

A Circulação

14. Visão Geral da Circulação; Física Médica da Pressão, Fluxo e Resistência
15. Distensibilidade Vascular e Funções dos Sistemas Arterial e Venoso
16. A Microcirculação e o Sistema Linfático: Trocas Capilares, Líquido Intersticial e Fluxo de Linfa
17. Controle Local e Humoral do Fluxo Sangüíneo pelos Tecidos
18. Regulação Nervosa da Circulação e o Controle Rápido da Pressão Arterial
19. O Papel Dominante dos Rins na Regulação a Longo Prazo da Pressão Arterial e na Hipertensão: O Sistema Integrado de Controle da Pressão
20. Débito Cardíaco, Retorno Venoso e suas Regulações
21. Fluxo Sangüíneo pelos Músculos e o Débito Cardíaco durante o Exercício; a Circulação Coronária e a Cardiopatia Isquêmica
22. Insuficiência Cardíaca
23. Valvas e Bulhas Cardíacas; Dinâmica dos Defeitos Cardíacos Valvulares e Congênitos
24. Choque Circulatório e Fisiologia do Seu Tratamento

Visão Geral da Circulação; Física Médica da Pressão, Fluxo e Resistência



A função da circulação é a de suprir as necessidades dos tecidos corporais — transportar até eles os nutrientes, eliminar os produtos do metabolismo, levar hormônios de uma parte do corpo para a outra e, de modo geral, manter o ambiente apropriado em todos os líquidos teciduais do organismo para que as células sobrevivam e funcionem de maneira ótima.

A intensidade do fluxo sanguíneo que passa pela maioria dos tecidos é controlada em resposta às suas necessidades de nutrientes. O coração e a circulação, por sua vez, são controlados para produzir o débito cardíaco e a pressão arterial necessários para gerar o fluxo sanguíneo tecidual requerido. Quais são os mecanismos de controle do volume e do fluxo sanguíneo, e como se relacionam com todas as outras funções da circulação? Estes são alguns dos tópicos e questões que discutiremos nesta seção sobre a circulação.

Características Físicas da Circulação

A circulação, ilustrada na Figura 14-1, divide-se em *circulação sistêmica* e *circulação pulmonar*. Como a circulação sistêmica promove o fluxo sanguíneo para todos os tecidos corporais, exceto para os pulmões, é também chamada *grande circulação* ou *circulação periférica*.

Partes Funcionais da Circulação. Antes de discutir os detalhes da função circulatória, é importante entender o papel de cada parte da circulação.

A função das *artérias* é a de transportar sangue, *sob alta pressão*, para os tecidos. Por esse motivo, têm fortes paredes vasculares, e, nelas, o sangue flui em alta velocidade.

As *arteríolas* são os pequenos ramos finais do sistema arterial; elas agem como *condutos de controle*, pelos quais o sangue é liberado para os capilares. A arteríola tem forte parede muscular, capaz de ocluir completamente o vaso ou, com seu relaxamento, dilatá-lo, multiplicando seu diâmetro, sendo capaz, dessa forma, de alterar muito o fluxo sanguíneo em cada leito tecidual, em resposta à necessidade do tecido.

A função dos *capilares* é a troca de líquidos, nutrientes, eletrólitos, hormônios e outras substâncias entre o sangue e o líquido intersticial. Para exercer essa função, as paredes capilares são muito finas e têm numerosos minúsculos *poros capilares* permeáveis à água e outras pequenas substâncias moleculares.

As *vênulas* coletam o sangue dos capilares e, de forma gradual, coalescem, formando veias progressivamente maiores.

As *veias* funcionam como condutos para o transporte de sangue das vênulas de volta ao coração; além disso, atuam como importante reservatório de sangue extra. Como a pressão no sistema venoso é muito baixa, as paredes das veias são finas. Mesmo assim, são suficientemente musculares para se contrair e expandir, agindo como reservatório controlável para o sangue extra, de pequeno ou grande volume, de acordo com as necessidades da circulação.

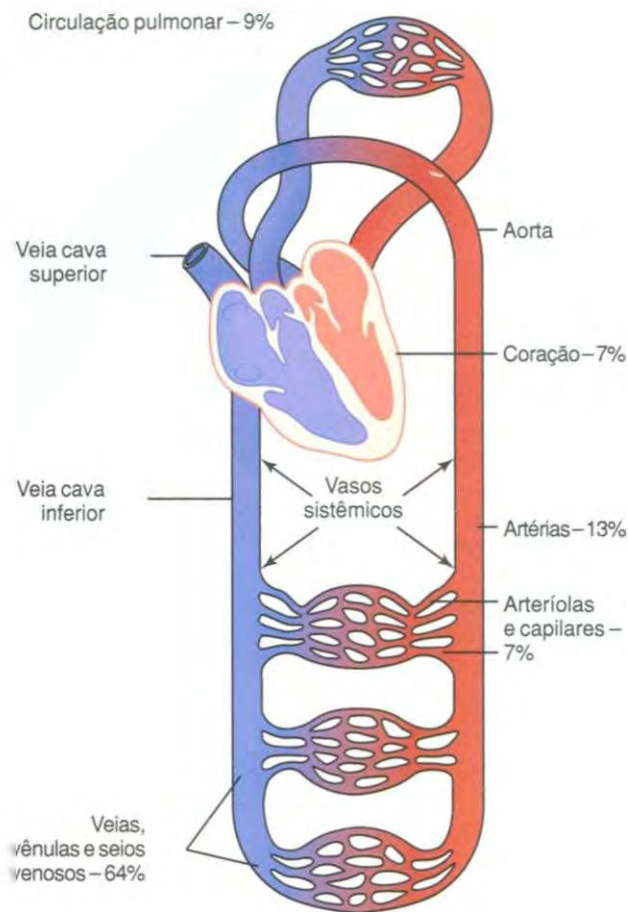


Figura 14-1

Distribuição do sangue (como porcentagem do sangue total) nas diferentes partes do sistema circulatório.

Volumes de Sangue nas Diferentes Partes da Circulação. A Figura 14-1 apresenta uma visão geral da circulação e enumera a porcentagem do volume sanguíneo total, contida nos principais segmentos da circulação. Por exemplo, cerca de 84% do volume sanguíneo corporal total estão contidos na circulação sistêmica, e 16%, no coração e nos pulmões. Dos 84% na circulação sistêmica, 64% estão nas veias, 13% nas artérias e 7% nas arteríolas e capilares sistêmicos. O coração contém 7% do sangue, e os vasos pulmonares, 9%.

O mais surpreendente é o baixo volume sanguíneo nos capilares. E neles, entretanto, que ocorre a função mais importante da circulação: a difusão de substâncias do sangue para os tecidos e vice-versa. Essa função é discutida em detalhes no Capítulo 16.

Áreas de Secção Transversal e Velocidades do Fluxo Sanguíneo. Se todos os *vasos sistêmicos* de cada tipo fossem colocados lado a lado, suas áreas totais aproximadas de secção transversal média no ser humano seriam as seguintes:

Vaso	Área de Secção Transversal (cm ²)
Aorta	2,5
Pequenas artérias	20
Arteríolas	40
Capilares	2.500
Vênulas	250
Pequenas veias	80
Veias cavas	8

Note, em particular, as áreas de secção transversal muito maiores das veias, em relação às artérias, em média cerca de quatro vezes maiores que suas correspondentes. Isso explica o grande armazenamento de sangue no sistema venoso, em comparação ao sistema arterial.

Como o mesmo volume de sangue deve fluir por cada segmento da circulação, a cada minuto, a velocidade do fluxo sanguíneo é inversamente proporcional à área de secção transversal vascular. Desse modo, em condições de repouso, a velocidade média na aorta é de 33 cm/s, mas, nos capilares, é de apenas 1/1.000 desse valor, ou cerca de 0,3 mm/s. Entretanto, como os capilares têm comprimento típico de apenas 0,3 a 1 milímetro, o sangue permanece neles por apenas 1 a 3 segundos. Esse curto tempo é surpreendente, porque toda a difusão de nutrientes alimentares e eletrólitos que ocorre através das paredes capilares deve ocorrer nesse intervalo de tempo extremamente reduzido.

Pressões nas Diversas Partes da Circulação. Como o coração bombeia continuamente sangue para a aorta, a pressão média nesse vaso é alta, aproximadamente 100 mmHg. Além disso, como o bombeamento cardíaco é pulsátil, a pressão arterial alterna entre a *pressão sistólica* de 120 mmHg e a *pressão diastólica* de 80 mmHg, como mostrado no lado esquerdo da Figura 14-2.

À medida que o sangue flui pela *circulação sistêmica*, sua pressão média cai, progressivamente, para cerca de 0 mmHg ao atingir o final das veias cavas, que deságuam no átrio direito do coração.

A pressão nos capilares sistêmicos varia entre valores elevados, como 35 mmHg, próximos à extremidade arteriolar, e valores baixos, chegando a 10 mmHg, próximos à extremidade venosa, mas a pressão “funcional” média, na maioria dos leitos vasculares, é de cerca de 17 mmHg, valor suficientemente baixo para que pouco plasma flua através dos minúsculos *poros* das paredes capilares, embora os nutrientes possam se *difundir* com muita facilidade, através desses mesmos poros, para as células teciduais circundantes.

Note, na porção mais à direita da Figura 14-2, as pressões respectivas nas diferentes partes da *circulação pulmonar*. Nas arteríolas pulmonares, a pressão é pulsátil, como na aorta, mas o nível da pressão é muito menor: a *pressão arterial pulmonar sistólica* média é de cerca de 25 mmHg, e a *pressão diastólica*, de 8 mmHg, com pressão arterial pulmonar média de 16 mmHg. A pressão capilar pulmonar média é de apenas 7 mmHg. Ainda assim, o fluxo sanguíneo total que passa pelos pulmões a cada minuto é o mesmo que o da circulação sistêmica. As baixas pressões do sistema pulmonar estão de acordo com as necessidades dos pulmões, que consistem, basicamente,

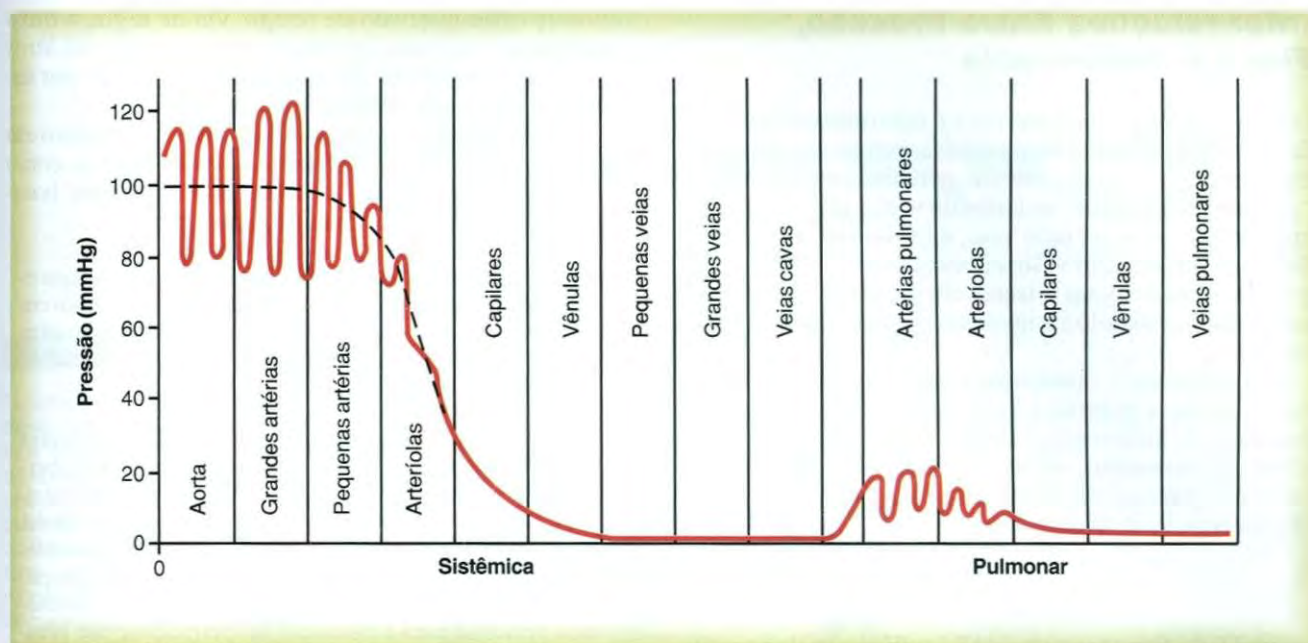


Figura 14-2

Pressões sanguíneas normais nas diferentes partes do sistema circulatório quando a pessoa está em posição horizontal.

em expor o sangue dos capilares pulmonares ao oxigênio e aos outros gases alveolares.

Teoria Básica da Função Circulatória

Embora os detalhes da circulação sejam complexos, existem três princípios básicos subjacentes a todas as suas funções.

1. **A intensidade (ou velocidade) do fluxo sanguíneo para cada tecido corporal é, quase sempre, controlada precisamente em relação às necessidades teciduais.** Quando os tecidos estão ativos, precisam de grande incremento do suprimento de nutrientes e, portanto, de fluxo sanguíneo muito maior — ocasionalmente, até 20 a 30 vezes o de repouso. Ainda assim, o coração nas condições normais não pode aumentar seu débito por mais que quatro a sete vezes acima dos valores de repouso. Assim, não é possível, simplesmente, aumentar o fluxo sanguíneo em todas as partes do corpo quando um tecido particular demanda fluxo aumentado. Em vez disso, os microvasos, em cada tecido, monitoram, de modo contínuo, as necessidades teciduais, tais como a disponibilidade de oxigênio e de outros nutrientes e o acúmulo de dióxido de carbono e outros produtos do metabolismo; estes, por sua vez, agem diretamente sobre os vasos sanguíneos locais, dilatando-os ou contraindo-os, para controlar o fluxo sanguíneo local de forma precisa e até o nível necessário para a atividade do tecido. Além disso, o controle neural da circulação, pelo sistema nervoso central, age como mais um mecanismo para a regulação do fluxo sanguíneo tecidual.
2. **O débito cardíaco é controlado, principalmente, pela soma de todos os fluxos teciduais locais.** Depois de

fluir por um tecido, o sangue retorna, de imediato, pelas veias, para o coração. Este responde de forma automática ao aumento da chegada de sangue, bombeando-o imediatamente para as artérias, de onde veio. Assim, o coração age como um autômato, respondendo às demandas dos tecidos. Entretanto, com frequência, precisa de auxílio, na forma de sinais nervosos especiais, que o fazem bombear a quantidade necessária de fluxo sanguíneo.

3. **Em geral, a pressão arterial é controlada de modo independente do fluxo sanguíneo local ou do débito cardíaco.** O sistema circulatório tem um sistema extensivo de controle da pressão sanguínea arterial. Por exemplo, se, em qualquer momento, a pressão cair significativamente abaixo do nível normal de cerca de 100 mm Hg, um conjunto de reflexos nervosos desencadeia, em poucos segundos, diversas alterações circulatórias para normalizar a pressão. Os sinais nervosos agem, especialmente, (a) aumentando a força do bombeamento cardíaco, (b) causando constrição dos grandes reservatórios venosos, para levar mais sangue para o coração, e (c) causando constrição generalizada da maioria das arteríolas em todo o corpo, de modo que maior quantidade de sangue se acumula nas grandes artérias, aumentando a pressão arterial. Então, ao longo de períodos mais prolongados, de horas ou dias, os rins desempenham papel adicional fundamental no controle pressórico, tanto pela secreção de hormônios controladores da pressão como pela regulação do volume sanguíneo.

Assim, em resumo, as necessidades dos tecidos individuais são supridas, de forma específica, pela circulação. No restante deste capítulo, começaremos a discutir os detalhes básicos do gerenciamento do fluxo sanguíneo tecidual e do controle do débito cardíaco e da pressão arterial.

Inter-relações Entre Pressão, Fluxo e Resistência

O fluxo sanguíneo, por um vaso, é determinado por dois fatores: (1) a *diferença de pressão* sanguínea entre as duas extremidades do vaso, também, por vezes, referida como “gradiente de pressão” ao longo do vaso, que é a força que impulsiona o sangue pelo vaso, e (2) o impedimento ao fluxo sanguíneo pelo vaso, ou *resistência vascular*. A Figura 14-3 mostra essas relações em um segmento de vaso sanguíneo, localizado em qualquer parte do sistema circulatório.

P_1 representa a pressão na origem do vaso; na outra extremidade, a pressão é P_2 . A resistência ocorre como resultado do atrito entre o sangue em movimento e o endotélio intravascular, em todo o interior do vaso. O fluxo, pelo vaso, pode ser calculado pela seguinte fórmula, que é chamada de *lei de Ohm*:

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

na qual F é o fluxo sanguíneo, ΔP é a diferença de pressão ($P_1 - P_2$) entre as duas extremidades do vaso e R é a resistência. A fórmula define, essencialmente, que o fluxo sanguíneo ocorre em proporção direta à diferença de pressão, mas inversamente proporcional à resistência.

Note que é a *diferença* de pressão entre as duas extremidades do vaso, e não a pressão absoluta em seu interior, que determina a intensidade/velocidade do fluxo. Por exemplo, se a pressão em ambas as extremidades do vaso for de 100 mmHg, mas se não houver diferença entre elas, não haverá fluxo apesar de existir pressão de 100 mmHg.

A lei de Ohm, representada pela Equação 1, expressa a mais importante de todas as relações que o leitor precisa entender para compreender a hemodinâmica da circulação. Em virtude da extrema importância dessa equação, o leitor deve, também, estar familiarizado com suas outras formas algébricas:

$$\Delta P = F \times R$$

$$R = \frac{\Delta P}{F}$$

Fluxo Sanguíneo

Fluxo sanguíneo significa, simplesmente, a quantidade de sangue que passa por determinado ponto da circulação

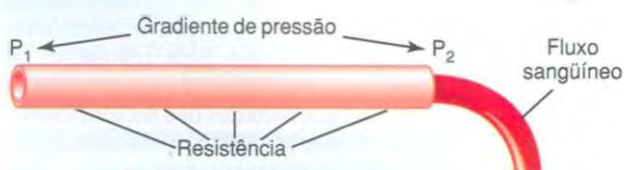


Figura 14-3

Inter-relações entre pressão, resistência e fluxo sanguíneo.

durante certo intervalo de tempo. Via de regra, o fluxo sanguíneo é expresso em *mililitros por minuto* ou *litro por minuto*, mas pode ser expresso em mililitros por segundo ou qualquer outra unidade de fluxo.

O fluxo sanguíneo total na circulação de um adulto em repouso é de cerca de 5.000 ml/min. Isso é referido como *débito cardíaco*, por ser a quantidade de sangue bombeada pelo coração para a aorta, a cada minuto.

Métodos para a Medida do Fluxo Sanguíneo. Muitos aparelhos mecânicos e eletromecânicos podem ser inseridos em série a um vaso sanguíneo ou, em alguns casos, aplicados ao exterior do vaso, para medir seu fluxo. Esses aparelhos são chamados *fluxômetros*.

Fluxômetro Eletromagnético. Um dos mais importantes aparelhos para a medida do fluxo sanguíneo sem a abertura do vaso é o fluxômetro eletromagnético; seus princípios estão ilustrados na Figura 14-4. A Figura 14-4A demonstra a geração de força eletromotiva (voltagem elétrica) em um fio que é movido rapidamente na direção transversa, ao longo de campo magnético. Esse é o conhecido princípio para a produção de eletricidade por gerador elétrico. A Figura 14-4B mostra o mesmo princípio, aplicado à geração de força eletromotiva no sangue que se move por um campo eletromagnético. Neste caso, o vaso sanguíneo é colocado entre os pólos de forte ímã, e eletrodos são posicionados nos dois lados do vaso, perpendiculares às linhas de força magnética. Quando o sangue flui pelo vaso, é gerada voltagem elétrica proporcional à intensidade/velocidade do fluxo sanguíneo entre os dois eletrodos, registrada por voltímetro apropriado ou outro aparelho eletrônico de registro. A Figura 14-4C mostra uma “sonda” verdadeira, que é posicionada em um vaso calibroso para registrar o seu fluxo sanguíneo. A sonda contém o forte ímã e os eletrodos.

Uma vantagem especial do fluxômetro eletromagnético é sua capacidade de registrar as variações do fluxo em menos de 1/100 de segundo, permitindo o registro preciso de variações pulsáteis do fluxo, bem como o fluxo estável.

Fluxômetro Doppler Ultra-sônico. Outro tipo de fluxômetro que pode ser posicionado no exterior do vaso e que apresenta muitas das vantagens do fluxômetro eletromagnético é o *fluxômetro Doppler ultra-sônico*, mostrado na Figura 14-5. Um diminuto cristal piezoelétrico é montado em uma extremidade, na parede do aparelho. Esse cristal, quando energizado por aparelho eletrônico apropriado, transmite sinais ultra-sônicos na frequência de muitas centenas de milhares de ciclos por segundo, no sentido do fluxo sanguíneo. Parte do som é refletida pelos eritrócitos no sangue em movimento. As ondas ultra-sônicas refletidas retornam dos eritrócitos para o cristal. Essas ondas refletidas têm frequência mais baixa que as ondas transmitidas, porque os eritrócitos estão se afastando do cristal transmissor. Esse é o efeito Doppler. (É o mesmo efeito percebido quando uma ambulância se aproxima e passa tocando sua sirene. Uma vez que a sirene passa e se afasta, seu som torna-se subitamente muito mais grave que o ouvido quando a ambulância se aproximava.)

No fluxômetro mostrado na Figura 14-5, a onda ultra-sônica de alta frequência é interrompida de modo intermitente, e a onda refletida é captada de volta pelo cristal e amplificada, muitas vezes, pelo aparelho eletrônico. Outra parte do aparelho determina a diferença de frequência entre a onda transmitida e a refletida, determinando, assim, a *velocidade do fluxo sanguíneo*.

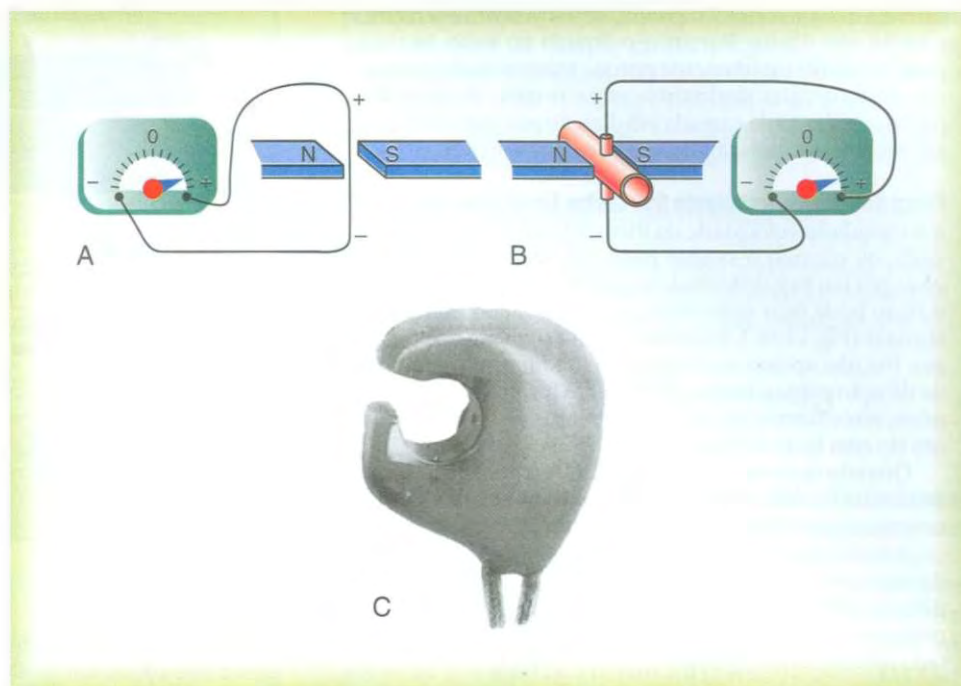


Figura 14-1

Fluxômetro eletromagnético mostrando a geração de voltagem elétrica em um fio, ao passar por campo eletromagnético (A); geração de voltagem elétrica em eletrodo sobre um vaso sanguíneo quando o vaso é colocado sob um forte campo magnético (B); e moderna sonda fluxométrica eletromagnética para implantação crônica ao redor de vasos sanguíneos (C).

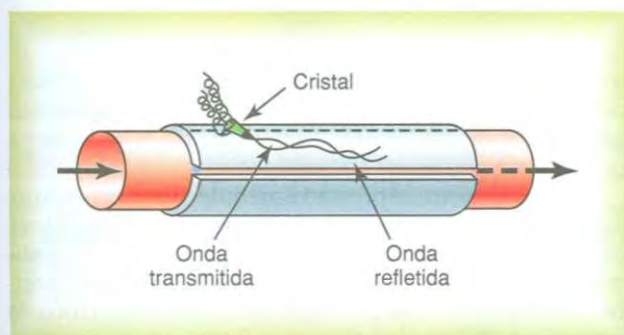


Figura 14-5

Fluxômetro Doppler ultra-sônico.

Da mesma forma que o fluxômetro eletromagnético, o fluxômetro Doppler ultra-sônico é capaz de registrar as rápidas variações pulsáteis no fluxo, bem como o fluxo estável.

Fluxo Laminar do Sangue nos Vasos. Quando o sangue flui de forma estável por vaso sanguíneo longo e uniforme, ele se organiza em *linhas de corrente*, com camadas de sangue equidistantes da parede do vaso. Além disso, a porção mais central do sangue permanece no centro do vaso. Esse tipo de fluxo é chamado *laminar* e é o oposto do *fluxo turbulento*, que consiste em sangue correndo em todas as direções do vaso e se misturando continuamente em seu interior, como discutido mais adiante.

Perfil Parabólico de Velocidade Durante o Fluxo Laminar. Quando ocorre fluxo laminar, a velocidade do fluxo pelo

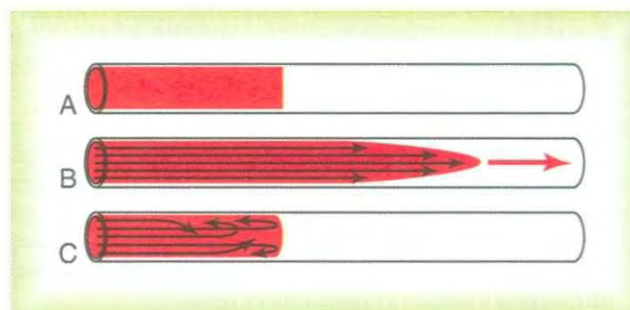


Figura 14-6

A, Dois líquidos (um tingido de vermelho, o outro límpido) antes do início do fluxo; B, os mesmos líquidos, um segundo após o início do fluxo; C, fluxo turbulento, com elementos do fluxo se movendo em padrão desordenado.

centro do vaso é muito maior que próximo às paredes. Isso é mostrado na Figura 14-6. Na Figura 14-6A, o vaso contém dois líquidos; o da esquerda está colorido por pigmento, e o da direita é um líquido claro, mas não há fluxo no vaso. Quando os líquidos começam a fluir, desenvolve-se uma interface parabólica entre eles, como mostrado, um segundo depois, na Figura 14-6B; a porção de líquido adjacente à parede do vaso praticamente não se moveu, a porção pouco mais afastada da parede se moveu por pequena distância, e a porção no centro do vaso se moveu por longa distância. Esse efeito é chamado “perfil parabólico da velocidade do fluxo sanguíneo”.

O perfil parabólico ocorre porque as moléculas de líquido que tocam a parede praticamente não se movem em virtude da aderência com o endotélio. A seguinte camada de moléculas desliza sobre a primeira, a terceira

camada desliza sobre a segunda, a quarta sobre a terceira, e assim por diante. Portanto, o líquido no meio do vaso pode se mover rapidamente porque existem muitas camadas de moléculas deslizantes entre o meio do vaso e a parede; assim, cada camada em direção ao centro flui progressivamente mais rápido que as camadas externas.

Fluxo Sangüíneo Turbulento Sob Certas Condições. Quando a intensidade/velocidade do fluxo sangüíneo é muito elevada, ou quando o sangue passa por uma obstrução no vaso, por um ângulo fechado ou por uma superfície áspera, o fluxo pode ficar *turbulento*, ou desordenado, em vez de laminar (Fig. 14-6C). Fluxo turbulento significa que o sangue flui não apenas na direção longitudinal, mas também na direção perpendicular, geralmente formando *redemoinhos*, semelhantes aos vistos em pontos de obstrução de um rio com forte correnteza.

Quando ocorrem redemoinhos, a resistência ao fluxo de sangue é muito maior que no fluxo laminar, por provocarem um grande aumento do atrito total do fluxo no vaso.

A tendência à ocorrência de fluxo turbulento é, de modo direto, proporcional à velocidade do fluxo sangüíneo, ao diâmetro do vaso e à densidade do sangue, e inversamente proporcional à viscosidade do sangue, o que é representado pela seguinte equação:

$$Re = \frac{v \cdot d \cdot \rho}{\eta}$$

onde *Re* é o *número de Reynolds*, que é a medida da tendência para a ocorrência de turbilhonamento; *v* é a velocidade média do fluxo sangüíneo (em centímetros/segundo); *d* é o diâmetro do vaso (em centímetros); *ρ* é a densidade; e *η* a viscosidade (em poise). A viscosidade do sangue é, normalmente, de cerca de 1/30 poise, e a densidade é apenas pouco maior que 1. Quando o número de Reynolds aumenta acima de 200 a 400, ocorre fluxo turbulento em alguns ramos dos vasos, que se extingue em suas porções mais lisas. Entretanto, quando o número de Reynolds aumenta acima de, aproximadamente, 2.000, ocorre turbulência mesmo em vasos retos e lisos.

O número de Reynolds para o fluxo no sistema vascular normalmente sobe para 200 a 400 nas grandes artérias; por isso, quase sempre ocorre algum fluxo turbulento nos ramos desses vasos. Nas porções proximais da aorta e da artéria pulmonar, esse número pode chegar a muitos milhares durante a fase rápida de ejeção dos ventrículos; isso provoca turbulência considerável na aorta e na artéria pulmonar proximais, em locais onde há condições apropriadas para a turbulência: (1) alta velocidade de fluxo sangüíneo, (2) natureza pulsátil do fluxo, (3) alteração súbita do diâmetro do vaso e (4) grande diâmetro. Entretanto, em vasos pequenos, o número de Reynolds quase nunca é alto o suficiente para causar turbulência.

Pressão Sangüínea

Medidas Padronizadas de Pressão. A pressão sangüínea é quase sempre medida em milímetros de mercúrio (mm Hg) porque o manômetro de mercúrio (ilustrado na Fig. 14-7) tem sido usado desde a antiguidade como referência padrão para a medida da pressão. Na verdade, a pressão sangüínea representa a *força exercida pelo sangue contra qualquer unidade de área da parede vascular*. Quando dizemos que a pressão em um vaso é de 50 mmHg, isso significa

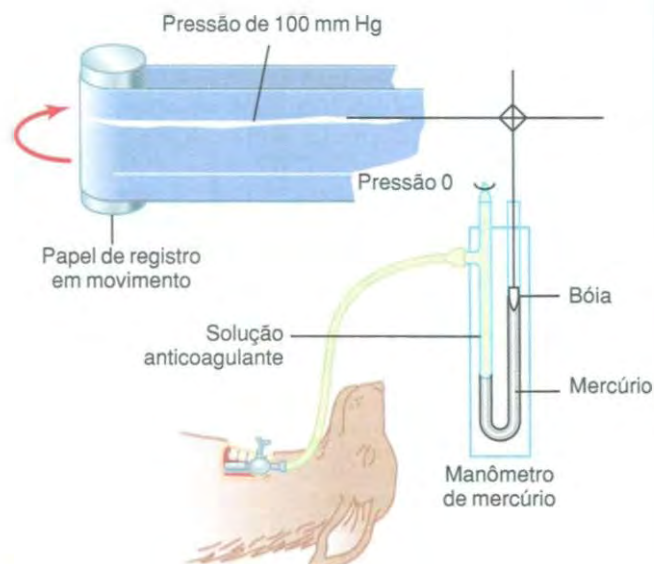


Figura 14-7

Registro da pressão arterial com manômetro de mercúrio, método que foi utilizado da maneira ilustrada, para o registro da pressão, ao longo da história da fisiologia.

que a força exercida é suficiente para impulsionar a coluna de mercúrio até a altura de 50 mm contra a gravidade. Se a pressão for de 100 mmHg, será capaz de impulsionar a coluna de mercúrio até 100 milímetros.

Ocasionalmente, a pressão é medida em *centímetros de água* (cm H₂O). A pressão de 10 cm H₂O é suficiente para elevar, contra a gravidade, uma coluna de água a 10 centímetros de altura. Um milímetro de mercúrio exerce pressão igual a 1,36 cm de água, porque o peso específico do mercúrio é 13,6 vezes maior que o da água e, um centímetro é 10 vezes maior que um milímetro.

Métodos de Alta Precisão para a Medida da Pressão Sangüínea

O mercúrio, no manômetro de mercúrio, tem tanta inércia que não pode subir e descer rapidamente. Por isso, embora seja excelente para o registro de pressões estáticas, não pode responder a alterações pressóricas que ocorram com frequência maior que um ciclo a cada 2 a 3 segundos. Quando se deseja registrar pressões com variações rápidas, é necessário algum outro tipo de aparelho para a medida da pressão. A Figura 14-8 demonstra os princípios básicos de três *transdutores* eletrônicos de pressão usados, comumente, para converter a pressão sangüínea e/ou rápidas alterações de pressão em sinais elétricos e, então, registrá-los em gravador elétrico de alta velocidade. Todos esses transdutores utilizam fina membrana metálica muito esticada, que forma uma das paredes da câmara de líquido. Esta, por sua vez, fica conectada, por meio de agulha ou cateter, ao vaso sangüíneo no qual a pressão vai ser medida. Quando a pressão se eleva, a membrana fica ligeiramente convexa, e quando a pressão é reduzida, ela retorna à sua posição de repouso.

