

Regulação neural do sistema cardiovascular: centros bulbares

Neural regulation of cardiovascular system: brain stem areas

Vitor Engrácia Valenti¹, Mônica Akemi Sato², Celso Ferreira³, Luiz Carlos de Abreu⁴

RESUMO

Introdução. O sistema cardiovascular dispõe de mecanismos refinados de ajuste da pressão arterial, atuando momento a momento (controle neural) e em longo prazo (controle humorai). **Objetivo.** Descrever as estruturas bulbares moduladoras do sistema cardiovascular. **Método.** Foram revisados estudos referentes ao controle neural da circulação pelo bulbo, entre dezembro de 2005 e julho de 2006, nas bases de dados: Lilacs, PubMed, Medline e Periódicos Capes. Cruzaram-se as palavras: “Núcleos do Trato Solitário” (NTS), “Medula Caudoventrolateral” (CVL), “Medula Rostoventrolateral” (RVL), “Área Depressora Gigantocelular” (GiDA) e “hipertensão”; os artigos situaram-se entre os anos de 1964 e 2006. **Resultados.** O NTS é composto por sítios primários das integrações dos reflexos cardiovasculares. Lesões no NTS podem resultar em elevações na pressão arterial. Neurônios do CVL fazem parte do circuito do barorreflexo e a inibição destes também ocasiona hipertensão. Quanto ao RVL, seus neurônios recebem uma maior intensidade de excitação, estimulando a atividade simpática, porém são tonicamente inibidos por projeções GABAérgicas oriundas do CVL. A GiDA é uma possível área vasodepressor envolvida no controle cardiovascular, e seus neurônios parecem ter projeções para os neurônios pré-ganglionares simpáticos. **Conclusão.** As interações entre NTS, CVL e RVL, juntamente com GiDA, desempenham funções essenciais para a modulação do sistema cardiovascular.

Unitermos: Bulbo. Hipertensão. Ratos endogâmicos SHR. Barorreflexo.

Citação: Valenti VE, Sato MA, Ferreira C, Abreu LC. Regulação neural do sistema cardiovascular: centros bulbares.

Trabalho realizado no Curso de Pós-graduação em Fisiologia, Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina do ABC.

1. Fisioterapeuta. Pesquisador em nível de Doutorado. Departamento de Cardiologia da UNIFESP e Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina do ABC.

2. Farmacêutica. Doutora. Departamento de Fisiologia. Faculdade de Medicina do ABC.

3. Médico. Livre Docente. Departamento de Cardiologia da UNIFESP. Professor Titular. Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina do ABC.

4. Fisioterapeuta. Doutor. Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina do ABC e Departamento de Saúde Materno Infantil da Faculdade de Saúde Pública da USP.

SUMMARY

Introduction. The cardiovascular system use refined mechanisms for adjustment of blood pressure, acting moment to moment (neural control) and in long term (humoral control). **Objective.** To describe brain stem structures for modulation of the cardiovascular system. **Method.** Research on neural control of circulation by medulla oblongata centers has been reviewed, between the months of December 2005 and July 2006, in the following databases: Lilacs, PubMed, Medline, and Periódicos Capes. The following words have been crossed: “Nucleus of Solitary Tract” (NTS), “Caudoventrolateral Medulla” (CVL), “Rostoventrolateral Medulla” (RVL), “Gigantocellular Depressor Area” (GiDA), and “hypertension”; the articles examined have been written between 1964 and 2006. **Results.** NTS has the primary sites of cardiovascular reflex integration. NTS lesions may result in blood pressure elevation. CVL neurons are part of the baroceptor circuitry and the impairment of its inhibition can cause hypertension too. RVL neurons receive a greater excitation and thus stimulate the sympathetic activity, they are tonically inhibited by GABAergic inputs from CVL. The GiDA is a possible vasodepressor area involved in cardiovascular control and its neurons seem to have projections to sympathetic pre-ganglionics neurons. **Conclusion.** Interactions among NTS, CVL, RVL, and GiDA exhibit essential roles to the control of hypertension.

Keywords: Medulla Oblongata. Hypertension. Rats inbred SHR. Baroreflex.

Citation: Valenti VE, Sato MA, Ferreira C, Abreu LC. Neural regulation of cardiovascular system: brain stem areas.

