



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Faculdade de Medicina Veterinária
Câmpus de Araçatuba

Júlio César Pascoaloti de Lima

Revisão sistemática: controle neural da pressão arterial

Araçatuba – São Paulo
2017

Júlio César Pascoaloti de Lima

Revisão sistemática: controle neural da pressão arterial

Trabalho Científico, como parte do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, câmpus de Araçatuba, para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Gisele Zocal Mingoti

**Araçatuba – São Paulo
2017**

Catálogo na Publicação(CIP)
Serviço de Biblioteca e Documentação – FMVA/UNESP

Lima, Julio Cesar Pascoaloti de

L732r

Revisão sistemática: controle neural da pressão arterial / Julio Cesar Pascoaloti de Lima.
Araçatuba: [s.n], 2017.
38 f.

Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina Veterinária, 2017

Supervisor: Profa. Dra. Gisele Zoccal Mingoti

1. Barorreflexo. 2. Coração. 3. Pressão arterial. 4. Bulbo. I. T.

CDD 574.1

ENCAMINHAMENTO

Encaminhamos o presente Trabalho Científico para que a Comissão de Estágios Curriculares tome as providências cabíveis.

Júlio César Pascoaloti de Lima
Estagiário

Profa. Dra. GISELE ZOCCAL MINGOTI
Orientadora

Araçatuba – São Paulo
Junho / 2017

DEDICATÓRIA

Dedico esta revisão sistemática a Simone, Vamberto, Luiz e Maria do Carmo que sempre apoiaram minhas escolhas e me guiaram durante toda vida. A meus animais de estimação Tinna, Jujuba e Doug que me trazem alegria até nos dias mais difíceis. Em especialmente a Deus que sempre cumpriu sua promessa em minha vida de que “um pranto pode tomar uma noite, mas logo vem o dia e gritos de alegria ecoarão”.

AGRADECIMENTOS

Sou grato à Prof. Ass. Dra. Gisele Zoccal Mingoti por me apresentar a Fisiologia, ciência que carrego em meu coração.

A Faculdade de Medicina Veterinária – UNESP Araçatuba (FMVA) pela oportunidade e pelos anos de aprendizado.

EPÍGRAFE

*“Tudo quanto fizerdes, fazei-o de todo coração, como para o Senhor e não
para os homens.”*

Colossenses.3:23

REVISÃO SISTEMÁTICA: CONTROLE NEURAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Júlio César Pascoaloti de Lima; Gisele Zoccal Mingoti

RESUMO

O sistema nervoso autônomo é responsável pelo controle neural da circulação. Sendo a função do sistema nervoso simpático a de vasoconstrição e aumento da frequência e débito cardíaco, enquanto o parassimpático trabalha como antagonista dessas funções, porém sem efeito vascular. Esse sistema é ativado por centros localizados na medula espinhal, no tronco cerebral e no hipotálamo. E sua grande característica é a rapidez na resposta.

O controle neural da pressão depende de quatro arcos reflexos bem destacados, o barorreflexo, o quimiorreflexo, o reflexo cardiopulmonar e reflexos estabelecidos por outros receptores de menor importância.

Foram encontrados 34 trabalhos em inglês e 1 em português, publicados de 1951 a 2017, que discutiam sobre a importância e a fisiologia do controle neural da pressão arterial. A pesquisa foi complementada com o auxílio de livros textos de Fisiologia Médica, Fisiologia Veterinária, Patologia Veterinária, Medicina Interna de Pequenos Animais e Cardiologia Veterinária.

Por meio dessa revisão de literatura foi possível enfatizar o papel crucial do Núcleo do Trato Solitário (NTS) no processamento de sinais vindos de eferentes periféricos, além de seu papel em desencadear respostas específicas em outras áreas do bulbo para completar o arco reflexo.

Apesar de existirem inúmeros artigos sobre o assunto, novas pesquisas ainda devem ser feitas, principalmente envolvendo o reflexo cardiopulmonar e reflexos exercidos por outros receptores. Também são necessários mais estudos para a compreensão da interrelação entre enfermidades cardíacas e as áreas no bulbo responsáveis pelo controle neural da pressão arterial, para que, dessa maneira, a patogenia dessas doenças e a farmacologia para os respectivos tratamentos possam ser melhor entendidos.

Palavras-chave: Barorreflexo. Quimiorreflexo. Pressão arterial. Bulbo.

SYSTEMATIC REVIEW: NEURAL CONTROL OF BLOOD PRESSURE

Júlio César Pascoaloti de Lima; Gisele Zoccal Mingoti

SUMMARY

The autonomic nervous system is responsible for almost all neural control of circulation. The function of the sympathetic nervous system is the control of vasoconstriction and also increases the cardiac frequency and cardiac output, while the parasympathetic acts as an antagonist of these cardiac functions. This system is activated by centers located in the spinal cord, in the brainstem and hypothalamus. And its great feature is a quick response.

The neural control of pressure depends on four prominent reflex arches, the baroreflex, the chemoreflex, the cardiopulmonary reflex and reflexes established by other less important receptors.

In this review, we found 34 papers in English and 1 in Portuguese, which were published from 1951 to 2017 and discuss the physiology of the neural control of blood pressure. The research was complemented with the help of textbooks of Medical Physiology, Veterinary Physiology, Pathology Veterinary Medicine, Internal Medicine of Small Animals and Veterinary Cardiology.

Through this literature review, it was possible to emphasize the crucial role of the Solitary Tract Nucleus (NTS) in processing signals from efferent peripheral receptors, as well as its role in triggering specific responses in other areas of the bulb to complete the reflex arc.

Although there are many articles on the subject, new research has yet to be done, mainly involving the cardiopulmonary reflex and reflexes exerted by other receptors. Further studies are also needed to understand the interrelationship between cardiac diseases and the areas in the bulb responsible for neural control of blood pressure, so that the pathogenesis of these diseases, as well as the pharmacology for the respective treatments can be better understood.

Key words: Baroreflex. Heart. Blood pressure.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Esquematização do controle neural e humoral do barorreflexo.

Figura 2. Esquematização da programação neural do quimiorreflexo periférico.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Receptores de neurotransmissores autonômicos e suas principais funções

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh – neurônios colinérgicos

ANG II – Angiotensina II

AT1 – Um dos tipos de receptores de angiotensina II

BötC - Complexo Bötzinger

CVLM – Área Caudo Ventrolateral da Medula

CVRG - Grupo Respiratório Rentral Caudal

DC – Débito Cardíaco

DEG e ENaC – Canais de sódio e de cálcio dos barorreceptores

FC – Frequência Cardíaca

GABA – neurônios gabaérgicos

GLU – neurônios glutamatérgicos

NA - Núcleo Ambiguo

NO – Óxido Nítrico

NTS – Núcleo do Trato Solitário

PA – Pressão Arterial

PCO₂ – Pressão Parcial de Dióxido de Carbono

pH – Concentração de íons hidrogênio

PO₂ - Pressão Parcial de Oxigênio

Pré-BötC - Complexo Pré-Bötzinger

RVLM – Área Rostro Ventromedial da Medula

rVRG - Grupo Respiratório Ventral Rostral

SGNs - Neurônios Simpáticos Ganglionares

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNC – Sistema Nervoso Central

SPGN - Neurônios Simpáticos Pré-ganglionares

TS – Trato Solitário

VCR – Coluna Respiratória Ventral

VS- Volume Sistólico

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. Materiais e Métodos	16
3. Resultados e Discussão	17
3.1 Barorreflexo	19
3.2 Quimiorreflexo	24
3.3 Receptores Cardiopulmonares	27
3.3.1 Aferentes Vagais Não-Mielinizados	28
3.3.2 Aferentes Vagais Mielinizados	29
3.3.3 Aferentes Espinhais que Trafegam Junto ao Simpático	29
3.4 Outros Receptores	30
3.4.1 Aferentes Renais	30
3.4.2 Termorreceptores Periféricos	30
3.4.3 Receptores de Distensão Muscular	31
4. Conclusão	32
5. Bibliografia	33

1.INTRODUÇÃO

O controle neural cardiovascular tem como função básica adequar as funções globais, como a redistribuição do fluxo sanguíneo para as diferentes áreas do corpo, o aumento na atividade de bombeamento do coração e, em particular, o fornecimento de um controle rápido da pressão arterial. (GUYTON, 2011).