Na Figura 14-8A, uma simples placa de metal é colocada a alguns centésimos de centímetro acima da membrana. A membrana, ao se abaular, se aproxima da placa,

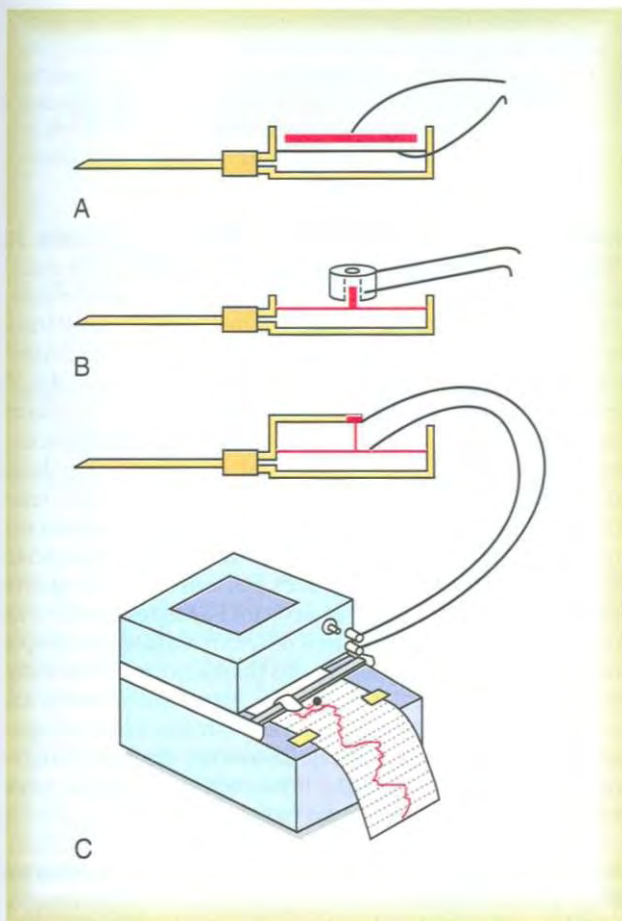


Figura 14-8

Princípios de três tipos de transdutores eletrônicos para o registro de pressões sanguíneas rapidamente variáveis (explicados no texto).

aumentando a *capacitância elétrica* entre elas; essa alteração da capacitância é registrada por sistema eletrônico.

Na Figura 14-8B, um pequeno cilindro de metal está apoiado sobre a membrana; ele pode ser deslocado para cima e entrar no espaço central de bobina elétrica. O movimento do metal para dentro da bobina aumenta sua *indutância*, o que também pode ser registrado eletronicamente.

Finalmente, na Figura 14-8C, um fio de resistência muito fino é conectado à membrana. Quando esse fio está mais esticado, sua resistência aumenta; quando menos esticado, sua resistência diminui. Essas alterações também podem ser registradas por sistema eletrônico.

Com alguns desses sistemas de registro de alta fidelidade, foi possível registrar ciclos de pressão com frequências de até 500 ciclos por segundo. Os aparelhos de uso comum são capazes de registrar variações pressóricas que ocorrem em 20 a 100 ciclos por segundo, da maneira mostrada no papel de registro na Figura 14-8C.

Resistência ao Fluxo Sanguíneo

Unidades de Resistência. A resistência é o impedimento ao fluxo sanguíneo em um vaso, mas não pode ser medida

por qualquer meio direto; em vez disso deve ser calculada pelas medidas do fluxo e da diferença de pressão entre dois pontos no vaso. Se a diferença de pressão entre esses dois pontos for de 1 mm Hg e o fluxo for de 1 ml/s, a resistência é designada como uma unidade de resistência periférica, usualmente abreviada como *URP*.

Expressão de Resistência em Unidades CGS. Ocasionalmente, uma unidade física básica, chamada de CGS (centímetros, gramas, segundos) é usada para expressar a resistência. Essa unidade é o dina segundo/centímetro⁵. A resistência nestas unidades pode ser calculada pela seguinte fórmula:

$$R \left(\text{em } \frac{\text{dinas}}{\text{cm}^5} \right) = \frac{1,333 \times \text{mmHg}}{\text{ml/s}}$$

Resistência Vascular Periférica Total e Resistência Vascular Pulmonar Total. A intensidade do fluxo sanguíneo em todo o sistema circulatório é igual à do sangue bombeado pelo coração — i. é., ao débito cardíaco. No humano adulto, seu valor é de aproximadamente 100 ml/s. A diferença de pressão entre as artérias e veias sistêmicas é de cerca de 100 mmHg. Portanto, a resistência de toda a circulação sistêmica, chamada de *resistência periférica total*, é de cerca de 100/100, ou 1 URP.

Nas condições em que todos os vasos sanguíneos do corpo ficam fortemente contraídos, a resistência periférica total ocasionalmente aumenta até 4 URP. Por outro lado, quando os vasos ficam muito dilatados, a resistência pode cair para valores muito baixos, como 0,2 URP.

No sistema pulmonar, a pressão arterial pulmonar média é de 16 mm Hg, e a pressão atrial esquerda média é de 2 mm Hg, o que resulta em diferença de pressão de 14 mm. Portanto, quando o débito cardíaco está normal, em cerca de 100 ml/s, a *resistência vascular pulmonar total* calculada é de cerca de 0,14 URP (em torno de um sétimo da circulação sistêmica).

“Condutância” do Sangue no Vaso e sua Relação com a Resistência. A condutância é a medida do fluxo sanguíneo, por um vaso, sob dada diferença de pressão. Ela é, em geral, expressa em mililitros por segundo por milímetro de mercúrio de pressão, mas pode ser expressa em litros por segundo por milímetro de mercúrio ou em quaisquer outras unidades de fluxo sanguíneo e pressão.

É evidente que a condutância é a recíproca exata da resistência, de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Condutância} = \frac{1}{\text{Resistência}}$$

Variações muito Pequenas no Diâmetro do Vaso Podem Alterar Acentuadamente sua Condutância! Pequenas variações do diâmetro de um vaso provocam grandes alterações em sua capacidade de conduzir sangue quando o fluxo sanguíneo é laminar. Isso é demonstrado pelo experimento ilustrado na Figura 14-9A, que apresenta três vasos com diâmetros relativos de 1, 2 e 4, mas com a mesma diferença de pressão, de 100 mmHg, entre as duas extremidades. Embora os diâmetros desses vasos só aumentem por apenas quatro vezes, os fluxos correspondentes são de 1, 16 e

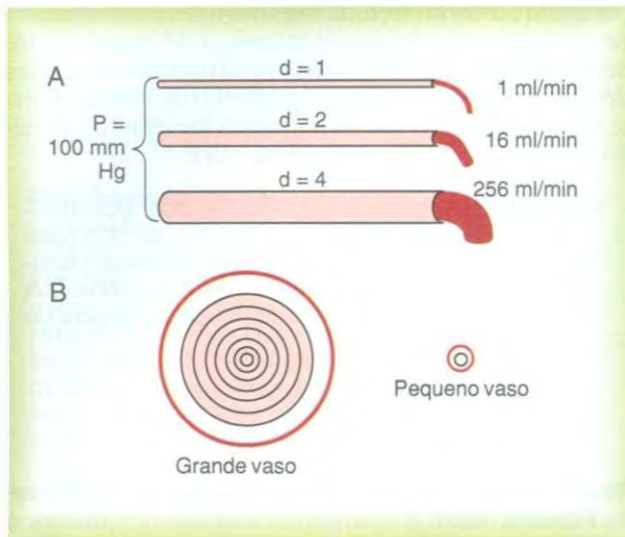


Figura 14-9

A, Demonstração do efeito do diâmetro do vaso sobre o fluxo sanguíneo. B, Anéis concêntricos de sangue fluindo em diferentes velocidades; quanto mais longe da parede vascular, mais rápido é o fluxo.

256 ml/mm, ou seja, aumentam por 256 vezes. Por conseguinte, a condutância do vaso aumenta, em proporção direta, à *quarta potência do diâmetro*, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Condutância} \propto \text{Diâmetro}^4$$

Lei de Poiseuille. Esse grande aumento da condutância, com o aumento do diâmetro, pode ser explicado pela observação da Figura 14-9B, que mostra seções transversas de um vaso grande e outro pequeno. Os anéis concêntricos dentro dos vasos indicam que a velocidade do fluxo em cada anel é diferente da dos anéis adjacentes, em virtude do fluxo *laminar*, como discutido antes neste capítulo. Ou seja, o sangue no anel que toca a parede do vaso praticamente não flui, por causa da sua aderência ao endotélio vascular. O anel seguinte de sangue, em direção ao centro, desliza sobre o primeiro e, portanto, flui mais rápido. O terceiro, quarto, quinto e sexto anéis, da mesma forma, fluem em velocidades progressivamente maiores. Assim, o sangue mais próximo à parede vascular flui em velocidade extremamente baixa, enquanto o sangue no meio do vaso flui muito rapidamente.

No vaso pequeno, em essência, todo o sangue está contíguo à parede, de modo que a corrente central de fluxo sanguíneo muito rápido simplesmente não existe. Integrando-se as velocidades de todos os anéis concêntricos do fluxo sanguíneo e multiplicando-as pelas áreas dos anéis, pode-se derivar a seguinte fórmula, conhecida como a lei de Poiseuille:

$$F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

onde F é a velocidade/intensidade do fluxo sanguíneo; ΔP é a diferença de pressão entre as extremidades do vaso; r, o raio do vaso; l, seu comprimento; e η a viscosidade do sangue.

Note, de forma particular nessa equação, que a velocidade/intensidade do fluxo sanguíneo é diretamente proporcional à *quarta potência do raio* do vaso, o que mostra, mais uma vez, que o diâmetro do vaso (que corresponde a duas vezes o raio) é muito mais importante que todos os demais fatores na determinação de sua velocidade/intensidade de fluxo sanguíneo.

Importância da “Lei da Quarta Potência” do Diâmetro do Vaso na Determinação da Resistência Arteriolar. Na circulação sistêmica, cerca de dois terços da resistência sistêmica total ao fluxo sanguíneo consistem em resistência arteriolar, que ocorre nas pequenas arteríolas. Os diâmetros internos das arteríolas são muito variáveis, de 4 a 25 micrômetros. Entretanto, suas fortes paredes vasculares permitem que esse diâmetro se altere de modo acentuado, com frequência, por até quatro vezes. A partir da lei da quarta potência discutida anteriormente, que relaciona o fluxo sanguíneo ao diâmetro do vaso, pode-se ver que o aumento de quatro vezes no diâmetro do vaso pode aumentar o fluxo por 256 vezes. Portanto, a lei da quarta potência possibilita que as arteríolas, respondendo a sinais nervosos ou sinais químicos teciduais locais com apenas pequenas alterações de seu diâmetro, interrompam, de modo quase total, o fluxo sanguíneo ou, no outro extremo, o aumentem enormemente. De fato, foram registradas variações, por mais de 100 vezes, do fluxo sanguíneo em diferentes áreas teciduais entre os limites de constricção ou dilatação arteriolar máxima.

Resistência ao Fluxo Sanguíneo em Circuitos Vasculares em Série ou em Paralelo. O sangue, bombeado pelo coração, flui da região de alta pressão da circulação sistêmica (i. e., a aorta) para a de baixa pressão (i. e., veia cava), pelos muitos quilômetros de vasos sanguíneos dispostos em série ou em paralelo. As artérias, as arteríolas, os capilares, as vênulas e as veias estão, coletivamente, dispostos em série. Quando os vasos são dispostos em série, o fluxo, por cada vaso, é o mesmo, e a resistência total ao fluxo sanguíneo (R_{total}) é igual à soma das resistências de cada vaso:

$$R_{\text{total}} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 \dots$$

A resistência vascular periférica total é, portanto, igual à soma das resistências das artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias. No exemplo mostrado na Figura 14-10A, a resistência vascular total é igual à soma de R_1 e R_2 .

Os vasos sanguíneos ramificam-se extensamente, formando circuitos paralelos que irrigam muitos órgãos e tecidos do corpo com sangue. Essa disposição em paralelo permite que cada tecido regule seu próprio fluxo sanguíneo, em grande parte, de modo independente do fluxo por outros tecidos.

Nos vasos sanguíneos dispostos em paralelo (Fig. 14-10B), a resistência total ao fluxo sanguíneo é expressa como:

$$\frac{1}{R_{\text{total}}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4} \dots$$

É óbvio que, para um dado gradiente de pressão, uma quantidade muito maior de sangue fluirá por esse sistema paralelo do que por qualquer um dos vasos sanguíneos individuais. Portanto, a resistência total é muito menor

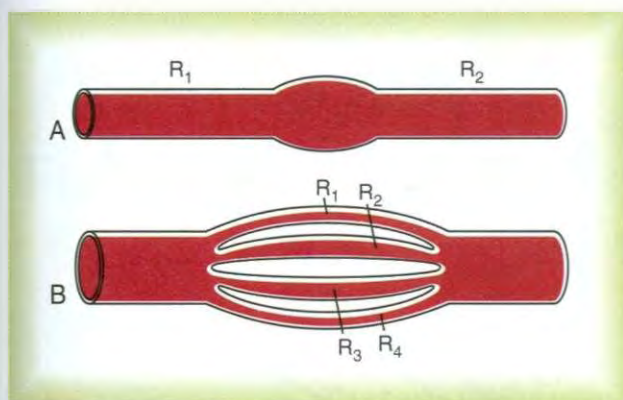


Figura 14-10

Resistências vasculares: A, em série e B, em paralelo.

que a de qualquer vaso sanguíneo isolado. O fluxo por cada vaso paralelo, na Figura 14-10B, é determinado pelo gradiente de pressão e por sua própria resistência, e não pela resistência dos outros vasos sanguíneos paralelos. Entretanto, o aumento da resistência de qualquer um dos vasos aumenta a resistência vascular total.

Pode parecer paradoxal que a adição de vasos sanguíneos a um circuito reduza a resistência vascular total. Muitos vasos sanguíneos paralelos, no entanto, facilitam o fluxo de sangue pelo circuito, porque cada um representa uma nova via, ou *condutância*, para o fluxo sanguíneo. A condutância total (C_{total}) para o fluxo sanguíneo é a soma das condutâncias de cada via paralela:

$$C_{total} = C_1 + C_2 + C_3 + C_4 \dots$$

Por exemplo, as circulações do cérebro, rim, músculo, trato gastrointestinal, pele e coronárias estão dispostas em paralelo, e cada tecido contribui para a condutância geral da circulação sistêmica. O fluxo sanguíneo por cada tecido é uma fração do fluxo sanguíneo total (débito cardíaco) e é determinado pela resistência (recíproca à condutância) ao fluxo do tecido, bem como pelo gradiente de pressão. Portanto, a amputação de um membro ou a remoção cirúrgica de um rim também remove um circuito paralelo e reduz a condutância vascular e o fluxo sanguíneo total (*i. e.*, o débito cardíaco), enquanto aumentam a resistência vascular periférica total.

Efeito do Hematócrito e da Viscosidade do Sangue sobre a Resistência Vascular e o Fluxo Sanguíneo

Nota-se, de modo particular, que outro dos fatores importantes na equação de Poiseuille é a viscosidade do sangue. Quanto maior a viscosidade, menor é o fluxo pelo vaso, se todos os demais fatores permanecerem constantes. Além disso, a viscosidade do sangue normal é cerca de três vezes maior que a da água.

Mas, o que torna o sangue tão viscoso? Em essência, é o grande número de eritrócitos em suspensão, cada um exercendo forças friccionais contra células adjacentes e contra a parede do vaso sanguíneo.

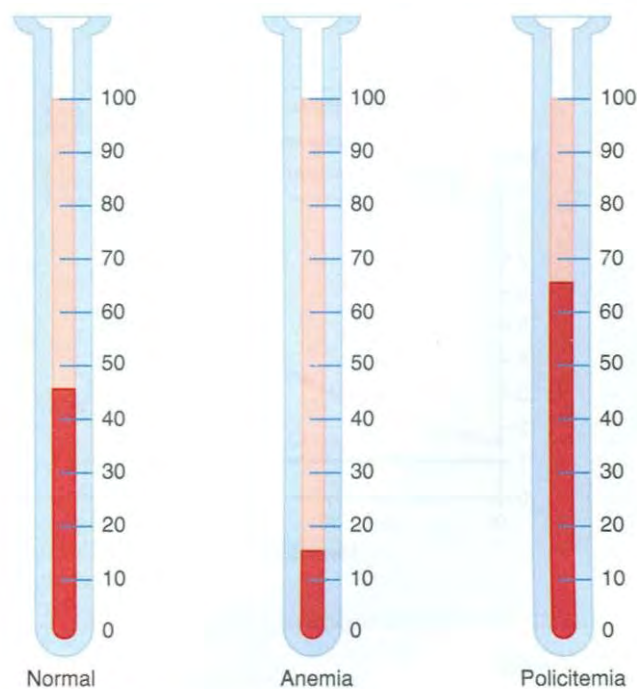


Figura 14-11

Hematócritos em pessoa saudável (normal) e em pacientes com anemia e policitemia.

Hematócrito. A porcentagem do sangue, formada por células, é chamada de *hematócrito*. Portanto, se a pessoa tem hematócrito de 40, isso significa que 40% de seu volume sanguíneo são formados por células e o restante consiste em plasma. O hematócrito médio em homens é de cerca de 42 e, em mulheres, de aproximadamente 38, em média. Esses valores são muito variáveis, dependendo da presença de anemia, do grau de atividade corporal e da altitude na qual a pessoa reside. Essas alterações são discutidas em relação aos eritrócitos e sua função de transporte de oxigênio no Capítulo 32.

O hematócrito é determinado pela centrifugação do sangue em um tubo calibrado, como mostrado na Figura 14-11. A calibração permite a leitura direta da porcentagem de células.

Efeito do Hematócrito sobre a Viscosidade do Sangue. A viscosidade do sangue aumenta de forma drástica à medida que o hematócrito se eleva, como mostrado na Figura 14-12. A viscosidade do sangue total, com hematócrito normal, é de aproximadamente três; isso significa que, para impulsionar o sangue pelo vaso, é necessária uma pressão três vezes maior do que para impulsionar água pelo mesmo vaso. Quando o hematócrito sobe para 60 ou 70, o que freqüentemente ocorre na *policitemia*, a viscosidade sanguínea pode ser até 10 vezes maior que a da água, e seu fluxo pelos vasos é muito lentificado.

Outros fatores que afetam a viscosidade do sangue são a concentração e os tipos de proteínas no plasma; contudo, por provocarem efeitos tão menos potentes que o hematócrito, não representam considerações significativas na maioria dos estudos hemodinâmicos. A viscosi-

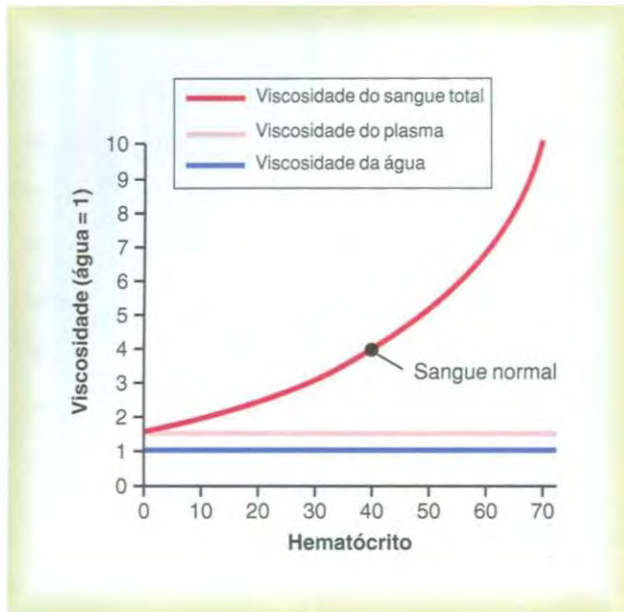


Figura 14-12

Efeito do hematócrito sobre a viscosidade sanguínea. (Viscosidade da água = 1.)

dade do plasma sanguíneo é aproximadamente, 1,5 vez maior que a da água.

Efeitos da Pressão sobre a Resistência Vascular e Fluxo Sanguíneo Tecidual

Pela discussão até agora, seria esperado que o aumento da pressão arterial provocasse aumento proporcional do fluxo sanguíneo pelos vários tecidos corporais. Entretanto, o efeito da pressão sobre o fluxo sanguíneo é maior que o que se poderia esperar, como mostrado pelas curvas ascendentes na Figura 14-13. Isso ocorre porque o aumento da pressão arterial não aumenta só a força que impulsiona o sangue pelos vasos, mas, ao mesmo tempo, distende os vasos, o que diminui a resistência vascular. Desse modo, a pressão maior aumenta o fluxo dessas duas maneiras. Assim, na maioria dos tecidos, o fluxo sanguíneo sob a pressão arterial de 100 mmHg é, em geral, qua-

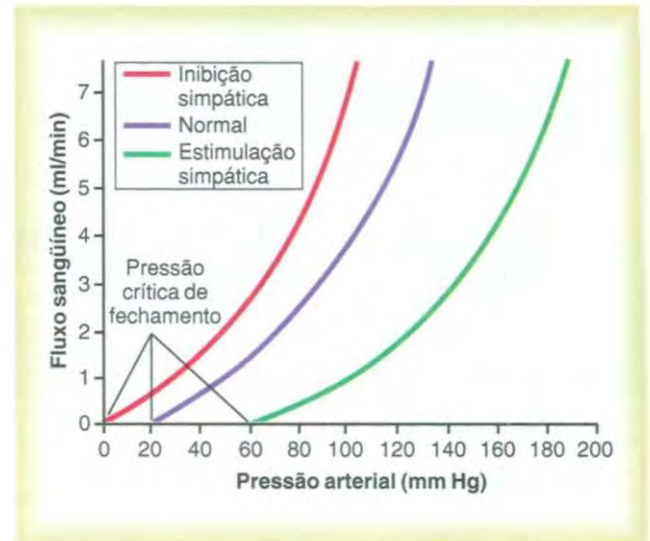


Figura 14-13

Efeito da pressão arterial sobre o fluxo sanguíneo por um vaso sob diferentes graus de tônus vascular, causados pelo aumento ou diminuição da estimulação simpática.

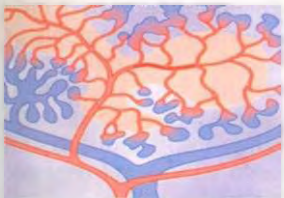
tro a seis vezes maior que o fluxo sob 50 mmHg, em vez de duas vezes, o que ocorreria se não existisse o efeito de aumento do diâmetro vascular sob pressões mais altas.

Notam-se, também na Figura 14-13, as grandes variações do fluxo sanguíneo, que podem ser causadas por maior ou menor estimulação nervosa simpática sobre os vasos sanguíneos periféricos. Assim, como mostrado na figura, a *inibição* da atividade simpática provoca *grandes dilatações* nos vasos, podendo aumentar o fluxo sanguíneo por duas vezes ou mais. Por outro lado, um estímulo simpático muito forte *pode contrair* os vasos a tal ponto que o fluxo sanguíneo ocasionalmente se reduz a zero por alguns segundos, apesar da alta pressão arterial.

Referências

Veja as referências do Capítulo 15.

Distensibilidade Vascular e Funções dos Sistemas Arterial e Venoso



Distensibilidade Vascular

Uma importante característica do sistema vascular é a de que todos os vasos sanguíneos são *distensíveis*. Vimos um exemplo dessa característica no Capítulo 14: Quando a pressão nos vasos sanguíneos aumenta, eles se dilatam e, como consequência, sua resistência diminui. O resultado é o aumento do fluxo sanguíneo, não

apenas devido à maior pressão, mas também em função de uma menor resistência, realmente provocando um aumento duas vezes maior do fluxo do que poderíamos esperar para cada aumento de pressão.

A distensibilidade também tem outras participações importantes na função circulatória. Por exemplo, a natureza elástica das artérias permite que acomodem o débito pulsátil do coração, impedindo os extremos de pressão das pulsações. Isso faz com que o fluxo sanguíneo para os pequenos vasos teciduais seja suave e contínuo.

As veias são, por grande margem, os vasos mais distensíveis do sistema. Até mesmo pequenos aumentos da pressão venosa fazem com que as veias armazenem 0,5 a 1,0 litro de sangue extra. Por isso, as veias têm uma *função de reservatório* para o armazenamento de grande quantidade de sangue extra, que pode ser utilizado, quando for necessário, em qualquer outra parte da circulação.

Unidades de Distensibilidade Vascular. A distensibilidade vascular é, normalmente, expressa como a fração de aumento do volume para cada milímetro de mercúrio de aumento da pressão, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Distensibilidade vascular} = \frac{\text{Aumento do volume}}{\text{Aumento da pressão} \times \text{Volume original}}$$

Ou seja, se 1 mmHg fizer com que o vaso que antes continha 10 mililitros de sangue aumente seu volume por 1 mililitro, a distensibilidade é de 0,1 por mmHg, ou 10% por mmHg.

Diferenças das Distensibilidades das Artérias e Veias. Anatomicamente, as paredes das artérias são muito mais fortes que as das veias. Consequentemente, as artérias, em média, são cerca de oito vezes menos distensíveis que as veias. Isto é, um determinado aumento de pressão provoca um aumento oito vezes maior no volume sanguíneo em uma veia que em uma artéria de diâmetro comparável.

Na circulação pulmonar, as distensibilidades das veias pulmonares são semelhantes às da circulação sistêmica. Entretanto, as artérias pulmonares normalmente operam sob pressões que correspondem a um sexto das do sistema arterial sistêmico, com distensibilidades correspondentes, ou seja, cerca de seis vezes maiores que as das artérias sistêmicas.

Complacência Vascular (ou Capacitância Vascular)

Em estudos hemodinâmicos é, usualmente, muito mais importante conhecer a *quantidade total de sangue* que pode ser armazenada em uma determinada região da cir-

culação, para cada milímetro de mercúrio de aumento da pressão, do que conhecer as distensibilidades dos vasos individuais. Esse valor é referido como *complacência* ou *capacitância* do respectivo leito vascular; ou seja,

$$\text{Complacência vascular} = \frac{\text{Aumento do volume}}{\text{Aumento da pressão}}$$

Complacência e distensibilidade são bastante diferentes. Um vaso muito distensível que apresente um pequeno volume pode ser muito menos complacente que um vaso muito menos distensível que apresente um grande volume, porque a *complacência é igual à distensibilidade multiplicada pelo volume*.

A complacência de uma veia sistêmica é cerca de 24 vezes maior que a de sua artéria correspondente, porque é cerca de oito vezes mais distensível e apresenta um volume cerca de três vezes maior ($8 \times 3 = 24$).

Curvas de Volume-Pressão das Circulações Arterial e Venosa

Um método conveniente de expressar a relação entre pressão e volume em um vaso ou em qualquer parte da circulação é pelo uso da chamada *curva de volume-pressão*. Na Figura 15-1, as curvas contínuas sólidas vermelha e azul representam, respectivamente, as curvas de volume-pressão dos sistemas arterial e venoso sistêmicos normais, demonstrando que quando o sistema arterial do adulto médio (incluindo todas as grandes artérias, pequenas artérias e arteríolas) está cheio com 700 mililitros de sangue, a pressão arterial média é de 100 mmHg, mas,

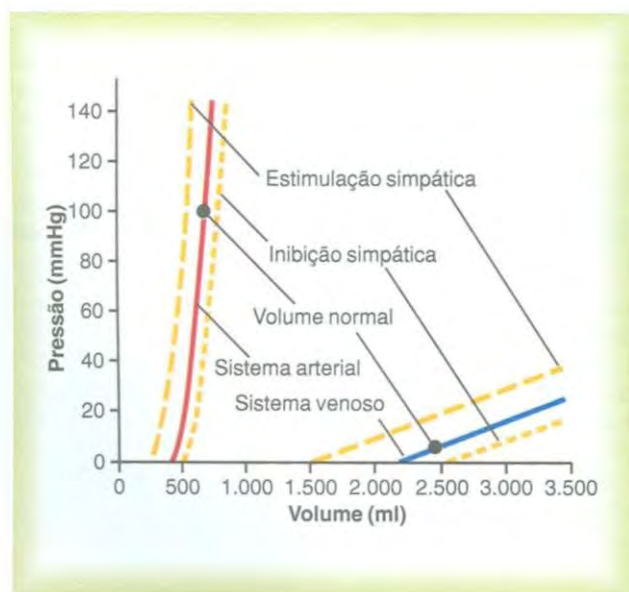


Figura 15-1

"Curvas de volume-pressão" das circulações arterial e venosa sistêmicas, mostrando o efeito da estimulação ou da inibição dos nervos simpáticos sobre o sistema circulatório.

quando está com apenas 400 mililitros de sangue, a pressão cai a zero.

Em todo o sistema venoso sistêmico, o volume geralmente varia de 2.000 a 3.500 mililitros, e é necessária uma alteração por muitas centenas de mililitros para que a pressão venosa se altere por apenas 3 a 5 mmHg. Isso explica, fundamentalmente, em grande parte, porque se pode transfundir até meio litro de sangue para uma pessoa saudável sem que ocorra qualquer grande alteração na função circulatória.

Efeito da Estimulação ou da Inibição Simpática sobre as Relações de Volume-Pressão dos Sistemas Arterial e Venoso.

Na Figura 15-1, são também demonstrados os efeitos da excitação ou da inibição dos nervos simpáticos sobre as curvas de volume-pressão. E evidente que o aumento do tônus da musculatura lisa vascular, causado pela estimulação simpática, aumenta a pressão das artérias ou veias, em cada volume, enquanto a inibição simpática diminui a pressão sob cada volume. O controle vascular dos vasos pelo sistema nervoso simpático é um meio eficiente de diminuir as dimensões de um segmento da circulação, desta forma transferindo, conseqüentemente, sangue para outros segmentos. Por exemplo, um aumento do tônus vascular ao longo da circulação sistêmica freqüentemente faz com que um grande volume de sangue seja desviado para o coração, o que constitui um dos principais métodos que o organismo utiliza para aumentar o bombeamento cardíaco.

O controle simpático da capacitância vascular é, também, muito importante durante as hemorragias. O aumento do tônus simpático, especialmente nas veias, reduz os calibres dos vasos de tal forma que a função circulatória permanece quase normal, mesmo com a perda de até 25% do volume sanguíneo total.

Complacência Tardia (Estresse-Relaxamento) dos Vasos

O termo "complacência tardia" ou retardada significa que o vaso submetido a um aumento de volume apresenta, logo de início, um grande aumento na pressão, mas o estiramento tardio progressivo do músculo liso, na parede vascular, permite que a pressão retorne ao normal, dentro de minutos ou horas. Esse efeito é mostrado na Figura 15-2. Nessa figura, a pressão é registrada em um pequeno segmento de uma veia ocluída em ambas as extremidades. Um volume adicional de sangue é, subitamente, injetado até que a pressão suba de 5 para 12 mmHg. Mesmo que qualquer fração do sangue seja removida após a injeção, a pressão começa a cair, de imediato, e se aproxima de 9 mmHg, após vários minutos. Em outras palavras, o volume de sangue injetado provoca a distensão *elástica* imediata da veia, mas, então, suas fibras musculares lisas começam, pouco a pouco, a "pular" (*creep*) para um maior comprimento, e suas tensões diminuem na mesma proporção, de maneira correspondente. Esse efeito é uma característica de todos os tecidos musculares lisos, referido como *estresse-relaxamento*, explicado no Capítulo 8.

A complacência tardia é um mecanismo importante pelo qual a circulação pode acomodar muito sangue adicional, quando necessário, como após uma transfusão excessivamente volumosa. A complacência tardia, no sentido oposto, é uma das maneiras pelas quais a circulação se ajusta, de forma automática, após um período de minutos a horas de diminuição do volume sanguíneo, como o que ocorre depois de hemorragias graves.

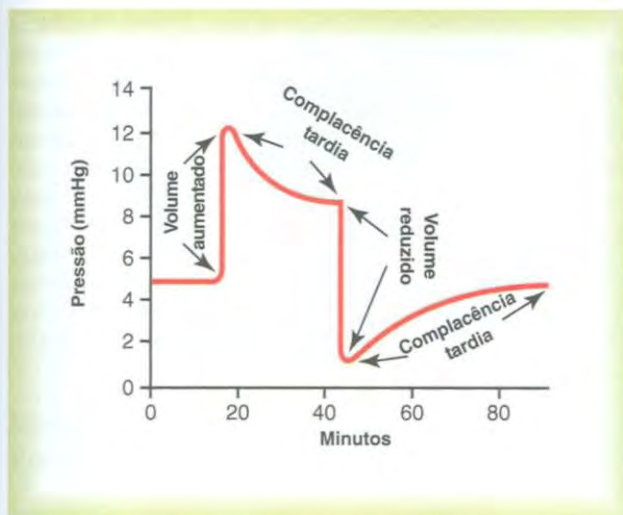


Figura 15-2

Efeito sobre a pressão intravascular da injeção de um volume de sangue em um segmento venoso e, depois, da remoção do sangue em excesso, demonstrando o princípio da complacência tardia.

Pulsações da Pressão Arterial

Cada batimento cardíaco faz com que uma nova onda de sangue chegue às artérias. Se não fosse pela distensibilidade do sistema arterial, todo esse novo volume de sangue teria de fluir, através dos vasos sanguíneos periféricos, quase instantaneamente somente durante a sístole cardíaca, e não ocorreria fluxo durante a diástole. Entretanto, normalmente, a complacência da árvore arterial reduz os pulsos de pressão, de modo que quase não ocorrem pulsos quando o sangue atinge os capilares; assim, o fluxo sanguíneo tecidual é, essencialmente, contínuo, com pulsações muito pequenas.

Um registro típico dos *pulsos de pressão* na raiz da aorta é mostrado na Figura 15-3. No adulto jovem saudável, a pressão no pico de cada pulso, chamada de *pressão sistólica*, é de cerca de 120 mmHg; no ponto mais baixo de cada pulso, chamada de *pressão diastólica*, cai para cerca de 80 mmHg. A diferença entre essas duas pressões, de aproximadamente 40 mmHg, é chamada de *pressão de pulso*.

Dois fatores principais afetam a pressão de pulso: (1) o *débito sistólico* cardíaco e (2) a *complacência* (*distensibilidade total*) da árvore arterial. Um terceiro fator, menos importante, é o caráter da ejeção a partir do coração durante a sístole.

Em geral, quanto maior o débito sistólico, maior será a quantidade de sangue que deve ser acomodada na árvore arterial a cada batimento, e, portanto, maiores serão o aumento e a queda de pressão durante a sístole e a diástole, resultando em maior pressão de pulso. Por outro lado, quanto menor for a complacência do sistema arterial, maior será o aumento da pressão, provocado por um dado volume de sangue bombeado, em cada batimento, para as artérias. Por exemplo, como mostrado nas curvas centrais da linha de cima da Figura 15-4, a pressão de pulso na velhice aumenta até duas vezes o normal, porque



Figura 15-3

Curva do pulso de pressão registrada na aorta ascendente. (Redesenhado de Opdyke DF: Fed Proc 11:734, 1952.)

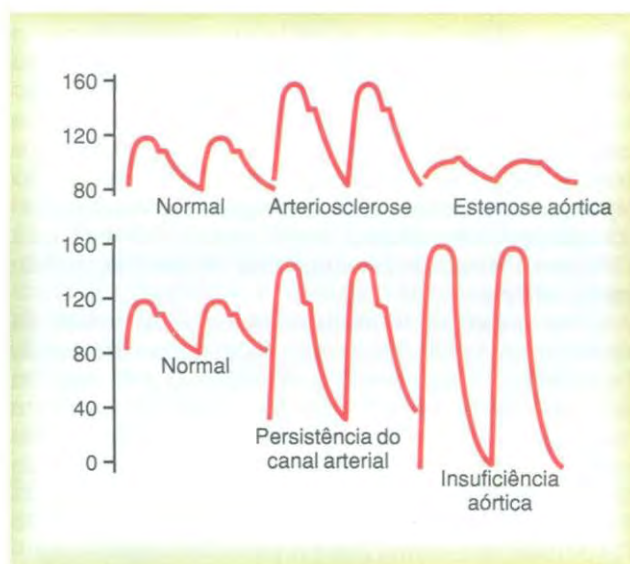


Figura 15-4

Curvas de pulso de pressão aórtica na arteriosclerose, na estenose aórtica, na persistência do canal arterial e na insuficiência aórtica.

as artérias ficaram endurecidas pela *arteriosclerose* e, assim, são relativamente não-complacentes.

