

FUNÇÃO E DISFUNÇÃO AUTONÔMICA NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

KLEBER G. FRANCHINI

Departamento de Clínica Médica — Faculdade de Ciências Médicas — Universidade Estadual de Campinas
Endereço para correspondência: Cidade Universitária “Zefferino Vaz” — CEP 13081-970 — Campinas — SP

O sistema nervoso autonômico é um importante modulador da função cardiovascular normal e durante doenças cardiovasculares. As técnicas disponíveis atualmente para monitorização da atividade autonômica são todas sujeitas a erros, o que torna difícil a avaliação de sua importância em situações fisiológicas e fisiopatológicas. Em muitos casos, no entanto, mais de uma técnica pode ser utilizada para análise da atividade autonômica e quando há paralelismo entre os resultados pode-se assegurar a contribuição desse sistema para a resposta estudada. Apesar da dificuldade em se confirmar a existência de alteração na atividade autonômica, o

corpo de evidências disponíveis indica que a hiperatividade simpática tem importante papel na fisiopatologia e prognóstico de doenças do sistema cardiovascular, como insuficiência cardíaca, coronariopatia aterosclerótica e hipertensão arterial. A presente revisão objetiva compilar as evidências da participação de modificações na função autonômica na fisiopatogênese das principais doenças cardiovasculares.

Descritores: sistema nervoso autonômico, sistema cardiovascular, hiperatividade simpática, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, doença aterosclerótica coronária.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1998;2:285-97)

RSCESP (72594)-695

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autonômico influencia tônica e reflexamente as principais variáveis do sistema cardiovascular (ou seja, pressão arterial, resistência periférica e débito cardíaco). A liberação tanto de noradrenalina como de acetilcolina no coração modifica o débito cardíaco por alterar a força de contração das fibras miocárdicas e a frequência cardíaca, enquanto a liberação de noradrenalina na parede dos vasos de resistência da circulação sistêmica modifica o estado contrátil do músculo liso vascular e, assim, a resistência vascular periférica^(1,2). Evidências experimentais mais recentes indicam que além de influenciar funcionalmente a circulação, o simpático exerce efeito trófico sobre as células musculares lisas e miocárdicas, contribuindo para o eutrofismo do sistema

cardiovascular⁽³⁾. A maior parte dos efeitos do sistema nervoso autonômico no sistema cardiovascular é exercida pelos neurotransmissores noradrenalina e acetilcolina. No entanto, outros neurotransmissores se colocam e são coliberados nas terminações pós-ganglionares simpática e parassimpática^(1,2). Esses neurotransmissores podem contribuir para a magnitude da resposta à noradrenalina e à acetilcolina, ampliando as oportunidades de controle por aumentar ou diminuir a sensibilidade dos músculos cardíacos e vascular liso à estimulação simpática e parassimpática.

A ativação e a desativação reflexas do simpático e parassimpático determinam ajustes de débito cardíaco e resistência periférica, contribuindo para a estabilização e manutenção da pressão arterial durante a emissão dos vários comportamentos e durante situações emergenciais (como, por exemplo, choque), amplian-

do a capacidade de adaptação e sobrevivência do organismo^(1,2). Além disso, contribuem para a adaptação do sistema cardiovascular em estados patológicos, produzindo ações compensatórias que são fundamentais para a manutenção das variáveis circulatórias dentro de limites normais. Por outro lado, a influência trófica é, provavelmente, o principal mecanismo pelo qual o simpático influencia a adaptação e a desadaptação dos músculos cardíaco e liso vascular nas doenças cardiovasculares.

Nesta revisão, serão discutidos aspectos dos principais métodos utilizados para avaliação do sistema nervoso autonômico e sua participação na gênese, na adaptação e nas complicações da insuficiência cardíaca, da hipertensão arterial e da cardiopatia isquêmica. Como as alterações do simpático são mais bem conhecidas que as do parassimpático, a maior parte das evidências de disfunção autonômica na doença cardiovascular será dedicada àquele sistema.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE AUTONÔMICA

A maior dificuldade para se avaliar a participação do sistema nervoso autonômico na fisiologia e fisiopatogênese das doenças cardiovasculares é a ausência de métodos de fácil aplicação para detectar e quantificar a atividade do simpático e do parassimpático. Além disso, as técnicas disponíveis são todas sujeitas a erros ou restrições, que limitam seu uso. Em várias situações, contudo, mais de uma técnica pode ser utilizada simultaneamente, o que permite conclusões mais seguras sobre a atividade autonômica.

Nível sérico de neurotransmissores

A maior parte dos terminais simpáticos noradrenérgicos inerva os vasos sanguíneos, particularmente as arteríolas. Portanto, os níveis circulantes de noradrenalina refletem a ação do simpático nesses vasos. Apesar de a elevação dos níveis circulantes de noradrenalina refletir aumento na atividade simpática, esse não é um método particularmente sensível. Somente uma pequena fração da noradrenalina liberada nos terminais nervosos não é recaptada, de maneira que são necessárias grandes variações na atividade nervosa simpática para alterar significativamente os níveis plasmáticos. Adicione-se a isso a grande variabilidade intra e entre laboratórios nos resultados desse método, o que limita ainda mais a sensibilidade das medidas. Os níveis plasmáticos de noradrenalina refletem diferenças não apenas na secreção do neurotransmissor, mas também na depuração, o que

compromete ainda mais a especificidade e a sensibilidade desse método⁽⁴⁾. Para minimizar a influência de variações na depuração da noradrenalina nos níveis séricos, foram desenvolvidas técnicas⁽⁴⁾ que permitem a determinação da taxa de liberação da noradrenalina pelos terminais nervosos ("spillover"). Nesse método, infunde-se noradrenalina triciada continuamente na circulação e determina-se seu nível em amostras de sangue arterial. Como quantidades significativas da noradrenalina são recaptadas pelas terminações simpáticas, o "pool" de noradrenalina triciada no sangue arterial vai depender do nível de atividade simpática. Durante a infusão intravenosa da noradrenalina triciada, pode-se obter a taxa de liberação da seguinte equação: taxa de liberação = taxa de infusão da noradrenalina marcada/radioatividade plasmática produzida pela noradrenalina plasmática. Em indivíduos normais em repouso, os valores obtidos com essa técnica são de 200 pg/min a 600 pg/min. Com estímulo intenso do simpático, como durante o exercício, por exemplo, esses valores atingem 1.500 pg/min a 4.000 pg/min. Essa técnica pode ser aplicada tanto na circulação como um todo como em circulações regionais.

Microneurografia

Com a técnica de microneurografia, registra-se diretamente a atividade de nervos com contingente expressivo de fibras simpáticas, em geral direcionados para a musculatura esquelética⁽⁵⁾. Essa técnica é mais sensível e específica que as demais porque mede diretamente a atividade nervosa eferente. A atividade simpática correlaciona-se com a noradrenalina plasmática em indivíduos normais ou com doenças cardiovasculares^(3,4). Além disso, é possível demonstrar nítida modulação da atividade neural por ativação ou desativação de barorreceptores arteriais ou cardiopulmonares, bem como ativação durante estimulação dos quimiorreceptores⁽³⁾. Durante provocação de estímulo simpático, modificações discretas, mas significativas, da atividade simpática podem ser observadas com a microneurografia, sem que ocorram alterações significativas nos níveis plasmáticos de noradrenalina, refletindo a maior sensibilidade dessa técnica.