O sistema nervoso autônomo é responsável por quase todo controle neural da circulação (MCGAVIVN, 2013). Uma das características mais importantes desse sistema é a rapidez e a intensidade na qual pode alterar as funções viscerais, por exemplo: dentro de 3 a 5 segundos, pode aumentar a frequência cardíaca ao dobro da normal e dentro de 10 a 15 segundos, a pressão arterial pode ser duplicada; em outro extremo, dentro de 4 a 5 segundos a pressão arterial pode ser diminuída a ponto de causar uma síncope. Esse sistema é ativado por centros localizados na medula espinhal, no tronco cerebral e no hipotálamo (GUYTON, 2011).

As fibras nervosas simpáticas vasomotoras saem da medula espinhal por todos os nervos espinhais torácicos e pelos dois primeiros lombares, passam pela cadeia simpática e seguem por duas vias: a via dos nervos simpáticos específicos que inervam principalmente a vasculatura das vísceras internas e do coração, e através dos nervos espinhais que inervam principalmente a vasculatura das áreas periféricas. A inervação das pequenas artérias e arteríolas permite que a estimulação simpática aumente a resistência e reduza o fluxo de sangue para os tecidos. Já nas veias, a estimulação simpática promove diminuição na complacência, o que leva à diminuição da capacidade de armazenamento de sangue, alterando assim, o volume de sangue do sistema circulatório periférico. Já no coração, o sistema simpático atua aumentando a frequência cardíaca e a força de contração (MICHELINI, 2008).

O sistema nervoso parassimpático desempenha um pequeno papel na regulação da circulação. Seu efeito se caracteriza pela redução da frequência cardíaca e a contratibilidade do miocárdio através de fibras parassimpáticas levadas até o coração pelo nervo vago (GUYTON, 2011).

O reflexo barorreceptor é o mais conhecido dos mecanismos nervosos de controle da pressão arterial (PA) (GUYTON, 2011), sendo o principal responsável pela regulação momento a momento da pressão arterial. Os barorreceptores são pressorreceptores do tipo terminações nervosas livres que se situam na adventícia, próximo à borda médio-adventicial de grandes vasos sistêmicos. Estes estão

estrategicamente localizados na aorta e na bifurcação das carótidas, apesar de existirem também em todas as grandes artérias da região torácica e cervical (GUYTON, 2011). Os barorreceptores aumentam a frequência de impulsos a cada sístole e diminuem novamente a cada diástole. Esses impulsos chegam de modo aferente em centros superiores localizados no bulbo. Em casos de aumento da pressão arterial, sinais secundários inibem o centro vasoconstritor bulbar e excitam o centro parassimpático vagal, resultando em vasodilatação das veias e arteríolas em todo o sistema circulatório periférico e diminuição da frequência cardíaca e da força de contração cardíaca, com o objetivo final de promover a diminuição reflexa da pressão nas artérias. Caso a pressão arterial diminua, os impulsos dos receptores diminuem de frequência e, de modo paradoxal, a premissa contrária se desencadeia promovendo aumento na pressão arterial (MICHELINI, 2008).

O reflexo quimiorreceptor atua da mesma maneira que o barorreflexo. Porém, este é estimulado por células sensíveis à falta de oxigênio e ao excesso de dióxido de carbono. Quando a pressão arterial cai, os receptores são estimulados pelo aumento de CO₂ e diminuição de O₂; os sinais transmitidos chegam até os centros vasomotores excitando-os, levando a efeitos semelhantes àqueles provocados pela ativação do barorreflexo.

Alguns distúrbios cardiocirculatórios em cães e gatos levam à ativação de sistemas compensatórios para o controle neural da pressão arterial (MORAIS, 2008), como por exemplo: as cardiomiopatias hipertróficas que ocorrem em 65% dos casos em gatos, especialmente em machos de meia-idade (1-3 anos); a persistência do ducto arterioso que ocorre em algumas raças, tais como Collie, Chihuahua, Cocker Spaniel e Yorkshire Terrier (sendo que as cadelas apresentam maior incidência) e em poodles, essa é uma doença de herança poligênica; cardiomiopatia dilatada ou congestiva, que afeta cães alimentados com baixas concentrações de taurina, e acomete principalmente animais de meia-idade das raças Doberman, Dálmata, Sheepdog, entre outras (a doença segue um padrão familiar e parece ser hereditária) (MILLER; VAN VLEET; GAL, 2013).

Pesquisas avaliando os defeitos cardíacos congênitos em cães foram realizadas por Detweiler et. al. (1961) nos Estados Unidos, tendo sido detectadas 325 mal formações em 290 cães. A frequência de diagnóstico era de 28% de ducto arterioso patente, 20% de estenose pulmonar, 14% de estenose aórtica, 8% de arco

aórtico persistente, 7% de defeito septal ventricular e menos de 5% de tetralogia de Fallot, veia cava cranial esquerda persistente e defeitos septais atriais.

Sabendo, portanto, que as doenças cardiovasculares tem grande ocorrência na clínica de pequenos animais e que as respostas compensatórias que levam à manifestações clínicas e problemas para o animal são, em parte, ocasionadas pela ativação incorreta dos sistemas de controle neural da circulação, é de extrema importância entender a complexidade dos mecanismos de controle neural da pressão arterial para melhor compreensão da patogenia das doenças e indicação de terapias que mais se adequem à doença e que possam minimizar os efeitos causados pelas respostas compensatórias cardiovasculares.

Diante do contexto, o objetivo dessa revisão sistemática é entender a fisiologia do controle neural da pressão arterial, explorando os mecanismos reflexos de controle dos barorreceptores arteriais, quimiorreceptores arteriais, receptores cardiopulmonares e outros receptores presentes na circulação renal, na musculatura esquelética e cutânea.

2.MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática em que se objetivou analisar e entender quais são os mecanismos fisiológicos envolvidos no controle neural da pressão arterial. O levantamento bibliográfico foi realizado em abril e maio de 2017 e abrangeu as bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico. A pergunta para a realização da revisão sistemática foi: “Qual a fisiologia do mecanismo de controle neural da pressão arterial?”. Essa pergunta gerou quatro estratégias para busca em bases de dados informatizadas, sendo a primeira: Neural control AND blood pressure; a segunda: Neural control AND blood pressure AND Barorreflex; a terceira: Neural control AND blood pressure AND Hypercapnia; e a quarta: Neural control AND blood pressure AND hypertension.

Por meio da estratégia de busca, foram encontrados 163 artigos na primeira busca, 95 na segunda busca, 67 na terceira busca e 42 na quarta, que discorriam sobre a fisiologia do controle neural da pressão arterial nos mais diversos modelos experimentais. Foram selecionados trabalhos que avaliassem de forma ética e clara a fisiologia do controle neural da pressão arterial em diversos modelos experimentais. Totalizaram-se 33 trabalhos, escritos em língua inglesa e 1 trabalho escrito na língua portuguesa, publicados no período de 1951 a 2017. Os artigos mais antigos abordavam conceitos fisiológicos e por isso foram utilizados para explicar os mesmos. A pesquisa também foi complementada com o auxílio de livros textos de Fisiologia Médica, Fisiologia Veterinária, Patologia Veterinária, Medicina Interna de Pequenos Animais e Cardiologia Veterinária.