Efetivamente, portanto, a pressão de pulso é determinada, em termos aproximados, pela *proporção entre o débito sistólico e a complacência da árvore arterial*. Qualquer condição da circulação que afete um desses dois fatores também afetará a pressão de pulso.

Traçados Anormais de Pressão de Pulso

Algumas condições da circulação, além de alterarem a pressão de pulso, provocam *traçados anormais de suas ondas*. A estenose aórtica, a persistência do canal arterial e a insuficiência aórtica são algumas das condições especialmente notáveis, e estão demonstradas na Figura 15-4.

Na *estenose aórtica*, o diâmetro da abertura da valva aórtica é significativamente reduzido, e a pressão de pulso aórtica fica bastante diminuída em virtude da redução do fluxo sanguíneo que é ejetado através da valva estenótica.

Na *persistência do canal arterial*, a metade, ou mais, do sangue bombeado para a aorta pelo ventrículo esquerdo flui imediatamente de volta, pelo canal (ou ducto) arterial que permanece aberto, para a artéria pulmonar e vasos sanguíneos pulmonares, fazendo com que a pressão diastólica caia para valores muito baixos antes do batimento cardíaco seguinte.

Na *insuficiência aórtica*, a valva aórtica está ausente ou não se fecha de modo completo. Assim, após cada batimento, o sangue bombeado para a aorta flui imediatamente de volta para o ventrículo esquerdo. Isso resulta em uma queda da pressão aórtica, entre os batimentos cardíacos, até atingir o valor de zero. Além disso, não aparece a incisura no traçado do pulso aórtico porque não ocorre o fechamento da valva aórtica.

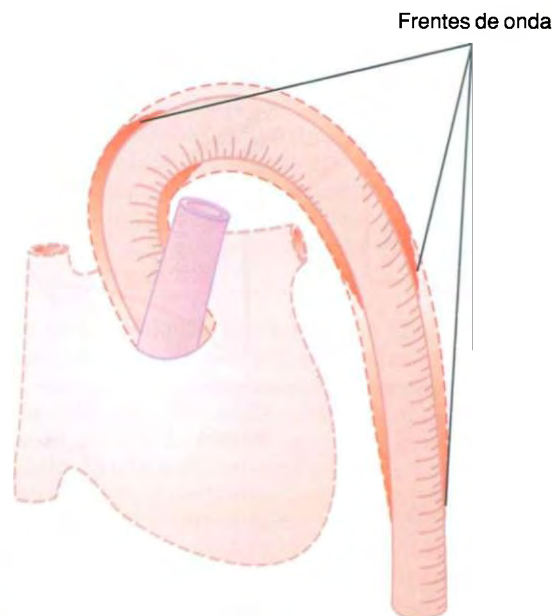


Figura 15-5

Estágios progressivos na transmissão do pulso de pressão ao longo da aorta.

Transmissão dos Pulsos de Pressão para as Artérias Periféricas

Quando o coração ejeta sangue para a aorta, durante a sístole, apenas a porção proximal da aorta é inicialmente distendida, porque a inércia do sangue impede seu movimento súbito por todo o trajeto até a periferia. Entretanto, o aumento da pressão na aorta proximal supera, com muita rapidez, essa inércia, e a onda de distensão é transmitida, distalmente, ao longo da aorta, como demonstrado na Figura 15-5. Isso é chamado de *transmissão do pulso de pressão* para as artérias.

A velocidade da transmissão do pulso de pressão na aorta normal é de 3 a 5 m/s; nos grandes ramos arteriais, de 7 a 10 m/s; e, nas pequenas artérias, de 15 a 35 m/s. Em geral, quanto maior a complacência de cada segmento vascular, menor será a velocidade, o que explica a lenta transmissão na aorta e a transmissão muito mais rápida nas artérias distais, que são muito menos complacentes. Na aorta, a velocidade de transmissão do pulso de pressão é 15 ou mais vezes maior que a velocidade do fluxo sanguíneo, porque o pulso de pressão é, simplesmente, uma onda de *pressão* em movimento, que envolve pouco movimento total de sangue no sentido distal.

Amortecimento dos Pulsos de Pressão nas Pequenas Artérias, nas Arteríolas e nos Capilares. A Figura 15-6 mostra alterações típicas nos traçados dos pulsos de pressão, à medida que se deslocam para os vasos periféricos. Nota-se, de modo especial, que, nas três curvas inferiores, a intensidade do pulso fica menor nas pequenas artérias, nas arteríolas e, especialmente, nos capilares. De fato, somente quando os pulsos aórticos são muito grandes, ou quando as arteríolas estão muito dilatadas, é possível observar pulsos nos capilares.

Essa diminuição progressiva dos pulsos na periferia é chamada de *amortecimento* dos pulsos de pressão. Exis-

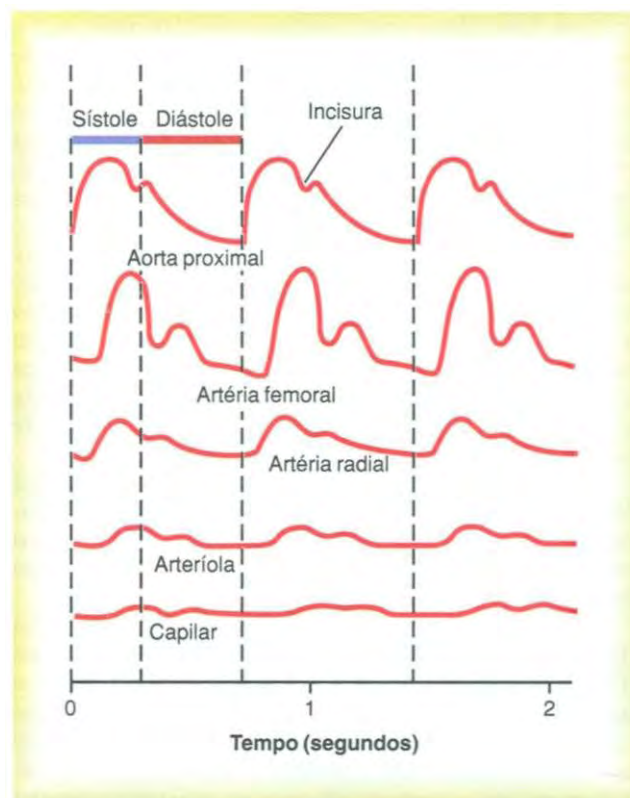


Figura 15-6

Alterações nas curvas dos pulsos de pressão à medida que a onda passa em direção aos vasos menores.

tem duas causas para este efeito: (1) a resistência ao movimento do sangue pelos vasos e (2) a complacência dos vasos. A resistência amortece os pulsos porque uma pequena quantidade de sangue deve se mover para adiante, na onda de pulso, para distender o seguinte segmento do vaso; quanto maior a resistência, maior será a dificuldade para que isso ocorra. A complacência amortece os pulsos porque quanto mais complacente for o vaso, maior será a quantidade de sangue necessária, na onda de pulso, para provocar um aumento na pressão. Assim, efetivamente, *o grau de amortecimento é quase diretamente proporcional ao produto da resistência pela complacência.*

Métodos Clínicos para as Medidas das Pressões Sistólica e Diastólica

Não é razoável usar aparelhos que utilizem a inserção de agulhas nas artérias para a medida rotineira da pressão em pacientes humanos, embora esses métodos sejam, ocasionalmente, usados quando são necessários estudos especiais. Em vez disso, o clínico determina as pressões sistólica e diastólica por métodos indiretos, geralmente o *método auscultatório*.

Método Auscultatório. A Figura 15-7 demonstra o método auscultatório para determinar as pressões arteriais sistólica e diastólica. Um estetoscópio é posicionado sobre a artéria braquial, e um manguito é inflado sobre a parte superior do braço. Enquanto o manguito comprimir o braço com uma pressão demasiado baixa, sendo incapaz de fechar a artéria, não serão ouvidos sons, pelo estetoscópio, sobre ela. Entretanto, quando a pressão do manguito for suficiente para fechar a artéria durante parte do ciclo da pressão arterial, poderá ser ouvido um som a

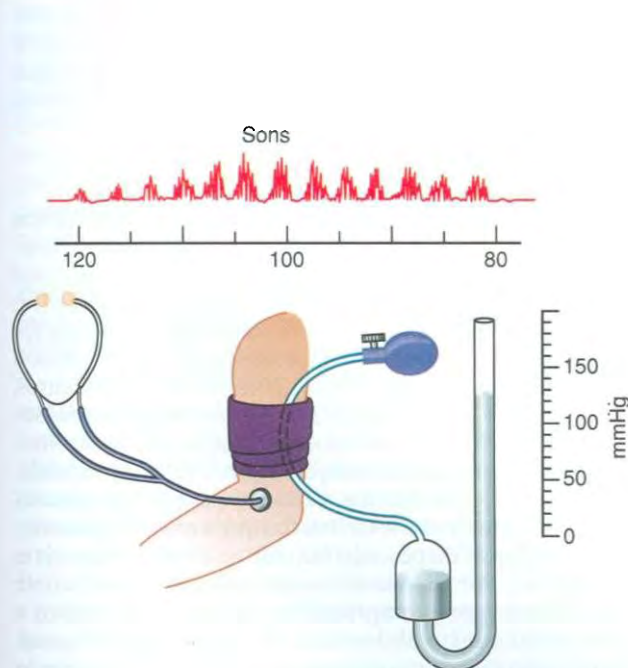


Figura 15-7

Método auscultatório para a medida das pressões arteriais sistólica e diastólica.

cada pulsação. Estes sons são conhecidos como *sons de Korotkoff*.

A causa exata dos sons de Korotkoff ainda é debatida, mas acredita-se que sejam provocados, principalmente, pela ejeção de sangue pelo vaso parcialmente ocluído. O jato de sangue provoca turbulência no vaso após o manguito, o que desencadeia vibrações ouvidas por meio do estetoscópio.

Ao determinar a pressão arterial, pelo método auscultatório, a pressão no manguito é inicialmente elevada acima da pressão arterial sistólica. Enquanto a pressão do manguito for maior que a pressão sistólica, a artéria braquial permanecerá colapsada, de modo que não ocorrerá a ejeção de sangue para a parte inferior da artéria em nenhuma parte do ciclo de pressão. Portanto, não serão ouvidos sons de Korotkoff na artéria distal inferior. Em seguida, contudo, a pressão do manguito é gradualmente reduzida. Imediatamente antes que a pressão no manguito caia abaixo da pressão sistólica, o sangue começa a fluir pela artéria, abaixo do manguito, durante o pico de pressão sistólica, e é possível ouvir sons *secos*, como se fossem pancadas, na artéria braquial, em sincronia com os batimentos cardíacos. Assim que esses sons começam a ser ouvidos, o nível de pressão, indicado pelo manômetro conectado ao manguito, equivale à pressão sistólica.

A medida que a pressão no manguito é ainda mais reduzida, a qualidade dos sons de Korotkoff se altera, passando a ser menos secos e adquirindo uma característica mais rítmica e áspera. Então, por fim, quando a pressão no manguito cai até o nível da pressão diastólica, a artéria não é mais fechada durante a diástole, o que significa que o essencial fator causador dos sons (o jato de sangue pela artéria comprimida) não está mais presente. Portanto, os sons se alteram de modo súbito, adquirindo uma característica abafada, para, em seguida, desaparecerem totalmente, após redução de mais 5 a 10 milímetros da pressão do manguito. Deve-se observar a pressão no manômetro quando os sons de Korotkoff adquirem a característica abafada; essa pressão é, aproximadamente, igual à pressão diastólica. O método auscultatório para a determinação das pressões sistólica e diastólica não é inteiramente preciso, mas, geralmente, fornece valores com erros menores que 10% em relação à medida direta, com cateteres inseridos em artérias.

Pressões Arteriais Normais Medidas pelo Método Auscultatório.

A Figura 15-8 demonstra as pressões arteriais sistólicas e diastólicas aproximadamente normais em diferentes idades. O aumento progressivo da pressão com a idade resulta dos efeitos do envelhecimento sobre os mecanismos de controle da pressão sanguínea. Veremos, no Capítulo 19, que os rins são os principais responsáveis por essa regulação a longo prazo da pressão arterial, e sabe-se que os rins apresentam alterações definitivas com a idade, especialmente após os 50 anos.

Um ligeiro aumento adicional da pressão *sistólica* geralmente ocorre após os 60 anos de idade. Isso resulta do endurecimento das artérias, que é, por sua vez, um resultado terminal da *arteriosclerose*. O efeito final é um pico sistólico de pressão, com um aumento considerável na pressão de pulso, conforme explicado anteriormente.

Pressão Arterial Média. A pressão arterial média é a média das pressões arteriais medidas a cada milissegundo du-

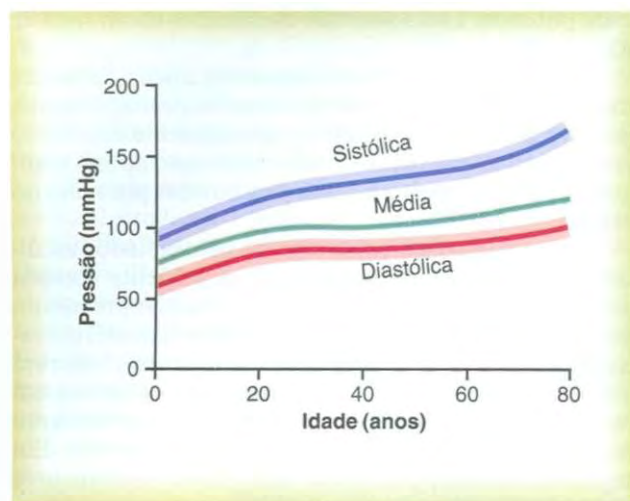


Figura 15-8

Alterações das pressões sistólica, diastólica e média com a idade. As áreas sombreadas mostram as faixas normais aproximadas.

rante certo intervalo de tempo. Ela não é igual à média entre as pressões sistólica e diastólica porque a pressão arterial permanece mais próxima à diastólica que à sistólica durante a maior parte do ciclo cardíaco. Portanto, a pressão diastólica determina cerca de 60% da pressão arterial média, e a pressão sistólica, 40%. Note, na Figura 15-8, que a pressão arterial média (a linha verde contínua) em todas as idades está mais próxima da pressão diastólica que da sistólica.

Veias e Suas Funções

Durante anos, as veias foram consideradas nada mais que vias de passagem para o fluxo de sangue para o coração, mas tornou-se evidente que realizam outras funções especiais, que são necessárias para a função circulatória. Especialmente importante é sua capacidade de se contrair e alargar e, portanto, de armazenar pequenas ou grandes quantidades de sangue e de torná-lo disponível quando necessário ao restante da circulação. As veias periféricas também podem impulsionar o sangue para adiante, pela chamada *bomba venosa*, e são, até mesmo, capazes de regular o débito cardíaco, uma função extremamente importante que é descrita, em detalhes, no Capítulo 20.

Pressões Venosas — Pressão Atrial Direita (Pressão Venosa Central) e Pressões Venosas Periféricas

Para entender as diversas funções das veias é necessário, de início, inicialmente, conhecer alguns aspectos sobre a pressão em seu interior e seus determinantes.

O sangue de todas as veias sistêmicas flui para o átrio direito do coração; por isso, a pressão no átrio direito é referida como *pressão venosa central*.

A pressão atrial direita é regulada pelo balanço entre (1) a capacidade do coração de bombear o sangue para fora do átrio e ventrículo direitos para os pulmões e (2) a tendência do sangue de fluir das veias periféricas para o átrio direito. Se o coração direito estiver bombeando fortemente, a pressão atrial direita diminui. Ao contrário, a fraqueza do coração eleva a pressão atrial direita. Além disso, qualquer efeito que cause o rápido influxo de sangue para o átrio direito, vindo das veias periféricas, eleva a pressão atrial direita. Alguns dos fatores que podem aumentar esse retorno venoso (e, portanto, aumentar a pressão atrial direita) são (1) o aumento do volume sanguíneo, (2) o aumento do tônus de grandes vasos em todo o corpo, resultando em aumento das pressões venosas periféricas e (3) a dilatação das arteríolas, que diminui a resistência periférica e permite o rápido fluxo de sangue das artérias para as veias.

Os mesmos fatores que regulam a pressão atrial direita também participam da regulação do débito cardíaco, porque a quantidade de sangue bombeada pelo coração depende tanto da sua capacidade de bombeamento quanto da tendência do sangue para fluir para o coração, desde os vasos periféricos. Assim, discutiremos a regulação da pressão atrial direita, muito mais detalhadamente, no Capítulo 20, relacionando-a à regulação do débito cardíaco.

A pressão atrial direita normal é de cerca de 0 mmHg, semelhante à pressão atmosférica ao redor do corpo. Ela pode aumentar para 20 a 30 mmHg em condições muito anormais, como (1) insuficiência cardíaca grave ou (2) após uma transfusão volumosa de sangue, que aumenta muito o volume sanguíneo total e faz com que uma grande quantidade de sangue tenda a fluir dos vasos periféricos para o coração.

O limite inferior para a pressão atrial direita, em geral, é de cerca de -3 a -5 mmHg abaixo da pressão atmosférica. Essa é, também, a pressão na cavidade torácica que circunda o coração. A pressão atrial direita aproxima-se desses valores inferiores quando o bombeamento cardíaco é excepcionalmente vigoroso ou quando o fluxo de sangue para o coração, vindo dos vasos periféricos, fica muito reduzido, como ocorre após uma hemorragia grave.

Resistência Venosa e Pressão Venosa Periférica

As grandes veias apresentam uma resistência tão pequena ao fluxo sanguíneo *quando estão distendidas* que seu valor se aproxima de zero, praticamente não tendo importância. Entretanto, como demonstrado na Figura 15-9, a maioria das grandes veias que penetra no tórax é comprimida em muitos pontos pelos tecidos adjacentes, de modo que o fluxo sanguíneo é comprometido nesses pontos. Por exemplo, as veias dos braços são comprimidas por suas grandes angulações sobre a primeira costela. Além disso, a pressão nas veias do pescoço frequentemente se reduz a níveis tão baixos que a pressão atmosférica no exterior do pescoço faz com que essas veias sejam colapsadas. Por fim, as veias que passam pelo abdome são, muitas vezes, comprimidas por diferentes órgãos e pela pressão intra-abdominal, de modo que, em geral, ficam, pelo menos parcialmente, colapsadas, adquirindo formatos ovóides ou em fenda. Por esses motivos, as *grandes veias, de fato, geralmente oferecem alguma resistência ao fluxo sanguíneo* e, graças a isso, a pressão nas pequenas veias mais periféricas, em uma pessoa deitada,

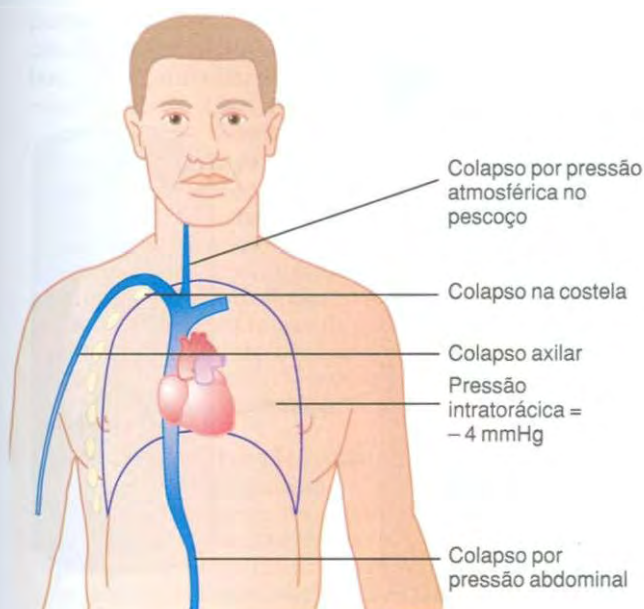


Figura 15-9

Pontos de compressão que tendem a colapsar as veias que penetram o tórax.

é, via de regra, geralmente 4 a 6 mmHg maior que a pressão atrial direita.

Efeito da Elevada Pressão Atrial Direita sobre a Pressão Venosa Periférica. Quando a pressão atrial direita sobe acima de seu valor normal de 0 mmHg, o sangue começa a se acumular nas grandes veias. Isso distende as veias, e, até mesmo, seus pontos de colapso se abrem quando a pressão atrial direita aumenta acima de +4 a +6 mmHg. À medida que a pressão atrial direita se eleva ainda mais, é produzido um aumento correspondente da pressão venosa periférica, nos membros e demais partes do corpo. Como o coração deve estar muito enfraquecido para causar um aumento tão grande na pressão atrial direita, chegando a +4 a +6 mmHg, a elevação da pressão venosa periférica não é perceptível nos estágios iniciais de insuficiência cardíaca.

Efeito da Pressão Intra-abdominal sobre as Pressões Venosas dos Membros Inferiores. A pressão média na cavidade abdominal de uma pessoa deitada é, nas condições normais, de +6 mmHg, mas pode se elevar para +15 a +30 mmHg, como resultado de gravidez, grandes tumores ou excesso de líquido (chamado de “ascite”) na cavidade abdominal. Quando a pressão intra-abdominal se eleva, a pressão nas veias das pernas tem de se elevar *acima* da pressão abdominal para que as veias abdominais se abram e permitam que o sangue flua das pernas para o coração. Portanto, se a pressão intra-abdominal for de +20 mmHg, a mais baixa pressão possível nas veias femorais será, também, de +20 mmHg.

Efeito da Pressão Gravitacional sobre a Pressão Venosa

Em qualquer quantidade de água exposta ao ar, a pressão na superfície é igual à pressão atmosférica, mas se eleva

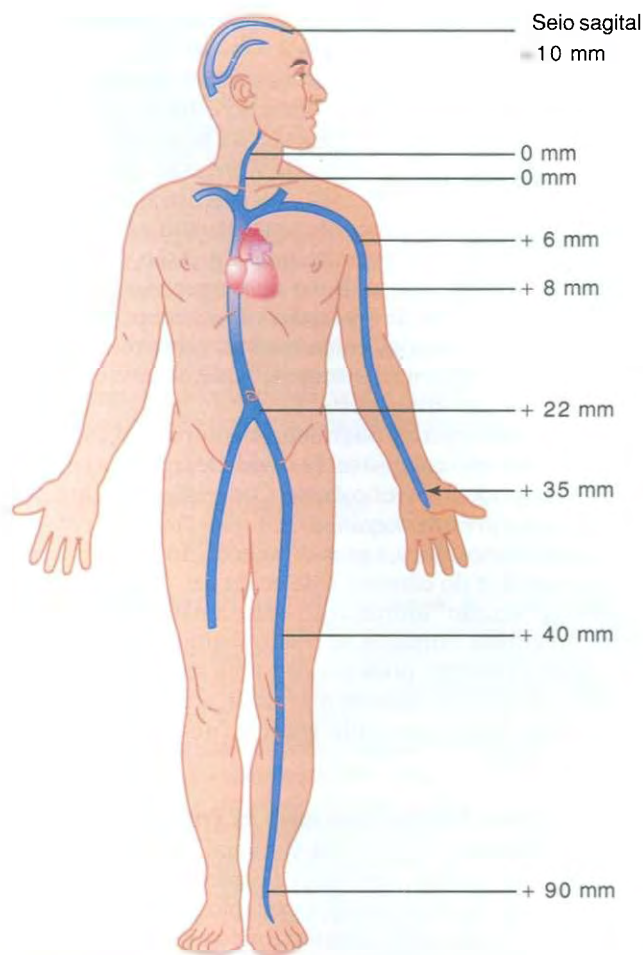


Figura 15-10

Efeito da pressão gravitacional sobre as pressões venosas, em todo o corpo, na pessoa em pé.

por 1 mmHg a cada 13,6 milímetros abaixo da superfície. Essa pressão resulta do peso da água e, por isso, é chamada de *pressão gravitacional* ou *pressão hidrostática*.

A pressão gravitacional também ocorre no sistema vascular do ser humano, em virtude do peso do sangue nos vasos, como mostrado na Figura 15-10. Quando a uma pessoa está em pé, a pressão no átrio direito permanece em cerca de 0 mmHg porque o coração bombeia para as artérias qualquer excesso de sangue que tenda a se acumular. Entretanto, no adulto *que esteja em pé e absolutamente estático*, a pressão nas veias dos pés é de cerca de +90 mmHg, simplesmente pelo peso gravitacional do sangue nas veias, entre o coração e os pés. As pressões venosas em outros níveis do corpo têm valores proporcionais, entre 0 e 90 mmHg.

Nas veias dos braços, a pressão no nível da primeira costela é, em geral, ao redor de +6 mmHg, por causa da compressão da veia subclávia ao passar sobre essa costela. A pressão gravitacional ao longo do braço é determinada pela distância abaixo do nível dessa costela. Assim, se a diferença gravitacional entre o nível da costela e da mão é de +29 mmHg, essa pressão gravitacional é adicionada à pressão de +6 mmHg, causada pela compressão da

veia ao passar pela costela, perfazendo uma pressão total de +35 mmHg nas veias da mão.

As veias do pescoço de uma pessoa em pé ficam quase completamente colapsadas, em todo o trajeto até o crânio, em virtude da pressão atmosférica no exterior do pescoço. Esse colapso faz com que a pressão nessas veias permaneça em zero em toda sua extensão. Isso ocorre porque qualquer tendência de a pressão subir acima desse nível abre as veias e permite que a pressão caia, novamente, a zero, devido ao fluxo de sangue. Ao contrário, qualquer tendência de a pressão venosa no pescoço cair abaixo de zero colapsa ainda mais as veias, provocando um maior aumento na resistência, o que, de novo, faz com que a pressão retorne a zero.

As veias no interior do crânio, por outro lado, estão em uma câmara não colapsável (a cavidade craniana) e, portanto, não podem sofrer colapso. Conseqüentemente, *podem ocorrer pressões negativas nos seios duros da cabeça*; na posição ortostática, a pressão venosa, no seio sagital na parte superior do cérebro, é de cerca de -10 mmHg, por causa da “sucção” hidrostática entre a parte superior e a base do crânio. Portanto, se o seio sagital for aberto durante uma cirurgia, pode ocorrer uma sucção de ar para dentro do sistema venoso; o ar pode, até mesmo, ser levado para baixo, causando embolia no coração, o que pode ser fatal.

Efeito do Fator Gravitacional sobre as Pressões Arteriais e Demais Pressões. O fator gravitacional também afeta as pressões nas artérias periféricas e capilares, além de apresentar efeitos sobre as veias. Por exemplo, uma pessoa em pé que apresenta uma pressão arterial média de 100 mmHg, na região do coração, tem uma pressão arterial nos pés de cerca de 190 mmHg. Portanto, quando afirmamos que a pressão arterial é de 100 mmHg, isso, em geral, significa que essa é a pressão, ao nível gravitacional do coração, mas não necessariamente em outras partes dos vasos arteriais.

Válvulas Venosas e a “Bomba Venosa”: Seus Efeitos sobre a Pressão Venosa

Se as veias não tivessem válvulas, o efeito da pressão gravitacional faria com que a pressão venosa, nos pés, fosse sempre de +90 mmHg no adulto em posição ortostática. Entretanto, cada vez que as pernas são movimentadas, a contração dos músculos comprime as veias localizadas no interior ou adjacentes aos músculos, o que ejeta o sangue para adiante, para fora das veias. Contudo, as válvulas das veias, ilustradas na Figura 15-11, estão dispostas de modo que o único sentido possível do fluxo sanguíneo venoso seja em direção ao coração. Conseqüentemente, cada vez que uma pessoa move as pernas ou, até mesmo, tensiona seus músculos, uma certa quantidade de sangue venoso é propelida em direção ao coração. Esse sistema de bombeamento é referido como “bomba venosa” ou “bomba muscular” e é tão eficiente que, sob circunstâncias habituais, a pressão venosa nos pés de um adulto, enquanto caminha, permanece abaixo de +20 mmHg.

Se uma pessoa fica em pé, mas completamente imóvel, estática, a bomba venosa não funciona e as pressões venosas na parte inferior das pernas aumentam para o valor gravitacional total de 90 mmHg, em cerca de 30 segundos. As pressões nos capilares também aumentam muito, fazendo

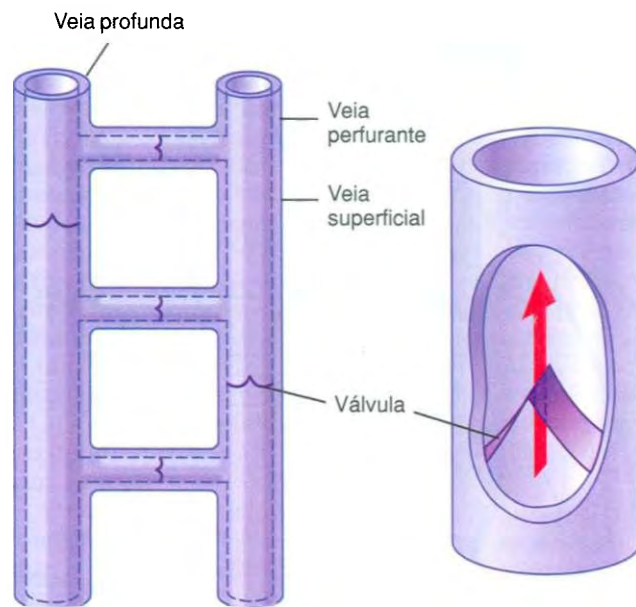


Figura 15-11

Válvulas venosas nas pernas.

com que o líquido saia do sistema circulatório para os espaços teciduais. Como resultado, as pernas ficam inchadas e o volume sanguíneo diminui. De fato, uma pessoa pode perder entre 10 e 20% do volume sanguíneo do sistema circulatório após permanecer absolutamente imóvel, estática, em pé, por 15 a 30 minutos, o que freqüentemente ocorre quando um soldado recebe a ordem de permanecer em sentido.

A Incompetência das Válvulas Venosas Provoca Veias “Varicosas”. As válvulas do sistema venoso muitas vezes ficam “incompetentes”, chegando, às vezes, a serem destruídas. Isso é, de modo especial, muito freqüente quando as veias são excessivamente distendidas por alta pressão venosa que dura semanas ou meses, como ocorre na gravidez ou quando uma pessoa passa a maior parte do tempo em pé. A distensão das veias aumenta suas áreas de seção transversal, mas os folhetos das válvulas não aumentam de tamanho. Portanto, os folhetos passam a ser incapazes de se fechar completamente. Quando isso ocorre, a pressão nas veias das pernas aumenta muito em virtude da falência da bomba venosa, o que aumenta, ainda mais, o calibre das veias e, por fim, destrói, de forma total, a função das válvulas. Assim, o indivíduo desenvolve “veias varicosas”, que são caracterizadas por grandes protrusões bolhosas das veias sob a pele de toda a perna, principalmente nas regiões mais inferiores.

Quando pessoas com veias varicosas permanecem de pé por mais de alguns minutos as pressões capilares e venosas ficam muito altas, e a saída de líquido dos capilares provoca edema nas pernas. Esse edema, por sua vez, impede a difusão adequada de nutrientes dos capilares para as células musculares e cutâneas, de modo que os músculos ficam dolorosos e fracos e a pele freqüentemente se torna gangrenosa e com ulcerações. O melhor tratamento para essa condição é a elevação contínua das

pernas a um nível, no mínimo, tão alto quanto o do coração. Bandagens apertadas sobre as pernas podem contribuir, consideravelmente, para a prevenção do edema e suas seqüelas.

Estimativa Clínica da Pressão Venosa. A pressão venosa pode, com frequência, ser estimada simplesmente pela observação do grau de distensão das veias periféricas — especialmente as veias do pescoço. Por exemplo, na posição sentada, as veias do pescoço nunca estão distendidas, em uma pessoa normal, em repouso. Entretanto, quando a pressão atrial direita aumenta para +10 mmHg, as veias na parte inferior do pescoço começam a se distender; quando a pressão atrial atinge +15 mmHg, na prática, todas as veias do pescoço estão distendidas.

Medida Direta da Pressão Venosa e da Pressão Atrial Direita

A pressão venosa também pode ser medida, com facilidade, pela inserção de uma agulha, conectada a um medidor de pressão, diretamente na veia. O único meio pelo qual a *pressão atrial direita* pode ser medida com precisão é a introdução de um cateter pelas veias periféricas até o átrio direito. As pressões medidas por esses *cateteres venosos centrais* são usadas quase rotineiramente em alguns tipos de pacientes cardíacos internados, para permitir a avaliação constante da capacidade de bombeamento do coração.

Nível de Referência para a Medida da Pressão Venosa e de Outras Pressões Circulatórias

Nas discussões até aqui, freqüentemente afirmamos que a pressão atrial direita é de 0 mmHg e a pressão arterial, de 100 mmHg, mas não citamos o nível gravitacional no sistema circulatório a que essa pressão se refere. Existe um ponto no sistema circulatório no qual os fatores pressóricos gravitacionais, causados por alterações da posição do corpo de uma pessoa saudável, geralmente não afetam a medida da pressão por mais de 1 a 2 mm Hg. Esse ponto é próximo ao nível da valva tricúspide, como mostrado pelo cruzamento dos eixos na Figura 15-12. Por isso, todas as medidas de pressões circulatórias discutidas neste texto referem-se a esse nível, que é chamado de *nível de referência para a medida da pressão*.

Essa ausência de efeitos gravitacionais ocorre na valva tricúspide porque o coração automaticamente impede al-

terações gravitacionais significativas da pressão nesse ponto, da seguinte maneira: se a pressão na valva tricúspide se elevar, mesmo pouco acima da normal, o preenchimento do ventrículo direito será maior, fazendo com que o coração bombeie sangue com maior rapidez e, assim, diminua a pressão na valva tricúspide até o valor médio normal. Por outro lado, se a pressão cair, o ventrículo deixará de ser adequadamente cheio, seu bombeamento diminuirá e o sangue será represado no sistema venoso até que a pressão ao nível da valva tricúspide se normalize. Em outras palavras, *o coração age como um contra-regulador por "feedback" da pressão na valva tricúspide*.

Quando uma pessoa está deitada de costas sobre o chão, a valva tricúspide se localiza, quase exatamente, a 60% da espessura do tórax, acima das costas. Esse é o *nível de referência da pressão zero* para uma pessoa deitada.

Função de Reservatório de Sangue das Veias

Como apontado no Capítulo 14, mais de 60% do sangue no sistema circulatório fica, em geral, nas veias. Por esse motivo, e também por causa da grande complacência venosa, diz-se que o sistema venoso atua como um *reservatório de sangue* para a circulação.