Entre as limitações da microneurografia, incluem-se: 1) é uma técnica invasiva com certa dificuldade técnica para ser implementada, o que dificulta sua aplicação mais generalizada; 2) há grande variação interindividual na atividade simpática de repouso, o que diminui sua capacidade em identificar diferenças entre grupos; 3) registra apenas atividade simpática eferente para a musculatura esquelética, que pode não

refletir a atividade simpática para outras regiões de importância, como os rins e o coração; e 4) pode ser realizada apenas em indivíduos em posição deitada e estacionária, não sendo possível comparações fora do laboratório ou em indivíduos ambulatoriais.

Análise espectral

A análise dos espectros da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial refere-se à determinação de frequências específicas, nas quais ocorrem oscilações dessas variáveis. Com essa técnica são geradas curvas representativas de componentes individuais de frequência da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial (sistólica, diastólica ou média) em registros de duração variável (de segundos a 24 horas). A amplitude das oscilações individuais (ou potência) em qualquer frequência representa a contribuição relativa para a variabilidade da frequência cardíaca ou pressão arterial. São dois os componentes de frequência mais comumente avaliados e representativos da influência do sistema nervoso autonômico na frequência cardíaca e na pressão arterial⁽⁶⁾: 1) componente de alta frequência (0,15 Hz - 0,40 Hz) e 2) componente de baixa frequência (0,04 Hz - 0,15 Hz). A classificação da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial de acordo com o espectro de frequência pode ser útil para se entender os determinantes fisiológicos da variabilidade desses parâmetros. O pico de alta frequência reflete a arritmia respiratória sinusal. Essa flutuação, por sua vez, é determinada predominantemente por oscilações rítmicas no tono vagal durante o ciclo respiratório⁽⁶⁾. Sua amplitude se correlaciona com o tono parassimpático e pode ser abolida com infusão de atropina. As oscilações de baixa frequência correspondem às ondas de Mayer do pulso arterial (6-9 ciclos por minuto), que resulta de oscilações periódicas do tono vasomotor relacionadas à termorregulação e ao ajuste da perfusão regional e à demanda metabólica local⁽⁶⁾. As oscilações da frequência cardíaca são compensatórias às oscilações da pressão arterial e são mediadas pelo reflexo pressorreceptor. Como resultado, as variabilidades de baixa frequência da frequência cardíaca e da pressão arterial refletem uma combinação complexa (não-linear) de interação do simpático e parassimpático. Durante o bloqueio beta-adrenérgico, manobras que aumentam o tono parassimpático aumentam sua potência; em contrapartida, durante o bloqueio parassimpático, manobras que aumentam o tono simpático também aumentam a potência desse componente⁽⁶⁾. Baseados no fato de que o componente de alta frequência reflete o tono simpático e o componente de baixa frequência

reflete os tonos simpático e parassimpático combinados, alguns autores propuseram que a razão entre as potências espectrais dos componentes de baixa frequência e a potência total e a razão entre baixa e alta frequências podem indicar o tono simpático⁽⁷⁾. Isso deve ser confirmado por meio de outros métodos de medida da atividade simpática, já que esse componente é determinado basicamente pelo balanço simpátovagal.

Frequências mais baixas que aquelas responsáveis pelo componente de baixa frequência produzem aumento contínuo da potência do espectro. Em parte, essa porção do espectro representa oscilações de frequência muito baixa, que ocorrem com frequência entre 20 minutos e 2 horas. Contudo, grande parte desses componentes do espectro deve-se a oscilações não-harmônicas, refletindo a ação combinada e interação de diferentes mecanismos de controle⁽⁶⁾.

Bloqueio autonômico farmacológico

O bloqueio autonômico farmacológico pode ser utilizado para estimar o nível preexistente do tono neural cardiovascular⁽⁸⁾. O método utiliza variações de parâmetros cardiovasculares como frequência cardíaca e pressão arterial como indicadores do tono autonômico. Bloqueadores ganglionares são utilizados para avaliação do componente neurogênico global de controle cardiovascular. O bloqueio farmacológico do coração com atropina e propranolol pode ser utilizado para quantificar as influências do simpático e parassimpático na frequência cardíaca e débito cardíaco. Apesar de o método de bloqueio farmacológico ser de fácil utilização, as variáveis medidas são influenciadas não apenas pelo nível de atividade do simpático e parassimpático, mas também por outros mecanismos, o que diminui a especificidade do método.

Cintilografia com metaiodobenzilguanidina marcada com ¹²³I

A metaiodobenzilguanidina é um análogo da noradrenalina, que, presente na circulação, é recaptada e estocada pelas terminações nervosas simpáticas. Esse análogo tem a vantagem adicional de não ser catabolizado pela catecol-orto-metil transferase. Imagens planares e tomográficas dessa substância estocada nos terminais simpáticos do coração fornecem evidências de integridade do simpático cardíaco tanto no coração como um todo como em regiões específicas do mesmo⁽⁹⁾.

Tomografia por emissão de pósitrons

Um novo e promissor método para estudar a função simpática e a inervação no coração e nos rins é a

obtenção de imagem com tomografia por emissão de pósitrons, utilizando análogos da noradrenalina marcados radioativamente⁽¹⁰⁾. Com o uso do radiofármaco fluorodopamina, por exemplo, pode-se obter imagens em tempo real da distribuição e cinética desse radiofármaco no órgão de interesse, porque o mesmo é recaptado, distribuído e secretado pela terminação neuronal simpática à semelhança da noradrenalina, sem produzir os efeitos da mesma. A contribuição desse método, no entanto, é limitada pelo custo do equipamento e do procedimento.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O simpático contribui decisivamente para a adaptação circulatória nos diversos estágios da insuficiência cardíaca⁽¹¹⁾. Apesar de a ativação do simpático ser inicialmente compensatória, a persistência da hiperatividade simpática contribui para a deterioração da função miocárdica e para complicações, como as arritmias, que pioram o estado de insuficiência ou provocam o óbito dos pacientes. A hiperatividade simpática na insuficiência cardíaca congestiva foi demonstrada pelo aumento da frequência de potenciais dos nervos simpáticos com microneurografia⁽¹²⁾, aumento dos níveis plasmáticos de catecolaminas⁽¹³⁾, alteração do espectro das oscilações de frequência cardíaca e pressão arterial⁽¹⁴⁾ e cintilografia com metaiodobenzilguanidina⁽¹⁵⁾. De maneira geral, a atividade simpática aferida com microneurografia e níveis plasmáticos de catecolaminas relaciona-se à gravidade da insuficiência cardíaca e, portanto, ao prognóstico⁽¹⁶⁾. Quando a insuficiência cardíaca é tratada adequadamente, seja por tratamento clínico⁽¹⁷⁾, seja por transplante⁽¹⁸⁾, e os pacientes tomam-se compensados, ocorre redução nos níveis circulantes de catecolaminas, presumivelmente pela atenuação da hiperatividade simpática, indicando que a mesma está relacionada com a insuficiência cardíaca. Há aumento predominante da atividade simpática para o coração, rim e vasos dos músculos esqueléticos, mas não para a pele⁽¹⁷⁾, indicando que a ativação do simpático não é generalizada na insuficiência cardíaca, mas tem distribuição específica. O aumento da atividade simpática para o miocárdio, em geral, precede o aumento da atividade simpática para os rins e músculos esqueléticos, encontrada comumente na insuficiência cardíaca grave^(19,20).