Endereço para correspondência:

Vitor Engrácia Valenti
Departamento de Fisiologia
Av. Príncipe de Gales, 821
09060-650, Santo André-SP.
Fone: (11) 4993.5403 / Fax: (11) 4993.5427
E-mail: vitfisio@yahoo.com.br

Recebido em: 26/1/2007

Revisão: 27/1/2007 a 13/4/2007

Acito em: 14/4/2007

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

O sistema cardiovascular contribui de maneira fundamental para a manutenção da homeostasia do organismo. Para exercer esta função, dispõe-se de processos refinados de ajuste da pressão arterial, atuando momento a momento (controle neural) e em longo prazo (controle humorai)¹.

A modulação cardiovascular pelo sistema neural abrange a ativação de receptores periféricos (barorreceptores, quimiorreceptores e receptores cardiopulmonares), cujas aferências se projetam para o sistema nervoso central via nervos vagos e glossofaríngeos. O processamento dessas informações aferentes no sistema nervoso central produz uma consequente regulação das vias autonômicas eferentes, havendo, assim, o ajuste das variáveis cardiovasculares (frequência cardíaca, volume sistólico e resistência periférica)².

A hipertensão é definida como uma elevação dos padrões normais da pressão arterial por um período contínuo acima de 24 horas, sendo considerada como um dos distúrbios de maior incidência na população mundial³. Na última década, houve um aumento em evidências indicando que o sistema nervoso central possui função essencial para a regulação e manutenção da pressão arterial^{3,4}. Em virtude da importância para a qualidade de vida de considerável parcela da população mundial, torna-se interessante o aprofundamento desse assunto.

Assim, o objetivo desta revisão é relatar as principais estruturas bulbares reguladoras da pressão arterial e descrever como o não funcionamento desses centros bulbares contribui para o desenvolvimento da hipertensão.

MÉTODO

Realizou-se um estudo de revisão no período de dezembro de 2005 a julho de 2006, de artigos dos periódicos publicados entre os anos de 1964 e 2006, nas bases de dados do Lilacs, Medline, SciELO e Periódicos Capes.

Utilizou-se a estratégia de cruzamento das palavras-chave “Núcleos do Trato Solitário” (NTS), “Medula Caudoventrolateral” (CVL), “Medula Rostroventrolateral” (RVL), “Área Depressora Gigantocelular” (GiDA) e “hipertensão”.

RESULTADOS

Nas estruturas bulbares, destaca-se o NTS, que recebe projeções oriundas de aferências barosensitivas, enquanto que o CVL atua como uma área vasodepressor. Esses eventos fisiológicos ocorrem

em razão da vasodilatação decorrente da redução da atividade simpática. Por outro lado, a desinibição do núcleo RVL resulta em elevação da pressão arterial por meio da resistência periférica (figura 1), e pode resultar no aumento de catecolaminas da medula da adrenal por ocorrer aumento da atividade dos neurônios pré-ganglionares simpáticos. Já a área depressora gigantocelular (GiDA) participa na modulação da homeostase cardiovascular através de suas projeções para os neurônios simpáticos pré-ganglionares. Os dados coletados relativos às funções dos núcleos bulbares estão apresentados na tabela 1.

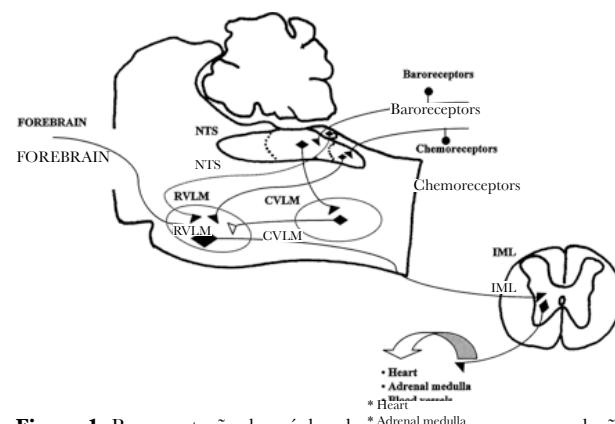


Figura 1. Representação dos núcleos bulbares na regulação da pressão arterial. Adaptado de Colombari *et al.*²

Tabela 1. Caracterização das estruturas envolvidas na regulação da padronização do sistema cardiovascular.

Estruturas relacionadas com a regulação da circulação	Caracterização da função
Núcleos do Trato Solitário (NTS)	Principal local de terminações das fibras aferentes barorreceptoras.
Medula Caudoventrolateral (CVL)	Região depressora reduz a atividade simpática devido a sua ação vasodilatadora.
Medula Rostroventrolateral (RVL)	Eleva a resistência periférica e também a secreção de catecolaminas.
Área Depressora Gigantocelular (GiDA)	Centro vasodepressor envolvido nos ajustes de fluxo sanguíneo, provavelmente através de projeções diretas para os neurônios simpáticos pré-ganglionares.