Quando o organismo perde sangue e a pressão arterial começa a cair, são desencadeados sinais nervosos pelos seios carotídeos e pelas outras áreas, sensíveis à pressão, do sistema circulatório, como discutido no Capítulo 18. Esses sinais, por sua vez, fazem com que o encéfalo e a medula espinhal emitam sinais nervosos, principalmente por meio dos nervos simpáticos, para as veias, provocando sua constrição. Isso compensa o baixo fluxo no sistema circulatório, provocado pela perda de sangue. De fato, mesmo após a perda de até 20% do volume sanguíneo total, o sistema circulatório, com frequência, funciona de maneira praticamente normal, graças a essa função de reservatório variável das veias.

Reservatórios Sanguíneos Específicos. As porções do sistema circulatório são tão extensas e/ou complacentes que são chamadas de “reservatórios sanguíneos específicos de sangue”. Elas incluem (1) o *baço*, que, em alguns casos, pode diminuir seu tamanho a ponto de liberar até 100 mililitros de sangue para outras áreas da circulação; (2) o *fígado*, cujos seios podem liberar muitas centenas de mililitros de sangue para o restante da circulação; (3) as *grandes veias abdominais*, que podem contribuir com até 300 mililitros; e (4) o *plexo venoso sob a pele*, que, também, pode contribuir com muitas centenas de mililitros. O *coração* e os *pulmões*, embora não sejam parte do sistema de reservatórios venosos sistêmicos, também devem ser considerados reservatórios de sangue. O tamanho do coração, por exemplo, diminui durante o estímulo simpático e, dessa forma, pode contribuir com 50 a 100 mililitros de sangue; os pulmões podem contribuir com outros 100 a 200 mililitros quando as pressões pulmonares diminuem até baixos valores.

Baço como um Reservatório para os Eritrócitos. A Figura 15-13 mostra que o baço apresenta duas áreas separadas para o armazenamento de sangue: os *seios venosos* e a *polpa*. Os seios podem ficar inchados, bem como qual-

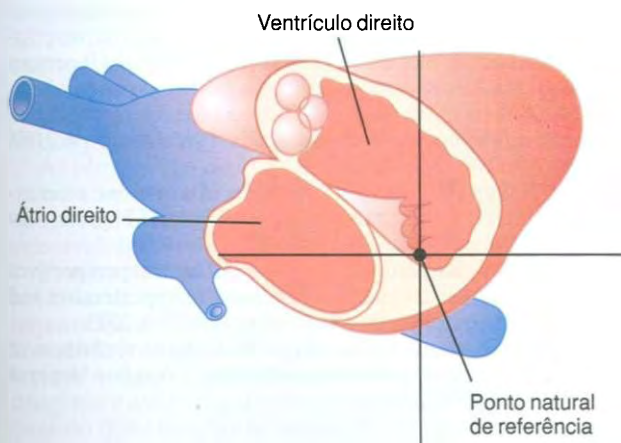


Figura 15-12

Ponto de referência para a medida das pressões circulatórias (localizado próximo à valva tricúspide).

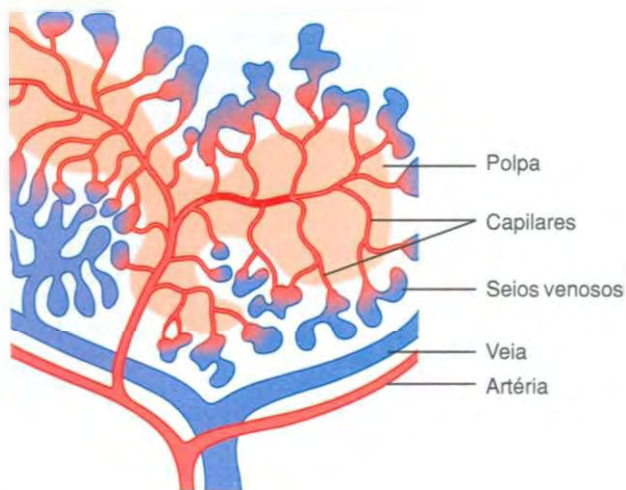


Figura 15-13

Estruturas funcionais do baço. (Cortesia de Dr. Don W. Fawcett, Montana.)

quer outra parte do sistema venoso, e armazenar todos os componentes sanguíneos.

Na polpa esplênica, os capilares são tão permeáveis que todo o sangue, incluindo os eritrócitos, atravessa as paredes dos capilares, passando para uma trama trabecular e formando a *polpa vermelha*. Os eritrócitos são aprisionados pelas trabéculas, enquanto o plasma flui para dentro dos seios venosos e, daí, para a circulação geral. Conseqüentemente, a polpa vermelha do baço é um *reservatório especial que contém uma grande quantidade concentrada de eritrócitos*. Esses eritrócitos podem ser lançados na circulação geral, quando o sistema nervoso simpático é excitado, o que provoca a contração do baço e de seus vasos. Até 50 mililitros de eritrócitos concentrados podem ser liberados para a circulação, aumentando em 1 a 2% o hematócrito.

Em outras áreas da polpa esplênica, existem ilhotas de leucócitos, que são coletivamente chamadas de *polpa branca*. Nesse local são produzidas células linfóides semelhantes às produzidas nos linfonodos. Essas células fazem parte do sistema imune do organismo, descrito no Capítulo 34.

Função de Limpeza do Sangue do Baço — Remoção de Células Velhas.

As células sanguíneas, ao passarem pela polpa esplênica, são muito comprimidas antes de penetrarem nos seios. Por conseguinte, é de se esperar que os frágeis eritrócitos não suportem o traumatismo. Por esse motivo, uma grande parte da destruição de eritrócitos no organismo ocorre no baço. Após a ruptura dessas células, a hemoglobina e o estroma celular liberados são digeridos pelas células reticuloendoteliais do baço, e os produtos da digestão são, na maior parte, reutilizados pelo corpo como nutrientes, freqüentemente para a formação de novas células.

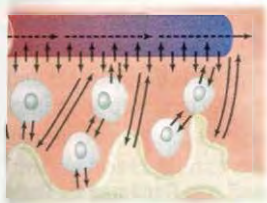
Células Reticuloendoteliais do Baço

A polpa do baço contém muitas células fagocíticas reticuloendoteliais de grande tamanho, assim como os seios venosos. Essas células funcionam como parte do sistema de limpeza do sangue, agindo em conjunto com o sistema semelhante nos seios venosos do fígado. Quando o sangue é invadido por agentes infecciosos, as células reticuloendoteliais do baço removem, rapidamente, os detritos celulares, as bactérias, os parasitas e outros. Além disso, em muitos processos infecciosos crônicos, o baço aumenta de volume, cresce da mesma maneira que os linfonodos e realiza sua função de limpeza com, ainda, maior avidez.

Referências

- Badeer HS: Hemodynamics for medical students. *Am J Physiol (Adv Physiol Educ)* 25:44, 2001.
- Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, et al: Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 15:1101, 2002.
- Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, et al: Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann NY Acad Sci* 902:230, 2000.
- Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.
- Guyton AC, Jones CE: Central venous pressure: physiological significance and clinical implications. *Am Heart J* 86: 431, 1973.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.
- Hall J: Integration and regulation of cardiovascular function. *Am J Physiol (Adv Physiol Educ)* 22:s174, 1999.
- Hicks JW, Badeer HS: Gravity and the circulation: "open" vs. "closed" systems. *Am J Physiol* 262:R725-R732, 1992.
- Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, et al: Measuring blood pressure accurately: New and persistent challenges. *JAMA* 289:1027, 2003.
- Lakatta EG, Levy D: Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: Aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 107:139, 2003.
- McAlister FA, Straus SE: Evidence based treatment of hypertension. Measurement of blood pressure: an evidence based review. *BMJ* 322:908, 2001.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al: European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 21:821, 2003.
- Perloff D, Grim C, Flack J, et al: Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 88:2460, 1993.
- Rothe CF, Gersting JM: Cardiovascular interactions: an interactive tutorial and mathematical model. *Am J Physiol (Adv Physiol Educ)* 26:98, 2002.
- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 107:2864, 2003.
- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R: Clinical usefulness of ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Nephrol* 15(Suppl 1):S30, 2004.

A Microcirculação e o Sistema Linfático: Trocas Capilares, Líquido Intersticial e Fluxo de Linfa



Na microcirculação ocorre a principal função do sistema circulatório: *o transporte de nutrientes para os tecidos e a remoção dos produtos da excreção celular*. As pequenas arteríolas controlam o fluxo sanguíneo para cada região tecidual, e as condições locais, nos tecidos, por sua vez, controlam o diâmetro das arteríolas. Assim, cada tecido, na maioria dos casos, controla seu próprio fluxo sanguíneo, de acordo com suas próprias necessidades, assunto discutido em detalhes no Capítulo 17.

As paredes dos capilares são extremamente delgadas, formadas por uma só camada de células endoteliais muito permeáveis. Desse modo, pode ocorrer intercâmbio, rápido e fácil, de água, nutrientes e excrementos celulares entre os tecidos e o sangue circulante.

A circulação periférica, em todo o corpo, contém, aproximadamente, 10 bilhões de capilares, com superfície total estimada entre 500 a 700 metros quadrados (cerca de um terço da área de um campo de futebol). De fato, só muito raramente, alguma célula funcional do organismo se encontra a mais de 20 a 30 micrômetros de um capilar.

Estrutura da Microcirculação e do Sistema Capilar

A microcirculação de cada órgão está organizada, de forma específica, para atender às suas necessidades. Em geral, cada artéria nutriente que penetra um órgão se ramifica entre seis e oito vezes antes que seus ramos fiquem suficientemente pequenos para serem chamados *arteríolas*, que, em geral, têm diâmetros internos de apenas 10 a 15 micrômetros. As arteríolas, então, se ramificam de novo por mais duas a cinco vezes, atingindo diâmetros de 5 a 9 micrômetros em suas porções terminais, de onde saem o sangue para os capilares.

As arteríolas são muito musculares, podendo alterar, por muitas vezes, seu diâmetro. As metarteríolas (as arteríolas terminais) não têm revestimento muscular contínuo; ao contrário, as fibras musculares lisas circundam os vasos em pontos intermitentes, como mostrado na Figura 16-1 pelos pontos pretos nos lados da metarteríola.

No ponto onde cada capilar verdadeiro se origina da metarteríola, uma fibra muscular lisa circunda, em geral, o capilar. Essa fibra muscular forma o *esfíncter pré-capilar* que pode abrir e fechar a entrada do capilar.

As vênulas são maiores que as arteríolas e têm um revestimento muscular muito mais fraco. Contudo, é importante lembrar que a pressão nas vênulas é muito menor que nas arteríolas, de modo que as primeiras ainda podem se contrair, de forma considerável, apesar da fraca musculatura.

Essa estrutura típica do leito capilar não é encontrada em todas as partes do corpo; todavia, outras estruturas semelhantes servem aos mesmos propósitos. O mais importante é o fato de que as metarteríolas e os esfíncteres pré-capilares estão em contato íntimo com os tecidos que irrigam. Por conseguinte, as condições locais dos tecidos — as concentrações de nutrientes, produtos finais do metabolismo, íons hidrogênio e assim por diante — podem causar efeitos diretos sobre os vasos, no controle do fluxo sanguíneo local, em cada pequena região tecidual.

Estrutura da Parede Capilar. A Figura 16-2 mostra a estrutura ultramicroscópica de células endoteliais típicas na parede capilar, encontradas na maioria dos órgãos do corpo, especialmente nos músculos e no tecido conjuntivo. Note que a parede é com-

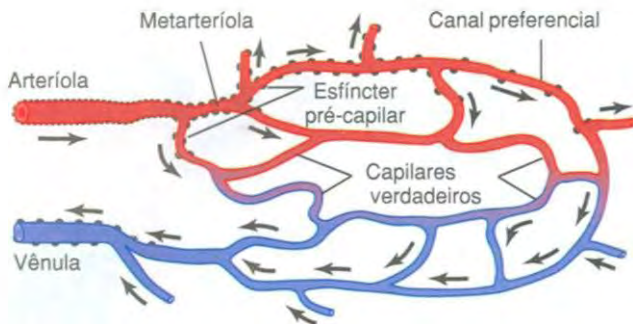


Figura 16-1

Estrutura do leito capilar mesentérico. (Redesenhado de Zweifach BW: Factors Regulating Blood Pressure. New York: Josiah Macy, Jr., Foundation, 1950.)

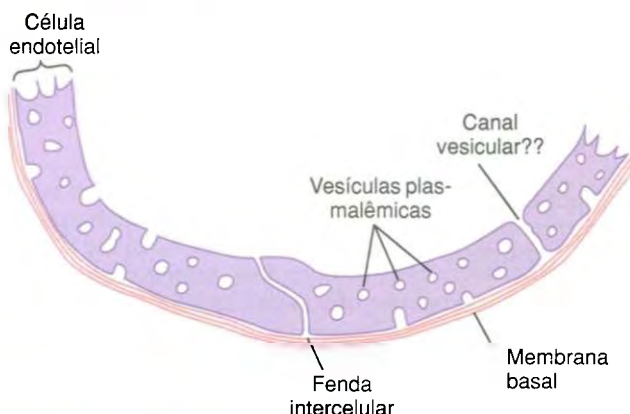


Figura 16-2

Estrutura da parede capilar. Note, especialmente, a *fenda intercelular* na junção entre células endoteliais adjacentes; acredita-se que a maior parte das substâncias hidrossolúveis se difunda através da membrana capilar por essas fendas.

posta por uma camada unicelular de células endoteliais e é circundada por uma membrana basal muito fina, no lado externo do capilar. A espessura total da parede capilar é de apenas cerca de 0,5 micrômetro. O diâmetro interno do capilar é de 4 a 9 micrômetros, justamente o necessário para que os eritrócitos e outras células sanguíneas possam passar por ele.

“Poros” na Membrana Capilar. Ao analisar a Figura 16-2, é possível observar duas pequenas vias de passagem ligando o interior do capilar ao exterior. Uma delas é a *fenda intercelular*, que é o fino canal curvado, na parte inferior da figura, entre células endoteliais adjacentes. Cada fenda é interrompida, periodicamente, por curtas cadeias de proteínas aderidas que mantêm as células endoteliais unidas, mas, entre essas cadeias, o líquido pode se difundir livremente através da fenda. A fenda, nas condições normais, apresenta largura uniforme de cerca de 6 a 7 nanômetros (60 a 70 angstroms), o que é pouco menor que o diâmetro de uma molécula da proteína albumina.

Como as fendas intercelulares se localizam somente nas margens das células endoteliais, elas representam nada mais que 1/1.000 da superfície total da parede capilar. Entretanto, a velocidade/intensidade da movimentação térmica das moléculas de água, de outros íons hidrossolúveis e dos pequenos solutos é tão rápida que essas substâncias podem se difundir facilmente entre o interior e o exterior dos capilares, através das fendas intercelulares.

Nas células endoteliais, também existem muitas *vesículas plasmalêmicas* diminutas. Essas vesículas se formam na superfície celular pela captura de pequenas porções de plasma ou de líquido extracelular, podendo se mover, lentamente, através da célula endotelial. Postulou-se, também, que algumas dessas vesículas coalesceriam, formando *canais vesiculares*, por toda a espessura da célula endotelial, como mostrado no lado direito da Figura 16-2. Entretanto, medidas cuidadosas em animais de laboratório, com muita probabilidade, provaram que essas formas vesiculares de transporte têm pouca importância quantitativa.

Existem Tipos Especiais de “Poros” nos Capilares de Certos Órgãos. Os “poros” nos capilares de alguns órgãos apresentam características especiais que se adaptam às necessidades peculiares desses órgãos. Algumas dessas características são as seguintes:

1. No *cérebro*, as junções entre as células endoteliais capilares são, em sua maior parte, junções “oclusivas” (*tight junctions*) que só permitem a passagem de moléculas extremamente pequenas, tais como água, oxigênio e dióxido de carbono, para dentro ou fora dos tecidos cerebrais.
2. No *fígado*, ocorre o oposto. As fendas entre as células endoteliais capilares são muito abertas, de modo que quase todas as substâncias dissolvidas no plasma, incluindo proteínas plasmáticas, podem passar do sangue para os tecidos hepáticos.
3. Os poros nas *membranas capilares gastrointestinais* apresentam tamanhos intermediários entre os poros dos músculos e os do fígado.
4. Nos *glomérulos renais*, muitas pequenas aberturas ovais, chamadas *fenestrações*, atravessam, pelo meio, as células endoteliais, de modo que enormes quantidades de substâncias iônicas e moleculares muito pequenas (e não as grandes moléculas de proteínas plasmáticas) podem ser filtradas pelos glomérulos sem ter de passar pelas fendas entre as células endoteliais.

Fluxo de Sangue nos Capilares — Vasomotilidade

O sangue, em geral, não flui de modo contínuo pelos capilares. Ao contrário, o fluxo é intermitente, ocorrendo ou sendo interrompido a cada poucos segundos ou minutos. A causa dessa intermitência é o fenômeno chamado de *vasomotilidade*, que consiste na contração intermitente das metarteríolas e dos esfíncteres pré-capilares (e, às vezes, até mesmo das pequenas arteríolas).

Regulação da Vasomotilidade. O fator mais importante entre os já identificados para a determinação do grau de abertura e fechamento das metarteríolas e dos esfíncteres

res pré-capilares é a concentração de *oxigênio* nos tecidos. Quando a intensidade do consumo de oxigênio pelos tecidos é tão grande que sua concentração de oxigênio cai abaixo da normal, os períodos intermitentes de fluxo sanguíneo capilar ocorrem com maior frequência, e a duração de cada período aumenta, permitindo, desse modo, que o sangue capilar transporte maior quantidade de oxigênio (bem como de outros nutrientes) para os tecidos. Esse efeito, junto com muitos outros fatores que controlam o fluxo sanguíneo tecidual local, é discutido no Capítulo 17.

Função Média do Sistema Capilar

Apesar de o fluxo sanguíneo por cada capilar ser intermitente, existem tantos capilares nos tecidos que seu funcionamento é a média do funcionamento de todos os capilares individuais. Ou seja, existe uma *intensidade média de fluxo sanguíneo* em cada leito capilar tecidual, uma *pressão capilar média* nos capilares e uma *transferência média de substâncias* entre o sangue dos capilares e o líquido intersticial que os circunda. No restante deste capítulo, estaremos preocupados com essas médias, embora devamos nos lembrar que as funções médias são, na realidade, as funções de, literalmente, bilhões de capilares individuais, cada um atuando, de forma intermitente, em resposta às condições locais dos tecidos.

Troca de Água, Nutrientes e Outras Substâncias entre o Sangue e o Líquido Intersticial

Difusão através da Membrana Capilar

O meio mais importante de transferência de substâncias, entre o plasma e o líquido intersticial, é a *difusão*. A Figura 16-3 ilustra esse processo, mostrando que, à medida que o sangue flui ao longo da luz do capilar, enorme quantidade de moléculas de água e de partículas dissolvidas se difunde para dentro e para fora, através da parede capilar, provocando mistura contínua do líquido intersticial e do plasma. A *difusão resulta da movimentação térmica das moléculas de água e substâncias dissolvidas no líquido*; as diferentes moléculas e os íons se movem, inicialmente, em uma direção e, a seguir, em outra, deslocando-se, aleatoriamente, em todas as direções.

Substâncias Lipossolúveis Podem se Difundir, diretamente, através das Membranas Celulares do Endotélio Capilar. Se uma substância é lipossolúvel, ela pode se difundir, diretamente, através das membranas celulares do capilar, sem ter de atravessar os poros. Essas substâncias incluem o *oxigênio* e o *dióxido de carbono*. Como essas substâncias podem permear todas as regiões da membrana capilar, suas intensidades/velocidades de transporte, através da membrana capilar, são muitas vezes maiores que as de substâncias lipoinssolúveis, como íons sódio e glicose, que só podem atravessar a membrana passando pelos poros.

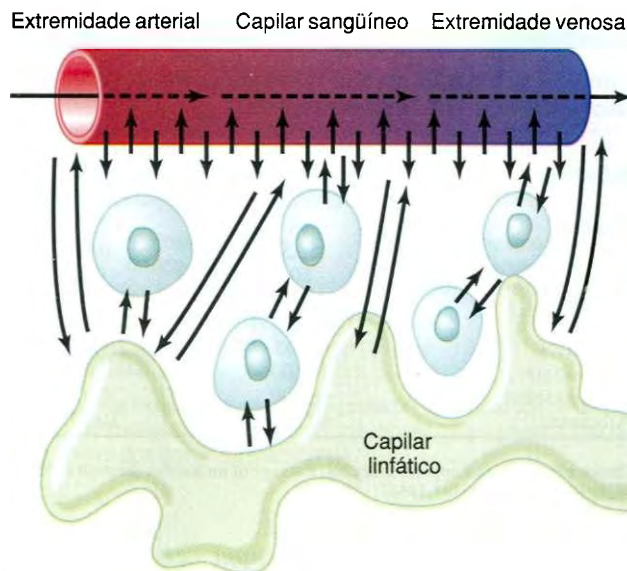


Figura 16-3

Difusão de moléculas de líquido e de substâncias dissolvidas entre o capilar e os espaços do líquido intersticial.

Substâncias Hidrossolúveis, Não-Lipossolúveis, se Difundem, apenas, através de “Poros” Intercelulares na Membrana Capilar. Muitas substâncias necessárias para os tecidos são solúveis em água, mas não podem cruzar as membranas lipídicas das células endoteliais; essas substâncias incluem as próprias *moléculas de água*, *íons sódio*, *íons cloreto* e *glicose*. Apesar de não mais que 1/1.000 da superfície dos capilares ser representada pelas fendas intercelulares endoteliais, a velocidade da movimentação térmica molecular pelas fendas é tão grande que mesmo essa pequena área é suficiente para permitir a enorme difusão de água e substâncias hidrossolúveis. Para que se tenha idéia da velocidade com que essas substâncias se difundem, a *intensidade da difusão de moléculas de água, através da membrana capilar, é cerca de 80 vezes maior que a do fluxo linear do próprio plasma ao longo do capilar*. Ou seja, a água do plasma é trocada com a água do líquido intersticial 80 vezes antes que o plasma possa fluir por toda a extensão do capilar.

Efeito do Tamanho Molecular sobre a Passagem através dos Poros. A largura das fendas intercelulares capilares, de 6 a 7 nanômetros, é cerca de 20 vezes maior que o diâmetro da molécula de água, que é a menor molécula entre as que, normalmente, cruzam os poros capilares. Por outro lado, os diâmetros das moléculas de proteínas plasmáticas são ligeiramente maiores que a largura dos poros. Outras substâncias, como íons sódio, íons cloreto, glicose e uréia, apresentam diâmetros intermediários. Por conseguinte, a permeabilidade dos poros capilares, para as diferentes substâncias, varia de acordo com seus diâmetros moleculares.

Tabela 16-1

Permeabilidade Relativa dos Poros Capilares do Músculo Esquelético a Moléculas de Diferentes Tamanhos

Substância	Peso Molecular	Permeabilidade
Água	18	1,00
NaCl	58,5	0,96
Uréia	60	0,8
Glicose	180	0,6
Sacarose	342	0,4
Inulina	5.000	0,2
Mioglobina	17.600	0,03
Hemoglobina	68.000	0,01
Albumina	69.000	0,001

Dados extraídos de Pappenheimer JR: Passage of molecules through capillary walls. *Physiol Rev* 33:387, 1953.

A Tabela 16-1 apresenta as permeabilidades relativas dos poros capilares no músculo esquelético para substâncias habitualmente encontradas, demonstrando, por exemplo, que a permeabilidade das moléculas de glicose é igual a 0,6 vezes a das moléculas de água, enquanto a permeabilidade de moléculas de albumina é extremamente pequena, de apenas 1/1.000 em relação às moléculas de água.

Neste ponto, é preciso um alerta. Os capilares, em diferentes tecidos, apresentam grandes diferenças de suas permeabilidades. Por exemplo, a membrana dos capilares sinusóides hepáticos é tão permeável que até mesmo as proteínas plasmáticas passam livremente por suas paredes, quase que com tanta facilidade quanto a água e outras substâncias. Além disso, a permeabilidade da membrana glomerular renal, para a água e os eletrólitos, é cerca de 500 vezes maior que a permeabilidade dos capilares musculares, o que não ocorre em relação às proteínas, cujas permeabilidades são muito pequenas, assim como em outros órgãos e tecidos. Quando estudarmos esses diferentes órgãos, mais adiante neste texto, deverá ficar claro o motivo por que alguns tecidos precisam de graus muito maiores de permeabilidade capilar que outros; no fígado, por exemplo, essa permeabilidade é necessária para transferir enormes quantidades de nutrientes entre o sangue e as células do parênquima hepático, e, nos rins, para permitir a filtração de grandes quantidades de líquido para a formação da urina.

Efeito da Diferença de Concentração sobre a Intensidade Efetiva da Difusão através da Membrana Capilar. A intensidade “efetiva” de difusão de uma substância, através de qualquer membrana, é proporcional à sua *diferença de concentração* entre os dois lados da membrana. Isto é, quanto maior a diferença entre as concentrações de qualquer substância, entre os dois lados da membrana capilar, maior será o movimento total da substância em uma das direções. Por exemplo, a concentração de oxigênio no sangue capilar é, nas condições normais, maior que no líquido intersticial. Portanto, grande quantidade de oxigênio normalmente se move do sangue para os tecidos. Ao contrário, a concentração de dióxido de carbono é maior nos tecidos que no sangue, o que faz com que o excesso de dió-

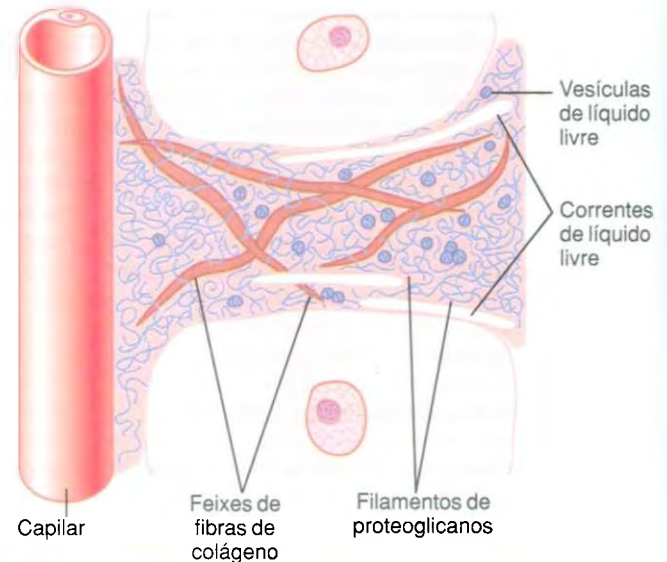


Figura 16-4

Estrutura do interstício. Existem filamentos de proteoglicanos em todos os pontos, nos espaços entre os feixes de fibras de colágeno. Vesículas de líquido livre e uma pequena quantidade de líquido livre na forma de correntes podem ocorrer ocasionalmente.

xido de carbono se mova para o sangue, sendo eliminado dos tecidos.

As intensidades da difusão através das membranas capilares da maioria das substâncias nutricionalmente importantes são tão grandes que mesmo pequenas diferenças de concentração são suficientes para provocar o transporte adequado entre o plasma e o líquido intersticial. Por exemplo, a porcentagem da concentração de oxigênio no líquido intersticial, imediatamente por fora do capilar, é, apenas, ligeiramente superior que a concentração no plasma; ainda assim, essa pequena diferença faz com que quantidade suficiente de oxigênio se mova do sangue para os espaços intersticiais, fornecendo todo o oxigênio necessário para o metabolismo tecidual, com frequência, chegando a muitos litros de oxigênio por minuto, durante os estados muito ativos do organismo.

O Interstício e o Líquido Intersticial

Cerca de um sexto do volume corporal total consiste em espaços entre as células que são, em seu conjunto, referidos como o *interstício*. O líquido nesses espaços é o *líquido intersticial*.

A estrutura do interstício é mostrada na Figura 16-4. Esse espaço contém dois tipos principais de estruturas sólidas: (1) *feixes de fibras de colágeno* e (2) *filamentos de proteoglicanos*. Os primeiros estendem-se por longas distâncias pelo interstício. São extremamente fortes e, assim, fornecem a maior parte da força tensional dos tecidos. Os filamentos de proteoglicanos, entretanto, são moléculas espiraladas ou retorcidas, extremamente finas, compostas por cerca de 98% de *ácido hialurônico* e 2% de proteínas. Essas moléculas são tão delgadas que não podem ser vistas ao microscópio óptico e são difíceis de serem demons-

tradas, até mesmo, ao microscópio eletrônico. Entretanto, formam trama de delicados filamentos reticulares, descritos como um “arbusto”.

“Gel” no Interstício. O líquido no interstício é derivado da filtração e da difusão pelos capilares. Ele contém, praticamente, os mesmos constituintes que o plasma, exceto por concentrações muito menores de proteínas, porque estas não passam com facilidade pelos poros capilares. O líquido intersticial fica retido, principalmente, em diminutos espaços entre os filamentos de proteoglicanos. Essa combinação de filamentos de proteoglicanos e líquido retido entre eles tem a característica de um *gel*, sendo, assim, chamada de *gel tecidual*.

Em virtude do grande número de filamentos de proteoglicanos, o líquido tem dificuldade em fluir pelo gel tecidual. Ao contrário, ele essencialmente se difunde através do gel; ou seja, ele se move, molécula a molécula, de um lugar para outro, por movimentação térmica cinética, em vez de haver grande número de moléculas se movendo em conjunto.

A velocidade da difusão pelo gel é de 95 a 99%, em relação à difusão livre pelo líquido. Nas curtas distâncias entre os capilares e as células teciduais, essa difusão permite o rápido transporte através do interstício, não apenas de moléculas de água, mas também de eletrólitos, nutrientes de baixo peso molecular, produtos da excreção celular, oxigênio, dióxido de carbono etc.

Líquido “Livre” no Interstício. Embora quase todo o líquido no interstício, nas condições normais, esteja retido no gel tecidual, por vezes, também ocorrem pequenas *correntes de líquido “livre”* e *pequenas vesículas de líquido livre*, o que significa líquido sem moléculas de proteoglicanos, e que, assim, pode se mover livremente. Quando se injeta um pigmento no sangue circulante, frequentemente é possível observar o fluxo, através do interstício, de pequenas correntes, em geral cursando ao longo das superfícies das fibras de colágeno ou das células.

A quantidade de líquido “livre” presente nos tecidos normais é pequena, usualmente menor que 1%. Por outro lado, quando os tecidos desenvolvem *edema*, essas pequenas porções e correntes de líquido livre se expandem de modo muito acentuado, até que a metade ou mais do líquido do edema passe a ser líquido livre, independente dos filamentos de proteoglicanos.

A Filtração do Líquido pelos Capilares é Determinada por Pressões Osmóticas Hidrostáticas e Coloidais e pelo Coeficiente de Filtração Capilar

A pressão hidrostática nos capilares tende a forçar o líquido e as substâncias nele dissolvidas, através dos poros capilares, para os espaços intersticiais. Por outro lado, a pressão osmótica gerada pelas proteínas plasmáticas (chamada de *pressão coloidosmótica*) tende a fazer com que o líquido se movimente, por osmose, dos espaços intersticiais para o sangue. Essa pressão osmótica, exercida pelas pro-

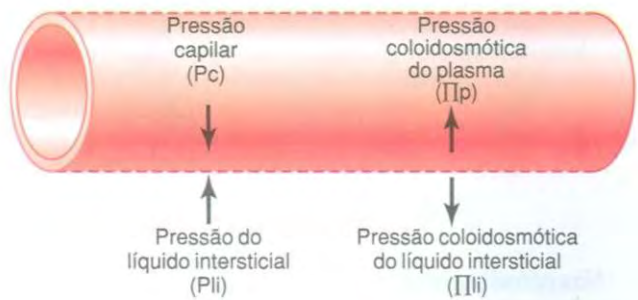


Figura 16-5

As forças da pressão do líquido e pressão coloidosmótica atuam sobre a membrana capilar, tendendo a mover o líquido para fora ou para dentro dos poros da membrana.

teínas plasmáticas, impede, normalmente, a perda significativa de líquido do sangue para os espaços intersticiais.

Outro fator importante é o *sistema linfático*, que traz de volta para a circulação a pequena quantidade de proteínas e líquido em excesso que extravasam do sangue para os espaços intersticiais. No restante deste capítulo, discutiremos os mecanismos que controlam, em conjunto, a filtração capilar e a função do fluxo linfático, para regular os volumes respectivos do plasma e do líquido intersticial.

Quatro Forças Osmóticas Hidrostáticas e Coloidais Primárias Determinam o Movimento de Líquido através da Membrana Capilar.

A Figura 16-5 mostra as quatro forças primárias que determinam se o líquido se moverá do sangue para o líquido intersticial ou no sentido inverso. Essas forças, chamadas de “forças de Starling”, em homenagem ao fisiologista que primeiro demonstrou sua importância, são:

1. A *pressão capilar* (P_c), que tende a forçar o líquido *para fora*, através da membrana capilar.
2. A *pressão do líquido intersticial* (P_{li}), que tende a forçar o líquido *para dentro*, através da membrana capilar, quando a P_{li} for positiva, mas para fora quando a P_{li} for negativa.
3. A *pressão coloidosmótica plasmática capilar* (Π_p), que tende a provocar a osmose de líquido *para dentro*, através da membrana capilar.
4. A *pressão coloidosmótica do líquido intersticial* (Π_{li}), que tende a provocar osmose de líquido *para fora*, através da membrana capilar.

Se a soma dessas forças, a *pressão efetiva de filtração*, for positiva, ocorrerá *filtração de líquido* pelos capilares. Se for negativa, ocorrerá *absorção de líquido*. A pressão efetiva de filtração (PEF) é calculada por:

$$PEF = P_c - P_{li} - \Pi_p + \Pi_{li}$$

Como discutido anteriormente, a PEF é ligeiramente positiva nas condições normais, resultando em filtração de líquido, pelos capilares, para o espaço intersticial na maioria dos órgãos. A intensidade da filtração de líquido em um tecido também é determinada pelo número e pelo tamanho dos poros em cada capilar, bem como pelo número de capilares pelos quais o sangue flui. Esses fatores são, em geral, expressos como *coeficiente de filtração capilar* (K_f). K_f é, portanto, uma medida da capacidade das

membranas capilares de filtrar água sob dada PEF, e é, usualmente, expresso por mL/min por mmHg da pressão efetiva de filtração.

A intensidade/velocidade da filtração de líquido capilar é, então, determinada por:

$$\text{Filtração} = K_f \times \text{PEF}$$

Nas próximas seções, discutiremos, em detalhes, cada uma dessas forças que determinam a intensidade da filtração de líquido capilar.

Pressão Hidrostática Capilar

Foram usados dois métodos experimentais para estimar a pressão hidrostática capilar: (1) *canulação direta, por micropipeta, dos capilares*, que obteve pressão capilar média de cerca de 25 mmHg e (2) *medida funcional indireta da pressão capilar*, que obteve pressão capilar média de 17 mmHg.