A estimulação do simpático tem papel fundamental na adaptação da circulação nos estados de diminuição absoluta ou relativa do débito cardíaco. O aumento da atividade simpática para o coração (aumentando a força de contração e a frequência cardíaca), vasos de

resistência da circulação periférica e rins (aumentando a resistência periférica, promovendo a retenção de volume e ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona) e sistema venoso (aumentando o retorno venoso) são mecanismos fundamentais de adaptação da circulação à insuficiência cardíaca, contribuindo para a sustentação do débito cardíaco de repouso dentro de valores normais durante as fases iniciais da doença. O aumento da atividade simpática para o coração provavelmente também contribui para a adaptação estrutural do miocárdio durante a evolução da insuficiência cardíaca. Apesar desses efeitos adaptativos benéficos, a manutenção da hiperatividade simpática cronicamente e sua acentuação durante a evolução da doença cardíaca reforça a ativação do sistema renina-angiotensina, que, por sua vez, aumenta ainda mais a atividade simpática, estimula os rins a reter água e amplifica o aumento da resistência periférica. Esses efeitos aumentam a pós-carga e a pré-carga a ponto de reduzir o débito cardíaco. Esses ajustes, a longo prazo, contribuem, ao lado da progressão da falência miocárdica, para o deslocamento do ponto de funcionamento do coração para extremos descendentes da curva de Starling (Fig. 1). Por outro lado, a hiperatividade simpática crônica direcionada para o coração contribui para a progressão do dano miocárdico e deterioração da função, limitando a capacidade de adaptação estrutural do coração às sobrecargas de volume e pressão⁽²¹⁾. A noradrenalina em concentrações elevadas, semelhantes àquelas existentes no miocárdio em falência, tem efeito tóxico direto em miócitos cardíacos em cultura, sugerindo que a ativação crônica do simpático cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca pode causar danos progressivos ao miocárdio⁽²¹⁾. Outros efeitos deletérios dos níveis elevados de catecolaminas incluem aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio e frequência e gravidade de arritmias⁽²²⁾. Evidências experimentais e clínico-terapêuticas recentes confirmam a importância da hiperatividade simpática cardíaca para a deterioração funcional durante a evolução da insuficiência cardíaca. Agentes betabloqueadores produzem benefícios hemodinâmicos e clínicos a longo prazo em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo⁽²³⁾. Além disso, cães submetidos a desnervação seletiva dos ventrículos toleram melhor o desenvolvimento da insuficiência cardíaca induzida por marcapasso que cães intactos⁽²⁴⁾.

O mecanismo fundamental responsável pela ativação do simpático durante a insuficiência cardíaca permanece desconhecido⁽²⁵⁾. Alguns estudos atribuem a desregulação simpática na insuficiência cardíaca à ate-

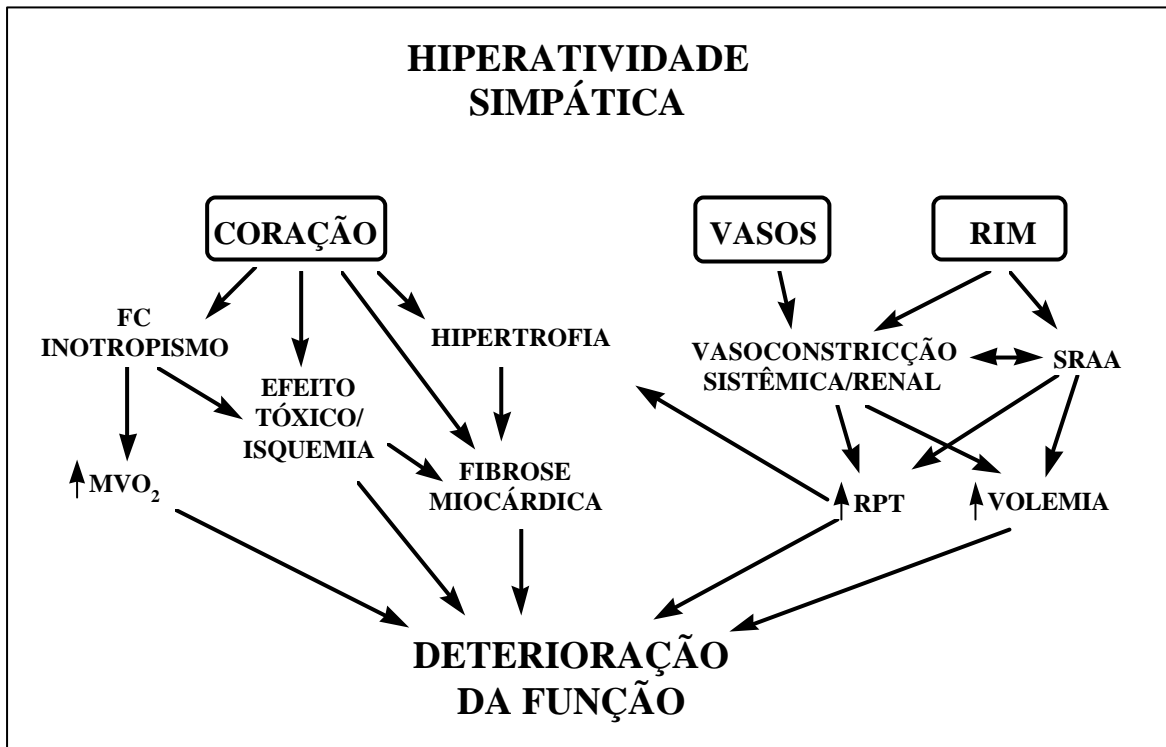


Figura 1. Diagrama representando os principais mecanismos que contribuem para a deterioração da função miocárdica, provocados pela hiperatividade simpática crônica.

nuação precoce do controle da atividade nervosa simpática pelos barorreceptores arteriais e cardíacos⁽¹⁷⁾. Existe estreita relação entre o aumento de catecolaminas circulantes e atividade simpática cardíaca e a pressão na artéria pulmonar e a pressão capilar pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca, indicando possível interação reflexa entre barorreceptores cardiopulmonares e atividade simpática cardíaca⁽²⁶⁾. Essa hipótese explicaria a hiperatividade simpática cardíaca em pacientes com estenose mitral e função ventricular normal⁽²⁷⁾. Alternativamente, alguns estudos indicam que a estimulação simpática é conseqüência de dessensibilização do reflexo barorreceptor de baixa pressão, levando à supressão da inibição simpática tônica⁽¹⁷⁾. Essa questão, no entanto, permanece não esclarecida. Objeções à participação de mecanismos reflexos na gênese da hiperatividade simpática baseiam-se na adaptação dos mesmos quando submetidos a estimulação ou desestimulação permanentes, perdendo seu efeito sobre o simpático. Anormalidades adicionais de sistemas aferentes, como a ativação de aferentes renais sensíveis a estímulos mecânicos ou químicos, podem modular a ativação simpática na insuficiência cardí-

ca⁽²⁸⁾. Também a ativação do sistema renina-angiotensina pode estar envolvida na ativação do simpático⁽¹⁷⁾. A atividade da substância ouabaína-like cerebral causa excitação simpática em modelos animais e pode ter papel na excitação neuro-humoral em humanos com insuficiência cardíaca⁽¹⁷⁾.

