

Mecanismos de regulação da pressão arterial

Blood pressure regulation mechanisms

DOI:10.34117/bjdv7n5-018

Recebimento dos originais: 07/04/2021

Aceitação para publicação: 03/05/2021

Sara Ferreira Lobato de Brito

Graduanda do curso de Fisioterapia pelo Centro Universitário UNIFACID
Endereço: Rua Veterinário Bugyja Brito, 1354 - Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410
E-mail: sarafbrito99@gmail.com

Amanda Sérvio Salazar

Graduanda do curso de Fisioterapia pelo Centro Universitário UNIFACID
Endereço: Rua Veterinário Bugyja Brito, 1354 - Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410
E-mail: amandaservios@gmail.com

Francisco Eudes da Silva Júnior

Graduando do curso de Fisioterapia pelo Centro Universitário UNIFACID
Endereço: Rua Veterinário Bugyja Brito, 1354 - Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410
E-mail: eudes.junior45@gmail.com

Fernanda Eloi Oliveira Fernandes

Graduanda do curso de Fisioterapia pelo Centro Universitário UNIFACID
Endereço: Rua Veterinário Bugyja Brito, 1354 - Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410
E-mail: fernanda.saoroberto@gmail.com

Camila Rodrigues Chaves Cavalcante

Fisioterapeuta, Policlínica Cel. Liborio Gomes da Silva
Endereço: Rua Paissandú, 2013 – Centro, Camocim, CE, CEP: 62400-000
E-mail: fisiocamilarodrigues@gmail.com

Roberta Fortes Santiago

Doutorado em enfermagem pela Universidade Federal do Piauí.
Docente, Centro Universitário UNIFACID, Teresina, Piauí, Brasil
Endereço: Rua Veterinário Bugyja Brito, 1354 - Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410
E-mail: betafortes@yahoo.com.br

Rayssa Maria de Araújo Carvalho

Doutorado em Patologia Experimental pela Fiocruz/Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz
Docente, Centro Universitário UNIFACID, Teresina, Piauí, Brasil
Endereço: Rua Veterinário Bugyja Brito, 1354 - Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410
E-mail: rayssacarv@gmail.com

Gabriela Dantas Carvalho

Doutorado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí (UFPI);
Docente, Centro Universitário UNIFACID, Teresina, Piauí, Brasil
Endereço: Rua Veterinário Bugyja Brito, 1354 - Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: ftgabrieladantas@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um problema de saúde pública dada a sua alta prevalência, extensos fatores de risco e dificuldade de promover controle. **OBJETIVO:** Investigar os mecanismos fisiológicos envolvidos no controle pressórico, correlacionando aos fatores de desequilíbrio que culminam no desenvolvimento da HAS. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, exploratória-descritiva, realizada no período de junho de 2020 a março de 2021, utilizando as bases de dados on-line, por meio do uso dos descritores: “doença coronariana”, “hipertensão arterial”, “regulação” e “fisiopatologia”, nas línguas portuguesa e inglesa. Foram inclusos trabalhos originais, sendo excluídos resumos de congresso, dissertações ou teses. Os dados foram percorridos, em textos contínuo, seguindo o delineamento da caracterização da hipertensão arterial sistêmica e os sistemas fisiológicos envolvidos no controle pressórico. **RESULTADOS:** A HAS é uma doença crônica, de etiologia multifatorial, desencadeada pelo desequilíbrio dos sistemas cardiovascular, renal, nervoso e endócrino, sendo caracterizados hipertensos cujos valores de pressão arterial sistólica e diastólica estão acima de 140 por 90 mmHg, respectivamente. A HAS desencadeia lesões de órgão-alvos, estando diretamente envolvida no desequilíbrio do tônus vascular, podendo culminar em disfunções secundárias, tais como: acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio. **CONCLUSÃO:** Compreender o processo fisiopatológico torna-se imprescindível como estratégia para promover o controle dos níveis pressóricos, possibilitando novas estratégias de intervenção precoce, bem como no desenvolvimento de meios terapêuticos.

Palavras-chave: Sistema cardiovascular, Pressão arterial, Hipertensão Arterial.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Systemic arterial hypertension (SAH) is a public health problem due to its high prevalence, extensive risk factors, and difficulty in promoting control. **OBJECTIVE:** To investigate the physiological mechanisms involved in pressure control, correlating it to unbalance factors that culminate in the development of SAH. **METHODOLOGY:** This is an integrative, exploratory-descriptive literature review, carried out from June 2020 to March 2021, using online databases, through the use of descriptors: "coronary heart disease", "hypertension", "regulation" and "pathophysiology", in Portuguese and English. Original papers were included, being excluded congress abstracts, dissertations or thesis. The data were discussed, in continuous texts, following the characterization of hypertension and the physiological systems involved in pressure control. **RESULTS:** SAH is a chronic disease, of multifactorial etiology, triggered by unbalance in the cardiovascular, renal, nervous and endocrine systems, being characterized hypertensive patients whose systolic and diastolic blood pressure values are above 140 by 90 mmHg, respectively. SAH triggers target-organ damage, being directly involved in the imbalance of vascular tone, which may culminate in secondary dysfunctions such as stroke and acute myocardial infarction. **CONCLUSION:** Understanding the pathophysiological process is essential as a strategy to promote control of blood pressure levels, enabling new strategies for early intervention, as well as the development of therapeutic means.

Keywords: Cardiovascular System, Blood Pressure, Hypertension.

1 INTRODUÇÃO

O sistema cardiovascular é composto pelo coração, vasos sanguíneos e sangue, desempenhando como função primordial fornecer e manter o fluxo sanguíneo, levar nutrientes aos diversos tecidos do corpo e remover as toxinas resultantes do metabolismo celular (SANTANA *et al.*, 2019). A homeostase do bombeamento deste sangue e sua livre passagem pelo lúmen dos vasos sanguíneos tem como consequência a manutenção da pressão arterial (PA). A PA é determinada por fatores físicos, como débito cardíaco (DC) e resistência vascular periférica total (RVPT) e a interação destas duas variáveis pode ser matematicamente expressa pela equação pressão arterial média (PAM)= $DC \times RVPT$ (KRIEGER; IRIGOYEN; KRIEGER, 1999).