3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

O sistema nervoso autônomo é uma coleção de neurônios aferentes e eferentes que ligam o sistema nervoso central (SNC) com órgãos efetores (LOEWY e SPYER, 1990). As duas vias eferentes do sistema nervoso autônomo, a via simpática e a parassimpática, consistem de caminhos paralelos e diferentemente regulados, compostos de neurônios colinérgicos (neurônios preganglionares) cujos corpos celulares estão localizados no interior do SNC e que possuem prolongamentos celulares que inervam os gânglios (como por exemplo, gânglios simpáticos para- ou pré-vertebrais), glândulas (glândula adrenal) ou redes neurais de variada complexidade (como a rede ganglionar entérica ou cardíaca) localizadas fora do sistema nervoso (BLESSING, 1997).

A pressão arterial é controlada por dois fatores físicos manejados através do sistema nervoso autônomo, sendo eles: a função entre a resistência vascular periférica e o débito cardíaco. De maneira geral, o débito cardíaco depende de três variáveis bem reguladas: o volume diastólico final, a contratilidade cardíaca e a frequência cardíaca. O volume diastólico final é o volume alcançado pela câmara ventricular antes de sua contração e é determinado pela pressão venosa, que está associada com o volume sanguíneo e o tônus muscular venoso, ambos de controle simpático. A contratilidade do miocárdio e a frequência cardíaca são controlados tanto pelo sistema nervoso simpático quanto pelo parassimpático (GUYENET, 2006).

O sistema nervoso autônomo tem a habilidade de realizar um rápido ajuste circulatório frente a certos desafios diários, como variações comportamentais (por exemplo: alimentação e exercícios), estímulo ambientais (termorregulação) e emoções (medo, ansiedade) (BLESSING, 1997). Essas mudanças circulatórias são componentes resultantes de uma resposta autonômica padrão que é elaborada em largas porções do mesencéfalo, prosencéfalo límbico e córtex (SAPER, 2002). A ocorrência de rápidas alterações no débito cardíaco e na resistência periférica arterial regional pode ser associada com um substancial aumento da pressão arterial que é, na maioria das vezes, fisiologicamente adaptativo, facilitando, dessa maneira, trocas gasosas e metabólicas de tecidos ativos (como a musculatura durante o exercício).

O exato papel do sistema nervoso central no controle a longo prazo da pressão arterial não é bem compreendido. Autores como Madden e Sved (2003) e Morimoto

et al (2001) comprovaram, através de diversas manipulações cerebrais (incluindo lesões cerebrais, avaliação da expressão de NO-sintase e expressão cerebral específica de vários componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona), que houve alterações a longo prazo da PA. Outros autores (AKINE et al., 2003 e ITO et al 2003) observaram que a denervação renal ou lesões em áreas específicas do cérebro de ratos atenua ou atrasa o desenvolvimento de hipertensão, o que também indica que o SNC pode contribuir para processos hipertensivos. Em resumo, pode-se dizer que o controle neural da circulação é primariamente destinado para regular o volume sanguíneo e o fluxo sanguíneo (débito cardíaco e sua distribuição) às custas da PA (GUYNET, 2006).

No coração, o resultado final da ativação parassimpática é a liberação de acetilcolina na fenda sináptica, que irá atuar em receptores muscarínicos colinérgicos. Após a ligação ao receptor, as subunidades de proteína G atuam diretamente nos canais de cálcio tipo T, reduzindo o influxo de Ca^{++} , e nos canais de potássio, permitindo o efluxo de íon K^+ . Como consequência, ocorre uma hiperpolarização da membrana, que leva ao aumento dos intervalos entre os potenciais de ação, diminuindo a frequência cardíaca (STANFIELD, 2011).

Em contrapartida, a eferência simpática atua por meio do neurotransmissor norepinefrina, que se liga aos receptores β_1 no coração, iniciando uma cascata de eventos a partir da ativação da proteína G. Após a ligação ao respectivo receptor, uma subunidade da proteína G ativa uma enzima adenilato ciclase que converte ATP em AMP cíclico, o qual por sua vez ativa uma proteína cinase que atua nos canais de sódio tipo “*funny*” e de cálcio tipo T, abrindo-os e permitindo o influxo de íons Ca^{++} e de Na^+ . Isto diminui o potencial de membrana, causando a despolarização e consequente diminuição dos intervalos entre os potenciais de ação, consequentemente causando um aumento da frequência cardíaca (STANFIELD, 2011).

Os efeitos induzidos pelo SNA (taquicardia, bradicardia e regulação vasomotoras) foram melhor caracterizados a partir de estudos em que foram utilizados fármacos que simulam o efeito dos neurotransmissores (agonistas), tais como a fenilefrina e o isoproterenol e compostos que atuam bloqueando os receptores e impedindo a ligação do neurotransmissor (antagonistas), como por exemplo, a atropina, o propranolol, o sotalol, o atenolol, e a prazosina. As informações expostas

na Tabela 1 ilustram o efeito fisiológico causado pela ativação de cada tipo de receptor (RANG et al., 2007).

Tabela 1. Receptores de neurotransmissores autonômicos e suas principais funções

Tipos de receptores	Respostas ao estímulo
α_1 -adrenérgicos	Vasoconstrição, contração uterina, constrição brônquica
α_2 -adrenérgicos	Redução na liberação de catecolaminas e de insulina (<i>feedback</i> negativo)
β_1 -adrenérgicos	Taquicardia, aumento do débito cardíaco e liberação de renina
β_2 -adrenérgicos	Dilatação brônquica, vasodilatação no músculo esquelético, lipólise
β_3 -adrenérgicos	Estimulação da lipólise
Muscarínicos – colinérgicos	Bradycardia e redução da força de contratilidade miocárdica
Nicotínicos - colinérgicos	Contração do músculo esquelético

Fonte: Rang et al. (2007).

3.1 BARORREFLEXO

De todos os reflexos cardiovasculares ativados por um distúrbio cardiovascular, o barorreflexo arterial é geralmente elencado como o mais importante. Sinais emergentes desses receptores levam a modificações na frequência cardíaca, na atividade vasomotora simpática e na taxa de secreção de vasopressina (DAMPNEY, 1994).

Esse reflexo complexo envolve mecanorreceptores (terminações nervosas em buquê), localizados principalmente na curvatura da artéria aorta (barorreceptores aórticos) e na bifurcação das carótidas (barorreceptores carotídeos), ativados pela distensão da parede arterial desses vasos. Essas células enviam informações em pulsos de modo aferente para áreas específicas no SNC que irão conduzir adequadamente o reflexo. Esses pulsos aumentam a medida que o estiramento das células é maior, ou seja, quando a PA se eleva. Já quando a pressão arterial diminui, os impulsos transmitidos por essas células também caem, devido a um menor estiramento das células (GUYNET, 2006).

Um estudo realizado por Cowley e Guyton (1973) em cães comprovou que o sistema dos barorreceptores funciona como um sistema “tampão” da pressão arterial, isso porque esses receptores se opõe a aumentos e diminuições da pressão arterial, mantendo constante a PA média nos animais. No experimento, cães controle mantiveram um valor pressórico entre 85 e 115mmHg durante todo o dia, já cães com

denervação dos barorreceptores possuíam variação pressórica muito grande, sendo a pressão mínima 50mmHg e a máxima de 160mmHg. Portanto, a função primária desse sistema é equilibrar momento a momento a pressão arterial, evitando, dessa maneira, muita variabilidade da pressão arterial.

Em situações de elevação da pressão arterial há um aumento na deformação da membrana das terminações nervosas dos barorreceptores, permitindo a abertura de canais iônicos mecanossensíveis que, dependendo da magnitude da deformação, leva à despolarização dos terminais. Evidências sugerem que canais de cálcio e sódio, chamados de subunidades DEG e ENaC, são os canais componentes das terminações. Caso haja despolarização suficiente para a abertura dos canais de sódio voltagem dependentes, há o surgimento de um potencial de ação que é transmitido por toda a fibra com frequência de impulsos relacionada à magnitude da despolarização (CHAPLEAU et al., 2001).