HIPERTENSÃO ARTERIAL

É bem conhecido o fato de que aumento na atividade nervosa simpática agudamente eleva a pressão arterial, efeito que se dá por meio de influências no coração e vasculatura periférica, causando aumentos no débito cardíaco e na resistência vascular. Também não há dúvidas quanto à participação do simpático no controle de alterações agudas da pressão arterial, durante situações como exercício, alterações posturais e durante estados fisiopatológicos, como hipotensão hemorrágica. Menos certa, no entanto, é a participação de elevações sustentadas ou repetitivas da atividade simpática no desenvolvimento e na manutenção da hipertensão arterial primária crônica. Usando diferentes métodos de avaliação da atividade simpática, investigadores demonstraram que o simpático pode es-

tar hiperativo tanto nas fases iniciais como na hipertensão arterial já estabelecida⁽⁹⁾, sugerindo que o aumento da atividade simpática pode participar no desenvolvimento da hipertensão arterial. Existe a hipótese de que o aumento sustentado da atividade simpática, além de provocar aumento do tono dos vasos de resistência, contribui para a hipertrofia da célula muscular lisa dos vasos de resistência, resultando em aumento sustentado da resistência periférica e da pressão arterial (Fig. 2). Por outro lado, a ativação permanente do simpático renal, por deslocar a curva de função renal para níveis mais elevados de pressão arterial, e o efeito retentor direto de volume podem iniciar e contribuir para a sustentação da elevação da pressão arterial sistêmica. No entanto, a importância da ativação simpática na patogênese da hipertensão arterial não está definitivamente comprovada. Por exemplo, não se consegue demonstrar que hiperatividade simpática isolada seja suficiente para causar hipertensão arterial em animais de experimentação⁽²⁹⁻³¹⁾. Contudo, a hipertensão é uma doença multifatorial e a atividade simpática aumentada interagindo com outros fatores poderia con-

tribuir para o desenvolvimento da hipertensão. Há também indicações de que a vasoconstrição mediada pelo simpático na circulação periférica isolada não causa elevação sustentada da pressão arterial na ausência de alteração concomitante da função renal^(29,32). Na ausência dessas alterações concomitantes, os efeitos hipertensores da vasoconstrição neurogênica seriam minimizados por mecanismos contra-regulatórios múltiplos, incluindo o aumento da diurese provocada pela pressão⁽²⁹⁾. No entanto, é importante enfatizar que outros mecanismos neuroefetores, além do alfa-adrenérgico, podem também influenciar a regulação da pressão arterial a longo prazo. Por exemplo, a ativação do simpático renal não apenas causa vasoconstrição, mas também aumenta a secreção de renina e promove a reabsorção de água e sódio pelos túbulos renais⁽³³⁾. Em ratos, esses efeitos podem ocorrer na presença de aumentos discretos da atividade simpática renal, que não afetam a filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal⁽³³⁾. Assim, aumentos da atividade simpática renal podem deslocar a curva de função renal e facilitar a manutenção da hipertensão por in-

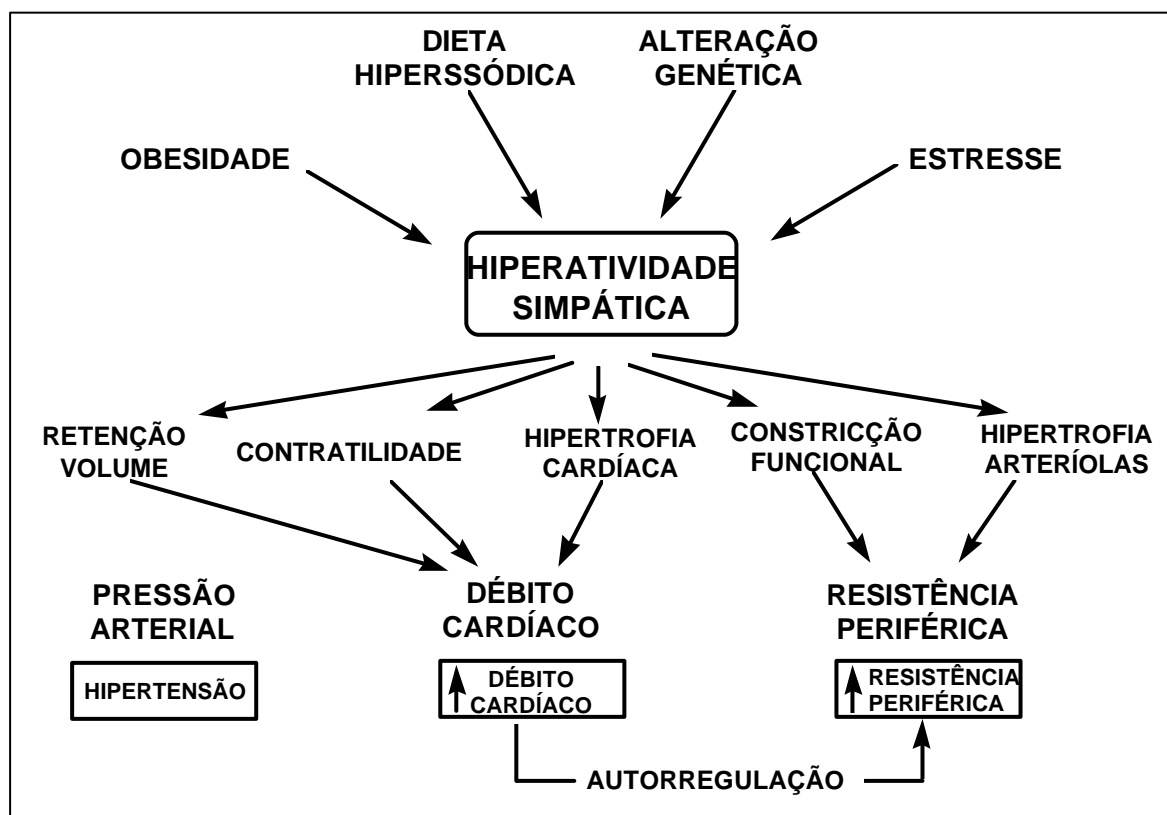


Figura 2. Diagrama representando os possíveis mecanismos pelos quais o simpático pode contribuir para o desenvolvimento de hipertensão arterial.

terferir com a capacidade dos rins de compensar aumentos na pressão arterial por meio da diurese.

O sistema nervoso simpático exerce efeitos tróficos no músculo liso vascular, independentes dos efeitos hemodinâmicos⁽³⁾. A hiperatividade simpática geralmente está presente de forma mais evidente nas fases iniciais do desenvolvimento da hipertensão, quando os vasos sanguíneos são mais suscetíveis aos efeitos tróficos do simpático. Alterações estruturais dos vasos de resistência e a resposta vasomotora ao estímulo vasoconstritor interagem para aumentar a resistência vascular periférica e a pressão arterial. As mudanças vasculares induzidas pela elevação prévia da atividade simpática, como hipertrofia da célula muscular lisa, provavelmente contribuem para a manutenção da pressão arterial elevada, a despeito da diminuição da atividade simpática⁽³⁴⁾. Alterações funcionais geneticamente determinadas do músculo liso vascular podem estabelecer alterações da resposta vasoconstritora ou trófica ao simpático nos vasos de resistência. Por exemplo, estudos em ratos espontaneamente hipertensos sugerem um papel para o sistema nervoso simpático nas anormalidades da permeabilidade de membrana do músculo liso vascular⁽³⁵⁾. Esses ratos têm aumento na permeabilidade da membrana ao sódio. Isso resulta em resposta vasoconstritora aumentada à noradrenalina. Essa anormalidade pode, de alguma forma, estar relacionada à alteração trófica induzida pelo simpático.

Aumentos da atividade simpática em indivíduos hipertensos foram demonstrados com diferentes métodos. Uma das primeiras técnicas utilizadas para demonstrar aumento na atividade simpática em indivíduos com hipertensão primária foi a comparação da eficiência relativa de agentes simpaticolíticos ou antagonistas adrenoceptores em reduzir agudamente a pressão arterial. Indivíduos hipertensos são mais sensíveis ao bloqueio beta-adrenérgico que os controles normotensos⁽³⁶⁾. Em outros estudos, o grau de redução da pressão arterial seguindo-se ao tratamento com clonidina correlacionou-se com os níveis de noradrenalina pré-tratamento⁽³⁷⁾. Também a redução na resistência vascular do antebraço durante o bloqueio beta₁-adrenérgico correlaciona-se com os níveis de norepinefrina circulantes, sugerindo que a hiperatividade simpática contribui para a elevação crônica da pressão arterial⁽³⁸⁾.