Em condições normais, a PA deve ser mantida em uma determinada faixa de variação, permitindo uma adequada perfusão dos órgãos e tecidos (DANTAS; RONCALLI, 2019). De acordo com a VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2017) a PA é considerada elevada quando o valor da pressão arterial sistólica (PAS) for igual ou maior que 140 mmHg e/ou o valor da pressão arterial diastólica (PAD) for igual ou maior que 90 mmHg.

O desequilíbrio da PA tem como uma de suas consequências a HAS (COMPAGNOLE-SANTOS; HAIBARA, 2001), avaliada como um problema de saúde pública por sua dimensão, risco e dificuldades no seu controle (GAMA *et al.*, 2013; MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016). É uma patologia de alta prevalência nacional e mundial, sendo caracterizada como uma doença crônica (MALTA *et al.*, 2015), silenciosa e de causas multifatoriais. Constitui um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de lesões vasculares e para o aparecimento de disfunções em órgãos-alvo (NASCIMENTO *et al.*, 2013), estando intimamente relacionada à elevada taxa de mortalidade por DCVs (PIERIN *et al.*, 2011; GAMA *et al.*, 2013), tais como: acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença renal terminal (ANDRADE; SANTOS; MATIN, 2014).

A HAS pode apresentar-se de duas formas: a primária ou essencial e a secundária ou adquirida (RAMOS; MAIA, 2013). A essencial caracteriza-se por uma elevação da pressão sanguínea sem causa orgânica evidente, já na secundária, geralmente ocorre a elevação da pressão sanguínea por motivos diversos correlacionados aos distúrbios desencadeados no organismo humano (SCALA, 2015).

Segundo Compagnole-Santos e Haibara (2001), a HAS pode gerar anormalidades no músculo liso vascular (MLV) e no endotélio que comprometem a função destas

estruturas, gerando a redistribuição do fluxo sanguíneo através de alterações na RVPT e no DC. Dentre estas disfunções, podemos considerar o desequilíbrio entre o relaxamento e a contração do MLV, caracterizado pelo aumento da vasoconstrição e redução da vasodilatação, sendo estes frequentemente citados como uma das causas do aumento do tônus vascular na hipertensão (DROGGRELL; BROWN, 1998).

Diante do exposto por Compagnole-Santos e Haibara (2001) fica clara a necessidade de compreender como as estruturas envolvidas no controle pressórico para assim, investigar os mecanismos de ação envolvidos no tratamento da HAS. Partindo disso, sabe-se que a regulação da PA é uma das funções fisiológicas mais complexas do organismo, que depende de ações integradas, à curto e a longo prazo, dos sistemas cardiovascular, renal, neural, endócrino (PEREIRA *et al.*, 2009) e fatores extrínsecos como: sexo, idade, etnia, estilo de vida, sedentarismo, uso de anticoncepcionais, ingestão elevada de sódio, álcool, fumo, estresse emocional, envelhecimento e dieta rica em gorduras (BRITO; PANTARATTO; COSTA, 2011), que modulam não só a atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) para o coração e para os vasos, como também o volume sanguíneo e a secreção de vários hormônios (WAISMAN, 2018).

A investigação da fisiopatologia da HAS, portanto, implica entender os mecanismos de controle da PA e procurar as alterações sutis que precedem o aumento desta para os níveis de hipertensão. Partindo disso, o objetivo do estudo é caracterizar os mecanismos fisiológicos envolvidos controles da PA, correlacionando aos fatores de desequilíbrio que culminam no desenvolvimento da HAS.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, exploratória-descritiva, de caráter qualitativo, realizado no período entre junho de 2020 a março de 2021, utilizando as bases de dados Lilacs, Scielo e Pubmed, por meio do uso dos descritores: “doença coronariana”, “hipertensão arterial”, “regulação”, e “fisiopatologia”, ambos nas línguas portuguesa e inglesa. Foram inclusos trabalhos originais, plataformas digitais da Organização Mundial da Saúde e boletins do ministério da saúde que abordassem a informações atuais sobre a epidemiologia da hipertensão a nível nacional e mundial, sendo excluídos trabalhos que fugissem da temática, resumos de congresso, dissertações ou teses.

Os dados foram percorridos, em textos contínuo, seguindo o delineamento da caracterização da hipertensão arterial sistêmica e os sistemas fisiológicos envolvidos no controle pressórico, sendo estes: cardiovascular, neural e renal, respectivamente.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Os estudos sobre a fisiologia da hipertensão tiveram início com a medicina Chinesa e Indiana através da avaliação da “qualidade de vida” do indivíduo por meio da verificação da FC do paciente, como forma de avaliar a atividade cardíaca. Contudo, o conceito descrito hoje na literatura sobre hipertensão só obteve repercussão no final do século XIX, por meio dos estudos desenvolvidos por Frederick Akbar Mahomed (1849-1884) através da descrição da síndrome hipertensiva (SAKLAYEN; DESHPANDE, 2016).

A partir de então a hipertensão é descrita como uma condição patológica. Akbar Mahomed mostrou que a elevação da PA pode ocorrer em indivíduos aparentemente saudáveis, afetando órgãos importantes, tais como coração, rins e cérebro. Entretanto, a descrição da hipertensão essencial só ocorreu em 1911 por Eberhard Frank (SAKLAYEN; DESHPANDE, 2016).

Sabe-se que o processo fisiopatológico que envolve a hipertensão a classifica como hipertensão primária ou essencial, a qual apresenta uma etiologia incerta; e hipertensão secundária, gerada em consequência das condições ora explicitadas: doenças renovasculares, diabetes e a insuficiência renal, bem como, hiperaldosteronismo, coarctação da aorta, pré-eclâmpsia, entre outros fatores (MANSUR; FAVARATO, 2016).