Método da Micropipeta para a Medida da Pressão Capilar.

Para medir a pressão capilar por canulação, uma pipeta microscópica de vidro é inserida diretamente no capilar, e a pressão é medida por micromanômetro. Usando-se esse método, mediram-se as pressões em capilares de tecidos expostos de animais e em grandes alças capilares do eponíquio, na base das unhas, em humanos. Essas medidas deram pressões de 30 a 40 mmHg nas extremidades arteriais dos capilares, 10 a 15 mmHg nas extremidades venosas, e cerca de 25 mmHg na porção intermediária.

Método Isogravimétrico para a Medida Indireta da Pressão Capilar “Funcional”.

A Figura 16-6 ilustra o método *isogravimétrico* para estimar indiretamente a pressão capilar. Essa figura mostra um segmento de intestino suspenso em um dos braços de balança gravimétrica. O sangue é perfundido pelos vasos sangüíneos da parede do intestino. Quando a pressão arterial é reduzida, a diminuição resultante da pressão capilar permite que a pressão osmótica das proteínas do plasma provoque a absorção de líquido para fora da parede intestinal, reduzindo o peso do intestino. Isso provoca a movimentação imediata do braço da balança. Para impedir essa diminuição do peso, a pressão venosa é aumentada o suficiente para superar o efeito da diminuição na pressão arterial. Em outras palavras, a pressão capilar é mantida constante enquanto, ao mesmo tempo, (1) a pressão arterial é diminuída e (2) a pressão venosa é aumentada.

No gráfico, na parte inferior da figura, são mostradas as alterações nas pressões arterial e venosa que mantêm constante o peso do intestino. As linhas arterial e venosa encontram-se no valor de 17 mmHg. Portanto, a pressão capilar deve ter permanecido nesse mesmo nível durante as manobras; caso contrário, teria ocorrido filtração ou absorção de líquido através das paredes capilares. Assim, de maneira indireta, a pressão capilar “funcional” é medida como sendo de cerca de 17 mmHg.

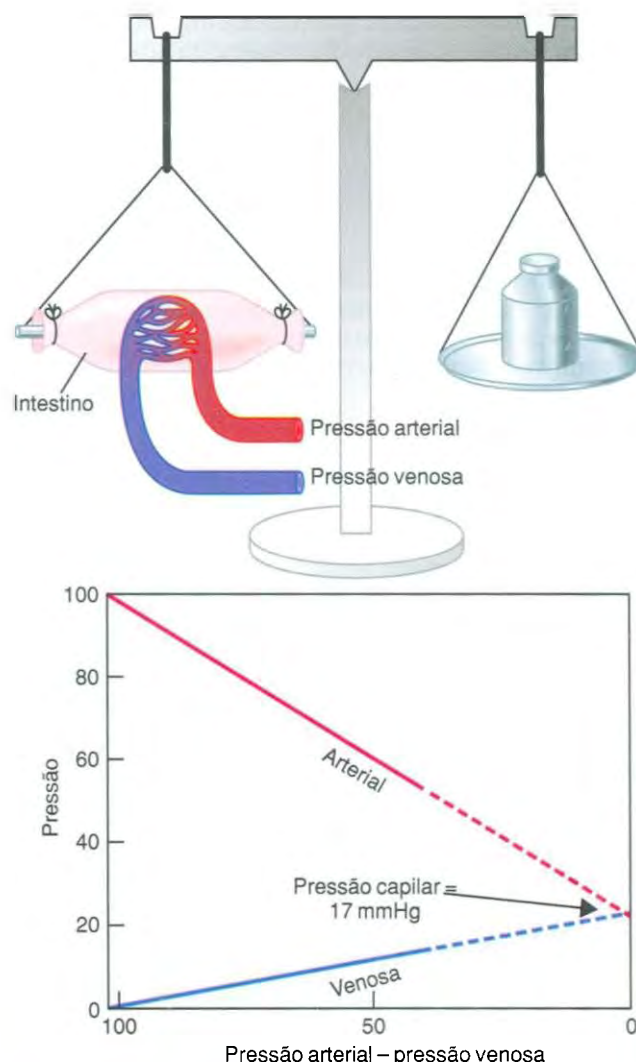


Figura 16-6

Método isogravimétrico para a medida da pressão capilar.

Por Que a Pressão Capilar Funcional é Mais Baixa que a Pressão Capilar Medida pelo Método da Micropipeta? É evidente que os dois métodos mencionados não obtiveram a mesma pressão capilar. Entretanto, o método isogravimétrico determina a pressão capilar que balanceia, exatamente, todas as forças que tendem a mover o líquido para dentro ou para fora dos capilares. Como esse balanceamento de forças é o estado normal, a pressão capilar funcional deve ser próxima à medida pelo método isogravimétrico. Portanto, é justificável acreditar que a verdadeira pressão capilar funcional seja, em média, de 17 mmHg.

É muito fácil explicar por que os métodos de canulação obtêm valores pressóricos mais elevados. A razão mais importante consiste no fato de que essas medidas são, em geral, feitas em capilares cujas extremidades arteriais estão abertas e quando o sangue está fluindo ativamente pelo capilar. Entretanto, é preciso lembrar, pela discussão anterior sobre a vasomotilidade capilar, que as metarte-

ríolas e os esfíncteres pré-capilares estão, normalmente, fechados durante grande parte do ciclo de vasomotilidade. Quando fechados, a pressão nos capilares após o fechamento deve ser praticamente igual à pressão nas extremidades venosas dos capilares, cerca de 10 mm Hg. Assim, quando é feita a média em um intervalo de tempo, espera-se que a pressão capilar *funcional* média seja muito mais próxima da pressão na extremidade venosa dos capilares do que da pressão nas extremidades arteriais.

Existem duas outras razões por que a pressão capilar funcional é menor que os valores medidos por canulação. Primeira, porque há muito mais capilares próximos às vênulas do que próximos às arteríolas. Segunda, porque os capilares venosos são muitas vezes mais permeáveis que os capilares arteriais. Esses dois efeitos diminuem, ainda mais, o valor da pressão capilar funcional.

Pressão Hidrostática do Líquido Intersticial

Assim como ocorre na medição da pressão capilar, existem muitos métodos para se medir a pressão do líquido intersticial, e cada um deles dá valores ligeiramente diferentes; mas, geralmente, esses valores são alguns milímetros de mercúrio abaixo da pressão atmosférica e, por isso, são referidos como *pressão negativa do líquido intersticial*. Os métodos mais utilizados são (1) a canulação direta dos tecidos, por micropipeta, (2) a medida da pressão por meio de cápsulas perfuradas implantadas e (3) a medida da pressão por meio de pavios de algodão inseridos no tecido.

Medida da Pressão do Líquido Intersticial por Micropipeta.

O mesmo tipo de micropipeta utilizado para a medida da pressão capilar pode ser usado, em alguns tecidos, para a medida da pressão do líquido intersticial. A ponta da micropipeta tem aproximadamente 1 micrômetro de diâmetro, mas, ainda assim, é 20 vezes maior, ou mais, que o tamanho dos espaços entre os filamentos de proteoglicanos do interstício. Portanto, a pressão é, provavelmente, medida em região com líquido livre.

As primeiras pressões medidas pelo método da micropipeta variavam de -1 a +2 mmHg, mas, em geral, eram ligeiramente positivas. Com a experiência e com a melhora dos equipamentos para a realização dessas medidas, as pressões obtidas mais recentemente foram, em média, de -2 mmHg, fornecendo valores médios de pressão em tecidos *frouxos*, como a pele, ligeiramente menores que a pressão atmosférica.

Medida da Pressão de Líquido Intersticial Livre em Cápsulas Ocas Perfuradas Implantadas. A pressão no líquido intersticial livre medida por esse método, usando-se cápsulas de 2 cm de diâmetro no tecido subcutâneo normal *frouxo*, é, em média, de -6 mmHg, mas, com cápsulas menores, os valores não são muito diferentes dos -2 mmHg medidos pela micropipeta na Figura 16-7.

Medida da Pressão de Líquido Intersticial Livre por Pavios de Fibras de Algodão. Outro método consiste em inserir no tecido um pequeno tubo de Teflon com cerca de oito fibras de algodão projetando-se em sua extremidade. As fibras

de algodão fazem excelente contato com os líquidos do tecido e transmitem a pressão do líquido intersticial para o tubo de Teflon: a pressão pode, então, ser medida a partir do tubo usando-se métodos manométricos convencionais. As pressões medidas por essa técnica, no tecido subcutâneo *frouxo*, também foram negativas, com valores, geralmente, entre -1 e -3 mmHg.

Pressões do Líquido Intersticial em Tecidos Circundados por Estruturas Rígidas

Alguns tecidos do corpo são cercados por estruturas rígidas, como a caixa craniana ao redor do encéfalo, a forte cápsula fibrosa ao redor do rim, as bainhas fibrosas ao redor dos músculos e a esclera em torno do olho. Na maioria desses tecidos, independentemente do método usado para a medida, as pressões do líquido intersticial são, usualmente, positivas. Entretanto, essas pressões são, ainda assim, quase sempre menores que as exercidas sobre o exterior dos tecidos pelas estruturas que os contêm. Por exemplo, a pressão do líquido cérebro-espinhal, em torno do encéfalo de um animal deitado de lado, é, em média, de +10 mmHg, enquanto a *pressão do líquido intersticial do cérebro* é, em média, de +4 a +6 mmHg. Nos rins, a pressão capsular ao redor do rim, é, em média, de +13 mmHg, mas foram relatadas *pressões do líquido intersticial renal* de cerca de +6 mmHg. Assim, se nos lembrarmos que a pressão exercida sobre a pele é a pressão atmosférica, considerada como a pressão zero, é possível formular uma regra geral de que a pressão normal do líquido intersticial é, em geral, vários milímetros de mercúrio negativa em relação à que circunda cada tecido.

A Pressão Verdadeira do Líquido Intersticial no Tecido Subcutâneo Frouxo é Subatmosférica?

O conceito de que a pressão do líquido intersticial é subatmosférica em muitos tecidos do corpo, ou na maioria, foi concebido a partir de observações clínicas que não podiam ser explicadas pelo conceito anterior de que era sempre positiva. Algumas das observações pertinentes são as seguintes:

1. Quando um enxerto cutâneo é implantado em superfície côncava do corpo, como na órbita após a remoção do olho, tende a ocorrer coleção de líquido sob o enxerto, antes que a pele fique aderida à órbita. Além disso, a pele tende a se encurtar, o que faz com que ela seja puxada para fora da concavidade. Entretanto, alguma força negativa sob a pele causa a absorção do líquido e, em geral, literalmente, puxa a pele de volta para a concavidade.
2. É necessário menos de 1 mmHg de pressão positiva para injetar grande volume de líquido nos tecidos subcutâneos, como sob a pálpebra inferior, no espaço axilar e no escroto. Volumes de líquido, aproximadamente mais de 100 vezes maiores que o normalmente presente no espaço intersticial, quando injetados nessas áreas, não provocam aumento maior que 2 mmHg de pressão positiva. Essas observações são importantes, pois esses tecidos não contêm fibras suficientemente fortes, capazes de impedir o acúmulo de líquido, de modo que algum outro mecanismo, como um sistema de pressão negativa, deve existir para impedi-lo.

3. Na maioria das cavidades naturais do corpo, onde há líquido livre em equilíbrio dinâmico com os líquidos intersticiais que o cercam, as pressões medidas foram negativas, entre elas:

Espaço intrapleural: -8 mmHg

Espaços sinoviais nas articulações: -4 a -6 mmHg

Espaço epidural: -4 a -6 mmHg

4. A cápsula implantada para a medida da pressão do líquido intersticial pode ser usada para registrar suas alterações dinâmicas. Essas alterações são, aproximadamente, as que ocorrem quando (1) a pressão arterial é aumentada ou diminuída, (2) se injeta líquido no espaço tecidual circundante ou (3) agente coloidosmótico muito concentrado é injetado no sangue para absorver líquido dos espaços teciduais. É improvável que essas alterações dinâmicas possam ser registradas com tanta precisão, a menos que a pressão da cápsula esteja muito próxima da pressão intersticial verdadeira.

Resumo — Um Valor Médio para a Pressão Negativa do Líquido Intersticial no Tecido Subcutâneo Frouxo. Embora os diferentes métodos mencionados produzam valores pressóricos ligeiramente diferentes do líquido intersticial, existe, atualmente, a crença geral, entre os fisiologistas, de que a verdadeira pressão no tecido subcutâneo *frouxo* seja ligeiramente menos subatmosférica, com valor médio de -3 mmHg.

O Bombeamento pelo Sistema Linfático É a Causa Básica da Pressão Negativa do Líquido Intersticial

O sistema linfático será discutido adiante, neste capítulo, mas precisamos entender, neste ponto, o papel básico que ele desempenha na determinação da pressão do líquido intersticial. O sistema linfático é um "lixeiro" (*scavenger*) que remove o excesso de líquido, proteínas, detritos orgânicos e outros materiais dos espaços teciduais. Normalmente, quando o líquido penetra nos capilares linfáticos terminais, as paredes dos vasos linfáticos se contraem, de forma automática, por alguns segundos e bombeiam o líquido para a circulação sanguínea. Esse processo cria a ligeira pressão negativa, medida nos líquidos dos espaços intersticiais.

Pressão Coloidosmótica do Plasma

As Proteínas Plasmáticas Causam a Pressão Coloidosmótica. Na discussão básica sobre pressão osmótica, no Capítulo 4, ressaltou-se que somente as moléculas ou íons que não são capazes de passar pelos poros de membrana semipermeável exercem pressão osmótica. Como as proteínas são os únicos constituintes dissolvidos no plasma e nos líquidos intersticiais que não atravessam facilmente os poros capilares, são elas as responsáveis pelas pressões osmóticas nos dois lados da membrana capilar. Para distinguir essa pressão osmótica da que ocorre na membrana celular, a primeira é chamada de *pressão coloidosmótica*

ou *pressão oncótica*. O termo pressão "coloidosmótica" deriva do fato de que uma solução de proteínas se assemelha a uma solução coloidal, apesar de ser, na verdade, solução molecular verdadeira.

Valores Normais da Pressão Coloidosmótica do Plasma. A pressão coloidosmótica do plasma humano normal é de, em média, 28 mmHg; 19 mm são causados por efeitos moleculares das proteínas dissolvidas e 9 mm pelo *efeito Donnan* — isto é, pressão osmótica adicional causada pelos sódio, potássio e outros cátions mantidos no plasma pelas proteínas.

Efeito das Diferentes Proteínas Plasmáticas sobre a Pressão Coloidosmótica.

As proteínas plasmáticas representam uma mistura contendo albumina, com peso molecular médio de 69.000; globulinas, 140.000; e fibrinogênio, 400.000. Assim, um grama de globulina contém, apenas, a metade do número de moléculas que um grama de albumina, e um grama de fibrinogênio contém apenas um sexto do número de moléculas de um grama de albumina. É importante lembrar, pela discussão sobre pressão osmótica, no Capítulo 4, que essa pressão é determinada pelo *número de moléculas* dissolvidas no líquido, e não por sua massa. Portanto, quando corrigido em relação ao número de moléculas, em vez da massa, o quadro seguinte dá as concentrações relativas de massa (g/dL) dos diferentes tipos de proteínas no plasma normal e suas respectivas contribuições para a pressão coloidosmótica total do plasma (Π_p).

	g/dL	Π_p (mm Hg)
Albumina	4,5	21,8
Globulinas	2,5	6,0
Fibrinogênio	0,3	0,2
Total	7,3	28,0

Assim, cerca de 80% da pressão coloidosmótica total do plasma resulta da fração de albumina, 20% das globulinas e, praticamente, 0% do fibrinogênio. Assim, do ponto de vista da dinâmica dos líquidos nos capilares e tecidos, a albumina é o fator mais importante.

Pressão Coloidosmótica do Líquido Intersticial

Embora o tamanho do poro capilar usual seja menor que as dimensões das moléculas das proteínas plasmáticas, nem todos os poros são iguais, de modo que pequena quantidade de proteínas plasmáticas extravasa, por eles, para os espaços intersticiais.

A quantidade total de proteína, nos 12 litros do líquido intersticial corporal total, é ligeiramente maior que a quantidade de proteína no próprio plasma; mas, como esse volume é quatro vezes maior que o do plasma, a *concentração* média de proteína no líquido intersticial é, em

geral, de apenas 40% em relação ao plasma, ou cerca de 3 g/dL. Quantitativamente, nota-se que a pressão coloidosmótica média do líquido intersticial, com essa concentração de proteína, é de cerca de 8 mmHg.

Trocas de Líquido através da Membrana Capilar

Agora que foram discutidos os diferentes fatores que afetam o movimento de líquido através da membrana capilar, é possível considerá-los em conjunto e observar como o sistema capilar mantém a distribuição normal do volume de líquido entre o plasma e o interstício.

A pressão média nas extremidades arteriais dos capilares é 15 a 25 mmHg maior que nas extremidades venosas. Por causa dessa diferença, o líquido é “filtrado” para fora dos capilares, nas extremidades arteriais, mas, nas extremidades venosas, o líquido é reabsorvido de volta para os capilares. Assim, pequena quantidade de líquido, na realidade, “flui” através dos tecidos, das extremidades arteriais para as extremidades venosas dos capilares. A dinâmica desse fluxo é discutida a seguir.

Análise das Forças que Provocam a Filtração na Extremidade Arterial do Capilar. As médias aproximadas das forças que operam na *extremidade arterial* do capilar, provocando o movimento de líquido através da membrana capilar, são as seguintes:

	mmHg
Forças que tendem a mover o líquido para fora:	
Pressão capilar (extremidade arterial do capilar)	30
Pressão <i>negativa</i> do líquido livre intersticial	3
Pressão coloidosmótica do líquido intersticial	8
FORÇA TOTAL PARA FORA	41
Forças que tendem a mover o líquido para dentro:	
Pressão coloidosmótica do plasma	28
FORÇA TOTAL PARA DENTRO	28
Resultante das forças:	
Para fora	41
Para dentro	28
FORÇA EFETIVA PARA FORA (NA EXTREMIDADE ARTERIAL)	13

Assim, a soma das forças na extremidade arterial do capilar resulta em *pressão efetiva de filtração* de 13 mmHg, tendendo a mover o líquido para fora dos poros capilares.

Essa pressão de filtração de 13 mmHg faz com que, em média, cerca de 1/200 do plasma no sangue que flui seja filtrado para fora das extremidades arteriais dos capilares, para os espaços intersticiais, cada vez que o sangue passa pelos capilares.

Análise da Reabsorção na Extremidade Venosa do Capilar. A baixa pressão sangüínea na extremidade venosa do capilar altera o balanço das forças em favor da absorção, da seguinte maneira:

	mmHg
Forças que tendem a mover o líquido para dentro:	
Pressão coloidosmótica do plasma	28
FORÇA TOTAL PARA DENTRO	28
Forças que tendem a mover o líquido para fora:	
Pressão capilar (extremidade venosa do capilar)	10
Pressão <i>negativa</i> do líquido livre intersticial	3
Pressão coloidosmótica do líquido intersticial	8
FORÇA TOTAL PARA FORA	21
Resultante das forças:	
Para dentro	28
Para fora	21
FORÇA EFETIVA PARA DENTRO	7

Assim, a força que faz com que o líquido se mova para dentro do capilar, de 28 mmHg, é maior que a que se opõe à reabsorção, de 21 mmHg. A diferença, de 7 mmHg, é a *pressão efetiva de reabsorção* nas extremidades venosas dos capilares. Essa pressão de reabsorção é consideravelmente menor que a pressão de filtração nas extremidades arteriais, mas lembre-se de que os capilares venosos são mais numerosos e mais permeáveis que os arteriais, de modo que é necessária menor pressão de reabsorção para provocar o movimento de líquido para dentro do capilar.

A pressão de reabsorção faz com que cerca de nove décimos do líquido que foi filtrado para fora, nas extremidades arteriais, sejam reabsorvidos nas extremidades venosas. O décimo restante flui para os vasos linfáticos, por onde retorna para o sangue circulante.

Equilíbrio de Starling para a Troca Capilar

E. H. Starling ressaltou, há mais de um século, que, sob condições normais, existe estado próximo ao equilíbrio na membrana capilar. Isto é, a quantidade de líquido filtrado para fora, nas extremidades arteriais dos capilares, é quase exatamente igual ao líquido que retorna à circulação por absorção. O ligeiro desequilíbrio existente é responsável pela pequena quantidade de líquido que, finalmente, retorna pelos linfáticos.

O quadro seguinte demonstra os princípios do equilíbrio de Starling. Nesse quadro são apresentadas as médias das pressões nas extremidades arteriais e venosas dos capilares, para determinar a pressão capilar *funcional* média, em toda sua extensão, calculada como 17,3 mmHg.

	mmHg
Média das forças que tendem a mover o líquido para fora:	
Pressão capilar média	17,3
Pressão <i>negativa</i> do líquido livre intersticial	3,0
Pressão coloidosmótica do líquido intersticial	8,0
FORÇA TOTAL PARA FORA	28,3
Média da força que tende a mover o líquido para dentro:	
Pressão coloidosmótica do plasma	28,0
FORÇA TOTAL PARA DENTRO	28,0
Resultante das médias das forças:	
Para dentro	28,3
Para fora	28,0
FORÇA EFETIVA PARA FORA	0,3

Assim, em relação à circulação capilar total, nota-se um estado próximo ao equilíbrio entre as forças totais de filtração, de 28,3 mmHg e a força total de reabsorção, de 28,0 mmHg. O pequeno desequilíbrio de forças, de 0,3 mmHg, faz com que a filtração de líquido para os espaços intersticiais seja ligeiramente maior que a reabsorção. Esse ligeiro excesso de filtração é chamado de *filtração efetiva*, que consiste no líquido que deve retornar à circulação pelos linfáticos. A intensidade normal de filtração efetiva em todo o corpo é de apenas 2 mililitros por minuto.

Coefficiente de Filtração. No exemplo anterior, o desequilíbrio total médio de 0,3 mmHg das forças atuantes nas membranas capilares provoca filtração efetiva de líquido de 2 mL/min em todo o corpo. Expressando essa filtração, por cada milímetro de mercúrio de desequilíbrio, encontra-se a intensidade da filtração efetiva de 6,67 mililitros de líquido por minuto por milímetro de mercúrio, em todo o corpo. Esse valor é chamado *coeficiente de filtração capilar corporal total*.

O coeficiente de filtração também pode ser expresso em relação a partes separadas do corpo, em termos da intensidade da filtração por minuto por milímetro de mercúrio por 100 gramas de tecido. Nesses termos, o coeficiente de filtração do tecido médio é de cerca de 0,01 mL/min/mmHg/100 g de tecido. Entretanto, em virtude das diferenças extremas na permeabilidade dos sistemas capilares, nos diferentes tecidos, esse coeficiente varia por mais de 100 vezes entre os vários tecidos. É muito pequeno no cérebro e no músculo, moderadamente grande no tecido subcutâneo, grande no intestino, e extremo no fígado e nos glomérulos renais, onde os poros são muito numerosos ou muito abertos. Da mesma forma, a permeação de proteínas, através das membranas capilares, varia de modo muito amplo. A concentração de proteína no líquido intersticial dos músculos é de cerca de 1,5 g/dL; no tecido subcutâneo, 2 g/dL; no intestino, 4 g/dL; e no fígado, 6 g/dL.

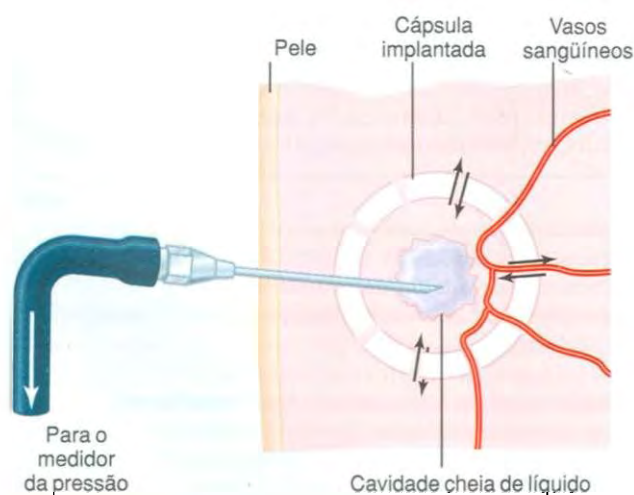


Figura 16-7

Método da cápsula perfurada para a medida da pressão do líquido intersticial.

Efeito do Desequilíbrio Anormal das Forças na Membrana Capilar

Se a pressão capilar média aumentar acima de 17 mmHg, a força efetiva que tende a produzir filtração de líquido para os espaços teciduais aumenta. Assim, um aumento de 20 mmHg da pressão capilar média provoca aumento da pressão de filtração efetiva de 0,3 mmHg, para 20,3 mmHg, o que resulta em filtração efetiva de líquido para os espaços intersticiais 68 vezes maior que a normal. Para impedir o acúmulo de excesso de líquido nesses espaços, seria necessário um fluxo de líquido 68 vezes maior que o normal para o sistema linfático, o que é duas a cinco vezes maior que a capacidade total dos linfáticos. Como consequência, o líquido tenderia a se acumular nos espaços intersticiais, resultando em edema.

Por outro lado, se a pressão capilar cair a valor muito baixo, ocorrerá reabsorção efetiva de líquido pelos capilares, em vez de filtração, e o volume sanguíneo aumentará às custas do volume de líquido intersticial. Esses efeitos do desequilíbrio na membrana capilar em relação ao desenvolvimento de diferentes tipos de edema são discutidos no Capítulo 25.

Sistema Linfático

O sistema linfático representa uma via acessória por meio da qual o líquido pode fluir dos espaços intersticiais para o sangue. É importante notar que os linfáticos transportam, para fora dos espaços teciduais, proteínas e grandes partículas que não podem ser removidas por absorção direta pelos capilares sanguíneos. Esse retorno da proteína para o sangue, dos espaços intersticiais, é função essencial, sem a qual morreríamos em cerca de 24 horas.

Canais Linfáticos do Corpo

Quase todos os tecidos corporais têm canais linfáticos especiais que drenam o excesso de líquido diretamente dos espaços intersticiais. As exceções incluem as porções superficiais da pele, o sistema nervoso central, o endomísio dos músculos e os ossos. Entretanto, mesmo esses tecidos têm minúsculos canais, referidos como *pré-linfáticos*, pelos quais o líquido intersticial pode fluir; esse líquido é, por fim, drenado para vasos linfáticos ou, no caso do encéfalo, para o líquido cérebro-espinhal e, dele, diretamente de volta ao sangue.

Em essência, todos os vasos linfáticos da parte inferior do corpo escoam-se, por fim, para o *ducto torácico* que, por sua vez, se escoa para o sistema venoso de sangue, na junção da veia jugular interna *esquerda* com a veia subclávia esquerda, como mostra a Figura 16-8.

A linfa do lado esquerdo da cabeça, do braço esquerdo e de partes da região torácica também penetra o ducto torácico antes de se escoar nas veias.

A linfa do lado direito da cabeça e pescoço, braço direito e partes do hemitórax direito segue pelo *ducto linfático direito* (muito menor que o ducto torácico), que se escoa no sistema venoso de sangue, na junção da veia subclávia com a veia jugular interna *direita*.

Capilares Linfáticos Terminais e sua Permeabilidade. A maior parte do líquido filtrado nas *extremidades arteriais*

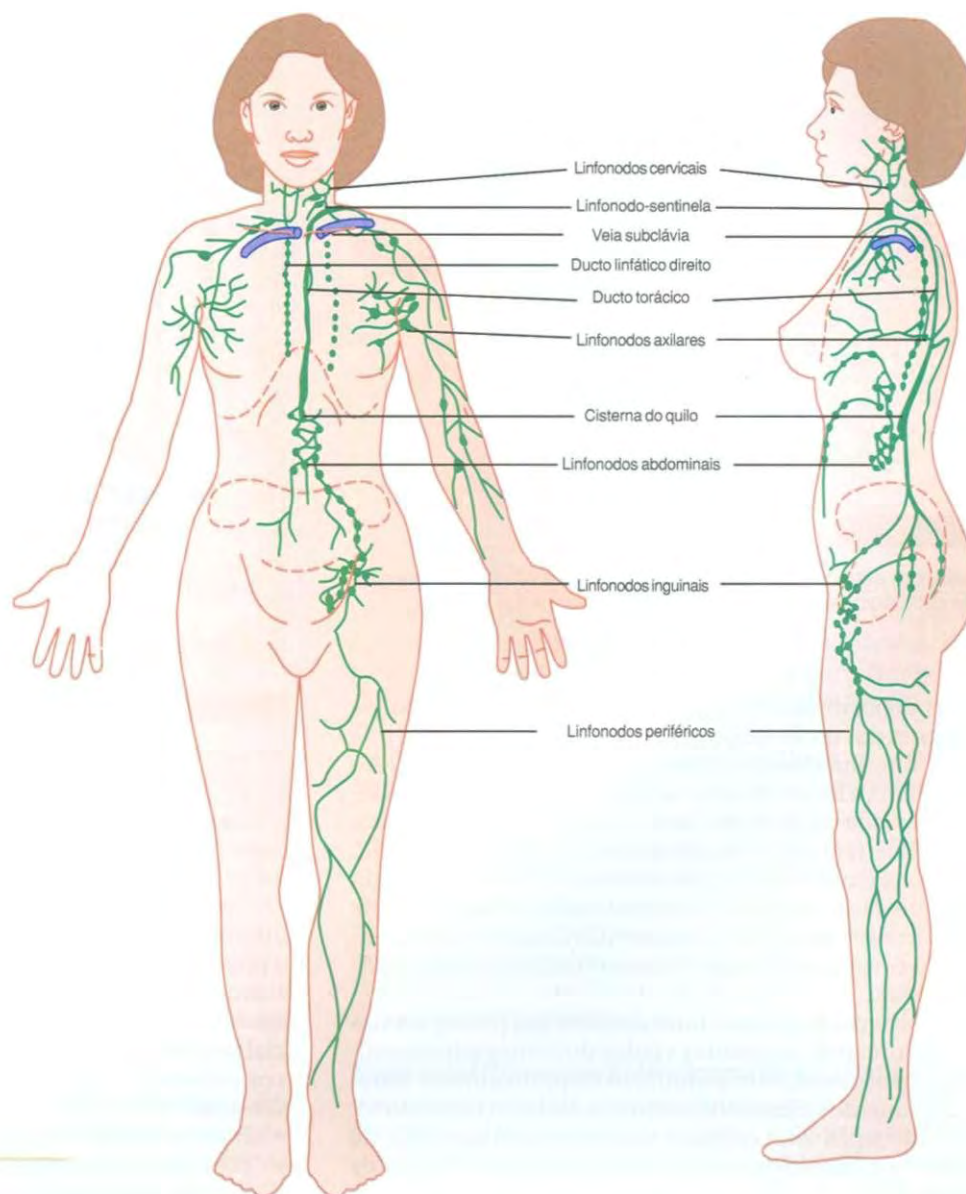


Figura 16-8

Sistema linfático.

dos *capilares sangüíneos* flui entre as células e é, finalmente, reabsorvido de volta pelas *extremidades venosas* dos *capilares sangüíneos*; entretanto, em média, cerca de 1/10 do líquido segue para os *capilares linfáticos* e retorna ao sangue pelo sistema linfático, em vez de fazê-lo pelos capilares venosos. O volume total dessa linfa é, normalmente, de apenas dois a três litros por dia.

O líquido que retorna à circulação pelos linfáticos é extremamente importante, por conter substâncias de alto peso molecular, tais como proteínas que não podem ser absorvidas dos tecidos por qualquer outra via, embora possam entrar nos capilares linfáticos quase sem impedimentos. Isso ocorre por causa da estrutura especial dos capilares linfáticos, mostrada na Figura 16-9. Essa figura mostra as células endoteliais do capilar linfático, presas, por *filamentos de ancoragem*, ao tecido conjuntivo que o circunda. Nas junções entre as células endoteliais adjacentes, a borda de uma célula se sobrepõe à borda da célula seguinte, de modo que a borda sobreposta fica livre

para se dobrar para dentro, formando, assim, uma válvula minúscula que se abre para o interior do capilar linfático. O líquido intersticial, junto com as partículas suspensas, pode pressionar e abrir a válvula, fluindo, diretamente, para o capilar linfático. Entretanto, esse líquido tem dificuldade para deixar o capilar, uma vez que tenha entrado, porque qualquer refluxo fecha a válvula. Assim, os linfáticos têm válvulas nas extremidades dos capilares linfáticos terminais, bem como válvulas ao longo de seus vasos mais grossos, até o ponto em que se escoam para a circulação sangüínea.

Formação da Linfa

A linfa é derivada do líquido intersticial que flui para os linfáticos. Por isso, logo após entrar nos linfáticos terminais, ela apresenta, praticamente, a mesma composição que o líquido intersticial.

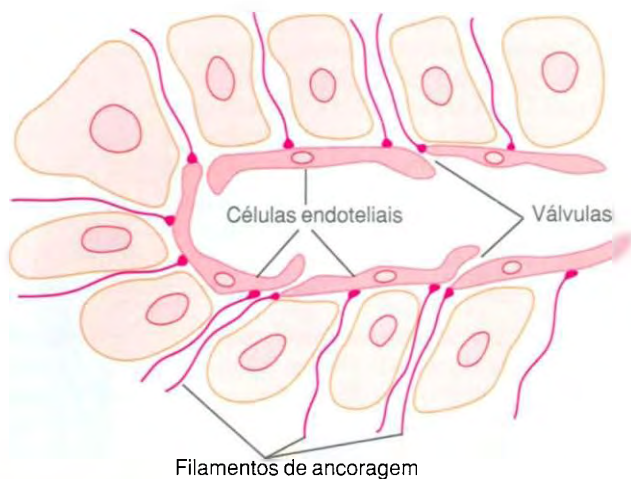


Figura 16-9

Estrutura especial dos capilares linfáticos permitindo a passagem de substâncias de alto peso molecular para a linfa.

A concentração de proteína no líquido intersticial da maioria dos tecidos é de, em média, cerca de 2 g/dL, e a da linfa que flui desses tecidos é próxima a esse valor. Ao contrário, a linfa formada no fígado apresenta concentração elevada de proteína, de 6 g/dL, e a linfa formada nos intestinos tem uma concentração de proteína de 3 a 4 g/dL. Como cerca de dois terços de toda a linfa são, em condições normais, derivados do fígado e dos intestinos, a linfa do ducto torácico, que é a mistura da linfa de todas as partes do corpo, tem, em geral, concentração de proteínas de 3 a 5 g/dL.

O sistema linfático é, também, uma das principais vias de absorção de nutrientes vindos do trato gastrointestinal, em especial, para a absorção de praticamente todos os lipídios dos alimentos, como discutido no Capítulo 65. De fato, após uma refeição rica em gorduras, a linfa do ducto torácico chega a conter, por vezes, até 1 a 2% de lipídios.