Os sinais dos barorreceptores carotídeos são transmitidos pelos nervos de Hering para os nervos glossofaríngeos na região cervical superior, e daí para o Núcleo do Trato Solitário (NTS), localizado na região bulbar do tronco encefálico. Já os sinais dos barorreceptores aórticos são transmitidos pelos nervos vagos até o NTS através da mesma via, chamada via do trato solitário. Outros estudos apontaram neurônios em outras áreas autonômicas na medula, ponte, mesencéfalo, hipotálamo e sistema límbico, que também respondem à transmissão de impulsos nervosos do barorreflexo, o que indica que esses neurônios estão envolvidos com os caminhos nervosos do barorreflexo ou o modulam de alguma maneira (DAMPNEY, 1994).

Na região Rostro Ventromedial da Medula (RVLM), localizada lateralmente ao trato piramidal, aparentemente eferentes simpáticos parecem ser regulados primariamente através dessa área (GUYNET, 2006). Hokfelt et al. (1974) comprovaram a existência, a partir de estudos de imunohistoquímica em ratos, de uma região no SNC composta por neurônios que sintetizam adrenalina; tal área ficou conhecida como os neurônios C1. Fortes evidências mostram que os neurônios C1 coexistem em áreas do RVLM e exercem papéis cruciais no controle da pressão arterial (ROSS, 1984). Os neurônios do RVLM que exercem papel de controle da PA são células que inervam neurônios simpáticos pré-ganglionares (SPGN) de forma monossináptica. Todos os neurônios do RVLM provavelmente sintetizam e secretam glutamato como seu neurotransmissor, mas também podem sintetizar outras

combinações de neurotransmissores, incluindo a adrenalina (GUYNET, 2006). O RVLM recebe informações de várias áreas da medula oblonga e da ponte e um desses impulsos, que é extremamente importante para a caracterização do barorreflexo, caminha até a porção caudo ventrolateral da medula (CVLM) (BLESSING, 1997). Os neurônios no CVLM são gabaérgicos, ou seja, inibitórios, exercendo uma potente força de contenção sobre os neurônios do RVLM continuamente, o que impede a ativação de SPGN e, conseqüentemente, da resposta simpática sobre a circulação e o coração (SCHRETHOFER, 2002).

Estudos anatômicos demonstraram que o CVLM recebe aferências do NTS de neurônios glutamatérgicos, ou seja, excitatórios. Como discutido anteriormente, o NTS recebe diretamente informações dos barorreceptores periféricos (AICHER et al., 1995). Outros estudos demonstraram que a injeção de L-glutamato no CVLM de felinos diminui a inibição dessa região sobre o RVLM, levando conseqüentemente a um aumento da pressão arterial desses animais (GATTI et al., 1986).

Esses estudos reforçam a ideia do papel chave que o CVLM tem no controle da PA e do tônus vascular simpático por manter uma inibição do RVLM através de neurônios gabaérgicos. Porém, essa inibição é diminuída quando há ativação de barorreceptores periféricos que levam essas informações até o NTS, de onde projeções glutamatérgicas para o CVLM diminuem as atividades neuronais dessa área. Conseqüentemente, há a ativação do RVLM para que as respostas periféricas sejam realizadas por SPGNs que irão, posteriormente, fazer conexões neurais com neurônios simpáticos ganglionares (SGNs) para que as ações simpáticas na circulação e coração sejam efetivamente realizadas (Figura 1) (GATTI et al., 1986).

Além disso, o componente cardíaco (frequência e débito cardíaco) também são controlados por grupamentos de neurônios situados no bulbo em uma região conhecida como Núcleo Ambiguo (NA). Essa área é a principal localização de neurônios pré-ganglionares vagais cardíacos, que são do tipo colinérgicos. Esses neurônios são excitados por neurônios de segunda ordem glutamatérgicos do NTS sempre que o barorreflexo periférico é ativado. Essa parte do arco reflexo é chamado de componente vagal, levando à liberação de acetilcolina para o coração, com conseqüente diminuição do cronotropismo e do inotropismo (DAMPNEY, 1994).

O barorreflexo também pode ser modulado por mecanismos humorais, uma vez que angiotensina II (ANG II) circulante reduz a transmissão de barorreceptores

aferentes e de neurônios de segunda ordem. O mecanismo da ANG II no controle do barorreflexo consiste no aumento da produção de óxido nítrico (NO) pelo endotélio capilar; isso ocorre, pois a ANG II atua nos receptores AT1 (um dos tipos de receptores de angiotensina II), localizados no endotélio e em neurônios aumentando a produção de NO, que irá atuar sobre o NTS ativando receptores gabaérgicos nessa área, que resulta em inibição tanto dos neurônios glutamatérgicos quanto da transmissão de impulsos nervosos dos barorreceptores (PATON et al., 2001). Estes mecanismos estão representados na Figura 1.