O estudo global da carga das doenças apontou a hipertensão como o fator de risco global mais importante para morbidade e mortalidade (KJELDSEN, 2018). Segundo a World Health Organization (2011), 17,1 milhões de mortes são decorrentes das DCVs, que serão aumentadas para aproximadamente 23,6 milhões de mortes em 2030, sendo a HAS responsável por 7,5 milhões destas, o que corresponde a 16,5% das mortes anuais em todo o mundo (PARK; KARIO; WANG, 2015; AL DISI; ANWAR; EID, 2016).

Segundo Mansur e Favarato (2016), existe uma prevalência de DCVs nas regiões Norte, Centro-oeste, Sul, Sudeste e um aumento nos últimos anos na região Nordeste. De acordo com os dados da Vigitel (2016) a frequência de adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticadas com hipertensão arterial foi de 23,2% para Teresina-PI, sendo maior em mulheres (24,8%) do que em homens (21,2%).

Segundo o DATA-SUS (BRASIL, 2020) por meio do sistema de cadastro e acompanhamento de hipertensos e diabéticos (HIPERDIA), os últimos dados atualizados são dos meses janeiro a abril de 2013, onde no Brasil haviam 38.479 casos cadastrados, sendo 23.840 (61,95%) casos afetados no gênero feminino.

Com base na VII Diretrizes Brasileira de Hipertensão (2017) associado a pesquisa apresentada no VIGITEL descreve os principais fatores de risco para o desenvolvimento da HAS, correlacionando ao perfil brasileiro: idade (acima de 18 anos), sexo (mulheres: 24,2%); excesso de peso (IMC: ≥ 25 kg/m²) e obesidade (IMC: ≥ 30 kg/m²), ingestão de sódio (4,7 g de sódio/pessoa/dia, ajustado para consumo de 2.000 Kcal), sedentarismo, fatores socioeconômicos (baixa escolaridade: 31,1%) e genética.

Com base nas diretrizes expressas na VII Diretrizes Brasileira de Hipertensão Arterial (2017) a classificação dos grupos hipertensos ocorre de acordo com os valores expressos dados pela PAS e PAD Os valores para classificação são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação hipertensiva com base nos valores pressóricos de indivíduos > 18 anos, segundo as VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2017)

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normotenso	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertenso	121-139	81-89
Hipertensão isolada	≥ 140	≤ 90
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110

Legenda: PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão Arterial diastólica
Fonte: VII DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2017.

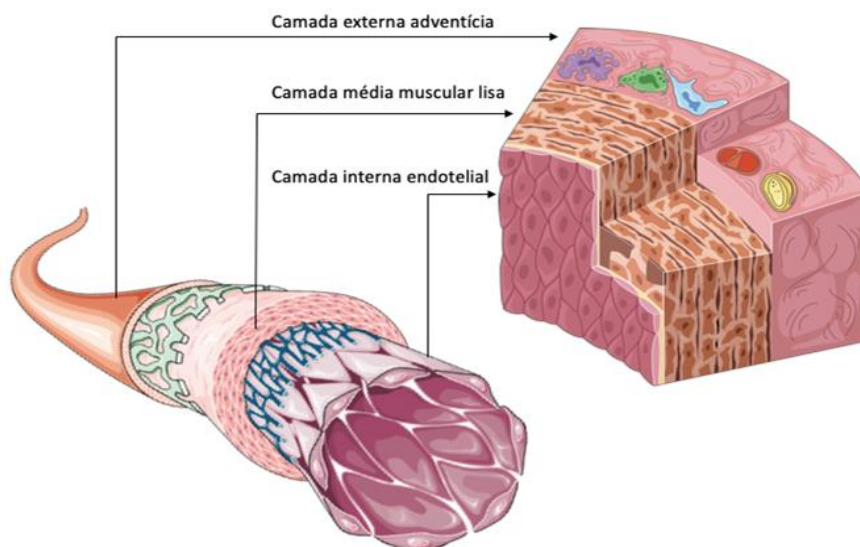
HIPERTENSÃO POR INIBIÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO

Em 1978, em ensaio *in vitro* utilizando aorta de coelhos verificou-se que ao ser submetida à ação do carbacol, um agonista colinérgico, ao invés de sofrer contração ocorria o relaxamento. Furchgott descobriu que o processo de contração ocorria somente após a retirada da camada endotelial (Figura 1). Quando esta camada era preservada e colocada em contato com acetilcolina ou carbacol ocorria relaxamento do MLV (FURCHGOTT, 1998). Após análises minuciosas Furchgott sugeriu que a acetilcolina liberava uma substância inibitória que ele chamou de *endothelial-derived relaxing factor* (EDRF), posteriormente chamada de NO (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980; DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003; SILVA; ZANESCO, 2010).

No ano seguinte, Moncada, e seus colaboradores descobriram que a origem do NO era a partir da L-arginina endógena sob a ação da enzima NO-sintase (FURCHGOTT, 1998). Desde a descoberta NO como potente fator derivado do endotélio diversos estudos passaram a correlacioná-lo com a patogênese da hipertensão (IANTORNO *et al.*, 2014; OISHI *et al.*, 2015).

O endotélio pode ser considerado um verdadeiro sistema autócrino, parácrino e endócrino do organismo humano, que responde à vários estímulos, sintetizando e secretando um grande número de compostos metabolicamente ativos, além de modular ou inibir os efeitos de substâncias circulantes (GROSS; AIRD, 2000). Estas substâncias liberadas pelo endotélio vascular, em condições fisiológicas normais, atuam regulando a camada média vascular, composta por CMLV, promovendo a vasodilatação e/ou vasoconstrição, controlando assim, o diâmetro dos vasos e as mudanças na resistência vascular (KIM *et al.*, 2011). Dentre as substâncias naturais liberadas pelo endotélio, existem as vasodilatadoras, como os fatores relaxantes derivados do endotélio (FRDE) (KIM *et al.*, 2011), ou NO, FHDE e prostaciclina (PGI_2), (SILVA; ZANESCO, 2010), e as vasoconstritoras, os chamados fatores contráteis liberados pelo endotélio, como a endotelina-1, tramboxano A_2 , prostanóides, Ang II e espécies reativas de oxigênio (EROS) (ANDRADE; SANTOS; MATIN, 2014). Estas substâncias são produzidas continuamente pelas células endoteliais quando recebem estímulos mecânicos e humorais (BEVAN; HENRION, 1994).

