ativação dos barorreceptores aórticos em situações de aumento da PA e a desativação dos barorreceptores potencializa a resposta ventilatória e vasoconstritora dos quimiorreceptores (1,13).

Em condições clínicas, como na síndrome da apnéia do sono, a qual está associada com risco aumentado de co-morbidades do sistema cardiovascular (angina, infarto, hipertensão e morte súbita), a atividade do reflexo mediado pelos quimiorreceptores parece ter participação importante (18). Durante os episódios de hipoxemia, a estimulação dos quimiorreceptores arteriais provoca vasoconstrição periférica devido a aumento da atividade simpática, ao mesmo tempo em que há bradicardia por ativação vagal cardíaca (13). Tal efeito é potencializado pela presença de hipercapnia e acidose respiratória.

Os episódios de apnéia também se associam com oscilações evidentes da PA e da atividade simpática, propiciando a ocorrência de bradiarritmias durante a fase final dos episódios de apnéia (13). A consequência lógica deste efeito é o aumento da pós-carga em situação de hipóxia, hipercapnia e acidose que, por sua vez, poderá desencadear a ativação de um foco ectópico resultando em fibrilação ventricular (13). A interação funcional entre barorreceptores e quimiorreceptores nesses pacientes tem importantes implicações para o entendimento das manifestações patológicas associadas (1). Na presença de apnéia do sono associada com hipertensão, a redução da sensibilidade dos barorreceptores potencializa a resposta simpática e parassimpática desencadeada pelos quimiorreceptores durante os episódios de apnéia e aumenta o risco de bradiarritmias fatais e morte súbita durante o sono. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, a ativação vagal pode ser potencializada pela hiperatividade do reflexo quimiorreceptor. A presença de oscilação ventilatória nesses pacientes é caracterizada por episódios de hiperventilação seguidos de apnéia (conhecida como padrão de Chyene-Stokes). A variação na pressão parcial dos gases arteriais, por sua vez, aumenta a ativação dos quimiorreceptores. Assim, na insuficiência cardíaca pode-se encontrar redução da sensibilidade dos barorreceptores, o que potencializaria a ativação simpática e parassimpática, mediada pelos quimiorreceptores conforme anteriormente discutido, e isso tudo poderá levar ao desenvolvimento de bradiarritmias e asistolia durante os episódios de oscilação ventilatória.

Atividade do reflexo cardiopulmonar

Os reflexos cardiopulmonares também constituem um mecanismo importante de controle da circulação por sua capacidade de modulação da atividade simpática e parassimpática na periferia. Embora seus receptores estejam localizados em diferentes estruturas, incluindo átrios, ventrículos, vasos pulmonares e o parênquima pulmonar (19) há muitas evidências de que receptores ventriculares representam a primeira fonte de impulsos aferentes em diversas situações fisiológicas e fisiopatológicas (20). Várias técnicas têm sido empregadas para estudar o efeito da estimulação dos receptores cardiopulmonares em seres humanos. Dentre elas pode-se destacar a elevação dos membros inferiores, a aplicação de pressão positiva ao redor do corpo e a imersão na água. Esses procedimentos diminuem a circulação nas regiões periféricas do corpo e aumentam o retorno venoso (27) promovendo a estimulação dos reflexos cardiopulmonares.

Em 1979, Thoren (21) demonstrou que os sinais neurais poderiam ser conduzidos tanto por fibras vagais não mielinizadas quanto mielinizadas. As fibras aferentes vagais não mielinizadas conduzem estímulos mecânicos e químicos. Já as fibras aferentes vagais mielinizadas conectam-se a receptores para estiramento, principalmente no átrio esquerdo, e são sensíveis a pequenos aumentos pressóricos. A resposta reflexa que se segue é o aumento da atividade simpática cardíaca e diminuição da atividade simpática renal (reflexo de Bainbridge). Por outro lado, muitos estudos experimentais têm mostrado que os receptores cardiopulmonares com fibras aferentes vagais não mielinizadas exercem influência inibitória tônica e contínua sobre a atividade simpática central. A ativação dos receptores cardiopulmonares vagais resulta em inibição simpática periférica, vasodilatação e bradicardia (reflexo de Bezold-Jarisch).