A despeito das limitações na interpretação dos níveis séricos de noradrenalina, seus valores são maiores em indivíduos hipertensos que em normotensos, mas em apenas cerca de 25% dos estudos as diferenças foram estatisticamente significantes⁽³⁹⁾. No entanto, em hipertensos jovens, os estudos, quase invari-

velmente, demonstraram que os níveis de noradrenalina circulantes são significativamente maiores que em normotensos⁽³⁹⁾. A liberação de noradrenalina na circulação, medida por meio de noradrenalina triciada, também está aumentada em indivíduos hipertensos jovens quando comparados com controles normotensos e a maior atividade simpática em hipertensos jovens é primariamente direcionada para os rins e o coração⁽⁴⁾. A liberação de noradrenalina também é maior em indivíduos normotensos jovens, filhos de pais hipertensos, comparados com normotensos, filhos de pais normotensos, sugerindo que o aumento na atividade simpática que predispõe indivíduos ao desenvolvimento de hipertensão é, em grande parte, de origem genética⁽⁴⁾. A avaliação da liberação de noradrenalina total do organismo sugere que a maior concentração de catecolamina plasmática observada em indivíduos hipertensos mais velhos pode ser atribuída a diferenças na depuração de noradrenalina e não a aumento persistente da atividade simpática⁽⁴⁾. Esses resultados e aqueles mencionados anteriormente sustentam o papel da hiperatividade simpática no desenvolvimento da hipertensão em indivíduos jovens, mas não na manutenção da hipertensão arterial em indivíduos de meia-idade. Indivíduos hipertensos manifestam maior resposta vasoconstritora à noradrenalina infundida que os controles normotensos⁽⁴⁰⁾. Em normotensos, níveis elevados de noradrenalina circulante geralmente induzem a atenuação dos receptores da noradrenalina. Em indivíduos hipertensos, contudo, esse efeito parece não ocorrer, resultando em grande sensibilidade à noradrenalina. É provável que a combinação de aumento da sensibilidade e níveis circulantes mais elevados contribua significativamente para o efeito do simpático no estabelecimento da hipertensão. Maior sensibilidade à noradrenalina também foi encontrada em normotensos filhos de pais hipertensos, sugerindo que o fenômeno pode ter origem genética e não ser uma simples consequência da elevação da pressão arterial^(3,4).

A atividade simpática neural basal aferida por microneurografia também está aumentada em indivíduos hipertensos⁽⁴¹⁾. Demonstrou-se, com esse método, que a atividade simpática basal para o músculo esquelético é progressivamente mais elevada em indivíduos com hipertensão leve, moderada e grave, respectivamente, e também está aumentada durante os estágios iniciais de desenvolvimento da hipertensão arterial⁽⁴²⁾.

Os mecanismos responsáveis pela presença de hiperatividade simpática na hipertensão arterial permanecem desconhecidos. Os mecanismos reflexos de controle da atividade autonômica encontram-se depri-

midos na hipertensão arterial. Essa informação despertou atenção para o conceito de que o aumento da atividade simpática, observado em hipertensos, poderia ser resultado da incapacidade do reflexo pressorreceptor em atenuar a atividade simpática. No entanto, essa hipótese não tem sustentação experimental. As evidências disponíveis indicam que essa atenuação pode ser secundária à própria hipertensão e não ao déficit primário desse mecanismo.

Grande número de evidências experimentais indicam que os barorreceptores arteriais não são eficazes no controle a longo prazo da pressão arterial^(29,30). Por exemplo, a ablação cirúrgica desses aferentes, apesar de provocar aumento da variabilidade da pressão arterial, não modifica significativamente o nível da pressão arterial⁽³¹⁾. Basicamente, a incapacidade de exercer efeito a longo prazo na pressão arterial é determinada pela adaptação desse mecanismo sempre que novo nível de pressão se estabelece. Nesse sentido, é importante salientar que, se os pressorreceptores têm alguma função na elevação da atividade simpática na hipertensão arterial, isso se dá na manutenção dos níveis elevados de atividade simpática e pressão arterial e não em sua instalação. As mesmas críticas se aplicam aos receptores cardiopulmonares.

Estudos em animais de experimentação indicam que aferentes renais sensíveis a estímulos mecânicos e químicos podem estar envolvidos na patogênese da hipertensão por provocar ativação reflexa do simpático⁽³³⁾. Além disso, a desnervação renal reduz a atividade simpática e a pressão arterial em modelos experimentais de hipertensão⁽³³⁾. O envolvimento desse mecanismo no estabelecimento da hiperatividade simpática na hipertensão arterial aguarda confirmação experimental.

Sugere-se que fatores humorais podem gerar tanto hiperatividade simpática como hipertensão arterial. Dentre os hormônios que poderiam participar na gênese da hipertensão arterial, o principal é a angiotensina II. Há vários mecanismos pelos quais a angiotensina II poderia aumentar a atividade simpática e aumentar a pressão arterial⁽³⁾. A angiotensina II age no sistema nervoso central e no gânglio autonômico e facilita a atividade simpática, além de facilitar os mecanismos simpáticos na junção neuroefetora. A angiotensina II também atenua o reflexo barorreceptor e parece contribuir importantemente para a elevação da atividade simpática na hipertensão maligna, mas não na hipertensão leve. Por outro lado, em geral, a atividade do sistema renina-angiotensina circulante é normal na maioria dos pacientes hipertensos, o que poderia indicar que esse sistema não participa do aumento da ati-

vidade do simpático em hipertensos. No entanto, a ausência de elevação dos níveis circulantes de angiotensina II não necessariamente indica que a atividade desse sistema é normal. A atividade do sistema renina-angiotensina tecidual pode estar alterada e influenciar o aparecimento de hiperatividade simpática. Talvez a principal indicação de que esse sistema pode estar hiperativo na hipertensão arterial é a eficiência com que inibidores da enzima conversora reduzem a pressão arterial em hipertensos essenciais com qualquer nível de angiotensina circulante. Apesar de haver interesse substancial nos fatores genéticos que regulam a pressão arterial, os mecanismos genéticos que influenciam o simpático são pouco conhecidos. Em um estudo em gêmeos univitelinos, as influências genéticas contribuíram com mais de 50% da variabilidade dos níveis plasmáticos de catecolaminas⁽⁴³⁾. Estudos com microneurografia em gêmeos homocigóticos revelaram que a diferença intrapar na atividade simpática neural para o músculo esquelético foi muito mais baixa que nos controles⁽⁴⁴⁾. Essa observação sugere que a atividade simpática é determinada geneticamente. Assim, o aumento do simpático em hipertensos e sua possível contribuição para a patogênese da hipertensão podem ser geneticamente determinados.