Figura 1. Detalhe da parede arterial mostrando a túnica adventícia, a túnica média, constituídas por células musculares lisas e a túnica íntima ou endotelial, constituídas por uma camada única de células endoteliais.



Fonte: smart.servier.com (2020)

O relaxamento dependente dos canais de K^+ é mediado quando os mesmos são ativados e abertos, permitindo então o efluxo de íons K^+ da célula, o que resulta na hiperpolarização da membrana. Isso resulta em fechamento dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. O fechamento dos canais de Ca^{2+} pela hiperpolarização da membrana provoca redução da ligação do íon Ca^{2+} à calmodulina, isto é, a formação do complexo Ca^{2+} -calmodulina e com isso impede a fosforilação da miosina quinase de cadeia leve, acarretando em uma resposta relaxante (SATIN; SCHRODER; CRUMP, 2011).

Na presença direta da molécula de NO ou mediada pela presença de um agonista, o relaxamento da MLV ocorre por ativação direta ao ferro do grupamento heme da guanilil ciclase (GC), ou da adenilil ciclase (AC), estimulando a atividade catalítica destas enzimas e levando à formação do guanosina 3',5'- monofosfato cíclico (GMPc) e monofosfato de adenosina cíclica (AMPc), respectivamente (SILVA; ZANESCO, 2010).

O aumento do GMPc promove ativação da proteína quinase G (PKG), assim como o aumento do AMPc ativa tanto a proteína quinase A (PKA), como a PKG. Quando ativadas, estas proteínas inibem a formação de 1,4,5- trifosfato de inositol (IP_3), aumentam o sequestro de Ca^{2+} citosólico, estimulam a atividade da enzima Ca^{2+} -ATPase da membrana e do retículo sarcoplasma, além da abertura dos canais de K^+ , promovendo a hiperpolarização e redução da concentração do $[Ca^{2+}]_i$, conseqüentemente, resultando no relaxamento muscular (YOSHIDA; OWENS, 2005; SATIN; SCHRODER; CRUMP, 2011).

HIPERTENSÃO NEUROGÊNICA

Existem várias evidências de que o SNC está envolvido no desenvolvimento e manutenção de diferentes formas de HAS (POURZITAKI *et al.*, 2016).

Os primeiros tratamentos sistemáticos da HAS nasceram na cirurgia e não na clínica. O eminente cirurgião da Cleveland Clinic, George Crile, já havia publicado sobre o tratamento cirúrgico da hipertensão (CRILE, 1936). No início dos anos 40, duas técnicas estavam em confronto: uma mais radical na extensão com que a cadeia simpática era removida, devida a Keith Grimson (GRIMSON, 1941), dando indícios da participação do sistema simpático no controle pressórico.

Segundo Campos-Júnior *et al.*, (2001) a hipertensão neurogênica pode ser definida como um aumento permanente da PA resultante de uma alteração fundamentalmente

neural (central ou periférica), isto é, hipertensão de origem nervosa dada por uma intervenção sobre os nervos aferentes dos barorreceptores.

Ocorre que, o SNC é formado pelo encéfalo, cerebelo e tronco encefálico, este último, por sua vez, formado pelo mesencéfalo, ponte e bulbo (VALENTI *et al.*, 2009). O centro de controle cardiovascular localiza-se na área bulbar, formada pelo núcleo do trato solitário (NTS), considerando a proximidade com a área postrema, ele pode ser dividido em três porções: NTS rostral, NTS intermediário e NTS comissural (KOUVELAS *et al.*, 2009; MOREIRA; TAKAKURA, 2011).

O NTS é o grande centro de partida do processamento de toda informação que chega ao cérebro a respeito de PA, FC, enchimento venoso e atividade cardíaca, sendo constituído por diferentes grupos de neurônios, que se estendem dorsalmente no bulbo no sentido rostrocaudal, desde a extremidade caudal no núcleo do nervo facial até a parte caudal da decussação piramidal (CRUZ; CRUZ, 1998).

O NTS intermediário e comissural está diretamente envolvido no controle cardiovascular e respiratório, pois todas as projeções aferentes vagais e glossofaríngeas que conduzem informações cardiorrespiratórias fazem sua primeira sinapse nessas duas porções do NTS (CRUZ; CRUZ, 1998). Em seu estudo Doba e Reis (1973) observaram que lesões bilaterais do NTS intermediário promovem, em poucos minutos, grave hipertensão sistólica e diastólica que atinge valores máximos em 30 minutos.

O NTS é ricamente innervado por axônios de neurônios que sintetizam e liberam catecolaminas, sendo a noradrenalina o principal neurotransmissor liberado pelos mesmos (MICHAS *et al.*, 2012). A maioria dos terminais noradrenérgicos no NTS é representada por um grupo de neurônios catecolaminérgicos chamado de grupamento A₂. Lesões eletrolíticas restritas ao NTS comissural, onde se localiza a maioria dos neurônios catecolaminérgicos do grupo A₂, bloqueiam, seletivamente, as respostas cardiovasculares promovidas por ativação dos quimiorreceptores arteriais, mas não respostas cardiovasculares promovidas pela ativação dos barorreceptores, sugerindo possível segregação funcional no NTS entre projeções de barorreceptores e de quimiorreceptores (PERIN; MAULE; QUADRI, 2001; SHARMA *et al.*, 2020).