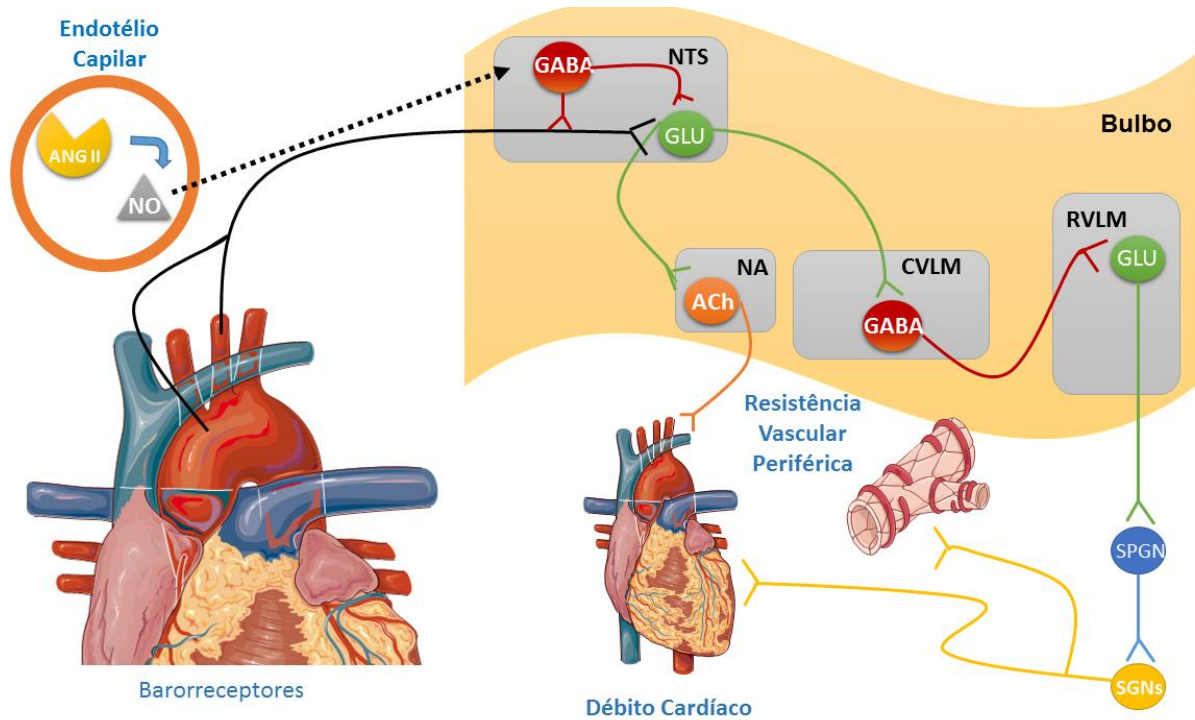


Figura 1. Esquemática do controle neural e humoral do barorreflexo. Os barorreceptores localizados no arco aórtico e artérias carótidas transmitem sinais aferentes para neurônios glutamatérgicos do núcleo do trato solitário (NTS). Em caso de diminuição na pressão arterial, os sinais transmitidos por essas células inibem neurônios gabaérgicos da região caudo ventrolateral da medula (CVLM), permitindo que os neurônios glutamatérgicos da área rostro ventrolateral da medula (RVLM) atuem sinais para neurônios simpáticos levando a um aumento da frequência cardíaca, aumento do débito cardíaco e aumento da resistência vascular periférica. Em casos de aumento da pressão, os mecanismos contrários ocorrem e a diminuição da estimulação glutamatérgica do NTS sobre o núcleo ambíguo (NA) permite que as aferências vagais para o coração se ativem, promovendo diminuição do cronotropismo e inotropismo. A angiotensina II (ANG II) promove o controle humoral desse reflexo neural, pois ela promove a produção de óxido nítrico (NO) que, no NTS, tem o papel de ativar neurônios gabaérgicos, inibindo o arco reflexo. GLU – neurônios glutamatérgicos; GABA – neurônios gabaérgicos; ACh – neurônios colinérgicos; SPNG - neurônios simpáticos pré-ganglionares; SGNs - neurônios simpáticos ganglionares. Fonte: Esquema feito pelo aluno, baseado em Guyenet (2006).

O estresse ortostático é um dos grandes desafios para o barorreflexo. Em humanos, a postura bipedal desafia a pressão arterial resultando em aglomeração sanguínea e insuflação dos vasos abaixo do coração, devido à ação gravitacional (SILVANI et al, 2017). Brøndum et al. (2009) observaram algo semelhante no pescoço de girafas quando abaixam a cabeça (situação necessária para esses animais beberem água, por exemplo). Brand et al. (1951) verificaram prejuízo à saúde de

vários animais (cobras, macacos, coelhos, ratos, gatos, cães e gambás) quando estes eram expostos a bruscas inclinações corporais, principalmente em ofídios.

As serpentes são o principal modelo para estudar o estresse ortostático, uma vez que seu corpo cilíndrico facilita a observação da dinâmica circulatória. A taquicardia ortostática foi observada em serpentes da espécie *Phyton molurus*, e verificou-se que nesses animais é controlada majoritariamente por uma redução do tônus colinérgico cardíaco. Essa regulação tem um importante sentido fisiológico, pois a eferência parassimpática no coração é capaz de atuar mais rapidamente que a simpática, causando a taquicardia compensatória quase instantaneamente após a inclinação do animal; esta manobra regula mais rapidamente o débito cardíaco e mantém estável o fluxo sanguíneo na região da cabeça (ARMELIN et al., 2014).

Os barorreceptores tem pouca importância na regulação a longo prazo da PA, pois esses receptores se reajustam, em um ou dois dias, a qualquer nível de pressão a que sejam expostos (KRIEGER, 1970). Entretanto, estudos adicionais demonstram que o reajuste dos barorreceptores não é total, podendo contribuir para o controle a longo prazo da PA, principalmente pelo controle da atividade nervosa simpática nos rins: elevações prolongadas da PA levam à diminuição da atividade simpática renal (mediada pelos barorreceptores), levando à maior excreção de sódio e água, com consequente diminuição gradual do volume sanguíneo, levando a PA a níveis homeostáticos (GUYTON, 2010).

3.2 QUIMIORREFLEXO

As trocas gasosas realizadas pelos pulmões e a excreção de ácidos e bases realizada pelos rins são responsáveis pela manutenção dos níveis adequados de pressão parcial oxigênio (PO_2), pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) e concentração de íons de hidrogênio (pH). São os quimiorreceptores, localizados estrategicamente nas artérias (seio carotídeo e arco aórtico), que detectam o aumento desses fatores e desencadeiam respostas homeostáticas para corrigir essas variações (IRIGOYEN, 2001).

A ativação dos quimiorreceptores no corpo carotídeo pela hipóxia ou pela hipercapnia estimula a ventilação (aumento da frequência e amplitude respiratória), causa a excitação e aumento da ativação do SNA para o coração e vasos sanguíneos

(quimiorreflexo simpático) (GUYNET, 2000; ZOCCAL et al., 2008; MORAES et al., 2013).

Em animais acordados submetidos à hipóxia, há uma robusta expressão do produto da protooncogêne c-Fos em neurônios C1 e do RVLM (HIROOKA et al, 1997). Com a intenção de achar a localização de neurônios que processam a informação dos quimiorreceptores periféricos, Hirooka et al (1997) mapearam a distribuição de neurônios que se projetam para o RVLM e expressam c-Fos em coelhos acordados após a exposição a moderada hipóxia. Esses neurônios estão majoritariamente localizados no NTS. Devido ao fato da ativação de neurônios pré-simpáticos do RVLM pelos quimiorreceptores ser sincronizada com componentes neurais respiratórios, algumas das informações quimiorreceptivas estão relacionadas com neurônios classificados como “respiratórios” (GUYNET, 2000).

Os quimiorreceptores aferentes estabelecem contato sináptico com neurônios de segunda-ordem no NTS, através da via do trato solitário (TS), em especial através do nervo sinusal (MIFFLIN, 1992). Após a integração de sinais de impulsos sensoriais, os neurônios do NTS mandam projeções para diversas áreas no SNC (tronco cerebral, ponte, hipotálamo e córtex) para fornecer ajustes autonômicos, respiratórios e comportamentais frente a desafios de hipóxia (ACCORSI-MENDONÇA e MACHADO, 2013). Através de ligações monossinápticas ou de conexões por meio de vários interneurônios, os neurônios do NTS se comunicam com os do RVLM (GUYNET, 2000). Componentes simpáticos e respiratórios do quimiorreflexo são bloqueados quando há administração de antagonistas de receptores glutamatérgicos na porção caudal do NTS (VARDHAN et al., 1993), o que indica que neurônios secretores de glutamato são os responsáveis pela condução dos impulsos nervosos. Esse grupo de neurônios no NTS que recebem informações de quimiorreceptores periféricos não são afetados por informações de barorreceptores (KOSHIYA e GUYNET, 1996).

A informação gerada no RVLM é transmitida através de neurônios simpáticos pré ganglionares (SPNG) e, destes, para neurônios simpáticos ganglionares (GUYNET, 2000) que irão agir nos vasos sanguíneos com o intuito de aumentar a resistência vascular periférica (MORAES et al., 2013). O NA também é estimulado durante o quimiorreflexo, projeções glutamatérgicas que partem do NTS para o NA e levam a estimulação desses neurônios, ativando as eferências vagais (colinérgicas) que inervam o coração, levando a bradicardia (DAMPNEY, 1994). A bradicardia

causada pela ativação do quimiorreflexo é considerada um mecanismo de proteção, já que a menor frequência e força de contração dos cardiomiócitos diminui o consumo de oxigênio dos mesmos (MORAES et al., 2014). Além disso, segundo Randall (1982), foi verificado em peixes de respiração aquática e peixes de respiração bimodal que a diminuição considerável da frequência cardíaca (bradicardia hipóxica) pode levar a um aumento do volume sistólico que mantém o débito cardíaco; concomitantemente, a resistência vascular é aumentada, resultando na elevação de bombeamento sanguíneo, fazendo com que o sangue seja ejetado do coração com uma força maior a cada sístole.