DISCUSSÃO

Núcleos do Trato Solitário (NTS)

O NTS é constituído por grupos heterogêneos de neurônios, situados na porção dorsomedial do bulbo. Estende-se rostrocaudalmente como uma coluna bilateral, desde a porção caudal do núcleo facial, local onde as duas estruturas fundem-se para formar uma estrutura mediana que continua caudalmente

até aproximadamente o nível caudal da decussação piramidal⁵. Divide-se em rostral, intermediário e comissural, de acordo com a proximidade da área postrema. É um importantíssimo centro de integração do controle cardiovascular⁴.

As regiões intermediária e comissural do NTS podem ser consideradas como os subnúcleos envolvidos com o controle cardiovascular, pois recebem as aferências dos baroceptores e quimioceptores respectivamente⁶⁻¹⁰. O neurotransmissor liberado por essas aferências é o L-glutamato¹¹⁻¹³.

Possivelmente, o NTS esteja alterado em ratos espontaneamente hipertensos (*Spontaneously Hypertensive Rats* — SHR), um modelo animal muito utilizado para o estudo da hipertensão¹⁴. Em SHR, lesões no NTS comissural causam redução da pressão arterial⁶. A ação de GABA na linha média do NTS comissural diminui a atividade simpática do nervo esplânico e, consequentemente, produz queda da pressão arterial em SHR anestesiados, porém isso não ocorre em ratos normotensos¹⁵.

Acredita-se que a pressão arterial reduzida após a inibição do NTS comissural possa ter ocorrido, possivelmente, devido a comprometimentos nas vias envolvidas com o quimiorreflexo, mais sensíveis em SHR, sugerindo que o NTS comissural esteja envolvido na hiperestimulação das eferências simpáticas^{2,16-18}.

Região Caudoventrolateral do Bulbo (CVL)

O CVL é uma área vasodepressorora do bulbo, cujos neurônios se encontram dispersos ao longo do eixo rostrocaudal do bulbo, desde a borda do RVL até a junção da medula oblonga com a medula espinhal. Uma notável observação capaz de demonstrar que essa área é funcionalmente heterogênea é o fato de que possui pelo menos dois ou mais tipos de diferentes agrupamentos celulares envolvidos com vários componentes reguladores cardiovasculares¹⁹.

Estimulações elétricas no CVL provocam bradicardia e hipotensão, devido à redução da atividade simpática, de maneira tal que ocasiona vasodilação renal e mesentérica^{2,19-21}. Os neurônios do CVL inibem o tônus simpático e lesões no CVL produzem hipertensão por induzirem excitação do sistema nervoso autônomo simpático, sendo que essa hipertensão aguda é capaz de produzir uma insuficiência ventricular e edema pulmonar^{4,21}.

As respostas cardiovasculares a lesões ou excitações do CVL são mediadas através dos neurônios do RVL²². Estudos indicam que os neurônios do CVL inibem a excitação simpática pelas fibras

neuronais do RVL. O CVL contém células que se projetam para o RVL e essas fibras formam sinapses inibitórias com neurônios adrenérgicos e não-adrenérgicos no RVL²³. O CVL recebe aferências vindas do NTS que, por sua vez, recebe informações oriundas dos baroceptores carotídeos¹³.

Região Rostroventrolateral do Bulbo (RVL)

A desinibição dos neurônios do RVL ocasiona elevação da pressão arterial mediada por aumento da resistência periférica e secreção de catecolaminas^{19,24}. Eferências simpáticas barossensíveis parecem ser reguladas principalmente pelo RVL²⁵, ao passo que a circulação subcutânea é regulada predominantemente pela medula ventromedial rostral e rafe medular^{4,25-30}.

Uma expressão elevada de óxido nítrico sintetase endotelial no RVL induz reduções da pressão arterial, provavelmente ocasionada pela inibição GABAérgica dos neurônios barossensíveis. O efeito vasodepressor do excesso da expressão de óxido nítrico sintetase endotelial é muito menor em SHR quando comparados a ratos normotensos³⁰.

Outros estudos indicam que a substância P no RVL participa no controle da freqüência cardíaca em ratos normotensos e em SHR, pois eleva a sensibilidade do barorreflexo, contribuindo de maneira fundamental para a modulação dos reflexos cardiovasculares³¹.