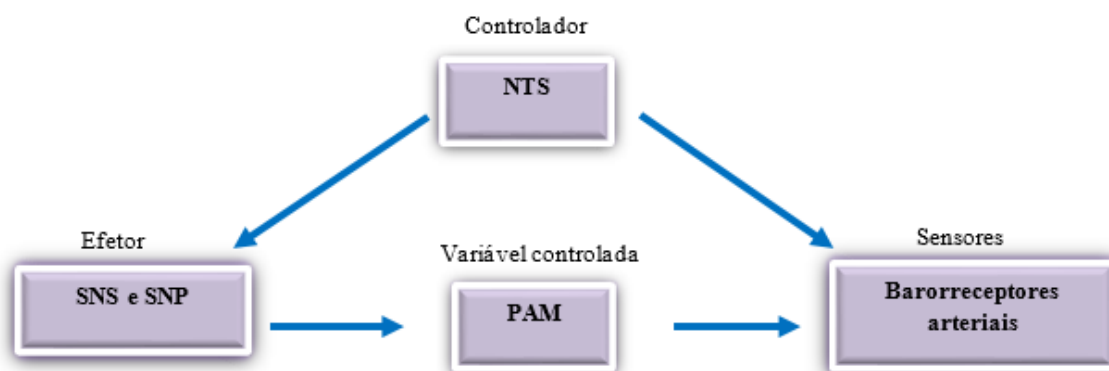
Fisiologicamente, a variação do volume de sangue e sua pressão sobre as artérias promove a estimulação dos barorreceptores que conduzem as informações referente as variações da pressão do sangue ao NTS, que atua como um sistema de integração das informações (SHARMA *et al.*, 2020), como mostra a Figura 2. O NTS por ser constituído

por um grupo heterogêneo de neurônios distribuídos dorsalmente ao bulbo, promove estimulação de duas vias neurais distintas (TSAI *et al.*, 2013):

-Parassimpática-excitatória: Aumenta a atividade vagal e, conseqüentemente, reduz a FC;

- Simpática-inibitória: Inibem os neurônios do núcleo ventrolateralrostral, que inibem a atividade simpática e, conseqüentemente, reduzem a RVPT, aumentam a capacitância venosa e redução da PA.

Figura 2: Regulação neuro-humoral da pressão arterial



Legenda: NTS: Núcleo do trato solitário; SNS: Sistema nervoso simpático; SNP: Sistema nervoso parassimpático; PAM: Pressão arterial média
Fonte: Autoria própria (2020)

Em contrapartida, em situações em que há a redução da PA, os barorreceptores inibem a excitação do NTS, que acaba por si só, não estimulando seu sistema heterogêneo (simpático e parassimpático), isto é, reduz ativação vagal, além de não inibir mais o sistema simpático, conduzindo ao aumento desta, que promove o aumento da RVPT, redução da capacitância venosa, aumento do volume sistólico e do retorno venoso e assim, o aumento da PA (SHARMA *et al.*, 2020).

A lesão do NTS induz, em ratos, uma hipertensão fulminante com a morte dos mesmos por edema agudo de pulmão e insuficiência cardíaca. Acredita-se que a hipertensão observada nestes modelos se deva a uma hiperatividade simpática, embora outros mecanismos humorais (vasopressina, catecolaminas adrenais e SRAA) não possam ser totalmente excluídos (MCBRYDE *et al.*, 2018).

HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

A hipertensão renal baseia-se, prioritariamente, na indução da resposta compensatória do SRAA dada a hipoperfusão renal. Sabe-se que o controle da

manutenção dos níveis pressóricos é realizado por dois mecanismos, subdivididos em curto (barorreceptores) e a longo (SRAA) prazo. O papel do SRAA na fisiopatologia da HAS tem sido extensamente estudado, bem como os genes que regulam a expressão de proteínas envolvidas nesse sistema. O SRAA regula funções essenciais do organismo, como a manutenção da PA, balanço hídrico e de Na^+ (CABANDUGAMA; GARDNER; SOWERS, 2017), influenciando na homeostase do sal e da água e o tônus vascular (COLAFELLA; BOVÉE; DANSER, 2019).

Este sistema é constituído por quatro proteínas principais: renina, angiotensinogênio (AGT), ECA e os AT_2 . Todos os componentes do SRAA já foram encontrados em tecidos como coração, cérebro, rins, glândulas adrenais, vasos sanguíneos e órgãos reprodutores, permitindo distinguir um SRAA local e um circulante (BASU *et al.*, 2017).

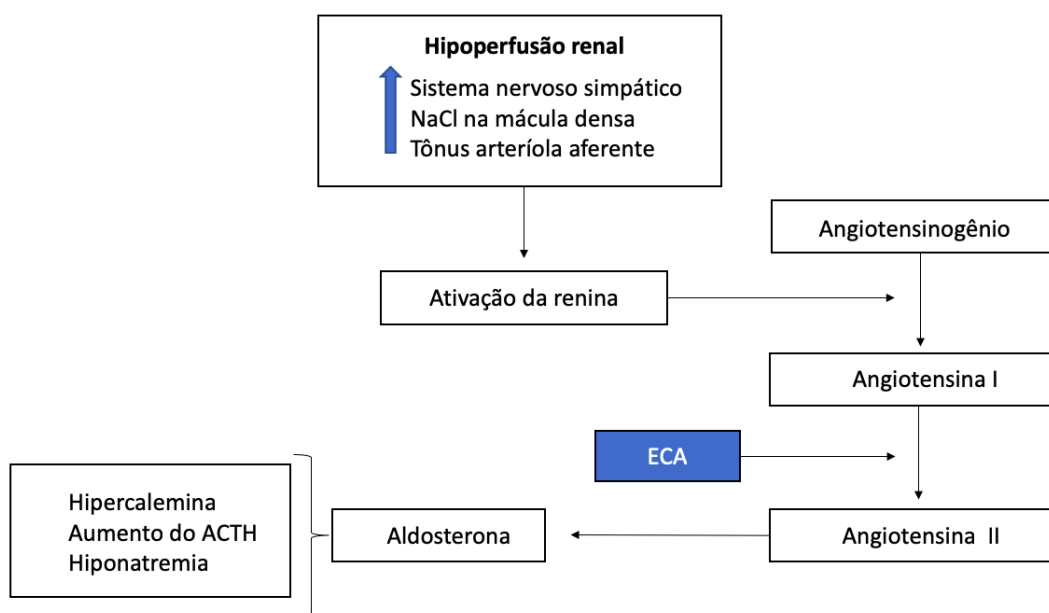
Sumariamente, o SRAA é ativado quando a secreção de renina no aparelho justaglomerular do rim é estimulada por uma hipotensão arterial renal e/ou diminuição da carga de Na^+ no túbulo distal, que é detectado pela mácula densa do córtex renal e ativação do sistema nervoso autônomo simpático (SNS) em resposta à diminuição da PA. O AGT produzido pelo fígado, gerando Ang I. A Ang II, que é gerada pela clivagem da Ang I pela enzima da ECA (Figura 3) (WILKINSON-BERKA; AGROTIS; DALIYANTI, 2012).