Finalmente, a exposição ao estresse sabidamente aumenta a atividade simpática. Pode-se supor um círculo vicioso ligando o estresse ao aumento da atividade simpática para o desenvolvimento da hipertensão arterial. De acordo com essa hipótese, a vasoconstrição repetitiva causada por estímulo freqüente do simpático produz hipertrofia vascular, que promove respostas vasoconstritoras mais vigorosas ao estresse, levando ao aumento progressivo da resistência periférica e da pressão arterial. Em animais de laboratório, é possível a indução de hipertensão por exposição a estresse⁽⁴⁵⁾. Além disso, numerosos estudos avaliaram a resposta de indivíduos hipertensos e normotensos a diferentes tipos de estresse reproduzíveis em laboratório, em um esforço para se determinar se a maior reatividade vascular correlaciona-se com o desenvolvimento e a presença de hipertensão arterial^(46,47). No entanto, os achados dos vários estudos são conflitantes. Em geral, os achados são mais consistentes em indivíduos jovens, adolescentes e adultos jovens, com predisposição genética para desenvolver hipertensão. Esse grupo de indivíduos apresenta maior resposta vasoconstritora aos testes laboratoriais, como estresse mental, teste do gelo, ou exercício físico. Em alguns estudos, mas não em todos, essa maior reatividade vascular tem sido demonstrada estar relacionada a maior chance de desenvolver hipertensão.

CARDIOPATIA ISQUÊMICA

O sistema nervoso autonômico pode contribuir de diversas maneiras para a patogênese e fisiopatogênese da cardiopatia isquêmica. Há evidências de que o simpático participa no estabelecimento das lesões ateroscleróticas, contribui decisivamente para a precipitação de isquemia e infarto do miocárdio e finalmente a hiperatividade ou disfunção do simpático e parassimpático participam de modo importante na gênese de arritmias nas diversas síndromes isquêmicas (Fig. 3).

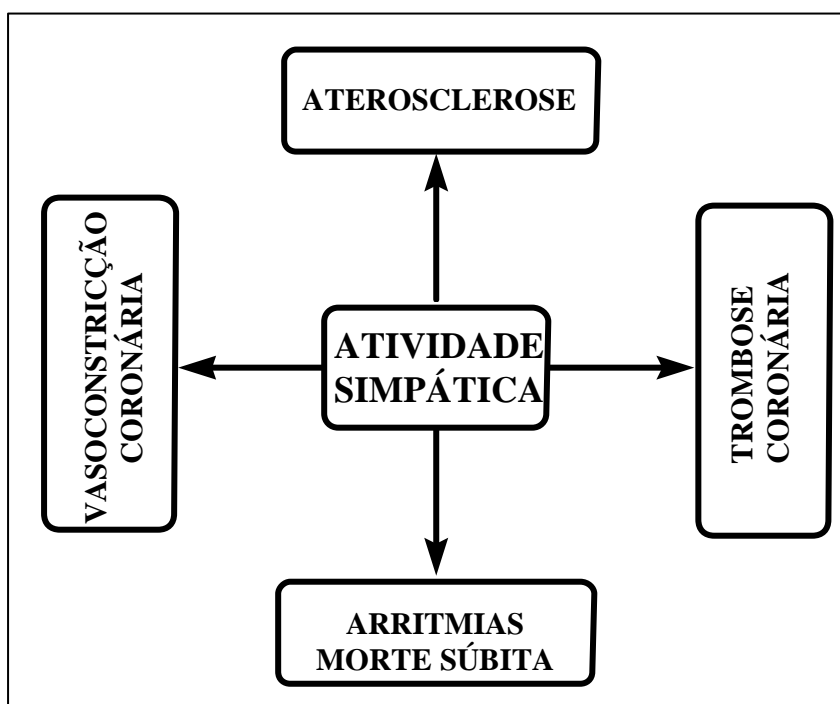


Figura 3. Diagrama representando os mecanismos pelos quais a hiperatividade simpática pode contribuir para o desenvolvimento e as complicações da doença aterosclerótica coronária.

Simpático no desenvolvimento da aterosclerose e dislipidemia

Evidências clínicas e experimentais indicam que a dislipidemia e o desenvolvimento da aterosclerose podem estar relacionados à hiperatividade do simpático. Estudos em coelhos tratados com dieta rica em colesterol demonstram que a hiperatividade simpática induzida por estresse produz lesão endotelial e aumenta a agregação plaquetária, ambos os mecanismos potencialmente aterogênicos⁽⁴⁸⁾. Além disso, a hiperatividade simpática pode mediar as influências do comportamento no desenvolvimento da aterosclerose. Estudos

experimentais em macacos⁽⁴⁹⁾ indicam que machos socialmente dominantes quando submetidos a dieta aterogênica e a estresse periódico desenvolvem lesões ateroscleróticas mais graves, comparativamente a macacos submissos. A mediação desse efeito pelo simpático é indicada pela sua inibição por agentes betabloqueadores. Paralelamente, alguns estudos demonstraram que o tipo de personalidade e estresse emocional participam na estratificação do risco para desenvolvimento da aterosclerose coronária⁽⁵⁰⁾. O tipo A de personalidade é um fator de risco independente para a aterosclerose coronária, aumentando em duas vezes a incidência de angina e infarto do miocárdio.

Finalmente, evidências indiretas do papel patogênico do simpático no desenvolvimento da doença vascular aterosclerótica são fornecidas pelos resultados de experimentos demonstrando que agentes simpaticolíticos são capazes de reduzir a hipertrofia da camada média da parede de vasos de condutância e a aterogênese⁽⁵¹⁾. Diversos são os mecanismos pelos quais a hiperatividade simpática pode induzir ou potencializar o desenvolvimento da aterosclerose. Os principais mecanismos que levam a mudanças estruturais na parede das artérias em consequência da hiperatividade simpática são: 1) mecanismos hemodinâmicos, incluindo o aumento da pressão que leva mudanças nas arteríolas e alterações no padrão de fluxo,

com impacto, principalmente, nas grandes artérias⁽⁵²⁾; 2) efeito direto das catecolaminas nas células musculares lisas, produzindo hipertrofia e hiperplasia⁽⁵³⁾; e 3) efeitos no metabolismo de lipídeos^(54,55), caracterizados por aumentos da transformação de ácidos graxos livres em triglicerídios, com aumento secundário dos níveis de VLDL no plasma e diminuição de sua transformação em HDL por meio da inibição da lipoproteína lipase circulante. As catecolaminas também podem aumentar os níveis de colesterol na parede arterial por aumentar a atividade da acil colesterol-acil transferase.

Simpático nas síndromes isquêmicas

A inervação simpática para o coração causa a liberação de noradrenalina, que ativa receptores beta-adrenérgicos das células miocárdicas. A estimulação adrenérgica causa aumento na frequência cardíaca, na contração isométrica e na velocidade de encurtamento máximo da fibra muscular cardíaca, todos esses efeitos levando ao aumento no trabalho cardíaco e no consumo de oxigênio pelo miocárdio⁽⁵⁶⁾. Por outro lado, a diminuição no volume ventricular causada pelo aumento na contratilidade mediada pelo simpático tende a reduzir o consumo de oxigênio pelo miocárdio por reduzir a tensão na parede ventricular (lei de Laplace). Apesar de ocorrer aumento na demanda pela estimulação adrenérgica, esse efeito é normalmente contrabalançado por aumento no fluxo coronário. Quando há lesão aterosclerótica coronária, esse aumento de fluxo sanguíneo coronário não ocorre e a estimulação simpática produz isquemia. Por outro lado, estimulação simpática intensa pode levar a espasmo coronário em artérias com e sem lesão aterosclerótica⁽⁵⁷⁾. Paralelamente, as condições que precipitam ataques de angina e isquemia miocárdica (como, por exemplo, exercício físico, estresse emocional, etc.) causam aumento da atividade simpática sistêmica e cardíaca. Estudos realizados em indivíduos portadores de aterosclerose coronária durante exame angiográfico demonstraram que a reprodução laboratorial de ira aumenta o risco de isquemia miocárdica e o desencadeamento de evento isquêmico clínico agudo em consequência de vasoconstrição coronária induzida pelo simpático⁽⁵⁸⁾.