Área Depressora Gigantocelular (GiDA)

A GiDA, localizada na região ventral e medial da medula oblonga, quando estimulada quimicamente por L-glutamato, provoca redução da atividade simpática e redução da pressão arterial, sendo, portanto, caracterizada como uma região vasodepressorora³². Tem-se sugerido que a atividade dos neurônios localizados na GiDA seja extremamente importante para a inibição do tônus vasomotor. No entanto, outras evidências indicam que a GiDA seja diferente, quanto à sua funcionalidade, de outras áreas bulbares cujas funções se relacionam com a modulação do sistema cardiovascular³³⁻³⁶.

A GiDA possui conexões com outros núcleos bulbares, entre eles os núcleos reticulares parvocelular, rafe pallidus, rafe obscurus, NTS e também com o núcleo reticular ventral, além de serem encontradas algumas fibras no RVL²¹.

Eferências da GiDA se dirigem para a coluna intermediolateral dos segmentos torácicos. Evidências indicam que a GiDA mantém relações sinápticas inibitórias diretas com neurônios simpáticos pré-

ganglionares, responsáveis pela inervação das células cromafins da medula adrenal^{21,37}.

As interações entre NTS, CVL e RVL, juntamente com GiDA, desempenham funções essenciais para a modulação do sistema cardiovascular. Os conceitos referentes ao controle neural do sistema cardiovascular constituem-se em requisitos fundamentais para a compreensão da regulação cardiovascular. Por outro lado, o desvendamento de estruturas bulbares conectadas ao controle do sistema cardiovascular corrobora para o entendimento dos mecanismos fisiológicos inerentes ao processo de modulação da pressão arterial, destacando que a compreensão da função dessas interações fisiológicas vislumbra perspectivas para novas estratégias terapêuticas para o tratamento da hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Machado BH, Mauad H, Chianca DA, Haibara AS, Colombari E. Autonomic processing of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarii. *Braz J Med Biol Res* 1997;30(4):533-43.
2. Colombari E, Sato MA, Cravo SL, Bergamaschi CT, Campos RR, Lopes OU. Role of the Medulla Oblongata in Hypertension. *Hypertension* 2001;38:549-54.
3. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev* 2006;7:335-46.
4. Blessing WW. The Lower Brainstem and Bodily Homeostasis. New York: Oxford Univ. Press, 1997, 165 p.
5. Blessing WW, Sved AF, Reis DJ. Destruction of noradrenergic neurons in rabbit brainstem elevates plasma vasopressin, causing hypertension. *Science* 1982;217:661-3.
6. Sato MA, Menani JV, Lopes OU, Colombari E. Lesions of the commissural nucleus of the solitary tract reduce arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2001;38:560-4.
7. Cardoso LJM, Colombari DS, Menani JV, Chianca DA, Colombari E. Respostas cardiovasculares ao peróxido de hidrogênio injetado no núcleo do trato solitário intermediário e commissural de ratos anestesiados. *Anais do X Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular* 2006;42.
8. Colombari E, Menani JV, Talman WT. Comissural NTS contributes to pressor responses to glutaminic injected into the medial NTS of awake rats. *Am J Physiol* 1996;270:R1220-5.
9. Cottle MA. Degeneration studies of the primary afferents of IXth and Xth cranial nerves in cat. *J Comp Neurol* 1964;122:329-45.
10. Nathan MA, Reis DJ. Chronic labile hypertension produced by lesions of the nucleus tractus solitarii in the cat. *Circ Res* 1977;40:72-81.
11. Reis DJ, Talman WT. Brain lesions and hypertension. New York: Elsevier, 1984, pp. 451-73.
12. Grill WE, Reis DJ. Distribution of carotid sinus and depressor nerves in the cat brainstem. *Am J Physiol* 1968;214:269-76.
13. Gordon FJ, Leone C. Non-NMDA receptors in the nucleus of the tractus solitarius play the predominant role in mediating aortic baroreceptor reflexes. *Brain Res* 1991;568(1-2):319-22.
14. Sato MA, Colombari E, Morrison SF. Inhibition of commissural nucleus of the solitary tract reduces sympathetic nerve activity (SNA) in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Physiologist* 2000;43:264.