Outro papel essencial do quimiorreflexo é aumentar a ventilação. Isso ocorre pois há projeções glutamatérgicas do NTS para uma área do bulbo denominada coluna respiratória ventral (*ventral respiratory column, VCR*), que tem um papel predominante no ritmo respiratório basal (BIANCHI et al, 1995). O VCR é composto por quatro subgrupos de neurônios: I - complexo Bötzinger (BötC, interneurônios expiratórios); II - complexo pré-Bötzinger (pré- BötC, interneurônios inspiratórios, células marcapasso); III - grupo respiratório ventral rostral (rVRG, neurônios bulbo-espinais inspiratórios); e IV – grupo respiratório ventral caudal (CVRG, neurônios bulbo-espinais expiratórios) (BIANCHI et al, 1995). Injeções de muscimol (agonista gabaérgico) aplicadas na região do VCR, mais especificamente no pré- BötC, demonstraram eliminar toda ativação central respiratória e bloquear as oscilações respiratórias do nervo esplênico causadas pela ativação do quimiorreflexo (KOSHIYA e GUYNET, 1996). Esse estudo sugere que, após a ativação do NTS sobre o pré-BötC, esses neurônios enviam projeções para o RVLM onde há a geração da atividade simpática. Projeções neurais do RVLM saem do bulbo através do nervo hipoglosso, promovendo aumento da ventilação, necessário para a maior captação de oxigênio pelo animal e reestabelecimento, portanto, da homeostase (GUYNET, 2000). Esses mecanismos estão sumarizados na Figura 2.

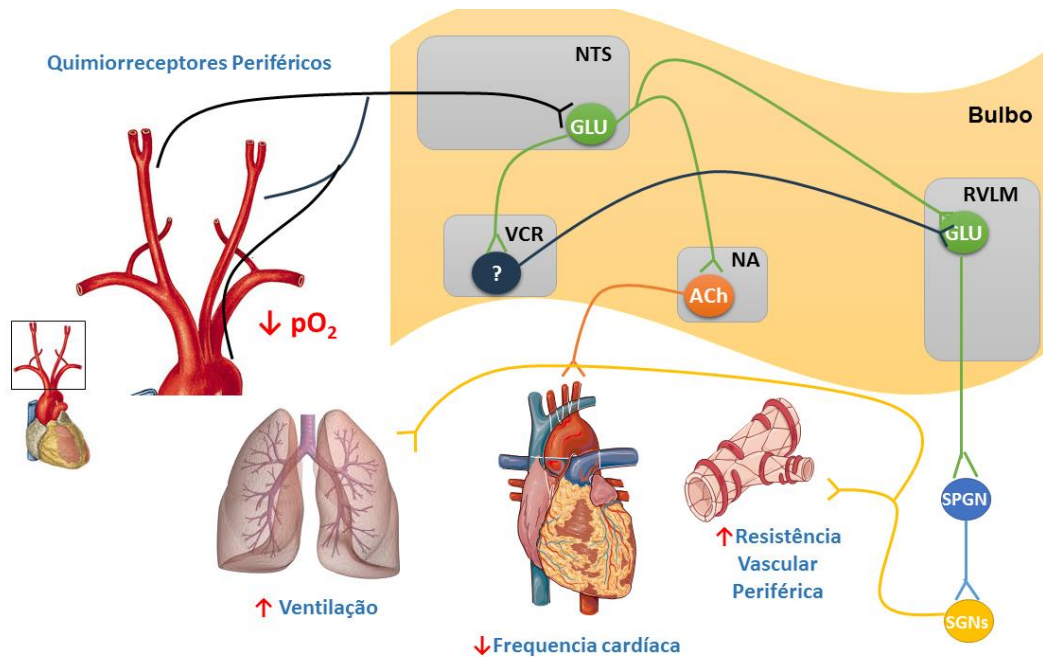


Figura 2. Esquemática da programação neural do quimiorreflexo periférico. A hipóxia é detectada por células quimiossensíveis (sensíveis a baixos níveis de O_2 e altos níveis de CO_2), conhecidas como quimiorreceptores. Essas células estimulam neurônios glutamatérgicos do NTS através do nervo sinusal, os quais irão ativar o VCR, o NA e o RVLM, promovendo respectivamente: no VCR, a ativação de células que irão posteriormente ativar os neurônios no RVLM, para aumento da ventilação; ativação de neurônios colinérgicos; no NA, diminuição da FC; e no RVLM, ativação de neurônios glutamatérgicos que irão ativas vias simpáticas para um aumento da resistência vascular periférica. GLU – neurônios glutamatérgicos; ACh – neurônios colinérgicos; SPNG - neurônios simpáticos pré-ganglionares; SGNs - neurônios simpáticos ganglionares; NTS – Núcleo do Trato Solitário; NA – Núcleo Ambiguo, RVLM - área rostro ventrolateral da medula; VCR – Coluna Respiratória Ventral; pO_2 – Pressão Parcial de oxigênio. (?) – não foram encontrados trabalhos que esclarecessem qual neurotransmissores são responsáveis por essa sinapse. Fonte: Esquema criado pelo aluno baseado em Guyenet (2006).

3.3 RECEPTORES CARDIOPULMONARES

Estudos histológicos e eletrofisiológicos demonstraram a presença de receptores nos átrios, ventrículos, coronárias, pericárdio, artéria pulmonar e junção entre a veia cava e veias pulmonares com os átrios (MICHELINI et al., 2008); esses receptores foram chamados de “receptores cardiopulmonares”. As aferências desses receptores podem ser mielinizadas ou não mielinizadas e elas se projetam até o bulbo através do nervo vago (aferentes vagais) ou via medula espinhal, acompanhando os nervos simpáticos (aferências espinhais) (MICHELINI et al., 2008).

Na situação de repouso, as fibras mecanorreceptoras são silentes ou apresentam atividade irregular e de baixa frequência. São excitadas pela distensão das câmaras cardíacas durante ou após o enchimento. Quando o enchimento cardíaco é reduzido, há aumento do tônus simpático e redução do tônus vagal ao coração, os quais determinam aumento da FC e da contratilidade cardíaca, com elevação do volume sistólico (VS) e do débito cardíaco (DC); o aumento do tônus simpático para os vasos eleva a resistência vascular periférica. Quando esses receptores são ativados por maior enchimento, há elevação do tônus vagal e redução do tônus simpático, resultando em respostas neurais opostas, com redução da PA (MICHELINI, 2008). Os receptores cardiopulmonares podem ser classificados em três grupos: aferentes vagais não-mielinizados, aferentes vagais mielinizados e aferentes que caminham junto ao simpático.

3.3.1 AFERENTES VAGAIIS NÃO-MIELINIZADOS

Esses aferentes podem ser terminações mecânicas ou terminações quimiossensíveis. Suas respostas se assemelham muito aos mecanorreceptores arteriais, por isso é proposto que as vias de integração bulbar desses aferentes sejam as mesmas dos barorreceptores.

Em situações de controle, esses aferentes contribuem menos que os barorreceptores na regulação momento a momento dos parâmetros cardiovasculares. Porém, aferentes vagais não-mielinizados tem se mostrado importantes em situações patológicas. Por exemplo, na hemorragia (com hipotensão hipovolêmica), a ativação deles é importante para reforçar e potencializar a ação dos barorreceptores; na insuficiência cardíaca congestiva, eles se opõe à ação dos barorreceptores, permitindo uma regulação mais precisa dos parâmetros cardiovasculares (SHEPPERD e VANHOUTTE, 1979).

A estimulação das terminações quimiossensíveis determina redução da FC e da pós-carga, reduzindo a demanda metabólica do miocárdio. Acredita-se que esses receptores, em especial, estão mais envolvidos na proteção do miocárdio do que propriamente na regulação reflexa da circulação (SHEPPERD e VANHOUTTE, 1979).

3.3.2 AFERENTES VAGAIS MIELINIZADOS

São terminações nervosas grandes e não-encapsuladas, localizadas nas junções das grandes veias com os átrios. Possuem velocidade de condução elevada (8-30 m/s). São divididos em dois tipos de receptores: os receptores A descarregam durante a sístole e são localizados em série aos miócitos; já os receptores B são ativados durante a diástole e estão localizados paralelamente aos miócitos. Esses receptores fornecem informações ao SNC, a cada ciclo cardíaco, sobre a FC e o retorno venoso, determinado pela pressão venosa central (SHEPPERD e VANHOUTTE, 1979).