Além de participar no desencadeamento de síndromes isquêmicas, a atividade do simpático e a inervação cardíaca são modificadas substancialmente pela isquemia e infarto miocárdicos^(59,60). Essas alterações levam à desregulação anatômica funcional, com consequências deletérias para o indivíduo. Deve-se salientar que as alterações funcionais observadas em portadores de cardiopatia isquêmica em suas diversas formas podem ser independentes de hipertrofia miocárdica e insuficiência cardíaca. Isquemia miocárdica aguda, crônica e infarto do miocárdio produzem anormalidades da captação regional de metaiodobenzilguanidina⁽⁶¹⁾. Os mecanismos que levam à desnervação simpática na ausência de infarto transmural ainda carecem de definição. Estudos demonstram que a zona de desnervação pode ser mais extensa que os defeitos de perfusão associados com infarto do miocárdio⁽⁶¹⁾. Pacientes com sintomas isquêmicos instáveis apresentam aumento da atividade simpática quando comparados com aqueles com angina estável⁽⁵⁹⁾. Isso pode contribuir para a maior incidência de morte súbita obser-

vada em pacientes com síndromes isquêmicas instáveis. No infarto do miocárdio, a ativação simpática ocorre principalmente em pacientes com manifestações clínicas de insuficiência cardíaca, mas também está relacionada com a magnitude do infarto, mesmo em pacientes sem insuficiência cardíaca⁽⁶⁰⁾. A ativação reflexa do simpático na isquemia miocárdica pode se dar tanto por ativação dos barorreceptores arteriais e cardiopulmonares nas situações de sobrecarga cardíaca e hipotensão como por estimulação de aferentes cardíacos ativados, em geral, por produtos da isquemia que estimulam diretamente o simpático⁽⁶²⁾.

Influência autonômica nas arritmias da cardiopatia isquêmica

Além de contribuir para a instalação da isquemia miocárdica, o sistema nervoso autonômico também pode influenciar o tipo e a gravidade das arritmias que ocorrem nessa situação⁽⁶³⁾. Essa influência varia marcadamente com o tempo após o início da isquemia ou infarto do miocárdio. Está bem estabelecido que, nos 2 a 3 minutos que se seguem à oclusão coronária, há aumento significativo da instabilidade elétrica do coração, como evidenciado pela ocorrência de batimentos ventriculares prematuros, taquiarritmias e fibrilação ventricular⁽⁶⁴⁾. A ativação reflexa do simpático é um elemento crítico na instabilidade elétrica produzida pela isquemia aguda, como indicado pela atenuação marcante das arritmias, pela simpatectomia ou bloqueio beta-adrenérgico farmacológico⁽⁶⁵⁾. Além disso, a ativação de aferentes sensíveis aos produtos da isquemia pode ativar o reflexo de Bezold-Jarisch, que estimula o vago e induz distúrbios funcionais da condução⁽⁶⁶⁾. No entanto, nas arritmias observadas no período de reperfusão, a participação do simpático parece não ser importante, já que as mesmas são refratárias a qualquer manobra de bloqueio da atividade simpática cardíaca. Nas isquemias crônicas e no infarto do miocárdio, o simpático também influencia a vulnerabilidade elétrica do coração. A ativação simpática reflexa ou induzida por estresse emocional é capaz de iniciar taquiarritmias ventriculares tanto em humanos como em animais de experimentação recuperando-se de infarto do miocárdio ou com isquemia crônica⁽⁶⁷⁾. O simpático age contribuindo para a não-homogeneidade elétrica e depressão da condução na zona periinfarto ou com isquemia crônica, criando condições predisponentes à reentrada. Como já foi dito, a zona de desnervação pode ser mais extensa que os defeitos de perfusão associados com o infarto do miocárdio e a não-homogeneidade da inervação das áreas isquêmicas pode ter papel fundamental na gênese das arritmias isquêmicas.

FUNCTION AND DYSFUNCTION OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN CARDIOVASCULAR DISEASE

KLEBER G. FRANCHINI

The autonomic nervous system is an important regulator of cardiovascular function and disease. The currently available techniques for monitoring long-term changes in autonomic activity are all subject to errors. Thus is difficult to definitively establish whether chronic changes in autonomic activity are produced under various conditions. In many cases however, a number of different techniques have been used. When similar results are obtained, this would support the conclusion that sympathetic or parasympathetic activities are chronically increased or decreased. Although it is difficult to confirm the existence of sympathetic overactivity, the bulk of evidences indicate that activation of sympathetic nervous system plays an important role in the pathophysiology and the prognosis of cardiovascular diseases such as heart failure, acute coronary syndromes, arrhythmia, and possibly hypertension. This paper reviews the major evidences indicating the changes in autonomic function, as well as the possible pathogenetic mechanism in cardiovascular disease.

Key words: autonomic nervous system, cardiovascular system, sympathetic overactivity, heart failure, hypertension, coronary atherosclerotic disease.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1998;2:285-97)

RSCESP (72594)-695

REFERÊNCIAS

1. Franchini KG, Cowley Jr AC. Autonomic control of cardiac function. In: Robertson D, ed. *Primer on the Autonomic Nervous System*. San Diego, CA: Academic Press, Inc., 1996;pp.42-8.
2. Cowley Jr AC, Franchini KG. Autonomic control of blood vessels. In: Robertson D, ed. *Primer on the Autonomic Nervous System*. San Diego, CA: Academic Press, Inc., 1996;pp.49-55.
3. Victor RG, Mark AL. The sympathetic nervous system in human hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2 ed. New York: Raven Press Ltd., 1995;pp.755-73.
4. Esler M. The sympathetic nervous system and catecholamine release and plasma clearance in normal blood pressure control, in aging and hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2 ed. New York: Raven Press Ltd., 1995;pp.755-73.
5. Wallin BG, Fagius J. Peripheral sympathetic neural activity in conscious humans. *Ann Rev Physiol* 1988;50:565-79.
6. Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev* 1996;76:193-244.
7. Japundzic N, Grichois ML, Zitoun P, et al. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. *J Auton Nerv Syst* 1990;30:91-100.
8. Franchini KG, Krieger EM. Bradycardic responses to vagal stimulation and methacholine injection in sino-aortic denervated rats. *Braz J Med Biol Res* 1989;22:757-60.
9. Dae MW, O'Connell JW, Botvinick EH. Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation* 1989;79:634-43.
10. Goldstein DS, Chang PC, Eisenhofer G, et al. Positron emission tomographic imaging of cardiac sympathetic innervation and function. *Circulation* 1990;81:1606-21.
11. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-54.
12. Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, et al. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol* 1992;69:523-31.
13. Cohn J, Levine T, Olivari M, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.