Por fim, mesmo grandes partículas, como bactérias, podem passar através das células endoteliais e entrar nos capilares linfáticos e, desse modo, chegar à linfa. A medida que a linfa passa pelos linfonodos, essas partículas são quase inteiramente removidas e destruídas, como discutido no Capítulo 33.

Intensidade do Fluxo Linfático

Cerca de 100 mililitros de linfa flui, por hora, pelo *ducto torácico* do humano em repouso, e, aproximadamente, outros 20 mililitros fluem para a circulação, a cada hora, por outros canais, perfazendo o total estimado do fluxo linfático de cerca de 120 mL/h, ou 2 a 3 litros por dia.

Efeito da Pressão do Líquido Intersticial sobre o Fluxo Linfático. A Figura 16-10 mostra o efeito de diferentes níveis de pressão do líquido intersticial sobre o fluxo linfático medido em patas de cães. Note que o fluxo linfático normal é muito pequeno, com pressões do líquido intersticial

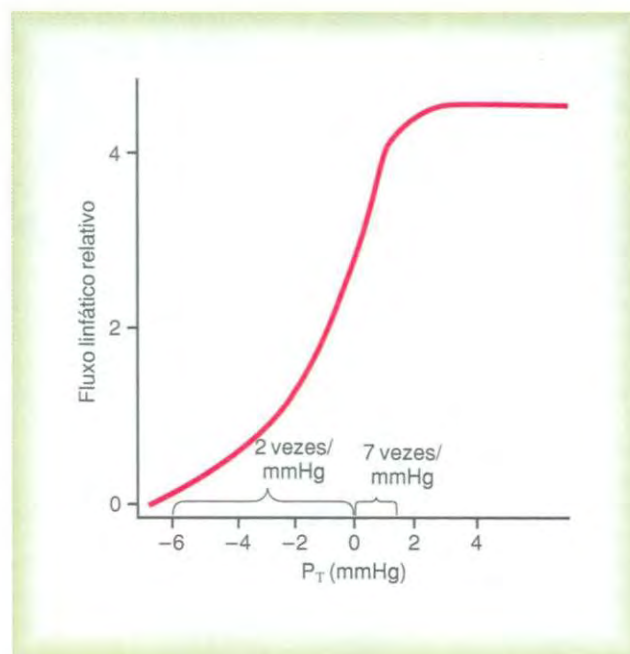


Figura 16-10

Relação entre a pressão do líquido intersticial e o fluxo linfático na perna de um cão. Note que o fluxo linfático atinge o máximo quando a pressão intersticial, P_T , se eleva ligeiramente acima da pressão atmosférica (0 mmHg). (Cortesia de Drs. Harry Gibson e Aubrey Taylor.)

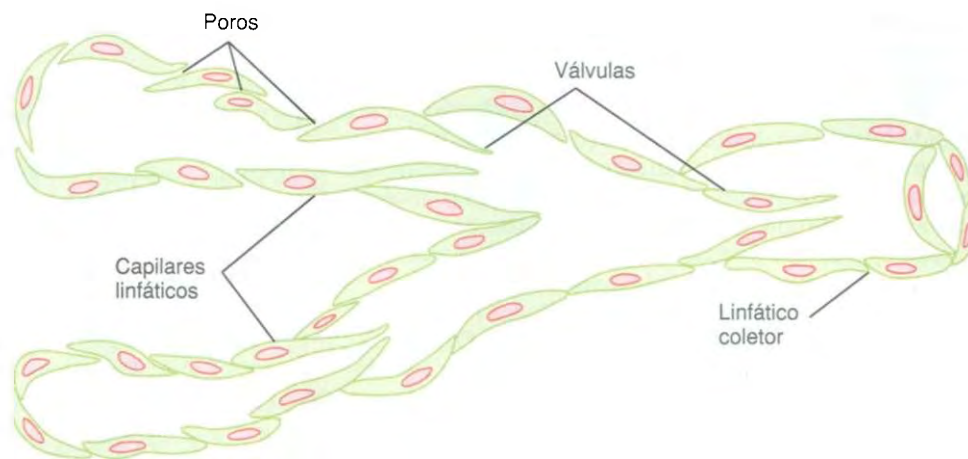
abaixo do valor normal de -6 mmHg. Então, à medida que a pressão aumenta para 0 mmHg (pressão atmosférica), o fluxo aumenta por mais de 20 vezes. Por conseguinte, qualquer fator que aumente a pressão do líquido intersticial também aumenta o fluxo linfático, se os vasos linfáticos estiverem funcionando normalmente. Esses fatores incluem:

- Pressão capilar elevada
- Pressão coloidosmótica diminuída do plasma
- Pressão coloidosmótica aumentada do líquido intersticial
- Permeabilidade aumentada dos capilares

Todos esses fatores fazem com que o balanceamento das trocas de líquido na membrana capilar sanguínea favoreça o movimento de líquido para o interstício, dessa forma aumentando, ao mesmo tempo, o volume e a pressão do líquido intersticial e o fluxo linfático.

Entretanto, note na Figura 16-10 que quando a pressão do líquido intersticial fica 1 a 2 milímetros maior que a pressão atmosférica (maior que 0 mmHg), o fluxo linfático pára de aumentar, mesmo sob pressões maiores. Isso ocorre porque o aumento da pressão tecidual não somente aumenta a entrada de líquido para os capilares linfáticos mas, comprime, também, as superfícies externas dos grandes linfáticos, impedindo o fluxo de linfa. Sob pressões maiores, esses dois fatores se contrabalançam, de forma quase exata, de modo que se atinge o que é chamado "intensidade/velocidade máxima do fluxo linfático", representada pelo platô superior na Figura 16-10.

A Bomba Linfática Aumenta o Fluxo de Linfa. Todos os canais linfáticos têm válvulas; válvulas típicas são mostradas

**Figura 16-11**

Estrutura de capilares linfáticos e um linfático coletor mostrando, também, válvulas linfáticas.

na Figura 16-11 nos linfáticos coletores que drenam os linfáticos capilares.

Filmagens de vasos linfáticos expostos em animais e em humanos demonstram que, quando o linfático coletor ou vaso linfático maior é estirado pelo líquido, o músculo liso na parede desse vaso se contrai automaticamente. Além disso, cada segmento do vaso linfático, entre válvulas sucessivas, funciona como uma bomba automática isolada. Ou seja, mesmo o pequeno enchimento de um segmento provoca sua contração, e o líquido é bombeado pela válvula para o seguinte segmento linfático. Isso enche o segmento subsequente, e, após alguns segundos, este também se contrai; esse processo ocorre ao longo de todo o vaso linfático, até que o líquido finalmente se escoe na circulação sangüínea. Em vasos linfáticos muito grandes, como o ducto torácico, essa bomba linfática pode gerar grandes pressões, de até 50 a 100 mmHg.

Bombeamento Causado pela Compressão Intermitente Externa dos Linfáticos. Além do bombeamento causado pela contração intermitente intrínseca das paredes dos vasos linfáticos, qualquer fator externo que comprima, também de modo intermitente, o vaso linfático pode provocar o bombeamento. Em ordem de importância, esses fatores são:

- Contração dos músculos esqueléticos circundantes
 - Movimento de partes do corpo
 - Pulsações de artérias adjacentes aos linfáticos
 - Compressão dos tecidos por objetos externos ao corpo
- A bomba linfática fica muito ativa durante o exercício, freqüentemente aumentando o fluxo linfático por 10 a 30 vezes. Ao contrário, durante períodos de repouso, o fluxo linfático é extremamente lento, quase nulo.

Bomba Capilar Linfática. O capilar linfático terminal também é capaz de bombear linfa, além do bombeamento realizado pelos vasos linfáticos maiores. Como explicado anteriormente neste capítulo, as paredes dos capilares linfáticos aderem firmemente às células do tecido circundante, por meio de filamentos de ancoragem. Assim, cada vez que excesso de líquido chega ao tecido e faz com que ele se inche, os filamentos de ancoragem puxam a parede do capilar linfático, e o líquido flui para dentro do terminal linfático pelas junções entre as células endoteliais.

Então, quando o tecido é comprimido, a pressão no interior do capilar aumenta e faz com que as bordas sobrepostas das células endoteliais se fechem como válvulas. Por esse motivo, a pressão empurra a linfa para frente em direção ao linfático coletor, em vez de para trás, em direção às junções celulares.

As células endoteliais do capilar linfático também contêm alguns filamentos contráteis de actomiosina. Em alguns tecidos animais (p. ex., a asa do morcego), observou-se que esses filamentos provocam a contração rítmica dos capilares linfáticos, da mesma forma que ocorre com muitos dos pequenos vasos sangüíneos e linfáticos maiores. Por isso, é provável que, pelo menos, parte do bombeamento resulte da contração das células endoteliais dos capilares linfáticos, além da contração dos linfáticos musculares maiores.

Resumo dos Fatores que Determinam o Fluxo Linfático. Pela discussão anterior, é possível notar que os dois fatores principais, determinativos do fluxo linfático, são (1) a pressão do líquido intersticial e (2) a atividade da bomba linfática. Portanto, podemos afirmar que, de modo geral, *a intensidade do fluxo linfático é determinada pelo produto da pressão do líquido intersticial pela atividade da bomba linfática.*

O Papel do Sistema Linfático no Controle da Concentração de Proteína, Volume e Pressão do Líquido Intersticial

Já está claro que o sistema linfático funciona como um “mecanismo de transbordamento” (*overflow*) para devolver à circulação o excesso de proteína e de líquido nos espaços teciduais. Portanto, desempenha, também, papel central no controle (1) da concentração de proteínas, (2) do volume e (3) da pressão do líquido intersticial. Vamos explicar como esses fatores interagem.

Em primeiro lugar, lembre-se que pequena quantidade de proteínas extravasa, continuamente, dos capilares sangüíneos para o interstício. Somente uma quantidade muito pequena, se ocorrer, da proteína extravasada retorna à circulação pelas extremidades venosas dos capilares sangüí-

neos. Por isso, essa proteína tende a se acumular no líquido intersticial, o que aumenta a pressão coloidosmótica dos líquidos intersticiais.

Além disso, o aumento da pressão coloidosmótica do líquido intersticial desloca o balanço das forças na membrana do capilar sangüíneo em favor da filtração de líquido para o interstício. Assim, efetivamente, ocorre a translocação osmótica de líquido, causada pela proteína, para fora da parede capilar em direção ao interstício, aumentando o volume e a pressão do líquido intersticial.

Por fim, a elevação da pressão do líquido intersticial provoca grande aumento da intensidade do fluxo linfático, como explicado anteriormente. Isso, por sua vez, elimina o líquido intersticial e a proteína em excesso que se acumularam nos espaços.

Assim, uma vez que a concentração de proteína no líquido intersticial atinge certo nível e provoca aumento comparável do volume e da pressão do líquido intersticial, o retorno da proteína e do líquido pelo sistema linfático passa a ser suficientemente grande para contrabalancear, exatamente, a intensidade do extravasamento de proteína e de líquido para o interstício pelos capilares sangüíneos. Por conseguinte, os valores quantitativos de todos esses fatores atingem um equilíbrio estável (*steady state*); eles permanecerão balanceados, nesses níveis, até que alguma coisa altere a intensidade do extravasamento da proteína e do líquido pelos capilares sangüíneos.

Significado da Pressão Negativa do Líquido Intersticial como Forma de Manter os Tecidos Unidos

Tradicionalmente, assumiu-se que os diferentes tecidos do corpo são mantidos unidos, de forma integral, pelas fibras do tecido conjuntivo. Entretanto, em muitas partes do corpo, as fibras de tecido conjuntivo são muito fracas ou, até mesmo, ausentes. Isso ocorre, de modo particular, nos pontos onde os tecidos deslizam uns sobre os outros, como a pele que desliza sobre o dorso da mão ou sobre a face. Contudo, mesmo nesses lugares, os tecidos são mantidos unidos pela pressão negativa do líquido intersticial, que é, na verdade, um vácuo parcial. Quando os tecidos perdem sua pressão negativa, ocorre acúmulo de líquido nos espaços, resultando na condição chamada *edema*, discutida no Capítulo 25.

Referências

- Aukland K, Reed RK: Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 73:1, 1993.
- D'Amico G, Bazzi C: Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 63:809, 2003.
- Dejana E: Endothelial cell-cell junctions: happy together. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:261, 2004.
- Frank PG, Woodman SE, Park DS, Lisanti MP: Caveolin, caveolae, and endothelial cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1161, 2003.
- Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 979:178, 2002.
- Guyton AC: Concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ Res* 12:399, 1963.
- Guyton AC: Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. *Circ Res* 16:452, 1965.
- Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev* 51:527, 1971.
- Guyton AC, Prather J, Scheel K, McGehee J: Interstitial fluid pressure: IV. Its effect on fluid movement through the capillary wall. *Circ Res* 19:1022, 1966.
- Guyton AC, Scheel K, Murphree D: Interstitial fluid pressure: III. Its effect on resistance to tissue fluid mobility. *Circ Res* 19:412, 1966.
- Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: *Circulatory Physiology II. Dynamics and Control of the Body Fluids*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1975.
- Michel CC, Curry FE: Microvascular permeability. *Physiol Rev* 79:703, 1999.
- Miyasaka M, Tanaka T: Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas. *Nat Rev Immunol* 4:360, 2004.
- Oliver G: Lymphatic vasculature development. *Nat Rev Immunol* 4:35, 2004.
- Rippe B, Rosengren BI, Carlsson O, Venturoli D: Transendothelial transport: the vesicle controversy. *J Vasc Res* 39:375, 2002.
- Taylor AE, Granger DN: Exchange of macromolecules across the microcirculation. In: Renkin EM, Michel CC (eds): *Handbook of Physiology. Sec. 2, Vol. IV*. Bethesda: American Physiological Society, 1984, p 467.

Controle Local e Humoral do Fluxo Sangüíneo pelos Tecidos



Controle Local do Fluxo Sangüíneo em Resposta às Necessidades Teciduais

Um dos princípios mais fundamentais da função circulatória é a capacidade de cada tecido controlar seu próprio fluxo sangüíneo, em proporção às suas necessidades metabólicas.

Quais são as necessidades específicas dos tecidos em relação ao fluxo sangüíneo? Existem muitas respostas para essa pergunta, incluindo:

1. O suprimento de oxigênio aos tecidos
2. O suprimento de outros nutrientes, como glicose, aminoácidos e ácidos graxos
3. A remoção de dióxido de carbono dos tecidos
4. A remoção de íons hidrogênio dos tecidos
5. A manutenção de concentrações apropriadas de outros íons nos tecidos
6. O transporte de vários hormônios e outras substâncias para os diferentes tecidos

Certos órgãos apresentam necessidades especiais. Por exemplo, o fluxo sangüíneo para a pele determina a perda de calor do corpo, ajudando, assim, a controlar a temperatura corporal. Já o fornecimento de quantidades adequadas de plasma sangüíneo aos rins permite que eles excretem os produtos do metabolismo corporal.

Veremos que a maioria desses fatores exerce graus extremos de controle local do fluxo sangüíneo.

Variações no Fluxo Sangüíneo em Diferentes Tecidos e Órgãos. Note, na Tabela 17-1, o enorme fluxo sangüíneo em alguns órgãos — por exemplo, muitas centenas de mililitros por minuto, por 100 gramas de tecido, na tireóide ou nas supra-renais e o fluxo sangüíneo total de 1.350 mL/min pelo fígado, o que representa 95 mL/min/100g de tecido hepático.

Note, também, o fluxo sangüíneo extremamente volumoso pelos rins — 1.100 mL/min. Esse fluxo extremo é necessário para que os rins realizem sua função de eliminar do sangue os produtos do metabolismo.

Por outro lado, é surpreendente o baixo fluxo sangüíneo para todos os músculos *inativos* do corpo, perfazendo o total de apenas 750 mL/min, embora os músculos constituam entre 30% e 40% da massa corporal total. No estado de repouso, a atividade metabólica dos músculos é muito baixa, bem como de seu fluxo sangüíneo, de apenas 4 mL/min/100 g. Entretanto, durante o exercício intenso, a atividade metabólica dos músculos pode aumentar para mais de 60 vezes, e o fluxo sangüíneo para 20 vezes, aumentando até valores muito altos, de até 16.000 mL/min, no leito vascular muscular total (ou 80 mL/min/100 g de músculo).

Importância do Controle do Fluxo Sangüíneo pelos Tecidos Locais. Pode-se fazer a pergunta simples: por que não permitir fluxo sangüíneo muito grande, a qualquer tempo, por todos os tecidos do corpo, sempre suficiente para suprir as necessidades teciduais, independentemente do nível de atividade do tecido? A resposta é igualmente simples: para fazê-lo, seria necessário um fluxo sangüíneo muito maior do que aquele que o coração pode bombear.

Experimentos mostram que o fluxo sangüíneo para cada tecido é usualmente mantido no nível mínimo suficiente para suprir as suas necessidades — nem mais, nem menos. Por exemplo, em tecidos nos quais a necessidade mais importante é a oferta de oxigênio, o fluxo sangüíneo é sempre mantido em um nível apenas ligeiramente acima do necessário para manter a oxigenação completa do tecido, mas não

Tabela 17-1

Fluxo Sangüíneo em Diferentes Órgãos e Tecidos sob Condições Basais

	Porcentagem	mL/min	mL/min/100 g
Cérebro	14	700	50
Coração	4	200	70
Brônquios	2	100	25
Rins	22	1.100	360
Fígado	27	1.350	95
Portal	(21)	1.050	
Arterial	(6)	300	
Músculo (estado inativo)	15	750	4
Ossos	5	250	3
Pele (tempo frio)	6	300	3
Tireóide	1	50	160
Supra-renais	0,5	25	300
Outros tecidos	3,5	175	1,3
Total	100,0	5.000	

Baseado principalmente em dados compilados pelo Dr. L. A. Sapirostein.

mais que isso. Controlando o fluxo sangüíneo local de modo tão preciso, os tecidos quase nunca passam por deficiência nutricional de oxigênio, embora a carga de trabalho do coração seja mantida no menor nível possível.

Mecanismos de Controle do Fluxo Sangüíneo

O controle local do fluxo sangüíneo pode ser dividido em duas fases: (1) controle agudo e (2) controle a longo prazo.

O *controle agudo* é realizado por meio de rápidas variações da vasodilatação ou da vasoconstrição local das arteríolas, metarteríolas e esfíncteres pré-capilares, ocorrendo em segundos ou minutos para permitir a manutenção muito rápida do fluxo sangüíneo tecidual local apropriado.

O *controle a longo prazo*, entretanto, consiste em variações lentas e controladas do fluxo, ao longo de dias, semanas, ou até mesmo meses. Em geral, essas variações resultam em melhor controle do fluxo em proporção às necessidades teciduais. Essas variações ocorrem como resultado de aumento ou diminuição nas dimensões físicas e no número de vasos sangüíneos que suprem os tecidos.

Controle Agudo do Fluxo Sangüíneo Local

Efeito do Metabolismo Tecidual sobre o Fluxo Sangüíneo Local. A Figura 17-1 mostra, em termos quantitativos aproximados, o efeito agudo sobre o fluxo sangüíneo do aumento da intensidade metabólica de tecido localizado, como um músculo esquelético. Note que o aumento de oito vezes do metabolismo aumenta agudamente o fluxo sangüíneo por cerca de quatro vezes.

Regulação Aguda do Fluxo Sangüíneo Local quando a Disponibilidade de Oxigênio é Alterada. Um dos nutrientes metabólicos mais necessários é o oxigênio. Quando a disponibilidade de oxigênio para os tecidos diminui, como acontece (1) em grandes altitudes, como no topo de mon-

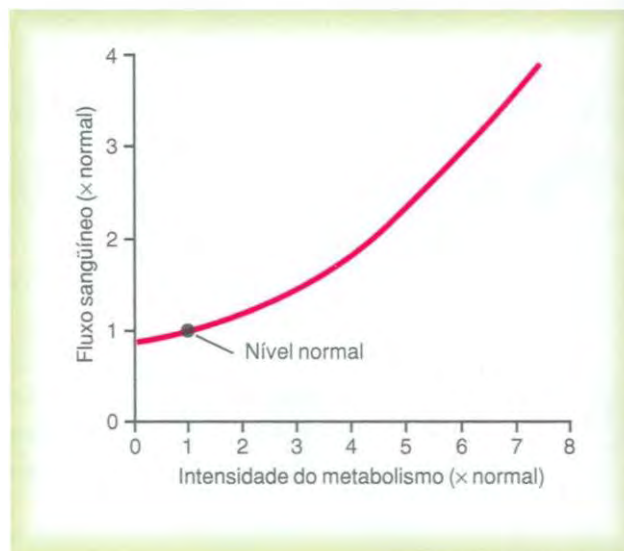


Figura 17-1

Efeito do aumento do metabolismo sobre o fluxo sangüíneo tecidual.

tanha, (2) na pneumonia, (3) na intoxicação por monóxido de carbono (que impede a hemoglobina de transportar oxigênio) ou (4) na intoxicação por cianeto (que impede os tecidos de utilizar oxigênio), o fluxo sangüíneo através do tecido aumenta intensamente. A Figura 17-2 mostra que, quando a saturação de arterial de oxigênio diminui para cerca de 25% do normal, o fluxo sangüíneo através da pata isolada de um cão aumenta cerca de três vezes; ou seja, o fluxo sangüíneo aumenta quase até o limiar, mas não o suficiente para compensar a menor quantidade de oxigênio no sangue, quase mantendo, dessa forma, o suprimento constante exato de oxigênio para os tecidos.

A intoxicação por cianeto, ao impedir um tecido local de utilizar oxigênio de forma total, pode provocar aumento de até sete vezes do fluxo sangüíneo local, demonstrando assim o efeito extremo da deficiência de oxigênio sobre o aumento do fluxo sangüíneo.

Existem duas teorias básicas para a regulação do fluxo sangüíneo local quando a intensidade do metabolismo tecidual ou a disponibilidade de oxigênio se alteram. Elas são as teorias (1) *da vasodilatação* e (2) *da falta de oxigênio*.

Teoria da Vasodilatação para a Regulação Aguda do Fluxo Sangüíneo Local — Possível Papel Especial da Adenosina. De acordo com esta teoria, quanto maior a intensidade do metabolismo ou menor a disponibilidade de oxigênio ou de outros nutrientes para um tecido, maior será a intensidade/velocidade de formação de *substâncias vasodilatadoras pelas células teciduais*. Acredita-se assim que as substâncias vasodilatadoras se difundam pelos tecidos até os esfíncteres pré-capilares, metarteríolas e arteríolas, causando dilatação. Algumas das diferentes substâncias vasodilatadoras que foram sugeridas são a *adenosina*, o *dióxido de carbono*, os *compostos de fosfato de adenosina*, a *histamina*, os *íons potássio* e os *íons hidrogênio*.

A maior parte das teorias da vasodilatação assume que a substância vasodilatadora seja liberada pelo tecido principalmente em resposta à deficiência de oxigênio. Por exemplo, experimentos mostraram que a redução do oxi-

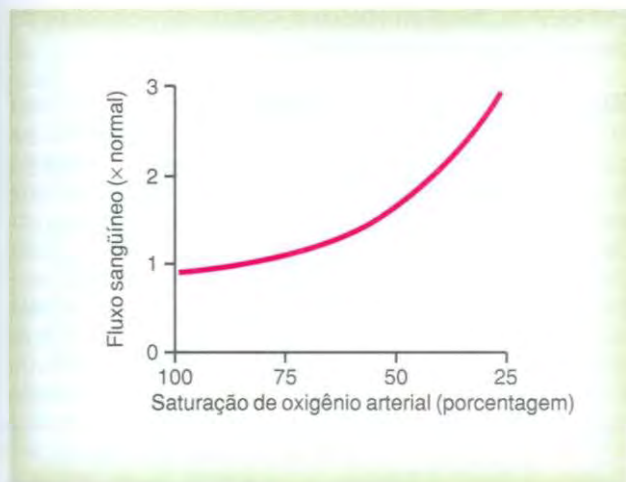


Figura 17-2

Efeito da redução da saturação de oxigênio arterial sobre o fluxo sangüíneo, na pata isolada de um cão.

gênio disponível pode provocar tanto a liberação de adenosina quanto de ácido láctico (contendo íons hidrogênio) nos espaços entre as células teciduais; essas substâncias, então, causam intensa vasodilatação aguda e, portanto, são responsáveis, ao menos em parte, pela regulação local do fluxo sangüíneo.

Muitos fisiologistas sugeriram que a substância *adenosina* é a mais importante entre os vasodilatadores locais para o controle do fluxo sangüíneo local. Por exemplo, quantidades diminutas de adenosina são liberadas pelas células do músculo cardíaco quando o fluxo sangüíneo coronariano fica muito baixo, o que provoca vasodilatação local suficiente para que o fluxo sangüíneo coronariano retorne ao normal. Além disso, o aumento da atividade do coração e de seu metabolismo produz maior utilização de oxigênio, seguida por (1) diminuição da concentração de oxigênio nas células do músculo cardíaco com (2) a conseqüente degradação de trifosfato de adenosina (ATP), o que (3) aumenta a liberação de adenosina. Acredita-se que grande parte dessa adenosina escorre para fora das células miocárdicas, para provocar a vasodilatação coronariana, resultando no aumento do fluxo sangüíneo coronariano para suprir as demandas nutricionais aumentadas do coração ativo.

Embora com evidências experimentais menos claras, muitos fisiologistas sugeriram que esse mesmo mecanismo da adenosina seria o controlador mais importante do fluxo sangüíneo no músculo esquelético e em muitos outros tecidos, além do coração. As diferentes teorias da vasodilatação sobre a regulação local do fluxo sangüíneo são problemáticas, porque tem sido difícil provar que sejam, de fato, formadas quantidades suficientes de qualquer substância vasodilatadora isolada (incluindo a adenosina) nos tecidos que produza o aumento medido do fluxo sangüíneo. Entretanto, a combinação de vários vasodilatadores diferentes poderia aumentar suficientemente o fluxo sangüíneo.

Teoria da Falta de Oxigênio para o Controle Local do Fluxo Sangüíneo. Embora a teoria da vasodilatação seja amplamente aceita, diversos fatos fundamentais fizeram

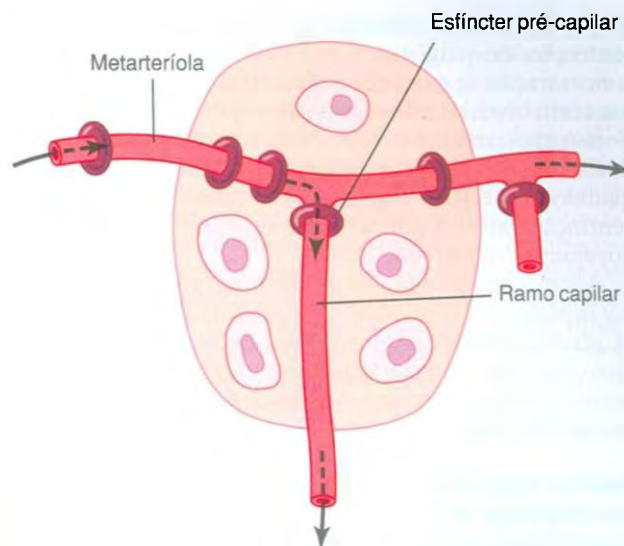


Figura 17-3

Diagrama de unidade tecidual para a explicação do controle local agudo por *feedback* do fluxo sangüíneo, mostrando uma *metarteríola* passando pelo tecido e um *ramo capilar*, com seu *esfíncter pré-capilar*, para o controle do fluxo sangüíneo capilar.

com que outros fisiologistas favorecessem outra teoria, que pode ser chamada de teoria da falta de oxigênio ou, mais precisamente, de *teoria da falta de nutrientes* (porque outros nutrientes, além do oxigênio, estão envolvidos). O oxigênio (bem como outros nutrientes) é necessário como um dos nutrientes metabólicos que provocam a contração do músculo vascular. Assim, na ausência de quantidades adequadas de oxigênio, é razoável a crença de que os vasos sangüíneos simplesmente relaxariam, resultando naturalmente em dilatação. Além disso, o aumento da utilização de oxigênio pelos tecidos, como resultado do metabolismo mais intenso, teoricamente diminuiria a disponibilidade de oxigênio para as fibras musculares lisas nos vasos sangüíneos locais, o que, por sua vez, também causaria vasodilatação local.

O mecanismo pelo qual atuaria a teoria da falta de oxigênio é mostrado na Figura 17-3. Essa figura mostra uma unidade tecidual, consistindo em uma metarteríola com ramo capilar único e seu tecido circunjacente. Na origem do capilar, existe o *esfíncter pré-capilar*, e, ao redor da metarteríola, existem diversas outras fibras musculares lisas. Observando-se um tecido como esse ao microscópio — por exemplo, a asa de um morcego — é possível notar que normalmente os esfíncteres pré-capilares estão completamente abertos ou fechados. O número de esfíncteres pré-capilares abertos, a qualquer momento, é quase proporcional às necessidades nutricionais do tecido. Os esfíncteres pré-capilares e as metarteríolas abrem-se e fecham-se de forma cíclica muitas vezes por minuto; a duração das fases abertas é proporcional às necessidades metabólicas de oxigênio pelos tecidos. A abertura e o fechamento cíclicos são chamados de *vasomotilidade*.

Vamos explicar como a concentração de oxigênio no tecido local poderia regular o fluxo sangüíneo por essa área. Como o músculo liso precisa de oxigênio para permanecer contraído, pode-se assumir que a força de con-

ação dos esfíncteres aumentaria após o aumento da concentração de oxigênio. Consequentemente, quando a concentração de oxigênio no tecido se elevasse acima de um certo nível, os esfíncteres pré-capilares e as metarteríolas supostamente se fechariam até que as células teciduais consumissem o excesso de oxigênio. Entretanto, quando o excesso de oxigênio fosse consumido e sua concentração caísse o suficiente, os esfíncteres se abririam, novamente, reiniciando o ciclo.

Assim, com base nos dados disponíveis, tanto a *teoria das substâncias vasodilatadoras* quanto a *teoria da falta de oxigênio* poderiam explicar a regulação local aguda do fluxo sanguíneo em resposta às necessidades metabólicas locais. Provavelmente, a verdade reside em uma combinação dos dois mecanismos.

Possível Papel de Outros Nutrientes, além do Oxigênio, no Controle Local do Fluxo Sanguíneo. Sob condições especiais, demonstrou-se que a falta de glicose no sangue que perfunde os tecidos pode provocar vasodilatação tecidual local. Também é possível que esse mesmo efeito ocorra quando outros nutrientes, tais como aminoácidos ou ácidos graxos, estejam deficientes, embora isso não tenha sido adequadamente estudado. Além disso, a vasodilatação ocorre na deficiência vitamínica do *beribéri*, na qual o paciente apresenta deficiência do complexo de vitaminas *tiamina, niacina e riboflavina*. Nessa doença, o fluxo sanguíneo vascular periférico, com frequência, aumenta de duas a três vezes em todas as partes do corpo. Como essas vitaminas são necessárias para a fosforilação induzida pelo oxigênio, que é necessária para a produção de ATP nas células teciduais, é possível entender como sua deficiência pode levar à diminuição da capacidade contrátil do músculo liso e, por conseguinte, à vasodilatação local.

Exemplos Especiais do Controle “Metabólico” do Fluxo Sanguíneo

Os mecanismos descritos até agora para o controle local do fluxo sanguíneo são referidos como “mecanismos metabólicos”, porque todos eles funcionam em resposta às necessidades metabólicas locais. Dois exemplos adicionais do controle metabólico local do fluxo sanguíneo são a *hiperemia reativa* e a *hiperemia ativa*.

Hiperemia Reativa. Quando a irrigação sanguínea para um tecido é bloqueada pelo período de alguns segundos a uma hora ou mais, e então é desbloqueada, o fluxo sanguíneo pelo tecido em geral aumenta imediatamente para cerca de quatro a sete vezes o normal; esse fluxo aumentado persiste por alguns segundos, se o bloqueio durou apenas alguns segundos, mas às vezes continua por muitas horas, se o fluxo sanguíneo foi bloqueado por uma hora ou mais. Esse fenômeno é chamado de *hiperemia reativa*.

A hiperemia reativa é outra manifestação do mecanismo de regulação “metabólica” local do fluxo sanguíneo; ou seja, a ausência de fluxo põe em ação todos os fatores que provocam a vasodilatação. Após curtos períodos de oclusão vascular, o fluxo sanguíneo adicional, durante a hiperemia reativa, se mantém por período suficiente para repor, quase exatamente, o déficit tecidual de oxigênio que ocorreu durante o período de oclusão. Esse mecanismo enfatiza a íntima conexão entre a regula-

ção local do fluxo sanguíneo e a oferta de oxigênio e de outros nutrientes aos tecidos.

Hiperemia Ativa. Quando qualquer tecido se torna muito ativo, como ocorre no músculo durante o exercício, na glândula gastrointestinal durante período de hipersecreção, ou, até mesmo, no cérebro, durante atividade mental rápida, a intensidade do fluxo sanguíneo através dos tecidos aumenta. Mais uma vez, pela simples aplicação dos princípios básicos do controle local do fluxo sanguíneo, é possível entender facilmente essa *hiperemia ativa*. O aumento do metabolismo local faz com que as células consumam nutrientes, no líquido tecidual, de forma extremamente rápida e também liberem grande quantidade de substâncias vasodilatadoras. O resultado é a dilatação dos vasos sanguíneos locais e, portanto, o aumento do fluxo sanguíneo local. Desse modo, o tecido ativo recebe os nutrientes adicionais necessários para manter seu novo nível funcional. Como ressaltado anteriormente, a hiperemia ativa no músculo esquelético pode aumentar o fluxo sanguíneo muscular local em até 20 vezes durante o exercício intenso.

“Auto-regulação” do Fluxo Sanguíneo quando a Pressão Arterial é Variada — Mecanismos “Metabólicos” e “Miogênicos”

Em qualquer tecido do corpo, a elevação aguda da pressão arterial provoca aumento imediato do fluxo sanguíneo. Entretanto, após menos de 1 minuto, o fluxo sanguíneo, na maioria dos tecidos, retorna praticamente a seu nível normal, embora a pressão arterial seja mantida elevada. Essa normalização é referida como “*auto-regulação do fluxo sanguíneo*”. Após a ocorrência da auto-regulação, o fluxo sanguíneo local, na maioria dos tecidos, se correlaciona à pressão arterial de modo aproximado, de acordo com a curva contínua “aguda” mostrada na Figura

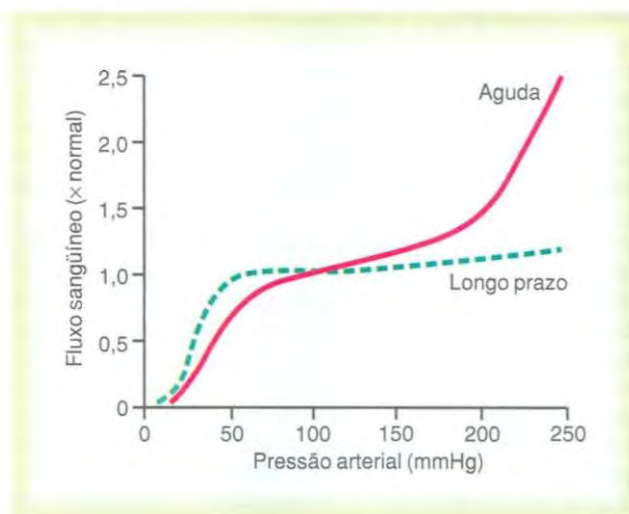


Figura 17-4

Efeito de diferentes níveis de pressão arterial sobre o fluxo sanguíneo através de um músculo. A curva vermelha contínua mostra o efeito quando a pressão arterial é elevada durante alguns minutos. A curva verde tracejada mostra o efeito quando a pressão é elevada lentamente ao longo de muitas semanas.