As ações reguladoras da Ang II são mediadas por receptores de superfície celular que estão acoplados, por meio da proteína G, a efetores, incluindo a fosforilase C e a adenilciclase. Existem quatro classes farmacologicamente distintas de receptores para as angiotensinas: AT_1 , AT_2 , AT_4 e AT_{1-7} (SHAO *et al.*, 2013).

O receptor de AT_1 parece ser o mediador das principais ações fisiopatológicas da Ang II e é por meio dele que o SRAA influencia a PA. Os receptores AT_1 estão localizados na membrana plasmática das células-alvo para a Ang II: células da MLV, adrenais, miocárdicas e cerebrais (WILKINSON-BERKA; AGROTIS; DELIYANTI, 2012).

A Ang II exerce seus efeitos a longo prazo sobre o sistema cardiovascular por meio de vasoconstrição, modulação do tônus autonômico e retenção de água e Na^+ pelo rim, promovendo atividade anti-natriurese, anti-diurese, liberação de vasopressina e aldosterona, fibrose e proliferação celular (FERRARIO, 2010).

Figura 3. Esquemática do processo de ativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.



Legenda: ACTH: Hormônio corticotrófico; ECA: Enzima conversora de angiotensina.
Fonte: Autoria própria (2020)

Em contrapartida, o receptor AT_2 , contrabalança esses efeitos. A ativação de receptores AT_2 resulta na inativação da quinase ativada por mitógeno. Em tese, a estimulação de receptores AT_2 contrabalancearia boa parte dos efeitos deletérios da estimulação de receptores AT_1 (CHAPPELL, 2016). No entanto, a expressão desse receptor é bastante discreta em relação ao receptor AT_1 , estando presente, principalmente, na vida fetal. Na vida adulta está restrito ao endotélio vascular, à medula adrenal, ao útero, ao ovário e às áreas discretas no cérebro (RAMKUMAR *et al.*, 2014). Foi documentada a expressão desses receptores em circunstâncias patológicas, como insuficiência cardíaca, infarto, lesões vasculares e cutânea, porém, a importância desses receptores na HAS permanece especulativa (CHAPPELL, 2016).

Kato *et al.*, (1991) descrevem o receptor AT_1 como um receptor com sete domínios transmembrana e está acoplado a uma proteína G. Suas ações celulares envolvem a AC, as fosfolipases C, D e A, e um canal de Ca^{2+} . Fazem parte ainda dessa resposta, a ativação da tirosina quinase e a ativação de uma série de protooncogenes (c-fos, c-myc, myb, jun, jun- β , egr-1) envolvidos no controle do crescimento celular (BANGALORE *et al.*, 2016).

A literatura tem apontado para efeitos tróficos sobre a parede vascular como um dos mais importantes mecanismos de ação da Ang II, induzindo a hipertrofia arterial (e pouca hiperplasia) e aumento da produção de colágeno em cultura de CMLV

(COLAFELLA; BOVÉE; DANSER, 2019). Acredita-se que este efeito seja mediado por fatores de crescimento como fator de crescimento do fibroblasto (FGF), fator transformante de crescimento β -1, fator de crescimento derivado de plaqueta e fator de crescimento semelhante à insulina (RAMKUMAR *et al.*, 2014).

Ang II estimula ainda a produção de matriz extracelular com aumento da deposição de colágeno do tipo $1-\alpha_1$ e tipo III, fibronectina e laminina β_1 e β_2 . Estão aumentados também sob ação de Ang II o inibidor do ativador do plasminogênio tipos 1 e 2 e genes da aldosterona sintase e da sintase do NO (SHAO *et al.*, 2013).

4 CONCLUSÃO

A HAS é um distúrbio preocupante dada a sua alta complexidade, na qual envolve uma etiologia multissistêmica, afetando diversos órgãos e sistemas, o que dificulta o processo de controle e prevenção. Diante disso, torna-se imprescindível a investigação dos mecanismos fisiológicos que envolve o controle pressórico, como forma de delinear o processo fisiopatológico, como estratégia de intervenção precoce, bem como no desenvolvimento de meios terapêuticos que possam inferir diretamente no processo etiológico.

REFERÊNCIAS

- AL DISI, S.S.; ANWAR, M.A.; EID, A.H. Anti-hypertensive herbs and their mechanisms of action: part I. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, n. 323, 2016.
- ANDRADE, D.O.; SANTOS, S.P.O.; MATIN, J.F.V. Inflamação, disfunção endotelial e eventos agudos na hipertensão arterial. **Rev. Bras. Hipertens**, v. 21, n. 3, p. 134- 139. 2014.
- BANGALORE, S.; FAKHERI, R.; TOKLU, B.; OGEDEGBE, G.; WEINTRAUB, H.; MESSERLI, F.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients without heart failure? Insights from 254,301 patients from randomized trials. **Mayo Clinic Proceeding**, v. 91, n. 1, p. 51-60, 2016.
- BASU, R.; POGLITSCH, M.; YOGASUNDARAM, H.; THOMAS, J.; ROWE, B.H.; OUDIT, G.Y. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE2 in heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, p. 805–819, 2017.
- BEVAN, J.A.; HENRION, D. Pharmacological implications of the flow- dependence of vascular smooth muscle tone. **Annual Review Pharmacology Toxicology**, v. 34, p. 173-90, 1994.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil- DATA SUS, 2020**. Acessado em 22 de abril de 2020. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?hiperdia/cnv/hdpi.def>
- BRASIL. Ministério da Saúde. **VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO, 2016**. Acessado em 22 de abril de 2020 <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/02/vigitel-brasil-2016.pdf>
- BRITO, E.S.; PANTARATTO, R.F.R.; COSTA, L.R.L.G. A hipertensão arterial sistêmica como fator de risco ao Acidente Vascular Encefálico (AVE). **J Health Sci Inst.**, v. 29, n. 4, p. 265-268, 2011.
- CABANDUGAMA, P.K.; GARDNER, M.J.; SOWERS, J.R. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. **Medical Clinics of North America**, v. 101, p. 129–137, 2017.
- CAMPOS-JÚNIOR, R.; COLOMBARI, E.; CRAVO, S.; LOPES, O.U. Hipertensão arterial: o que tem a dizer o sistema nervoso. **Rev Bras Hipertens.**, v. 8, p. 41-54, 2001.
- CHAPPELL, M.C. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physio.**, v. 310, p. H137-H152, 2016.
- COLAFELLA, K.M.M.; BOVÉE, D.M.; JAN DANSER, A.H. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. **Experimental Eye Research.**, v. 186, n. 107680, p. 1- 7, 2019.
- COMPAGNOLE-SANTOS, M.J.; HAIBARA, A.S. Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n.1, p. 30-40, 2001.
- CRILE, G. **The surgical treatment of hypertension**. Filadelfia, Saunders, 1936.