14. Binder T, Frey B, Porenta G, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation. *PACE* 1992;15:2215-20.
15. Imamura Y, Ando H, Mitsuoka W, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure independent of underlying cause. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1594-9.
16. Levine TB, Francis G, Goldsmith S, et al. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982;49:1659-70.
17. Mark AL. Sympathetic dysregulation in heart failure: mechanisms and therapy. *Clin Cardiol* 1995;18(3 suppl 1):I3-8.
18. Rundqvist B, Elam M, Eisenhofer G, et al. Normalization of total body and regional sympathetic hyperactivity in heart failure after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:516-26.
19. Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, et al. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation* 1996;93:1667-76.
20. Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, et al. Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure. *Circulation* 1997;95:169-75.
21. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, et al. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1257-63.
22. Stein KM, Karagounis LA, Anderson JL, et al. Fractal clustering of ventricular ectopy correlates with sympathetic tone preceding ectopic beats. *Circulation* 1995;91:722-7.
23. Doughty RN, Sharpe N. Beta-adrenergic blocking agents in the treatment of congestive heart failure: mechanisms and clinical results. *Ann Rev Med* 1997;48:103-14.
24. Sato N, Vatner SF, Shen YT, et al. Effects of cardiac denervation on development of heart failure and catecholamine desensitization. *Circulation* 1997;95:2130-40.
25. Middlekauff HR. Mechanisms and implications of autonomic nervous system dysfunction in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:265-75.
26. Esler M, Kaye D, Lambert G, et al. Congestive heart failure. In: Robertson D, ed. *Primer on the Autonomic Nervous System*. San Diego, CA: Academic Press, Inc., 1996;pp.164-72.
27. Imamura Y, Ando H, Ashihara T, et al. Myocardial adrenergic nervous activity is intensified in patients with heart failure without left ventricular volume or pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:371-5.
28. DiBona GF, Sawin LL. Increased renal nerve activity in cardiac failure: arterial vs. cardiac baroreflex impairment. *Am J Physiol* 1995;268:R112-R116.
29. Cowley Jr AW. Long-term control of arterial pressure. *Physiol Rev* 1992;72:231-300.
30. Franchini KG, Krieger EM. Neurogenic hypertension in the rat. In: Ganten D, ed. *Handbook of Hypertension. Experimental and Genetic Models*. Amsterdam: Elsevier Publishers Company, 1993.
31. Franchini KG, Krieger EM. Carotid chemoreceptors influence arterial pressure in intact and aortic denervated rats. *Am J Physiol* 1992;262:R677-R683.
32. Franchini KG, Mattson DL, Cowley Jr AW. Vasopressin modulation of medullary blood flow and pressure-diuresis-natriuresis in the decerebrated rat. *Am J Physiol* 1997;272(Regulatory Integrative Comp Physiol 41):R1472-R1479.
33. Kopp UC, DiBona GF. Effects of renal nerves and neurotransmitters on renal function. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*, 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996;pp.789-816.
34. Folkow B. Structural factor in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990;16:89-101.
35. Folkow B. The structural factor in hypertension with special emphasis on the altered geometric design of the systemic resistance arteries. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2 ed. New York: Raven Press Ltd., 1995;pp.481-502.
36. Calhoun DA, Oparil S. In: Robertson D, ed. *Primary Hypertension and Sympathetic Nervous Activity*. San Diego, CA: Academic Press, Inc., 1996.
37. Goldstein DS, Levinson PD, Zimlichman R, et al. Clonidine suppression testing in essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;102:42-8.
38. Egan B, Panis R, Hinderliter A, et al. Mechanism of increased alpha-adrenergic vasoconstriction in human essential hypertension. *J Clin Invest* 1987;80:812-7.
39. Esler MD, Jennings G, Biviano B, et al. Mechanism of elevated plasma noradrenaline in the course of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8(suppl 5):S39-S43.
40. Calhoun DA, Mutinga ML, Collins AS, et al. Normotensive blacks have heightened sympathetic re-

- sponse to cold pressor test. *Hypertension* 1993;22:801-5.
41. Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y, et al. Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1991;17:1057-62.
 42. Mancia G, Grassi G, Parati G, et al. Evaluating sympathetic activity in human hypertension. *J Hypertens* 1993;11(suppl 5):S13-S18.
 43. Williams PD, Puddey IB, Beilin LJ, et al. Genetic influences on plasma catecholamines in human twins. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:794-9.
 44. Wallin BG, Kunimoto MM, Sellgren J. Possible genetic influence on the strength of human muscle nerve sympathetic activity at rest. *Hypertension* 1993;22:282-4.
 45. Henry JP, Joann L, Woerner PM. Psychosocial stress and experimental hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2 ed. New York: Raven Press Ltd., 1995;pp.905-21.
 46. Widgren BR, Wikstrand J, Berglund G, et al. Increased response to physical and mental stress in men with hypertensive parents. *Hypertension* 1992;20:788-96.
 47. Light KC, Dolan CA, Davis MR, et al. Cardiovascular responses to an active coping challenge as predictors of blood pressure patterns 10 to 15 years later. *Psychosom Med* 1992;54:217-30.
 48. Pettersson K, Bejne B, Björk H, et al. Experimental sympathetic activation causes endothelial injury in the rabbit thoracic aorta via beta 1-adrenoceptor activation. *Circ Res* 1990;67:1027-34.
 49. Kaplan JR, Pettersson K, Manuck SB, et al. Role of sympathoadrenal medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis. *Circulation* 1991;84(6 suppl):VI23-V132.
 50. Eaker ED, Abbot RD, Kannel WB. Frequency of uncomplicated angina pectoris in type A compared with type B persons (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1989;63:1042-53.
 51. Ablad B, Björkman JA, Gustafson D, et al. The role of sympathetic activity in atherogenesis — Effect of β -blockade. *Am Heart J* 1988;116:322-35.
 52. Pauletto P, Scannapieco G, Pessina AC. Sympathetic drive and vascular damage in hypertension and atherosclerosis. *Hypertension* 1991;17(4 suppl):III75-III81.
 53. Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Ann Rev Physiol* 1995;57:791-804.
 54. Weidmann P, Schohn DC, Riesen W, et al. Association between sympathetic activity and the atherogenic serum cholesterol fraction. *Klin Wochenschr* 1990;68(5):269-76.
 55. Grynberg A, Ziegler D, Rupp H. Sympathoadrenergic overactivity and lipid metabolism. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10(suppl 1):223-30.
 56. Sonnenblick EH, Skelton CL. Myocardial energetics: basic principles and clinical implications. *N Engl J Med* 1971;285:668-73.
 57. Heusch G. Alpha-adrenergic mechanisms in myocardial ischemia. *Circulation* 1990;81:1-10.
 58. Boltwood MD, Taylor CB, Burke MB, et al. Anger report predicts coronary artery vasomotor response to mental stress in atherosclerotic segments. *Am J Cardiol* 1993;72:1361-75.
 59. McCance AJ, Thompson PA, Forfar JC. Increased cardiac sympathetic nervous activity in patients with unstable coronary heart disease. *Eur Heart J* 1993;14:751-7.
 60. Sigurdsson A, Held P, Swedberg K. Short- and long-term neurohormonal activation following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993;126:1068-76.
 61. Merlet PT, Valette H, DuBois-Rande JL, et al. Iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine imaging in heart disease. *J Nucl Cardiol* 1994;1:S79-S86.
 62. Hainsworth R. Reflexes from the heart. *Physiol Rev* 1991;71:617-58.
 63. Pantridge JF. Autonomic disturbance at the onset of myocardial infarction. In: *Neural Mechanisms in Cardiac Arrhythmias*. New York: Raven Press, 1978.
 64. Verrier RL, Iowen B. Influence of neural activity on ventricular electrical stability during acute myocardial ischemia and infarction. In: Sanbe E, Julian DC, Bell W, eds. *Management of Ventricular Tachycardia: Role of Mexiletine*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1978;pp.133-50.
 65. Nearing ED, Oesterle SN, Verrier RL. Quantification of ischemia-induced vulnerability by precordial T-wave alternans analysis in dog and human. *Cardiovasc Res* 1994;28:1440-9.
 66. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:90-102.
 67. Schönig A. Catecholamines in myocardial ischemia. Systemic and cardiac release. *Circulation* 1990;82(3 suppl):III13-III22.