17-4. Note que, entre as pressões arteriais de cerca de 70 mmHg e de 175 mmHg, o fluxo sangüíneo aumenta em apenas 30%, embora a pressão arterial aumente em 150%.

Por quase um século, duas teorias foram propostas para explicar esse mecanismo de auto-regulação aguda. Elas foram chamadas de (1) teoria metabólica e (2) teoria miogênica.

A *teoria metabólica* pode ser facilmente entendida pela aplicação dos princípios básicos da regulação local do fluxo sangüíneo discutida nas seções anteriores. Assim, quando a pressão arterial fica muito alta, o excesso de fluxo fornece oxigênio em demasia, além de muitos outros nutrientes, aos tecidos. Esses nutrientes (especialmente o oxigênio) provocam então a constrição dos vasos sangüíneos e o retorno do fluxo até valores próximos aos normais, apesar da pressão aumentada.

A *teoria miogênica*, entretanto, sugere que outro mecanismo, não relacionado ao metabolismo tecidual, seja a explicação do fenômeno da auto-regulação. Essa teoria é baseada na observação de que o estiramento súbito de pequenos vasos sangüíneos provoca a contração do músculo liso da parede vascular por alguns segundos. Por isso, propôs-se que a alta pressão arterial, ao estirar o vaso, provoca sua constrição vascular reativa, a qual reduz o fluxo sangüíneo para um valor próximo ao normal. Ao contrário, sob baixas pressões, o nível de estiramento do vaso é menor, de modo que o músculo liso relaxa e permite maior fluxo.

A resposta miogênica é inerente ao músculo liso vascular, podendo ocorrer na ausência de influências neurológicas ou hormonais. Ela é mais pronunciada nas arteríolas, mas pode ocorrer também nas artérias, vênulas, veias e até mesmo nos vasos linfáticos. A contração miogênica é desencadeada pela despolarização vascular induzida pelo estiramento, que aumenta rapidamente o movimento dos íons cálcio do líquido extracelular para as células, provocando sua contração. Variações da pressão vascular podem também abrir ou fechar outros canais iônicos que influenciam a contração dos vasos. Os mecanismos precisos pelos quais as variações da pressão provocam a abertura ou o fechamento de canais iônicos vasculares ainda não são conhecidos, mas, provavelmente, envolvem efeitos mecânicos da pressão sobre as proteínas extracelulares que são ligadas a elementos do citoesqueleto da parede vascular ou aos próprios canais iônicos.

O mecanismo miogênico pode ser importante na prevenção do estiramento excessivo do vaso sangüíneo quando a pressão sangüínea aumenta. Entretanto, a importância do mecanismo miogênico na regulação do fluxo sangüíneo não está clara, porque esse mecanismo, sensível à pressão, não pode detectar, de forma direta, as variações do fluxo sangüíneo tecidual. De fato, os fatores metabólicos parecem ser mais importantes que o mecanismo miogênico em circunstâncias onde as demandas metabólicas teciduais estão significativamente aumentadas, como durante o exercício muscular vigoroso, que pode provocar enorme aumento do fluxo sangüíneo no músculo esquelético.

Mecanismos Especiais para o Controle Agudo do Fluxo Sangüíneo nos Tecidos Específicos

Embora os mecanismos gerais de controle local do fluxo sangüíneo, discutidos até agora, estejam presentes em quase todos os tecidos do corpo, mecanismos diferentes

atuam em algumas áreas especiais. Eles são discutidos ao longo deste texto, em relação a órgãos específicos, mas dois mecanismos dignos de nota são os seguintes:

1. Nos *rins*, o controle do fluxo sangüíneo depende, principalmente, do mecanismo referido como *feedback tubuloglomerular*, no qual a composição do líquido, no início do túbulo distal, é detectada por uma estrutura epitelial do túbulo distal, chamada *mácula densa*. Ela está situada na região onde o túbulo distal passa adjacente às arteríolas aferentes e eferentes, no *aparelho justaglomerular* do néfron. Quando uma quantidade excessiva de líquido é filtrada pelo glomérulo para o sistema tubular, sinais apropriados de *feedback* da mácula densa provocam a constrição das arteríolas aferentes, reduzindo, assim, o fluxo sangüíneo renal e a filtração glomerular para níveis normais ou próximos a eles. Os detalhes desse mecanismo são discutidos no Capítulo 26.
2. No *cérebro*, além do controle do fluxo sangüíneo pela concentração de oxigênio tecidual, as concentrações de dióxido de carbono e de íons hidrogênio têm papéis muito proeminentes. Um aumento em qualquer um desses fatores dilata os vasos cerebrais e permite a rápida eliminação do excesso de dióxido de carbono e dos íons hidrogênio dos tecidos cerebrais. Esse mecanismo é importante porque *o nível da excitabilidade cerebral é altamente dependente do controle preciso da concentração do dióxido de carbono e dos íons hidrogênio*. Esse mecanismo especial de controle do fluxo sangüíneo cerebral é discutido no Capítulo 61.

Mecanismo de Dilatação de Artérias Proximais quando o Fluxo Sangüíneo Microvascular Aumenta — O Fator de Relaxamento Derivado do Endotélio (Óxido Nítrico)

Os mecanismos locais para o controle tecidual do fluxo sangüíneo são capazes de dilatar apenas as artérias e arteríolas muito pequenas em cada tecido, porque as substâncias vasodilatadoras celulares ou a deficiência de oxigênio da célula tecidual só atingem estes vasos, e não as artérias proximais de tamanho intermediário ou grande. Entretanto, o aumento do fluxo sangüíneo na região microvascular da circulação desencadeia outro mecanismo que também dilata as artérias maiores, o que será explicado a seguir:

As células endoteliais que revestem as arteríolas e as pequenas artérias, sintetizam diversas substâncias que, quando liberadas, podem afetar o grau de relaxamento ou de contração da parede arterial. Entre elas, a mais importante é uma substância vasodilatadora, referida como *fator de relaxamento derivado do endotélio (FRDE)*, composta, principalmente, por *óxido nítrico*, o qual tem uma meia-vida, no sangue, de apenas seis segundos. O rápido fluxo sangüíneo pelas artérias e arteríolas provoca *estresse por cisalhamento* das células endoteliais, devido ao tracionamento viscoso do sangue contra as paredes vasculares. Esse cisalhamento distorce as células endoteliais na direção do fluxo, provocando aumento significativo da liberação de óxido nítrico, que então relaxa os vasos sangüíneos. Esse efeito é benéfico por aumentar os diâmetros dos vasos sangüíneos arteriais proximais, quando o fluxo sangüíneo microvascular aumenta distalmente. Sem tal resposta, a eficácia do controle local do fluxo sangüíneo seria significativamente reduzida, porque uma

parte importante da resistência ao fluxo sanguíneo ocorre nas pequenas artérias proximais.

Regulação do Fluxo Sanguíneo a Longo Prazo

Até este ponto, a maioria dos mecanismos de regulação local do fluxo sanguíneo que discutimos age dentro de poucos segundos a alguns minutos após a alteração das condições locais dos tecidos. Entretanto, mesmo após a ativação total desses mecanismos, o fluxo sanguíneo, em geral, só aumenta apenas cerca de três quartos do necessário para suprir precisamente as demandas adicionais dos tecidos. Por exemplo, quando a pressão arterial é, de forma abrupta, elevada de 100 para 150 mmHg, o fluxo sanguíneo aumenta quase instantaneamente para cerca de 100%. Então, após 30 segundos a dois minutos, o fluxo volta a diminuir para cerca de 15% acima do valor original. Isso ilustra a rapidez dos mecanismos agudos para a regulação local do fluxo sanguíneo mas, ao mesmo tempo, demonstra que a regulação não é completa, porque ainda persiste um excesso de 15% de aumento no fluxo sanguíneo.

Entretanto, ao longo de horas, dias e semanas, uma forma a longo prazo da regulação local do fluxo sanguíneo se desenvolve sobreposta à regulação aguda. Essa regulação a longo prazo é muito mais completa. No exemplo anteriormente mencionado, se a pressão arterial permanecer indefinidamente em 150 mmHg, após algumas semanas, o fluxo sanguíneo pelos tecidos se ajustará de forma gradual quase até a normalidade. Na Figura 17-4, a curva verde tracejada demonstra a extrema eficácia dessa regulação local do fluxo sanguíneo a longo prazo. Note que, uma vez que a regulação a longo prazo teve tempo para ocorrer, as variações a longo prazo na pressão arterial entre 50 e 250 mmHg exercem um efeito pequeno sobre a intensidade do fluxo sanguíneo local.

A regulação do fluxo sanguíneo a longo prazo é especialmente importante quando as demandas metabólicas a longo prazo de um tecido se alteram. Assim, se o tecido tornar-se cronicamente hiperativo e, portanto, precisar de quantidades maiores de oxigênio e de outros nutrientes, as arteríolas e os vasos capilares em geral aumentarão em número e em tamanho após algumas semanas, para suprir as necessidades do tecido — a menos que o sistema circulatório tenha ficado patológico ou muito envelhecido para responder.

Mecanismo de Regulação a Longo Prazo — Alteração na “Vascularização Tecidual”

O mecanismo de regulação do fluxo sanguíneo local a longo prazo consiste em grande parte na alteração da vascularização dos tecidos. Por exemplo, se o metabolismo em certo tecido é aumentado por um período prolongado, a vascularização aumenta; se o metabolismo for reduzido, a vascularização diminui.

Assim, ocorre uma verdadeira reconstrução física da vasculatura do tecido para atender às demandas dos tecidos. Essa reconstrução ocorre rapidamente (em alguns dias) em animais extremamente jovens. Também ocorre com muita rapidez em tecidos novos em crescimento, como os tecidos cicatriciais ou cancerosos; entretanto, ocorre muito mais lentamente em tecidos velhos e bem

estabelecidos. Assim, o tempo necessário para que a regulação a longo prazo ocorra pode ser de apenas alguns dias, no neonato, até meses, nos idosos. Além disso, o grau final de resposta é muito maior nos tecidos jovens que nos envelhecidos, de modo que, no neonato, a vascularização se ajustará até compensar exatamente as necessidades de fluxo sanguíneo do tecido, enquanto, em tecidos mais velhos, a vascularização freqüentemente permanece muito abaixo das necessidades teciduais.

O Papel do Oxigênio na Regulação a Longo Prazo. O oxigênio é importante não apenas para o controle agudo do fluxo sanguíneo local, mas também para o controle a longo prazo. Um exemplo dessa importância é a vascularização aumentada nos tecidos de animais que vivem em altas altitudes, onde o oxigênio atmosférico é baixo. Um segundo exemplo é representado por fetos de galinha incubados sob baixo oxigênio, que têm condutividade dos vasos sanguíneos teciduais até duas vezes maior que a normal. Esse mesmo efeito é também dramaticamente demonstrado em bebês humanos prematuros mantidos em tendas de oxigênio por razões terapêuticas. O excesso de oxigênio provoca a interrupção quase imediata do crescimento vascular na retina dos olhos do bebê prematuro, chegando a causar degeneração de alguns dos pequenos vasos formados. Então, quando o lactente é retirado da tenda de oxigênio, ocorre hipercrecimento explosivo de novos vasos para compensar a súbita diminuição na oferta de oxigênio; de fato, o hipercrecimento é freqüentemente tão intenso que os vasos retinianos crescem para fora da retina, em direção ao humor vítreo do olho, o que, por fim, provoca cegueira. (Essa condição é chamada de *fibroplasia retro-lenticular*.)

A Importância do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular na Formação de Novos Vasos Sanguíneos

Identificou-se mais de uma dúzia de fatores que aumentam o crescimento de novos vasos sanguíneos, quase todos pequenos peptídeos. Três desses fatores foram mais bem caracterizados e consistem no *fator de crescimento do endotélio vascular (FCEV)*, *fator de crescimento de fibroblastos* e *angiogenina*; todos estes foram isolados de tecidos com irrigação sanguínea inadequada. Presume-se que a deficiência de oxigênio tecidual ou de outros nutrientes, ou de ambos, leve à formação de fatores de crescimento vascular (também chamados de “fatores angiogênicos”).

Essencialmente todos os fatores angiogênicos promovem o crescimento de novos vasos da mesma maneira. Eles fazem com que novos vasos brotem de outros vasos pequenos. O primeiro passo é a dissolução da membrana basal das células endoteliais no local do brotamento. A isso se segue a rápida reprodução de novas células endoteliais emergindo da parede vascular como cordões que se estendem em direção à fonte do fator angiogênico. As células, em cada cordão, continuam a se dividir e, em pouco tempo, se dobram, formando um tubo. A seguir, o tubo se conecta a outro tubo, brotando de outro vaso doador (outra arteríola ou vênula) e forma uma alça capilar, pela qual o sangue começa a fluir. Se o fluxo for suficientemente intenso, as células musculares lisas, por fim, invadem a parede, de modo que alguns dos novos vasos crescem e se tornam

novas arteríolas ou vênulas, ou, talvez, até mesmo vasos maiores. Assim, a angiogênese explica o modo como fatores metabólicos, em tecidos localizados, podem provocar o crescimento de novos vasos.

Algumas outras substâncias, como alguns hormônios esteróides, exercem precisamente o efeito oposto sobre pequenos vasos sangüíneos, causando, por vezes, a dissolução das células vasculares e o desaparecimento dos vasos. Assim, os vasos sangüíneos podem ser desfeitos, quando não são necessários.

A Vascularização É Determinada pela Necessidade Máxima de Fluxo Sangüíneo, e Não pela Necessidade Média. Uma característica especialmente importante do controle vascular a longo prazo é o fato de que a vascularização é determinada, em sua maior parte, pelo nível *máximo* de fluxo sangüíneo necessário, e não pela necessidade média. Por exemplo, durante o exercício intenso, a necessidade corporal total de fluxo sangüíneo muitas vezes aumenta por até seis a oito vezes o fluxo sangüíneo de repouso. Esse grande excesso de fluxo pode não ser necessário por mais de alguns minutos a cada dia. Todavia, mesmo essa breve necessidade pode fazer com que uma quantidade suficiente de FCEV seja formada pelos músculos para aumentar sua vascularização até os níveis necessários. Se não fosse por essa capacidade, cada vez que a pessoa tentasse realizar um exercício intenso, os músculos não receberiam os nutrientes necessários, em especial o oxigênio, e simplesmente não seriam capazes de se contrair.

Entretanto, após o desenvolvimento de vascularização adicional, os novos vasos sangüíneos normalmente permanecem contraídos, só se abrindo para permitir o fluxo extra quando estímulos locais apropriados, como a falta de oxigênio, estímulos nervosos vasodilatadores ou outros estímulos, ativarem o fluxo adicional necessário.

Desenvolvimento de Circulação Colateral — Um Fenômeno a Longo Prazo da Regulação Local do Fluxo Sangüíneo

Quando uma artéria ou veia é bloqueada em praticamente qualquer tecido do corpo, em geral um novo canal vascular se desenvolve ao redor do bloqueio e permite pelo menos nova irrigação parcial de sangue para o tecido afetado. O primeiro estágio nesse processo é a dilatação de pequenas alças vasculares que já conectavam o vaso, acima do bloqueio, ao vaso abaixo. Essa dilatação ocorre no primeiro ou segundo minuto, indicando que a dilatação é simplesmente um relaxamento neurogênico ou metabólico das fibras musculares dos pequenos vasos envolvidos. Após essa abertura inicial dos vasos colaterais, o fluxo sangüíneo freqüentemente ainda é menos de um quarto do necessário para suprir todas as demandas teciduais. Entretanto, nas horas seguintes, ocorre abertura maior, de modo que, após um dia, a metade das necessidades teciduais já pode ser suprida, e, após poucos dias, com freqüência, são supridas em sua totalidade.

Os vasos colaterais continuam a crescer por muitos meses após o bloqueio, formando quase sempre pequenos canais colaterais múltiplos, em vez de grande vaso único. Nas condições de repouso, o fluxo sangüíneo retorna em geral até níveis muito próximos do normal, mas

os novos canais, raramente tornam-se suficientemente grandes para suprir o fluxo sangüíneo necessário durante atividades físicas extenuantes. Assim, o desenvolvimento de vasos colaterais segue os princípios habituais do controle local do fluxo sangüíneo agudo e a longo prazo; o primeiro, pela rápida dilatação neurogênica e metabólica, seguido, cronicamente, pela multiplicação de novos vasos, ao longo de um período de semanas a meses.

O exemplo mais importante do desenvolvimento de vasos sangüíneos colaterais ocorre após trombose de uma das artérias coronárias. Quase todas as pessoas, após os 60 anos de idade, já tiveram ao menos um dos ramos menores dos vasos coronarianos bloqueados. Ainda assim, a maioria das pessoas jamais nota esse fato, devido ao desenvolvimento de colaterais, que é rápido o suficiente para impedir a lesão miocárdica. Os graves ataques cardíacos só acontecem nas situações em que a insuficiência coronariana ocorre tão rápida ou tão gravemente que os colaterais não chegam a se desenvolver.

Controle Humoral da Circulação

O controle humoral da circulação é feito por substâncias secretadas ou absorvidas dos líquidos corporais — como hormônios e íons. Algumas dessas substâncias são formadas por glândulas especiais e transportadas pelo sangue por todo o corpo. Outras são formadas em tecidos locais, só causando efeitos circulatórios locais. Entre os fatores humorais mais importantes que afetam a função circulatória, encontram-se os seguintes.

Agentes Vasoconstritores

Norepinefrina e Epinefrina. A *norepinefrina* é hormônio vasoconstritor especialmente potente; a *epinefrina* é menos potente, e, em alguns tecidos, causa até mesmo vasodilatação leve. (Um exemplo especial da vasodilatação causada pela epinefrina é a das artérias coronárias, durante o aumento da atividade cardíaca.)

Quando o sistema nervoso simpático é estimulado em quase todas, ou em todas as partes do corpo, durante estresse ou exercício, as terminações nervosas simpáticas nos tecidos individuais liberam norepinefrina, que excita o coração e contrai as veias e arteríolas. Além disso, os nervos simpáticos que suprem as medulas adrenais fazem com que essas glândulas secretem tanto norepinefrina quanto epinefrina no sangue. Esses hormônios, então, circulam por todas as áreas do corpo e provocam praticamente os mesmos efeitos sobre a circulação que a estimulação simpática direta, formando, assim, um sistema duplo de controle: (1) estimulação nervosa direta e (2) efeitos indiretos da norepinefrina e/ou epinefrina pelo sangue circulante.

Angiotensina II. A angiotensina II é outra potente substância vasoconstritora. Até mesmo *um milionésimo* de grama pode aumentar a pressão arterial de um ser humano em 50 mmHg ou mais.

O efeito da angiotensina II é o de contrair, de forma muito intensa, as pequenas arteríolas. Se isso ocorrer em uma área tecidual isolada, o fluxo sangüíneo para essa área poderá ser fortemente reduzido. Entretanto, a verdadeira

importância da angiotensina II reside no fato de que, em condições normais, ela age ao mesmo tempo em muitas arteríolas do corpo, aumentando a *resistência periférica total*, elevando, dessa forma, a pressão arterial. Assim, este hormônio tem um papel integral na regulação da pressão arterial, como discutido em detalhes no Capítulo 19.

Vasopressina. A *vasopressina*, também chamada de *hormônio antidiurético*, tem efeito vasoconstritor ainda mais intenso que a angiotensina II, sendo uma das substâncias constritoras vasculares mais potentes do organismo. Ela é formada nas células nervosas do hipotálamo, no cérebro (Cap. 75), mas é em seguida transportada por axônios nervosos até a hipófise posterior, de onde é, por fim, secretada no sangue.

É evidente que a vasopressina poderia exercer efeitos muito intensos sobre a função circulatória. Entretanto, normalmente, apenas quantidades diminutas de vasopressina são secretadas, de modo que a maioria dos fisiologistas chegou a acreditar que ela tivesse um pequeno papel no controle vascular. Contudo, experimentos demonstraram que a concentração de vasopressina no sangue circulante após hemorragia grave pode aumentar o suficiente para elevar a pressão arterial em até 60 mmHg. Em muitos casos, esse aumento pode, isoladamente, normalizar de modo quase total a pressão arterial.

A vasopressina tem a função principal de aumentar muito a reabsorção de água pelos túbulos renais de volta para o sangue (discutido no Cap. 28) e, assim, auxiliar no controle do volume de líquido corporal. Esse é o motivo pelo qual esse hormônio é também chamado de *hormônio antidiurético*.

Endotelina — Um Potente Vasoconstritor em Vasos Sangüíneos Lesados. Outra substância vasoconstritora tão potente quanto a angiotensina e a vasopressina é um grande peptídeo de 21 aminoácidos, referido como *endotelina*, capaz de provocar intensa vasoconstrição quando presente em quantidades de apenas alguns nanogramas. Essa substância está presente nas células endoteliais de praticamente todos os vasos sangüíneos. O estímulo usual para sua liberação é a lesão do endotélio, como a causada pelo esmagamento de tecidos ou pela injeção de uma substância química traumatizante no vaso sangüíneo. Após lesão grave do vaso sangüíneo, a liberação local de endotelina e a subsequente vasoconstrição ajudam a impedir o sangramento extenso pelas artérias de até 5 milímetros de diâmetro que possam ter sido lesadas pelo esmagamento.

Agentes Vasodilatadores

Bradicinina. Diversas substâncias chamadas *cininas* provocam intensa vasodilatação quando formadas no sangue e nos líquidos teciduais de alguns órgãos.

As cininas são pequenos polipeptídeos clivados por enzimas proteolíticas das alfa2-globulinas, no plasma ou nos líquidos teciduais. Uma enzima proteolítica com importância especial para esse propósito é a *caliceína*, presente no sangue e nos líquidos teciduais em forma inativa. Ela é ativada pela maceração do sangue, por inflamação tecidual ou por outros efeitos químicos ou físicos semelhantes no sangue ou nos tecidos. Ao ser ativada, a caliceína age imediatamente sobre a alfa2-globulina, liberando a cinina

chamada *calidina*, que é então convertida por enzimas teciduais em *bradicinina*. Uma vez formada, a bradicinina persiste por apenas alguns minutos, pois ela é inativada pela enzima *carboxipeptidase* ou pela enzima *conversora*, a mesma que desempenha um papel essencial na ativação da angiotensina, como discutido no Capítulo 19. A caliceína ativada é destruída por um *inibidor de caliceína*, também presente nos líquidos corporais.

A bradicinina provoca intensa *dilatação arteriolar* e *aumento da permeabilidade capilar*. Por exemplo, a injeção de 1 micrograma de bradicinina na artéria braquial de uma pessoa aumenta o fluxo sangüíneo do braço em seis vezes, e mesmo quantidades menores, quando injetadas localmente nos tecidos, podem provocar edema acentuado, resultante do aumento de tamanho dos poros capilares.

Existem razões para se acreditar que as cininas desempenham papéis especiais na regulação do fluxo sangüíneo e no extravasamento capilar de líquidos nos tecidos inflamados. Acredita-se também que a bradicinina tenha um papel normal na regulação do fluxo sangüíneo da pele, bem como nas glândulas salivares e gastrointestinais.

Histamina. A histamina é liberada em praticamente todos os tecidos corporais, se o tecido for lesado ou se tornar inflamado, ou se passar por uma reação alérgica. A maior parte da histamina deriva de *mastócitos* nos tecidos lesados e de *basófilos* no sangue.

A histamina exerce um potente efeito vasodilatador nas arteríolas e, como a bradicinina, tem a capacidade de aumentar muito a porosidade capilar, permitindo o extravasamento de líquido e de proteínas plasmáticas para os tecidos. Em muitas condições patológicas, a intensa dilatação arteriolar e o aumento da porosidade capilar produzidos pela histamina fazem com que uma enorme quantidade de líquido extravase da circulação para os tecidos, causando edema. Os efeitos vasodilatadores locais e produtores de edema da histamina são especialmente proeminentes durante reações alérgicas, e são discutidos no Capítulo 34.

Controle Vascular por Íons e Outros Fatores Químicos

Muitos íons e outros fatores químicos diferentes podem dilatar ou contrair os vasos sangüíneos locais. A maioria tem uma pequena função na *regulação geral* da circulação, mas alguns efeitos específicos são:

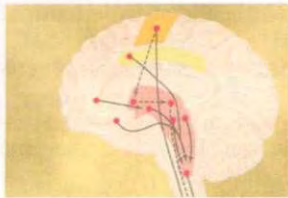
1. Um aumento da concentração de *íons cálcio* provoca *vasoconstrição*. Isso resulta do efeito geral do cálcio de estimular a contração do músculo liso, como discutido no Capítulo 8.
2. Um aumento da concentração de *íons potássio* provoca *vasodilatação*. Isso resulta da capacidade dos íons potássio de inibir a contração do músculo liso.
3. Um aumento da concentração de *íons magnésio* provoca *intensa vasodilatação*, porque os íons magnésio inibem a contração do músculo liso.
4. Um aumento da concentração de *íons hidrogênio* (diminuição do pH) provoca a dilatação das arteríolas. Ao contrário, a *ligeira diminuição da concentração de íons hidrogênio* provoca constrição arteriolar.

5. Os ânions que possuem efeitos significativos sobre os vasos sangüíneos são o *acetato* e o *citrato*, e ambos provocam graus leves de vasodilatação.
6. Um aumento da concentração de dióxido de carbono provoca vasodilatação moderada na maioria dos tecidos, mas vasodilatação acentuada no cérebro. Além disso, o dióxido de carbono no sangue, agindo sobre o centro vasomotor do cérebro, exerce intenso efeito indireto, transmitido pelo sistema nervoso vasoconstritor simpático, causando vasoconstrição generalizada em todo o corpo.

Referências

- Adair TH, Gay WJ, Montani JP: Growth regulation of the vascular system: evidence for a metabolic hypothesis. *Am J Physiol* 259:R393, 1990.
- Campbell WB, Gauthier KM: What is new in endothelium-derived hyperpolarizing factors? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11:177, 2002.
- Chang L, Kaipainen A, Folkman J: Lymphangiogenesis new mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 979:111, 2002.
- Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, Zou AP: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R1355, 2003.
- Davis MJ, Hill MA: Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev* 79:387, 1999.
- Erdös EG, Marcic BM: Kinins, receptors, kininases and inhibitors—where did they lead us? *Biol Chem* 382:43, 2001.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9:669, 2003.
- Granger HJ, Guyton AC: Autoregulation of the total systemic circulation following destruction of the central nervous system in the dog. *Circ Res* 25:379, 1969.
- Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ: Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 34:13, 1972.
- Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):S258, 1999.
- Harder DR, Zhang C, Gebremedhin D: Astrocytes function in matching blood flow to metabolic activity. *News Physiol Sci* 17:27, 2002.
- Hester RL, Hammer LW: Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282:R1280, 2002.
- Iglarz M, Schiffrin EL: Role of endothelin-1 in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 5:144, 2003.
- Kerbel R, Folkman J: Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2:727, 2002.
- Losordo DW, Dimmeler S: Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease: Part I: angiogenic cytokines. *Circulation* 109:2487, 2004.
- Renkin EM: Control of microcirculation and blood-tissue exchange. In: Renkin EM, Michel CC (eds): *Handbook of Physiology*, Sec. 2, Vol. IV. Bethesda: American Physiological Society, 1984, p 627.
- Rich S, McLaughlin VV: Endothelin receptor blockers in cardiovascular disease. *Circulation* 108:2184, 2003.
- Roman RJ: P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev* 82:131, 2002.
- Schnermann J, Levine DZ: Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. *Annu Rev Physiol* 65:501, 2003.

Regulação Nervosa da Circulação e o Controle Rápido da Pressão Arterial



Regulação Nervosa da Circulação

Como discutido no Capítulo 17, o ajuste do fluxo sanguíneo, tecido por tecido, ocorre, em sua maior parte, por meio de mecanismos locais de controle. Veremos, neste capítulo, que o controle nervoso da circulação tem funções mais globais, como a redistribuição do

fluxo sanguíneo para diferentes áreas do corpo, aumentando ou diminuindo a atividade de bombeamento do coração, e, especialmente, realizando o controle muito rápido da pressão arterial sistêmica.

O controle nervoso da circulação é feito quase inteiramente por meio do *sistema nervoso autônomo*. O funcionamento total desse sistema é apresentado no Capítulo 60, e esse tópico foi também introduzido no Capítulo 17. Para a presente discussão, precisamos apresentar mais algumas características anatômicas e funcionais específicas, o que será feito a seguir.

Sistema Nervoso Autônomo

O componente mais importante, de longe, do sistema nervoso autônomo na regulação da circulação é certamente o *sistema nervoso simpático*. O *sistema nervoso parassimpático* também contribui, de modo especial, na regulação da função cardíaca, como veremos adiante, neste capítulo.

Sistema Nervoso Simpático. A Figura 18-1 mostra a anatomia do controle circulatório pelo sistema nervoso simpático. Fibras nervosas vasomotoras simpáticas saem da medula espinhal através dos nervos espinhais torácicos e pelo primeiro ou dois primeiros nervos lombares. A seguir passam imediatamente para as *cadeias simpáticas*, situadas nos dois lados da coluna vertebral. Daí, seguem para a circulação, por meio de duas vias: (1) através de *nervos simpáticos* específicos que inervam principalmente a vasculatura das vísceras intestinais e do coração, como mostrado no lado direito da Figura 18-1, e (2) quase imediatamente para os segmentos periféricos dos *nervos espinhais*, distribuídos para a vasculatura das áreas periféricas. As vias precisas dessas fibras, na medula espinhal e nas cadeias simpáticas, são discutidas mais detalhadamente no Capítulo 60.

Inervação Simpática dos Vasos Sanguíneos. A Figura 18-2 mostra a distribuição de fibras nervosas simpáticas para os vasos sanguíneos, demonstrando que, na maioria dos tecidos, todos os vasos, *exceto* os capilares, esfíncteres pré-capilares e metarteríolas, são inervados.

A inervação das *pequenas artérias* e das *arteríolas* permite a estimulação simpática para aumentar a *resistência* ao fluxo sanguíneo e, portanto, *diminuir* a velocidade do fluxo pelos tecidos.

A inervação dos vasos maiores, em particular das *veias*, torna possível à estimulação simpática *diminuir* seu volume. Isso pode impulsionar o sangue para o coração e assim ter um papel importante na regulação do bombeamento cardíaco, como veremos adiante, neste e nos capítulos subseqüentes.

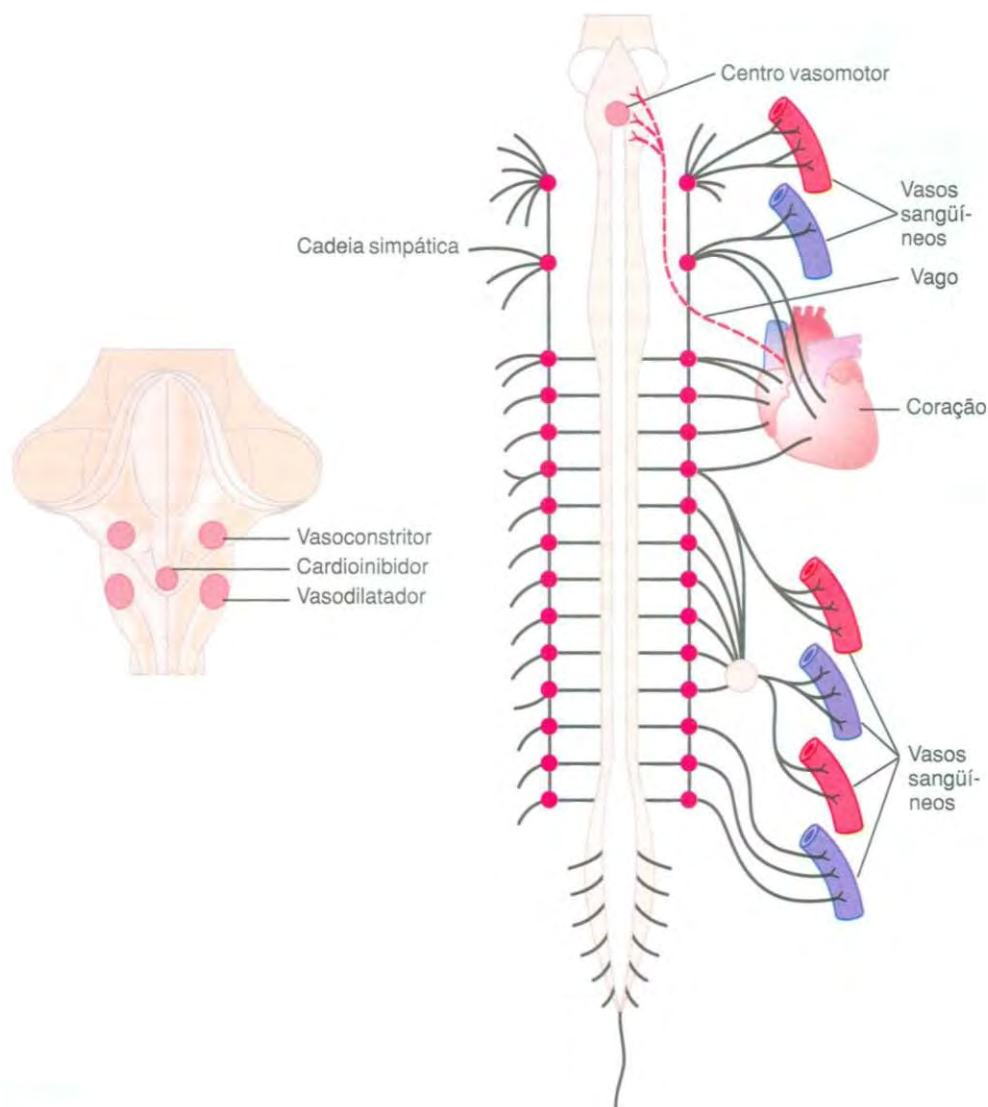


Figura 18-1

Anatomia do controle nervoso simpático da circulação. A linha vermelha tracejada representa o nervo vago, que leva sinais parassimpáticos para o coração.

Fibras Nervosas Simpáticas para o Coração. Além de innervarem os vasos sanguíneos, as fibras simpáticas também se dirigem diretamente ao coração, como mostrado na Figura 18-1 e discutido também no Capítulo 9. É importante lembrar que a estimulação simpática aumenta acentuadamente a atividade cardíaca tanto pelo aumento da frequência cardíaca quanto pelo aumento da força e do volume de seu bombeamento.