Os aferentes vagais mielinizados são tônicos e são os principais responsáveis pela regulação reflexa da volemia, evocados por manobras experimentais (tais como expansão da volemia, imersão do corpo em água, postura recumbente, dentre outras), por diferentes enfermidades (tais como insuficiência cardíaca congestiva e taquicardia paroxística supraventricular) e também por elevações crônicas da concentração sérica de peptídeo natriurético atrial (ANP) durante a ingestão aumentada de sal (MICHELINI, 2008).

3.3.3 AFERENTES ESPINHAIS QUE TRAFEGAM JUNTO AO SIMPÁTICO

São terminações nervosas livres espalhadas pelas coronárias, grandes vasos torácicos e câmaras cardíacas. Elas caminham junto ao simpático cardíaco e seus corpos celulares estão localizados nos gânglios da raiz dorsal. Seus receptores são ativados por ação mecânica ou por substâncias liberadas localmente durante a isquemia ou aplicadas no epicárdio (bradicinina, ácidos orgânicos, cloreto de potássio) (SHEPPERD e VANHOUTTE, 1979).

Suas principais funções consistem em sinalizar a perfusão e/ou fluxo sanguíneo nas coronárias, levando a uma dilatação desses vasos em casos de isquemia. As fibras quimiossensíveis sinalizam sensações dolorosas, como aquelas observadas em quadros de *angina pectoris*. Em síntese, sua principal função é proteger o miocárdio contra isquemia (SHEPPERD et al., 1992).

3.4 OUTROS RECEPTORES

Além dos receptores já descritos, existem outras aferências somáticas (aferentes da musculatura esquelética e tendões) e viscerais (aferentes renais e do mesentério) que, quando estimulados, podem levar a respostas reflexas circulatórias. Esses reflexos são chamados de extrínsecos, já que os dos outros receptores citados anteriormente são chamados de intrínsecos por estarem localizados dentro do sistema cardiovascular (MICHELINI, 2008).

3.4.1 AFERENTES RENAIIS

Os aferentes renais podem ser subdivididos em duas classes de receptores: os mecanorreceptores renais que são sensíveis a variações intra-renais da PA e da pressão venosa; os quimiorreceptores renais que são sensíveis a alterações decorrentes da isquemia nos rins. Os aferentes desses receptores se dirigem a medula via gânglio da raiz dorsal e podem seguir dois caminhos neuronais: os neurônios segmentados se projetam para o rim contralateral, levando a reflexos renais que são usualmente inibitórios e levam à redução da absorção de sódio e água, além de diminuição na secreção de renina; já a via dos neurônios espino-reticulares e espino-talâmicos projetam-se para o NTS, contribuindo para aumentar a eficácia do controle reflexo da circulação, comandados pelos receptores intrínsecos (STELLA E ZANCHETTI, 1991).

3.4.2 TERMORRECEPTORES PERIFÉRICOS

Terminações nervosas na pele, sensíveis à variações de temperatura, também são importantes no controle neural da PA. Essas fibras se dirigem até o hipotálamo, onde estão situados termorreceptores hipotalâmicos. O aumento da temperatura corporal ativa esses receptores e levam à redução da atividade simpática para os vasos cutâneos, aumento da atividade colinérgica para as glândulas sudoríparas e redução da liberação das catecolaminas adrenais. A resposta neuro-humoral ocorre inversamente em casos de queda da temperatura corporal (MICHELINI, 2008).

3.4.3 RECEPTORES DE DISTENÇÃO MUSCULAR

São terminações nervosas livres presentes nos músculos esqueléticos que podem funcionar também como sensores de movimento. Eles são ativados por tensão ou por estímulos químicos que ocorrem durante a contração muscular. Suas aferências se projetam para o NTS e de lá para outras áreas bulbares de controle circulatório, contribuindo para aumentar a eficiência do controle cardiovascular durante o exercício. Sua ativação leva a um aumento do tônus simpático (levando a um aumento da FC e contratibilidade, com conseqüente aumento do DC). Seus efeitos nos vasos periféricos levam à venoconstrição e aumento do retorno venoso, produzindo intensa vasoconstrição renal e esplênica. O “efeito deletério” causado pelo aumento do tônus simpático é contrabalanceado pelo acúmulo local de metabólitos vasodilatadores produzidos pelo exercício, que se opõe à estimulação simpática, causando vasodilatação na musculatura esquelética e nas coronárias (MICHELINI, 2008).

4.CONCLUSÃO

O controle neural da pressão arterial exerce um papel primordial no ajuste refinado e rápido da mesma. Já seu papel no controle a longo prazo da PA ainda não é muito bem definido, apesar de alguns autores demonstrarem evidências da participação do sistema nervoso neste controle.

Através de arcos reflexos (barorreflexo, quimiorreflexo, reflexo cardiopulmonar e reflexos exercidos por outros receptores), as diferenças de pressão arterial são detectadas por receptores específicos; essas informações são levadas até áreas no bulbo, onde a informação é processada, e mensagens são enviadas através de neurônios eferentes para restaurar a homeostase da pressão.

Apesar de existirem inúmeros artigos sobre o assunto (como as citadas nesta revisão), novas pesquisas ainda devem ser feitas, principalmente envolvendo o reflexo cardiopulmonar e reflexos exercidos por outros receptores, além de relacionar doenças cardíacas com as áreas no bulbo responsáveis pelo controle neural da pressão arterial. Dessa maneira, a patogenia dessas doenças, bem como a farmacologia para seu tratamento, poderá ser melhor entendida e aplicada na prática clínica.

5.BIBLIOGRAFIA

ACCORSI-MENDONÇA, D.; MACHADO, B. H. Synaptic transmission of baro- and chemoreceptors afferents in the NTS second order neurons. **Autonomic Neuroscience**, Ribeirão Preto, v. 175, n. 1-2, p.3-8, 2013.

AICHER, S. A.; KURUCZ, S. O; REIS, J. D.; MILNER A. T. Nucleus tractus solitarius efferent terminals synapse on neurons in the caudal ventrolateral medulla that project to the rostral ventrolateral medulla. **Brain Research**, New York, v. 693, n. 1-2, p.51-63, 1995.

AKINE, A.; MONTANARO, M.; ALLEN, A. M. Hypothalamic paraventricular nucleus inhibition decreases renal sympathetic nerve activity in hypertensive and normotensive rats. 2003. 4 f. -Physiology, **Howard Florey Institute Of Experimental Physiology And Medicine, University Of Melbourne**, Victoria, p.17-21, 2003.

ARMELIN, V. A.; BRAGA, V. H. S.; ABE, A. S.; RANTIN, F, T.; FLORINDO, L, H. Autonomic control of heart rate during orthostasis and the importance of orthostatic-tachycardia in the snake *Phyton molurus*. **J. Comp. Physiol.**, V184B, p. 903-912, 2014.

BIANCHI A. L., DENAVIT-SAUBIE M & CHAMPAGNAT J. Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. **Physiol Rev.** v.75, p. 1-45, 1995.

BLESSING, W. W. in *The Lower Brainstem and Bodily Homeostasis*. **Oxford Univ. Press**, New York, v.1, p. 165–268, 1997.

BRAND, E. D.; BRITON, S. W.; FRENCH, C. R. Gravitational shock in different animal species and various factors affecting resistance. **Am. J. Physiol.**, V.165, p.539-547, 1951.

BRØNDUM, E.; HASENKAM, J. M.; SECHER, N. H.; BERTELSEN, M. F.; GRØNDAHL, C.; PETERSEN, K. K.; BUHL, R.; AALKJAR, C.; BAANDRUP, U.; NYGAARD, H.; SMERUP, M.; STEGMANN, F.; SLOTH, E.; ØSTERGAARD, K. H.; NISSEN, P.; RUNEG, M. PITSILLIDES, K.; WANG, T. Jugular venous pooling during lowering of the head affects blood pressure in the anesthetized giraffe. **Am. J. Physiol.**, V.297, p. 1058-1065, 2009.