CRUZ, H.M.M.; CRUZ, J. Microalbuminúria na hipertensão essencial. **HiperAtivo**, v. 5, n. 4, 242- 247, 1998.

DANTAS, R.C.O.; RONCALLI, A.G. Protocolo para indivíduos hipertensos assistidos na Atenção Básica em Saúde. **Ciênc. saúde colet.**, v. 24, n. 1, p. 295 – 306, 2019.

DOBA, N.; REIS, D.J. Acute fulminanting neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in the rat. **Circulation Research**, v. 32, p. 584-593,1973.

DROGGRELL, S.A; BROWN, L. Rat model of hypentension, cardiac hypertrophy and falilure. **Cardiovascular Research**, v. 39, n. 1, p. 89-105, 1998.

DUSSE, L.M.S.; VIEIRA, L.M.; CARVALHO, M.G. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4. p. 343-350, 2003.

FERRARIO, C.N. New physiological Concepts of the Renin-Angiotensin System from the investigation of precursors and products of angiotensin I metabolism. **Hypertension**, v. 55, n. 2, 445-452, 2010.

FURCHGOTT, R.F. Endothelial-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. **Nobel Lecture**, 1998.

FURCHOGOTT, R.F.; ZAWADZKI, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, p. 373- 376, 1980.

GAMA, H.; DAMASCENO, I.; MATOS, C.S.; DIOGO, D.; AZEVEDO, A.; LUNET, N. L ow prevalence of hypertension with pharmacological treatments and associated factors. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 2, p. 301-308, 2013.

GRIMSON, K. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy and celiac ganglionectomy in the treatment of hypertesion. **Annals of Surgery**, v. 114, p. 753-75, 1941.

GROSS, P.L.; AIRD, W.C. The endothelium and thrombosis. **Seminars in Thrombosis Hemostasis**, v. 26, n.5, p. 463- 478, 2000.

IANTORNO, M.; CAMPIA, U.; DI DANIELE, N.; NISTICO, S.; FORLEO, G.B.; CARDILLO, C. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. **Journal of Biological Regulators Homeostatic Agents.**, v. 28, n. 2, p. 169-76, 2014.

KATO, H.; SUZUKI, H.; TAJIMA, S.; OGATA, Y.; TOMINAGA, T.; SATO, A.; SARUTA, T. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cell's. **J Hypertens.**, v. 9, p. 17-22, 1991.

KIM, H. Y.; OH, H.; LI, X.; CHO, K. W.; KANGA, D. G.; LEE, H. S. Ethanol extract of seeds of *Oenothera odorata* induces vasorelaxation via endothelium dependent NO-cGMP signaling through activation of Akt-eNOS-sGC pathway. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, n. 2, p. 315- 323, 2011.

KJELDSSEN, S.E. Hypertension and cardiovascular risk: general aspects. **Pharmacol. Res.** v. 129, p. 95-99, 2018.

KOUVELAS, D.; AMANITI, E.; POURZITAKI, C.; KAPOUKRANIDOU, D.; THOMAREIS, O.; PAPAISIS, G.; VASILAKOS, D. Baroreceptors discharge due to

bilateral aortic de- nervation evokes acute neuronal damage in rat brain. **Brain Res. Bull.**, v. 79, p. 142–146, 2009.

KRIEGER, E.M; IRIGOYEN, M.C; KRIEGER, J.E. Fisiopatologia da Hipertensão. **Revista da Sociedade de Cardiologia**, v. 9, n. 1, p. 1-7, 1999.

MALTA, D.C.; STOPA, S.R.; SZWARCOWALD, C.L.; GOMES, N.L.; SILVA-JÚNIOR, J.B.; REIS, A.A.C. Surveillance and monitoring of major chronic diseases in Brazil - National Health Survey, **Rev Bras Epidemiol**, v. 18, n. 2, 3-16, 2015.

MANSUR, A.P.; FAVARATO, D. Mortalidade por doenças cardiovasculares em mulheres e homens nas cinco regiões do Brasil, 1980-2012. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 2, p. 137-146, 2016.

MCBRYDE, F.D.; LIU, B.H.; ROLOFF, E.V.; KASPAROV, S.; PATON, J.F.R. Hypothalamic paraventricular nucleus neuronal nitric oxide synthase activity is a major de- terminant of renal sympathetic discharge in conscious Wistar rats. **Exp. Physiol.**, v. 103, p. 419–428, 2018.

MICHAS, F.; MANIOS, E.; STAMATELOPOULOS, K.; KOROBOKI, E.; TOUMANIDIS, S.; PANERAI, R.B.; ZAKOPOULOS, N. Baroreceptor reflex sensitivity is associated with ar- terial stiffness in a population of normotensive and hypertensive patients. **Blood Press. Monit.**, v. 17, p. 155–159, 2012.