Os sinais aferentes dos receptores cardiopulmonares convergem para o NTS e são essenciais na mediação (22) e modulação (23) do reflexo cardiopulmonar. A estimulação central de uma série de receptores cardiopulmonares, dentre eles o grupo serotoninérgico (5-HT₄, 5-HT₆ e 5-HT₇) é o mais prevalente (24), promove aumento intracelular de AMPc. O aumento do AMPc reduz a corrente de potássio dependente de cálcio, provocando aumento da excitabilidade neuronal (25). De fato, injeção de análogos do AMPc na porção caudal do NTS desencadeia hipotensão e bradicardia, diminui a frequência respiratória e o volume corrente (26).

Segundo Zanchetti & Mancia (28), na hipertensão humana tem sido demonstrado que o reflexo cardiopulmonar está aumentado, normal ou mesmo diminuído. Segundo esses autores, ocorre aumento da resposta reflexa em pessoas com valores de PA limítrofes e normalidade da resposta em pacientes com hipertensão moderada, ambos sem evidências ecocardiográfica e eletrocardiográfica de hipertrofia cardíaca. Em pacientes com hipertensão grave e com

hipertrofia cardíaca, a resposta reflexa estava atenuada. A regressão da hipertrofia está associada com a melhora das respostas à ativação dos receptores cardiopulmonares. Isso porque se sabe que o processo de hipertrofia cardíaca pode levar a uma modificação estrutural do arranjo das fibras miocárdicas relacionado com redução da resposta de tais receptores. Os achados de redução das respostas reflexas geradas pelos receptores cardiopulmonares em atletas normotensos e com hipertrofia ventricular esquerda (29), ou em ratos com hipertrofia induzida por catecolaminas sem alteração de PA (30), confirmam tal idéia.

Dados em animais diabéticos evidenciaram que a expansão de volume nesses animais não reduz a atividade simpática renal, como ocorre nos normais, pois a regulação do volume parece ser prioritária nesse modelo (32). Além disso, outro estudo demonstrou que a sensibilidade dos barorreceptores sino-aórticos fica significativamente reduzida quando os receptores vagais ventriculares são estimulados, (33) indicando uma grande relação entre os reflexos ventriculares e o barorreflexo sinoaórtico no controle da frequência cardíaca. Esses resultados foram confirmados por Butcher e Paton (34), que demonstraram que o bloqueio de canais de potássio dependentes de cálcio no NTS atenua o reflexo cardiopulmonar, mas potencializa o reflexo barorreceptor. Porém, de acordo com Takeshita e cols. (35), essa interação não ocorre em seres humanos.

Adquire destaque nesse sentido a proposta de que a importância relativa de um estímulo ou fator na sensibilidade de um reflexo depende do balanço final entre fatores estimuladores e inibidores. Por exemplo, sabe-se que um dos mais importantes moduladores da atividade simpática renal é o reflexo cardiopulmonar. Pequenas variações de volume ou distensão do átrio levam a uma importante redução da atividade simpática renal (31) com aumento na diurese e diminuição do retorno venoso. A interação de sinais aferentes no NTS, quando diferentes reflexos estão sendo ativados simultaneamente, bem como de que forma as vias eferentes atuam para garantir o controle da circulação, são temas ainda não bem compreendidos (36). Futuras investigações são necessárias para esclarecer a participação do reflexo cardiopulmonar na gênese e progressão das doenças cardiocirculatórias.

Conclusões e perspectivas

Estão relegadas para pesquisas futuras as respostas para questões extremamente relevantes no entendimento do controle neural da PA. Por exemplo, é necessário determinar que outras áreas do SN estão envolvidas com o seu controle em situação fisiológica e patológica; se uma determinada área apresenta atividade constante ou se um mesmo núcleo apresenta diferentes funções de acordo com a demanda de atividade necessária; quais os neurotransmissores e moduladores que estão envolvidos em cada região (e suas interações funcionais); quais são seus receptores, segundos-mensageiros e genes envolvidos nas modificações a curto e a longo prazo da função neuro-glial, e que propriedade um circuito passa a ter a mais que a simples soma das propriedades de seus elementos. Para tanto, deve haver estímulo e fortalecimento da ciência básica, e sua aplicação deve, quase como mecanismo de retroação, corroborar para direcionar seu caminho. Por sua vez, a aplicação clínica desses conhecimentos deve abrir novas possibilidades na prevenção e no entendimento da fisiopatologia e da semiologia de distúrbios cardiovasculares além de oferecer novas possibilidades para o desenvolvimento de arsenal terapêutico farmacológico e não farmacológico.