CHAPLEAU, M. W.; MEYRELLES, S. S.; ABOUD, F. M. Mechanisms Determining Sensitivity of Baroreceptor Afferents in Health and Disease. **Department Of Internal Medicine, Division Of Cardiovascular Diseases: University of Iowa College of Medicine**, Vitória, v. 1, n. 1, p.1-19, 2001.

COWLEY, A. W.; LIARD, J. F.; GUYTON, A. C. Role of the Baroreceptor Reflex in Daily Control of Arterial Blood Pressure and Other Variables in Dogs. **Journal Of The American Heart Association**, Jackson, v. 32, n. 1, p.564-576, 1973.

DAMPNEY, R. A. L. Functional Organization of Central Pathways Regulating the Cardiovascular System. **American Physiological Society**, USA, v. 74, n. 2, p.323-364, 1994.

DETWEILER D. K.; PATTERSON D. F.; HUBBEN K.; and BOTTS R. P. The Prevalence of Spontaneously Occurring Cardiovascular Disease in Dogs. **Philadelphia, University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine**, v.2, p.228-24, 1961.

GATTI, P. J.; NORMAN, W. P.; DASILVA T. M. A.; GILLIS, A. R. Cardiorespiratory Effects produced by microinjecting L-glutamic acid into medullary nuclei associated with the ventral surface of the feline medulla. **Brain Research**, Washington, v. 381, n. 2, p.281-288, 1986.

GUYENET, P. G. The sympathetic control of blood pressure. 2006. 12 f. Tese (Doutorado) - Pharmacology, **Department Of Pharmacology, University Of Virginia**, Charlottesville, 2006.

GUYENET, P. G. Neural structures that mediate sympathoexcitation during hypoxia. **Respiration Physiology**, Charlottesville, v. 121, n. 2-3, p.147-162, 2000.

GUYTON, Arthur C. O Sistema Nervoso Autônomo e a Medular da Adrenal. In: GUYTON, Arthur C.; HALL, John E.. **Tratado de Fisiologia Médica: O Sistema Nervoso: Neurofisiologia Motora e Integrativa**. 12. ed. Jackson: Elsevier, Cap. 60. p. 771-783, 2011.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Regulação Nervosa da Circulação e o Controle Rápido da Pressão Arterial. In: GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Jackson: Elsevier, 2011. Cap. 18. p. 213-233.

HIROOKA, Y; POLSON, J.W; POTTS, P.D; DAMPNEY R.A.L. Hypoxia-induced Fos expression in neurons projecting to the pressor region in the rostral ventrolateral medulla. **Neuroscience**, Sydney, v. 80, n. 4, p.1209-1224,1997.

IRIGOYEN, M. C.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; KRIEGER, E. M. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hipertens*, Ribeirão Preto, v. 8, n. 1, p.55-62, 2001.

ITO, S.; HIRATSUKA, M, KOMATSU,K; TSUKAMOTO, K; KANMATSUSE,K; SVED, F.A. Ventrolateral Medulla AT1 Receptors Support Arterial Pressure in Dahl Salt-Sensitive Rats. *Hypertension*, [**Second Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine.**], v. 41, n. 3, p.744-750, 20 jan. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2003.

Koshiya, N., Guyenet, P. G. Tonic sympathetic chemoreflex after blockade of respiratory rhythmogenesis in the rat.; *J. Physiol. Lond.* v. 491, p.859 – 869. 1996.

KRIEGER, M. E; Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension. **American Journal Of Physiology**, Ribeirão Preto, v. 218, n. 2, p.486-490, 1970.

LOEWY, A. D. & SPYER, K. M. Central Regulation of Autonomic Functions. **Oxford Univ. Press**, New York, 1990.

MADDEN, C. J.; SVED, A. F. Cardiovascular regulation after destruction of the C1 cell group of the rostral ventrolateral medulla in rats. 2003. 15 f. -Physiology, **Department Of Neuroscience, University Of Pittsburgh**, Pittsburgh, p. 2734-2748, 2003.

MICHELINI, L. C. Regulação da Pressão Arterial: Mecanismos Neuro-hormonais. In: AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Cap. 36. p. 571-593.

MIFFLIN, S. W. Arterial chemoreceptor input to nucleus tractus solitarius. **American Journal Of Physiology**, San Antonio, v. 263, n. 2, p.368-375, 1992.

MILLER, Lisa M.; VAN VLEET, John F.; GAL, Arnon. Sistema Cardiovascular e Vasos Linfáticos. In: MCGAVIN, M. Donald; ZACHARY, James F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5. ed. Knoxville: Elsevier, 2013. Cap. 10. p. 542-591.

MORAES, D. J. A.; SILVA, M. P. da; BONAGAMBA, L. G. H.; MECAWI, S. A; ZOCCAL, B, D; ANTUNES-RODRIGUES, J.; VARANDA A.W; MACHADO, H. B. Electrophysiological Properties of Rostral Ventrolateral Medulla Presympathetic Neurons Modulated by the Respiratory Network in Rats. **Journal Of Neuroscience**, Ribeirão Preto, v. 33, n. 49, p.19223-19237, 2013.

MORAIS, H. A. de. Fisiopatologia da Insuficiência cardíaca e Avaliação Clínica da Função Cardíaca. In: ETTINGER, S. J.; FERLDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. California: Guanabara Koogan, Cap. 110. p. 732-753, 2008.

MORIMOTO, S; CASSELL, M. D.; BELTZ, T. G.; JHONSON, K. A.; DAVISSON, L.R.; SIGMUND, D.C. Elevated Blood Pressure in Transgenic Mice With Brain-Specific Expression of Human Angiotensinogen Driven by the Glial Fibrillary Acidic Protein

Promoter. 2001. 9 f. - Physiology, **Departments Of Internal Medicine And Physiology & Biophysics, University Of Iowa College Of Medicine**, Iowa, 2001.

PALMER, J. D. (2000). The lower brainstem and bodily homeostasis. **British Journal of Neurosurgery**, v.14(3), pag. 269 – 310, 2000.

PATON, J. F. R. et al. Adenoviral vector demonstrates that angiotensin II-induced depression of the cardiac baroreflex is mediated by endothelial nitric oxide synthase in the nucleus tractus solitarii of the rat. **The Journal Of Physiology**, Bristol, v. 531, n. 2, p.445-458, 2001.

RANDALL, D. J. The control of respiration and circulation in fish during exercise and hypoxia. **J. Exp. Biol.** V.100, p. 175-188, 1982.

ROSS, C A.; RUGGIERO, D A.; PARK, D H. Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin. **The Journal Of Neuroscience**, Baltimore, v. 4, n. 2, p.474-494, 1993.

SCHREIHOFER, A. M; GUYENET, P. G. The Baroreflex And Beyond: Control Of Sympathetic Vasomotor Tone By Gabaergic Neurons In The Ventrolateral Medulla. **Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology**, Charlottesville, v. 29, n. 5-6, p.514-521, 2002.

SHEPPERD J. T., VANHOUTTE P. M. The human cardiovascular system. Facts and concepts. New York, **Raven Press**,v.437, p.133-136, 1979.

STELLA A., ZANCHETTI A. Funcional role of renal afferents. **Physio. Rev.** v.71. p. 659-682, 1991.

VARDHAN, A.; KACHROO, A.; SAPRU, H. N.. Excitatory amino acid receptors in commissural nucleus of the NTS mediate carotid chemoreceptor responses.

American Journal Of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, New Jersey, v. 264, n. 1, p.41-50, 1993.

ZOOCAL, D.B.; PATON J.F; MACHADO B.H; Do changes in the coupling between respiratory and symathetic activities contribute to neurogenic hypertension?. **Clin Exp Pharmacol Physiol**. V.36, p. 1188-1196. 2009.