MIRANDA, G.M.D.; MENDES, A.C.G.; SILVA, A.L.A. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. **Rev Bras Geriatr Gerontol.** v. 19, n. 3, p. 507-19, 2016.

MOREIRA, T.S.; TAKAKURA, A.C. Commentaries on Viewpoint: Initiating inspiration outside the medulla does produce eupneic breathing. What is the role of brain stem neurons in eupneic breathing. **AC. J. Appl. Physiol.** v. 110., p. 854-856, 2011.

NASCIMENTO, L.R.; MOLINA, M.C.B.; FARIA, C.P.; CUNHA, R.S.; MILL, J.G. Reprodutibilidade da pressão arterial medida no ELSA-Brasil com a monitorização pressórica de 24 h. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 2, p. 113-121, 2013.

OISHI, J.C.; BUZINNARI, T.C.; PESTANA, C.R.; DE MORAES, T.F.; VATANABE, I.P.; WINK, D.A.; DA SILVA, R.S.; BENDHACK, L.M.; RODRIGUES, G.J. In vitro treatment with cis-[(Ru(H-dcbpy)₂(Cl)(NO))] improves the endothelial function in aortic rings with endothelial dysfunction. **J Pharm Pharm Sci.**, v. 18, n. 5, p. 696-704, 2015.

PARK, J.B.; KARIO K.; WANG, J-G. Systolic hypertension: na increasing clinical challenge in Asia. **Hypertension Research**, v.38, p. 227-236, 2015.

PEREIRA, M.; LUNET, N.; AZEVEDO, A.; BARROS, H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. **Journal of the Hypertensive**, v. 27, n. 5, p. 963-75, 2009.

PERIN, P.C.; MAULE, S.; QUADRI, R. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension, **Clin. Exp. Hypertens.**, v. 23, p. 45–55, 2001.

PIERIN, A. M. G; MARRONI, S. N; TAVEIRA, L. A. F; BENSENOR, I. J. M. Controle da hipertensão arterial e fatores associados na atenção primária em Unidades Básicas de

Saúde localizadas na Região Oeste da cidade de São Paulo. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.1, p. 1389- 1400, 2011.

POURZITAKI, C.; TSAOUSI, G.; MANTHOU, M.E.; KARAKIULAKIS, G.; KOUVELAS, D.; PAPAKONSTANTINO, E. Furosemide modifies heart hypertrophy and glycosaminoglycan myocardium content in a rat model of neurogenic hypertension. **European Journal of Pharmacology**, v. 784, p. 155–163, 2016.

RAMKUMAR, N.; STUART, D.; REES, S.; HOEK, A.V.; SIGMUND, C.D.; KOHAN, D.E. Collecting duct-specific knockout of renin attenuates angiotensin II-induced hypertension. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 307, p. F931-F938, 2014.

RAMOS, F.F.A.; MAIA, J.A.; Tratamento da hipertensão arterial entre usuários idosos assistidos pela enfermagem numa unidade básica de saúde da família. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 3, n. 2, p. 9-16, 2013.

SAKLAYEN; M.G.; DESHPANDE, N.V. Timeline oh history oh hypertension treatment. **Frontiers Cardiovascular Medicine**, v. 3, p.1-18, 2016.

SANTANA, B.S.; RODRIGUES, B.S.; STIVAL, M.M.; VOLPE, C.R.G. Hipertensão arterial em idosos acompanhados na atenção primária: perfil e fatores associados. **Esc Anna Nery**, v. 23, n. 2, p. 1- 8, 2019.

SATIN, J.; SCHRODER, E.A.; CRUMP, S.M. L-type calcium channel auto-regulation of transcription. **Cell Calcium**, v. 49, n. 5, p. 306-13, 2011.

SCALA, L.C.N. Epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil: prevalência. **Revista Hipertensão**, v. 17, n. 3, p. 138-155. 2015.

SHAO, W.; SETH, D.M.; PRIETO, M.C.; KOBORI, H.; NAVAR, L.G. Activation of the renin-angiotensin system by a low-salt diet does not augment intratubular angiotensinogen and angiotensin II in rats. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 304, p. F505-F514, 2013.

SHARMA, N.M.; HAIBARA, A.S.; KATSURADA, K.; LIU, X.; PATEL, K.P. Central angiotensin II-Protein inhibitor of neuronal nitric oxide synthase T (PIN) axis contribute to neurogenic hypertension. **Nitric Oxide**, v. 94, p. 54-62, 2020.

SILVA, A.S.; ZANESCO, A. Exercício físico, receptores β -adrenérgicos e resposta vascular. **Journal Vascular Brasileira**, v. 9, n. 2, p. 47-56, 2010.

TSAI, C.; SU, C.; BAUDRIE, V.; LAUDE, D.; WENG, J.; CHANG, A.Y.W.; CHAN, J.Y.H.; ELGHOZI, J.; CHAN, S.H.H. Visualizing oxidative stress-induced depression of cardiac vagal baroreflex by MRI/DTI in a mouse neurogenic hypertension model. **NeuroImage**, v. 82, p. 190–199, 2013.

VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n.3, p. 1-83, 2017.

VALENTI, V.E.; SATO, M.A.; FERREIRA, C.; ABREU, L.C. Regulação neural do sistema cardiovascular: Centros bulbares. **Revista Neurociência**, v. 15, n. 4, p. 317-320, 2009.

WAISMAN, G. Estado actual de la hemodinamia no invasiva em hipertensão arterial. **Hipertensão y Riesgo Vascular**, v. 35, n. 1, p. 30-36, 2018.

WILKINSON-BERKA, J.L.; AGROTIS, A.; DELIYANTI, D. The retinal renin–angiotensin system: Roles of angiotensin II and aldosterone. **Peptides**, v. 36, p. 142–150, 2012.

World Health Organization (WHO). Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. Geneva: **World Health Organization**; 2011.

YOSHIDA, T.; Owens, G.K. Molecular determinants of vascular smooth muscle cell diversity. **Circ. Res.** v. 96, n. 3, p. 280-291, 2005.