Referências Bibliográficas

1. DALL'AGO, P., MAEDA, C.Y., De ANGELIS, K., SCHAAN, B.D., IRIGOYEN, M.C. (1999). Controle reflexo da pressão arterial no diabetes experimental. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 6(3):255-266.
2. LONGHURST, J.C. (2003). Neural regulation of the cardiovascular system. In: SQUIRE, L.R., BLOOM, F.E., MCCONELL, S.K., ROBERTS, J.L., SPITZER, N.C., ZIGMOND, M.J. (Eds.). *Fundamental Neuroscience*. San Diego: Academic Press, pp. 935-966.
3. TURNER, S.A., GANTEN, D. (1986). Cardiovascular regulation. In: LIGHTMAN, S.L., EVERITT, B.J. (Eds.). *Neuroendocrinology*. London:

Blackwell Scientific Publications, pp. 331-359.

4. DALL'AGO, P., RASIA, F., RASIA FILHO, A.A. (2003). Bases fisiológicas da função cardiovascular. In: MICHELIN, F. *Doenças do Coração*. São Paulo: Robe Editorial, pp. 77- 97.
5. TIMO-IARIA, C. (1988). Comportamentos. In: AIRES, M.M. *Fisiologia Básica*. Rio de Janeiro: Guanabara, pp. 139-300.
6. GANONG, W.F. (2003). Cardiovascular regulatory mechanisms. In: Ganong, W.F. (Ed.). *Review of Medical Physiology*. New York: McGraw-Hill Co., pp. 599-613.
7. ALMEIDA, T.F., ROIZENBLATT, S., TUFIK, S. (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research*, 12: 40-56.
8. BANDLER, R., KEAY, K.A., FLOYD, N., PRICE, J. (2000). Central circuits mediating patterned autonomic activity during active vs. passive emotional coping. *Brain Research Bulletin*, 53: 95-104.
9. RASIA-FILHO, A.A., LONDERO, R., ACHAVAL, M. (2000). On some functional activities of the amygdala: an overview. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 25: 14-23.
10. MICHELINI, L.S. (1999). Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-humorais. In: AIRES, M.M. *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, p. 473-488.
11. TIMM, H.J.L.M., WIELING, W., KAREMAKER, J.M., LENDERS, J.W.M. (2003). Denervation of carotid baro- and chemoreceptors in humans. *Journal of Physiology*, 553:3-11
12. SPYER, K.M. (2002). Vagal preganglionic neurons innervating the heart. In: PAGE, E., FOZZARD, H.A., SOLARO, R.J. *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*. New York: Oxford University Press, Inc, pp. 213-239.
13. THAMES, M.D., DIBNER-DUNLAP, M.L., SMITH, M.L. (1994). Mechanism of Arterial Baroreflex Control. In: LEVY, M.N., SCHWARTZ, P.J. *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*. Futura Publishing Company, Inc, pp. 369-380.
14. TIMMERS, H.J., KAREMAKER, J.M., WIELING, W., BUSKENS, F.G., LENDERS, J.W. (2001). Arterial baroreflex function after unilateral carotid endarterectomy. *Clinical Autonomic Research*, 11:188-189. (abstract).
15. ROBERTSON, D., HOLLISTER, A.S., BIAGGIONI, I., NETTERVILLE, J.L., MOSQUEDA-GARCIA, R., ROBERTSON, R.M. (1993). The diagnosis and treatment of baroreflex failure. *New England Journal of Medicine*, 329:1449-1455.
16. MANCIA, G., FERRARI, A., GREGORINI, L., VALENTINI, R., LUDBROOK, J., ZANCHETTI, A. (1977). Circulatory reflexes from carotid and extracarotid baroreceptor areas in man. *Circulation Research*, 41:309-315.
17. FADEL, P.J., STROMSTAD, M., WRAY, D.W., SMITH, S.A., RAVEN, P.B., SECHER, N.H. (2003). New insights into differential baroreflex control of heart rate in humans. *American Journal of Physiology:Heart Circulation Physiology*, 284, H735-743.
18. KANEKO, Y., FLORAS, J.S., PHIL, P., USUI, K., PLANTE, J., TKACOVA, R., KUBO, T., ANDO, S., BRADLEY, T.D. (2003). Cardiovascular Effects of Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*;348:1233-41.
19. KAPPAGODA, C. T., R. J. LINDEN, and H. M. SNOW. (1972). The effect of stretching the superior vena caval-right atrial junction on right atrial receptors in the dog. *Journal of Physiology*, 227:875-887.
20. OBERG, B. AND THORÉN, P. (1973). Circulatory responses to stimulation of medullated and non-medullated afferents in the cardiac nerve in the cat. *Acta Physiologica. Scandinavica*, 8: 121.