15. Franchini KG, Krieger EM. Cardiovascular responses of conscious rats to carotid body chemoreceptor stimulated by intravenous KCN. *J Auton Nerv Syst* 1993;42:63-9.
16. Cyzyk-Krzeska MF, Trzebski A. Respiratory-related discharge pattern of sympathetic nerve activity in the spontaneously hypertensive rat. *J Physiol* 1990;426:355-68.
17. Fukuda Y, Sato MA, Trzebski A. Carotid chemoreceptor discharge responses to hypoxia and hypercapnia in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Auton Nerv Syst* 1987;19:1-11.
18. Miura M, Reis DJ. Termination and secondary projections of carotid sinus nerve in the cat brainstem. *Am J Physiol* 1969;217:142-53.
19. Blessing WW, Reis DJ. Inhibitory cardiovascular function of neurons in the caudal ventrolateral medulla of the rabbit: relationship to the area containing A1 noradrenergic cells. *Brain Res* 1982;253:161-71.
20. Blessing WW, Reis DJ. Evidence that GABA and glycine-like inputs inhibit vasodepressor neurons in the caudal ventrolateral medulla of the rabbit. *Neurosci Lett* 1983;37:57-62.
21. Cravo SL, Rosa DA, Kalassa F, Korim WS, Hinrichs JM, Ferreira-Neto ML, et al. Os núcleos vasomotores do bulbo e a regulação cardiovascular: novas evidências e novas questões. *Medicina, Ribeirão Preto* 2006;39:89-100.
22. Granata AR, Numao Y, Kumada M, Reis DJ. A1 noradrenergic neurons tonically inhibit sympathoexcitatory neurons of C1 area in rat brainstem. *Brain Res* 1986;377:127-46.
23. Aicher SA. The gigantocellular depressor area revisited. *Cell Mol Neurobiol* 2003;23:479-90.
24. Feldberg W, Guertzenstein PG. A vasodepressor effect of pentobarbital sodium. *J Physiol* 1972;224:83-103.
25. Dampney RAL, Coleman MJ, Fontes MA, Hirooka Y, Horiuchi J, Li YW, et al. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:261-8.
26. Blessing WW, Nalivaiko E. Regional blood flow and nociceptive stimuli in rabbits: patterning by medullary raphe, not ventrolateral medulla. *J Physiol* 2000;524:279-92.
27. Doba N, Reis DJ. Acute fulminating neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in the rat. *Circ Res* 1973;32:584-93.
28. Erbsberger P, Meeley MP, Mann JJ, Reis DJ. Clonidine binds to imidazole binding sites as well as $\alpha 2$ -adrenoceptors in the ventrolateral medulla. *Eur J Pharmacol* 1987;134:1-13.
29. Miura M, Reis DJ. The role of solitary and paramedium reticular nuclei in mediating cardiovascular reflex responses from carotid baro- and chemoreceptors. *J Physiol* 1972;223:525-48.
30. Morrison SF, Reis DJ. Responses of sympathetic preganglionic neurons to rostral ventrolateral medullary stimulation. *Am J Physiol* 1991;261:R1247-56.
31. Dugaigh APC, Oliveira-Sales EB, Abreu NP, Boim MA, Bergamaschi CT, Campos RR. Papel do sistema nervoso simpático e dos receptores de angiotensina II na região RVL na hipertensão renal. *Anais do X Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular* 2006, 45.
32. Etelvino GM, Santos RAS, Haibara AS. Efeito da microinjeção de substância P no RVL sobre o barorreflexo em ratos hipertensos não-anestesiados. *Anais do X Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular* 2006, 28.
33. Aicher SA, Reis DJ, Ruggiero DA, Milner TA. Anatomical characterization of a novel reticulospinal vasodepressor area in the rat medulla oblongata. *Neuroscience* 1994;60:761-79.
34. Aicher AS, Reis DJ. Gigantocellular vasodepressor area is tonically active and distinct from caudal ventrolateral vasodepressor area. *Am J Physiol* 1997;272:R731-42.
35. Aicher SA. The gigantocellular depressor area revisited. *Cell Mol Neurobiol* 2003;23:479-90.
36. Bousquet P, Feldman J, Bloch R, Schwartz J. The nucleus reticularis lateralis — a region highly sensitive to clonidine. *Eur J Pharmacol* 1981;69:389-92.
37. Aicher SA, Reis DJ, Nicolae R, Milner TA. Monosynaptic projections from the medullary gigantocellular reticular formation to sympathetic preganglionic neurons in the thoracic spinal cord. *J Comp Neurol* 1995;363:563-80.