21. THOREN, P. (1979). Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. *Reviews. Of Physiology and Biochemistry. Pharmacology*, 86:1-94
22. BONHAM, A.C., JOAD, J.P. (1991). Neurones in commissural nucleus tractus solitarii required for full expression of the pulmonary C fibre reflex in rat. *Journal of . Physiology*, 441:95-112.
23. BUTCHER, J.W. and PATON, J. F.R.. (1998). K⁺ channel blockade in the NTS alters efficacy of the two cardiorespiratory reflexes in vivo. *American Journal of Physiology*, 274 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 43):R677.
24. VIFA, E., FILLION, G. (1992). 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacological. Review*, 44:401-468.
25. TORRES, G.E., CHAPUT, Y. ANDRADE, R. (1995). Cyclic AMP and protein kinase A mediate 5-hydroxytryptamine type 4 receptor regulation of calcium-activated potassium current in adult hippocampal neurons. *Molecular. Pharmacology*, 47:191-197.
26. BARRACO, R.A., SCHOENER, E.P., POLASEK, P.M. SIMPSON, L.L. JANUSZ, C.J. PARIZOM, N. (1988). Respiratory effects of cyclic AMP following injection into the nucleus tractus solitarius of rats. *Neuropharmacology*, 27: 1285-1294.
27. BEVEGARD, S., CASTENFORS, J. LINDBLAD, L.E. (1977). Effect of changes in blood volume distribution on circulatory variables and plasma rennin activity in man. *Acta Physiologica. Scandinavica*, 99: 237.
28. ZANCHETTI, A. MANCIA, G. (1991). Cardiovascular reflexes and hypertension. *Hypertension*, 18: III13-III21.
29. GIANNATTASIO, C., SERAVALLE, G., BOLLA, G.B., CATTANEO, B.M., CLEROUX, J., CUSPIDI, C., SAMPIERI, L., GRASSI, G., MANCIA, G. (1990). Cardiopulmonary receptor reflexes in normotensive athletes with cardiac hypertrophy. *Circulation*, 82(4): 1222-9.
30. MEYRELLES, S.S., CABRAL, A.M., VASQUEZ, E.C.V. (1994). Impairment of the Bezold-Jarisch reflex in conscious rats with myocardial hypertrophy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 27:1065-1069.
31. THAMES, M.D. (1978). Contribution of cardiopulmonary baroreceptors to the control of the kidney. *Federation Proceedings*, 37:1209-1213.
32. OLIVEIRA, V.L., MOREIRA, E.D., FARAH, V.D., CONSOLIM-COLOMBO, F., KRIEGER E.M., IRIGOYEN, M.C. (1999). Cardiopulmonary reflex impairment in experimental diabetes in rats. *Hypertension*, 34:813-817.
33. HOLMBERG, M.J., GORMAN, A.J., CORNISH, K.G., ZUCKER, I.H. (1983). Attenuation of arterial baroreflex control of heart rate by left ventricular receptor stimulation in the conscious dog. *Circulation Research*, 52: 597.
34. BUTCHER, J.W., PATON, J.F. R. (1998). K⁺ channel blockade in the NTS alters efficacy of two cardiorespiratory reflexes in vivo. *American Journal of Physiology*, 274 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 43):R677-R685.
35. TAKESHITA, A., MARK, A.L., ECKBERG, D.L. ABOUD, F.M. (1979). Effect of central venous pressure on arterial baroreflex control of heart rate. *American Journal of Physiology*, 236: H42.
36. CHALMERS, J.P., KAPOOR, LLEWELLYN-SMITH, V.I.J. MINSON, J.B., PILOWSKY, P.M.. (1992). Central control of blood pressure. *European Heart Journal*, 13 Suppl A: 2-9.