Controle Parassimpático da Função Cardíaca, Especialmente a Frequência Cardíaca. Embora o sistema nervoso parassimpático seja extremamente importante para muitas outras funções autônomas do corpo, como o controle das múltiplas ações gastrointestinais, ele desempenha apenas um papel secundário na regulação da circulação. Seu efeito circulatório mais importante é o controle da frequência cardíaca pelas *fibras nervosas parassimpáticas* para o coração nos *nervos vagos*, representados na Figura 18-1 pela linha vermelha tracejada que parte do bulbo diretamente para o coração.

Os efeitos da estimulação parassimpática sobre a função cardíaca foram discutidos de forma detalhada no

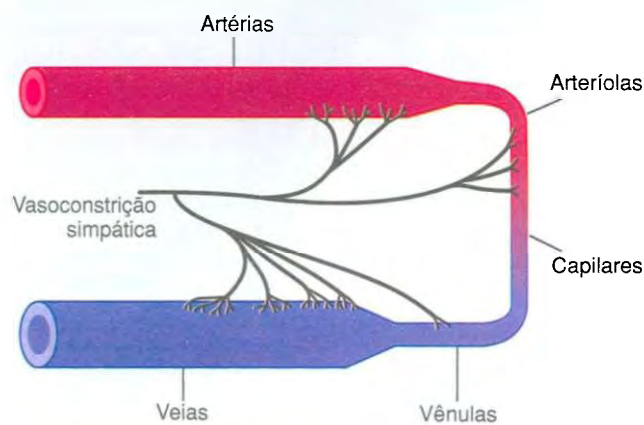


Figura 18-2

Inervação simpática da circulação sistêmica.

Capítulo 9. Essa estimulação provoca, principalmente, acentuada *diminuição* da frequência cardíaca e redução ligeira da contratilidade do músculo cardíaco.

Sistema Vasoconstritor Simpático e seu Controle pelo Sistema Nervoso Central

Os nervos simpáticos contêm inúmeras *fibras nervosas vasoconstritoras* e apenas algumas fibras vasodilatadoras. As fibras vasoconstritoras estão distribuídas para todos os segmentos da circulação, embora mais para alguns tecidos que outros. O efeito vasoconstritor simpático é especialmente intenso nos rins, nos intestinos, no baço e na pele, e muito menos potente no músculo esquelético e no cérebro.

Centro Vasomotor no Cérebro e seu Controle pelo Sistema Vasoconstritor. A área bilateral referida como *centro vasomotor* está situada no bulbo, em sua substância reticular e no terço inferior da ponte, como mostrado nas Figuras 18-1 e 18-3. Esse centro transmite impulsos parassimpáticos, por meio dos nervos vagos, até o coração, e impulsos simpáticos, pela medula espinal e pelos nervos simpáticos periféricos, para praticamente todas as artérias, arteríolas e veias do corpo.

Embora a organização completa do centro vasomotor ainda seja incerta, foi possível demonstrar, por experimentos, algumas de suas áreas importantes:

1. *Área vasoconstritora* bilateral situada nas porções ântero-laterais do bulbo superior. Os neurônios que se originam dessa área distribuem suas fibras por todos os níveis da medula espinal, onde excitam os neurônios vasoconstritores pré-ganglionares do sistema nervoso simpático.
2. *Área vasodilatadora* bilateral situada nas porções ântero-laterais da metade inferior do bulbo. As fibras desses neurônios projetam-se para cima, até a área vasoconstritora descrita anteriormente; elas inibem sua atividade vasoconstritora, causando, assim, vasodilatação.
3. *Área sensorial* bilateral situada no *trato solitário*, nas porções pósterolaterais do bulbo e da ponte inferior. Os neurônios dessa área recebem sinais nervosos sensoriais do sistema circulatório, principalmente por meio dos *nervos vago e glossofaríngeo*, e seus sinais ajudam a controlar as atividades das áreas vasoconstritora e vasodilatadora do centro vasomotor, realizando, assim, o controle “reflexo” de muitas funções circulatórias. Um exemplo é o reflexo barorreceptor para o controle da pressão arterial, que descreveremos adiante, neste capítulo.

A Constrição Parcial Contínua dos Vasos Sangüíneos é Normalmente Causada pelo Tônus Vasoconstritor Simpático. Em condições normais, a área vasoconstritora do centro vasomotor transmite, continuamente, sinais para as fibras nervosas vasoconstritoras simpáticas em todo o corpo, provocando a despolarização repetitiva contínua dessas fibras, à uma frequência de cerca de meio a dois impulsos por segundo. Essa despolarização contínua é referida como *tônus vasoconstritor simpático*. Esses impulsos normalmente mantêm o estado parcial de contração dos vasos sangüíneos, chamado *tônus vasomotor*.

A Figura 18-4 demonstra o significado do tônus vasoconstritor. No experimento dessa figura, foi administrada anestesia espinal total do animal, que bloqueou, de modo total, a transmissão dos impulsos nervosos simpáticos da medula para a periferia. Como resultado, a pressão arterial caiu de 100 para 50 mmHg, demonstrando o efeito da perda do tônus vasoconstritor em todo o corpo. Alguns minutos depois, uma pequena quantidade do hormônio norepinefrina foi injetada no sangue (a norepinefrina é a principal substância hormonal vasoconstritora secretada pelas terminações das fibras nervosas vasoconstritoras simpáticas em todo o corpo). Quando o hormônio injetado foi transportado pelo sangue para todos os vasos sangüíneos, estes novamente se contraíram e a pressão arterial aumentou até um nível ainda maior que o normal durante um a três minutos, até a degradação da norepinefrina.

Controle da Atividade Cardíaca pelo Centro Vasomotor. O centro vasomotor, ao mesmo tempo em que controla a constrição vascular, controla também a atividade cardíaca. Suas porções *laterais* transmitem impulsos excitatórios por meio das fibras nervosas simpáticas para o coração, quando há necessidade de elevar a frequência cardíaca e a contratilidade. Por outro lado, quando é necessário reduzir o bombeamento cardíaco, a porção *medial* do centro vasomotor envia sinais para os *núcleos dorsais dos nervos vagos* adjacentes, que, então, transmitem impulsos parassimpáticos pelos nervos vagos para o

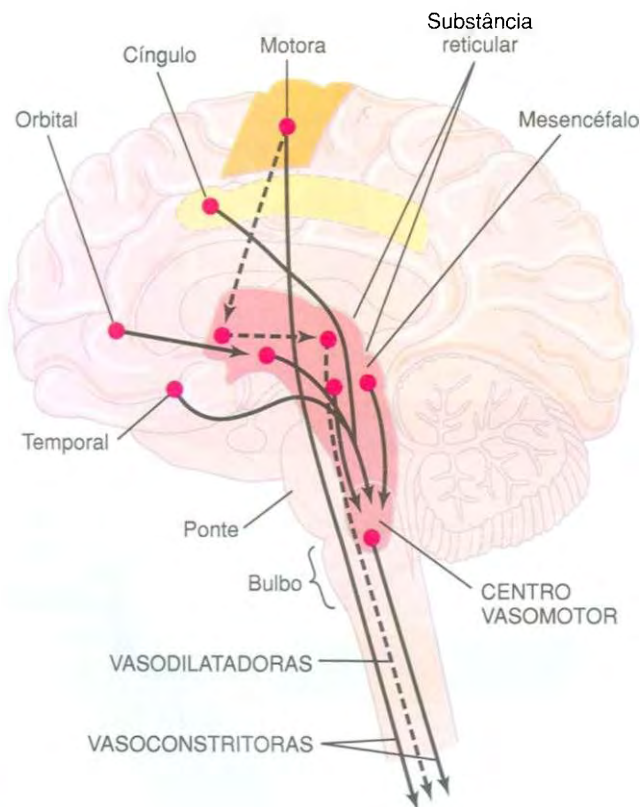


Figura 18-3

Áreas do cérebro com participação importante na regulação nervosa da circulação. As linhas tracejadas representam vias inibitórias.

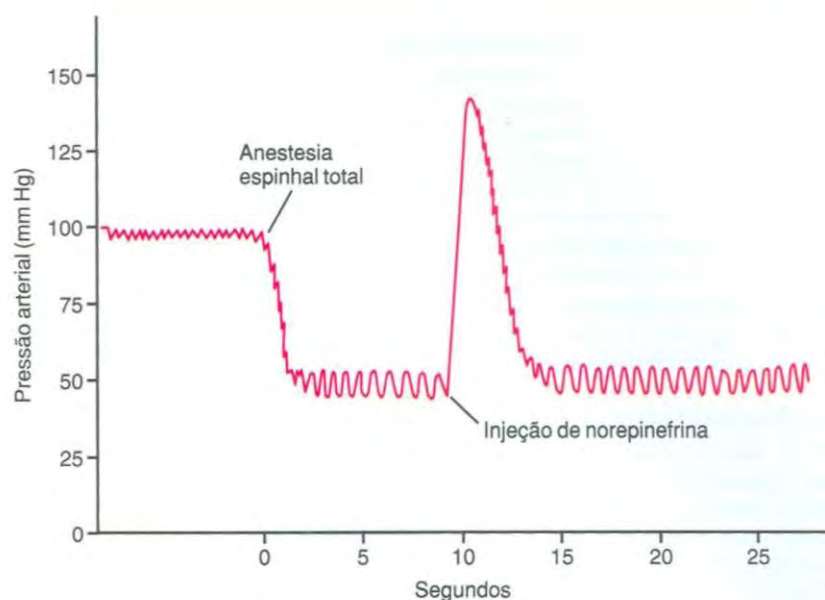


Figura 18-4

Efeito da anestesia espinhal total sobre a pressão arterial, mostrando a acentuada redução na pressão resultante da perda do "tônus vasomotor".

coração, diminuindo a frequência cardíaca e a contratilidade. Dessa forma, o centro vasomotor pode aumentar ou diminuir a atividade cardíaca. A frequência e a força da contração cardíaca aumentam quando ocorre vasoconstrição e diminuem quando esta é inibida.

Controle do Centro Vasomotor por Centros Nervosos Superiores. Um grande número de pequenos neurônios situados ao longo da *substância reticular da ponte, do mesencéfalo e do diencefalo*, pode excitar ou inibir o centro vasomotor. Essa substância reticular é representada, na Figura 18-3, pela região de coloração rosa. Em geral, os neurônios, nas porções mais laterais e superiores da substância reticular, provocam excitação, enquanto as porções mais mediais e inferiores causam inibição.

O *hipotálamo* tem participação especial no controle do sistema vasoconstritor, por poder exercer potentes efeitos excitatórios ou inibitórios sobre o centro vasomotor. As *porções pósterolaterais* do hipotálamo causam principalmente excitação, enquanto a *porção anterior* pode causar excitação ou inibição leves, de acordo com a parte precisa do hipotálamo anterior que é estimulada.

Muitas partes do *córtex cerebral* também podem excitar ou inibir o centro vasomotor. A estimulação do *córtex motor*, por exemplo, excita o centro vasomotor por meio de impulsos descendentes transmitidos para o hipotálamo, e, daí, para o centro vasomotor. Além disso, a estimulação do *lobo temporal anterior*, das *áreas orbitais do córtex frontal*, da *parte anterior do giro cingulado*, da *amígdala*, do *septo* e do *hipocampo* pode excitar ou inibir o centro vasomotor, dependendo das regiões estimuladas precisas dessas áreas e da intensidade do estímulo. Assim, diversas áreas basais

dispersas pelo encéfalo podem afetar profundamente a função cardiovascular.

Norepinefrina — A Substância Transmissora da Vasoconstrição Simpática. A substância secretada pelas terminações dos nervos vasoconstritores consiste quase inteiramente em norepinefrina, que age diretamente sobre os *receptores alfa-adrenérgicos* da musculatura vascular lisa, causando vasoconstrição, como discutido no Capítulo 60.

Medulas Adrenais e sua Relação com o Sistema Vasoconstritor Simpático. Ao mesmo tempo em que os impulsos simpáticos são transmitidos para os vasos sanguíneos, também o são para as medulas adrenais, provocando a *secreção tanto de epinefrina quanto de norepinefrina no sangue circulante*. Esses dois hormônios são transportados pela corrente sanguínea para todas as partes do corpo, onde agem de modo direto, sobre todos os vasos sanguíneos, geralmente causando vasoconstrição; entretanto, em alguns tecidos, a epinefrina provoca vasodilatação, já que ela também tem um efeito estimulador "beta"-adrenérgico que dilata os vasos em vez de contraí-los, como discutido no Capítulo 60.

Sistema Vasodilatador Simpático e seu Controle pelo Sistema Nervoso Central. Os nervos simpáticos, para os músculos esqueléticos, contêm fibras *vasodilatadoras*, além das constritoras. Em animais inferiores, como o gato, essas fibras dilatadoras liberam em suas terminações *acetilcolina*, e não norepinefrina, embora se acredite que, nos primatas, o efeito vasodilatador seja causado pela epinefrina, que excita os receptores beta-adrenérgicos na vasculatura muscular.

A via de controle, pelo sistema nervoso central, do sistema vasodilatador é demonstrada pelas linhas tracejadas

na Figura 18-3. A principal área do cérebro que controla esse sistema é o *hipotálamo anterior*.

A Possível Insignificância do Sistema Vasodilatador Simpático. Existem dúvidas sobre a importância do sistema vasodilatador simpático no controle da circulação nos seres humanos, porque o bloqueio completo dos nervos simpáticos para os músculos praticamente não afeta a capacidade desses músculos de controlar o próprio fluxo sanguíneo em resposta às suas necessidades. Ainda assim, alguns experimentos sugerem que o sistema vasodilatador simpático provoca a vasodilatação inicial nos músculos esqueléticos, no início do exercício, para permitir o *aumento antecipatório do fluxo sanguíneo* antes mesmo que os músculos precisem de nutrientes adicionais.

Desmaio Emocional — Síncope Vasovagal. Uma reação vasodilatadora particularmente interessante ocorre em pessoas que apresentam intensos distúrbios emocionais que provocam desmaio. Nesse caso, o sistema vasodilatador muscular torna-se ativado, e, ao mesmo tempo, o centro vagal cardioinibitório transmite fortes sinais para o coração, diminuindo, de modo acentuado, a frequência cardíaca. A pressão arterial cai rapidamente, o que reduz o fluxo sanguíneo para o cérebro, fazendo com que o indivíduo perca a consciência. Esse efeito global é chamado de *síncope vasovagal*. O desmaio emocional inicia-se com pensamentos perturbadores no córtex cerebral. A via segue então, provavelmente, para o centro vasodilatador do hipotálamo anterior, próximo aos centros vagais do bulbo, para o coração, através dos nervos vagos, e também, pela medula espinhal, para os nervos *simpáticos vasodiladores* dos músculos.

O Papel do Sistema Nervoso no Controle Rápido da Pressão Arterial

Uma das mais importantes funções do controle nervoso da circulação é sua capacidade de causar aumentos rápidos da pressão arterial. Para isso, todas as funções vasoconstritoras e cardioaceleradoras do sistema nervoso simpático são estimuladas simultaneamente. Ao mesmo tempo, ocorre a inibição recíproca de sinais inibitórios vagais parassimpáticos para o coração. Assim, ocorrem a um só tempo, três importantes alterações, cada uma ajudando a elevar a pressão arterial. Essas alterações são as seguintes:

1. *Quase todas as arteríolas da circulação sistêmica se contraem*, o que aumenta muito a resistência periférica total, aumentando, assim, a pressão arterial.
2. *As veias, em especial, se contraem fortemente (embora os outros grandes vasos da circulação também o façam)*, o que desloca sangue para fora dos grandes vasos sanguíneos periféricos, em direção ao coração, aumentando o volume nas câmaras cardíacas. O estiramento do coração, então, aumenta intensamente a força dos batimentos, bombeando maior quantidade de sangue, o que também eleva a pressão arterial.
3. *Por fim, o próprio coração é diretamente estimulado pelo sistema nervoso autônomo, aumentando ainda mais o*

bombeamento cardíaco. Grande parte desse aumento é provocada pela elevação da frequência cardíaca que, às vezes, atinge um valor três vezes maior que o normal. Além disso, sinais nervosos simpáticos exercem um efeito direto importante, aumentando a força contrátil do músculo cardíaco, o que também aumenta a capacidade do coração de bombear maiores volumes de sangue. Durante estimulação simpática intensa, o coração pode bombear cerca de duas vezes mais sangue que nas condições normais, o que contribui ainda mais para a elevação aguda da pressão arterial.

Rapidez do Controle Nervoso da Pressão Arterial. Uma característica especialmente importante do controle nervoso da pressão arterial é a rapidez de sua resposta, que se inicia em poucos segundos e, com frequência, duplica a pressão em 5 a 10 segundos. Ao contrário, a inibição súbita da estimulação cardiovascular nervosa pode reduzir a pressão arterial para a metade da normal em 10 a 40 segundos. Portanto, o controle nervoso da pressão arterial é certamente o mais rápido de todos os mecanismos de controle pressórico.

Aumento da Pressão Arterial durante o Exercício Muscular e Outras Formas de Estresse

Um exemplo importante da capacidade do sistema nervoso de aumentar a pressão arterial é o aumento da pressão que ocorre durante o exercício muscular. Durante o exercício intenso, os músculos requerem um fluxo sanguíneo muito aumentado. Parte desse aumento resulta da vasodilatação local, causada pela intensificação do metabolismo das células musculares, como explicado no Capítulo 17. Um aumento adicional resulta da elevação simultânea da pressão arterial em toda a circulação, causada pela estimulação simpática durante o exercício. Quando o exercício é vigoroso, a pressão arterial quase sempre se eleva em cerca de 30% a 40%, o que aumenta o fluxo sanguíneo para quase o dobro.

O aumento da pressão arterial durante o exercício resulta, em sua maior parte, do seguinte efeito: ao mesmo tempo em que as áreas motoras do cérebro se tornam ativadas para produzir o exercício, a maior parte do sistema de ativação reticular de tronco cerebral é também ativada, aumentando, de forma acentuada, a estimulação das áreas vasoconstritoras e cardioaceleradoras do centro vasomotor. Esses efeitos aumentam instantaneamente a pressão arterial para se adequar à maior atividade muscular.

Em muitos outros tipos de estresse, além do exercício muscular, pode ocorrer elevação na pressão. Por exemplo, durante o medo extremo, a pressão arterial às vezes chega a ser duplicada em poucos segundos. Esta é a chamada *reação de alarme*, a qual gera um excesso de pressão arterial que pode suprir imediatamente o fluxo sanguíneo para qualquer músculo do corpo (ou para todos) que precise responder de forma instantânea para fugir de algum perigo.

Mecanismos Reflexos para a Manutenção da Pressão Arterial Normal

Além das funções do exercício e do estresse do sistema nervoso autônomo para elevar a pressão arterial, existem muitos mecanismos subconscientes especiais de controle nervoso que operam simultaneamente para manter a pressão arterial em seus valores normais ou próximos deles. Quase todos são *mecanismos reflexos de feedback negativo*, que explicaremos nas próximas seções.

O Sistema Barorreceptor de Controle da Pressão Arterial — Reflexos Barorreceptores

O *reflexo barorreceptor* é o mais conhecido dos mecanismos nervosos de controle da pressão arterial. Basicamente, esse reflexo é desencadeado por receptores de estiramento, referidos como *barorreceptores*, localizados em pontos específicos das paredes de diversas grandes artérias sistêmicas. O aumento da pressão arterial estira os barorreceptores, fazendo com que transmitam sinais para o sistema nervoso central. Sinais de “*feedback*” são então enviados de volta, pelo sistema nervoso autônomo, para a circulação, reduzindo a pressão arterial até seu nível normal.

Anatomia Fisiológica dos Barorreceptores e sua Inervação.

Os barorreceptores são terminações nervosas do tipo em buquê, localizadas nas paredes das artérias; são estimuladas pelo estiramento. Nas paredes de praticamente todas as grandes artérias nas regiões torácica e cervical existem poucos barorreceptores; contudo, como mostrado na Figura 18-5, os barorreceptores são extremamente abundantes (1) na parede de cada artéria carótida interna, pouco acima da bifurcação carotídea, em uma área conhecida como *seio carotídeo* e (2) na parede do arco aórtico.

A Figura 18-5 mostra que sinais dos “barorreceptores carotídeos” são transmitidos pelos *nervos de Hering* para os *nervos glossofaríngeos* na região cervical superior, e daí para o *trato solitário*, na região bulbar do tronco encefálico. Sinais dos “barorreceptores aórticos” no arco da aorta são transmitidos pelos *nervos vagos*, para o mesmo trato solitário do bulbo.

Resposta dos Barorreceptores à Pressão. A Figura 18-6 mostra o efeito de diferentes níveis de pressão arterial sobre a frequência da transmissão de impulsos por um nervo de Hering do seio carotídeo. Note que os barorreceptores do seio carotídeo não são estimulados pelas pressões entre 0 e 50 a 60 mmHg, mas, acima destes níveis, respondem de modo progressivamente mais rápido, atingindo o máximo em torno de 180 mmHg. As respostas dos barorreceptores aórticos são semelhantes às dos receptores carotídeos, exceto pelo fato de que operam, em geral, sob níveis de pressão cerca de 30 mmHg mais elevados.

Note especialmente que, na faixa normal de pressão sob a qual operam, de cerca de 100 mmHg, mesmo uma ligeira alteração da pressão causa forte variação no sinal do barorreflexo, reajustando a pressão arterial de volta ao normal. Assim, o mecanismo de *feedback* dos barorreceptores funciona com maior eficácia na faixa de pressão em que ele for mais necessário.



Figura 18-5

O sistema barorreceptor de controle da pressão arterial.

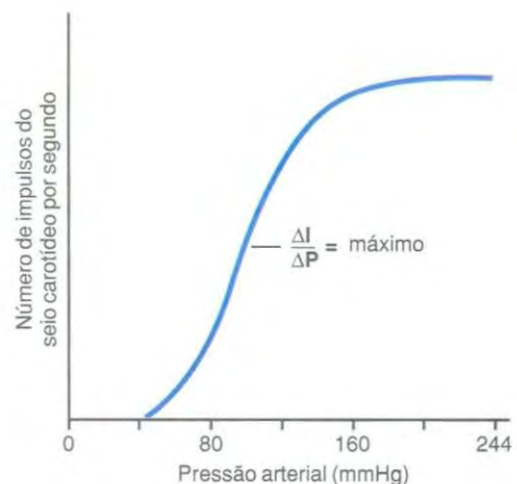


Figura 18-6

Ativação dos barorreceptores em diferentes níveis de pressão arterial. ΔI , variação dos impulsos dos seios carotídeos por segundo; ΔP , variação da pressão arterial em mmHg.

Os barorreceptores respondem, muito rapidamente, às alterações da pressão arterial; de fato, a frequência dos impulsos aumenta em uma fração de segundo durante cada sístole e diminui novamente durante a diástole. Além disso, os barorreceptores *respondem com muito maior rapidez às variações da pressão* que à pressão estável. Ou seja, se a pressão arterial média é de 150 mmHg, mas num dado momento aumenta rapidamente, a frequência da transmissão de impulsos pode ser até duas vezes maior que quando a pressão está estacionária, em 150 mmHg.

Reflexo Circulatório Desencadeado pelos Barorreceptores.

Depois que os sinais dos barorreceptores chegaram ao trato solitário do bulbo, sinais secundários *inibem o centro vasoconstritor bulbar e excitam o centro parassimpático vagal*. Os efeitos finais são (1) *vasodilatação* das veias e das arteríolas em todo o sistema circulatório periférico e (2) *diminuição da frequência cardíaca* e da *força da contração cardíaca*. Desse modo, a excitação dos barorreceptores por altas pressões nas artérias *provoca a diminuição reflexa da pressão arterial*, devido à redução da resistência periférica e do débito cardíaco. Ao contrário, a baixa pressão tem efeitos opostos, provocando a elevação reflexa da pressão de volta ao normal.

A Figura 18-7 demonstra uma típica alteração reflexa da pressão arterial causada pela oclusão das duas artérias carótidas comuns. Isso reduz a pressão nos seios carotídeos, resultando em inativação dos barorreceptores e na perda de seu efeito inibitório sobre o centro vasomotor, o qual se torna, então, muito mais ativo que o normal, fazendo com que a pressão arterial aumente e permaneça elevada durante os 10 minutos nos quais as carótidas permanecem obstruídas. A remoção da oclusão permite que

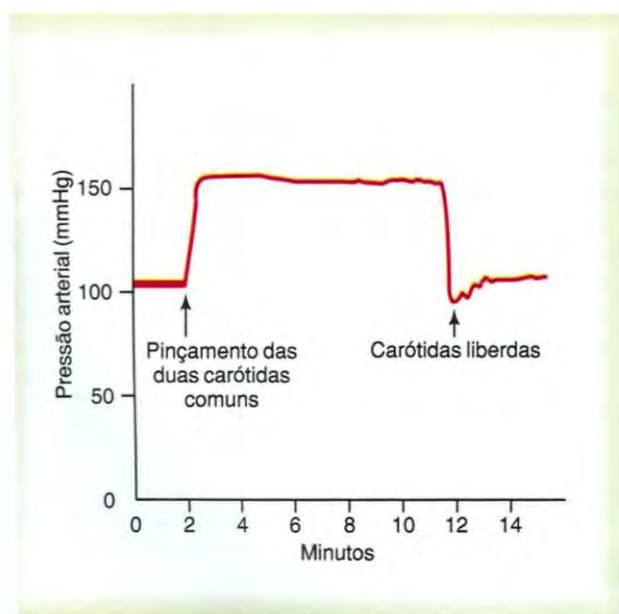


Figura 18-7

efeito reflexo típico do seio carotídeo sobre a pressão arterial aórtica, causado pelo pinçamento das duas artérias carótidas comuns (nos vagotomia bilateral).

a pressão nos seios carotídeos se eleve, e o reflexo dos seios carotídeos provoca, então, a queda imediata da pressão aórtica até um nível ligeiramente abaixo do normal, como supercompensação reflexa, seguida pelo retorno ao normal 1 minuto depois.

Função dos Barorreceptores durante Variações da Postura Corporal. A capacidade dos barorreceptores de manter a pressão arterial relativamente constante na parte superior do corpo é importante quando a pessoa fica em pé, após ter ficado deitada. Imediatamente após a mudança de posição, a pressão arterial, na cabeça e na parte superior do corpo, tende a diminuir, e a acentuada redução dessa pressão poderia provocar a perda da consciência. Contudo, a queda da pressão nos barorreceptores provoca um reflexo imediato, resultando em forte descarga simpática em todo o corpo, o que minimiza a queda da pressão na cabeça e na parte superior do corpo.

Função de “Tamponamento” Pressórico do Sistema de Controle dos Barorreceptores. Como o sistema dos barorreceptores se opõe aos aumentos ou diminuições da pressão arterial, ele é chamado de *sistema de tamponamento pressórico*, e os nervos dos barorreceptores são chamados de *nervos tampões*.

A Figura 18-8 mostra a importância dessa função de tamponamento dos barorreceptores. A parte superior da figura mostra o registro da pressão arterial de um cão normal durante duas horas, e a parte inferior mostra o registro da pressão arterial de um cão cujos nervos barorreceptores dos seios carotídeos e da aorta foram removidos. Note a extrema variabilidade da pressão do cão desnervado, causada por eventos simples durante o dia, tais como deitar, ficar em pé, excitação, alimentação, defecação e ruídos.

A Figura 18-9 mostra as distribuições da frequência da pressão arterial média registrada durante 24 horas no cão normal e no desnervado. Note que, quando os barorreceptores estavam funcionando normalmente, a pressão arterial média permaneceu restrita à estreita faixa entre 85 e 115 mmHg, durante todo o dia — de fato, durante a maior parte do tempo ela se manteve exatamente em 100 mmHg. Ao contrário, após a desnervação dos barorreceptores, a curva de distribuição da frequência se alargou, como a curva inferior da figura, demonstrando que a variação pressórica aumentou 2,5 vezes, muitas vezes caindo para 50 mmHg ou se elevando até 160 mmHg. Assim, é possível perceber a extrema variabilidade da pressão na ausência do sistema barorreceptor arterial.

Em resumo, a função primária do sistema barorreceptor arterial consiste em reduzir a variação minuto-a-minuto da pressão arterial para um terço da que seria se esse sistema não existisse.

Os Barorreceptores são Importantes para a Regulação a Longo Prazo da Pressão Arterial? Embora os barorreceptores arteriais executem controle rigoroso, momento a momento, da pressão arterial, sua importância na regulação a longo prazo é controversa. A razão pela qual os barorreceptores foram considerados, por alguns fisiologistas, relativamente pouco importantes na regulação crônica da pressão arterial, consiste no fato de que eles tendem a se

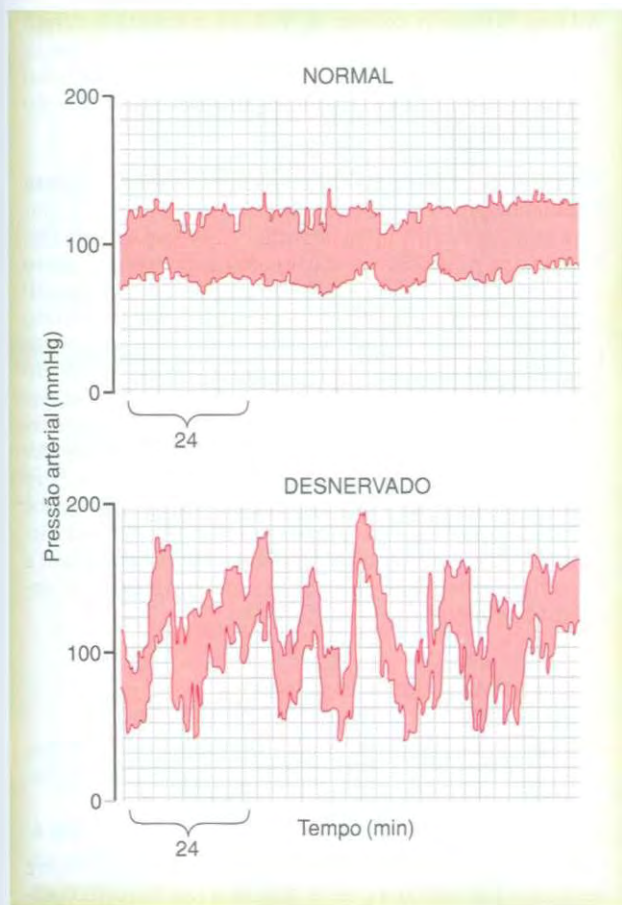


Figura 18-8

Registro, durante duas horas, da pressão arterial em um cão normal (acima) e no mesmo cão (abaixo) várias semanas após a desnervação dos barorreceptores. (Redesenhada de Cowley, AW Jr, Liard JF, Guyton AC: Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res* 32:564, 1973. Com a permissão da American Heart Association, Inc.)

reprogramar para o nível de pressão ao qual estão expostos após um a dois dias. Isto é, se a pressão arterial se elevar do valor normal de 100 mmHg para 160 mmHg, de início ocorrerá uma descarga com frequência muito alta de impulsos; dentro de alguns minutos, a frequência dos impulsos diminui consideravelmente, para, em seguida, reduzir-se, cada vez mais lentamente, por um a dois dias, ao final dos quais retorna quase ao normal, apesar da manutenção da pressão em 160 mmHg. Ao contrário, quando a pressão arterial cai a um nível muito baixo, os barorreceptores inicialmente não transmitem impulsos, mas de modo gradual, ao longo de um a dois dias, a frequência dos impulsos barorreceptores retorna ao nível de controle.

Essa “reprogramação” dos barorreceptores pode atenuar sua potência como sistema de controle para a correção de distúrbios que tendam a alterar a pressão arterial por períodos mais longos que poucos dias. Estudos experimentais, entretanto, sugeriram que os barorreceptores não se reprogramam de forma total, podendo, assim, contribuir para a regulação a longo prazo da pressão arterial, especialmente por influenciarem a atividade nervosa simpática dos rins. Por exemplo, durante elevações pro-

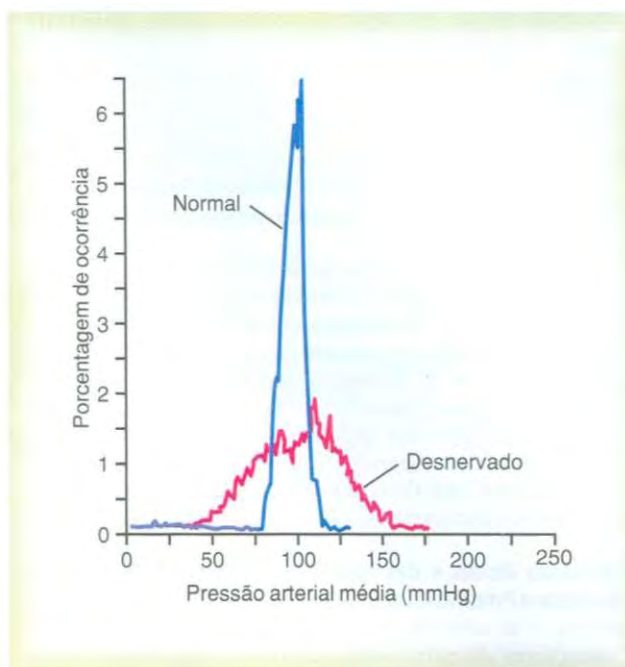


Figura 18-9

Curvas de distribuição da frequência da pressão arterial, em um período de 24 horas, em um cão normal e no mesmo cão, várias semanas após desnervação dos barorreceptores. (Redesenhada de Cowley, AW Jr, Liard JF, Guyton AC: Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res* 32:564, 1973. Com a permissão da American Heart Association, Inc.)

longadas na pressão arterial, os reflexos barorreceptores podem mediar diminuições da atividade nervosa simpática renal que promove a excreção aumentada de sódio e água, o que, por sua vez, causa diminuição gradual no volume sanguíneo, que ajuda a restaurar a pressão ao normal. Assim, a regulação a longo prazo da pressão arterial média pelos barorreceptores necessita de interação com sistemas adicionais, principalmente com o sistema de controle rim-líquidos corporais-pressão (juntamente com seus mecanismos nervosos e hormonais), discutidos nos Capítulos 19 e 29.

Controle da Pressão Arterial pelos Quimiorreceptores Carotídeos e Aórticos — Efeito da Falta de Oxigênio sobre a Pressão Arterial.

Existe um *reflexo quimiorreceptor* intimamente associado ao sistema de controle pressórico barorreceptor, operando da mesma maneira que este, a não ser pelo fato de a resposta ser desencadeada por quimiorreceptores, em vez de por receptores de estiramento.

Os *quimiorreceptores* são células sensíveis à falta de oxigênio e ao excesso de dióxido de carbono e de íons hidrogênio. Eles estão situados em diversos pequenos *órgãos quimiorreceptores*, com dimensões de cerca de 2 milímetros (dois *corpos carotídeos* localizados na bifurcação de cada artéria carótida comum e geralmente um a três *corpos aórticos* adjacentes à aorta). Os quimiorreceptores excitam fibras nervosas que, juntamente com as fibras barorreceptoras, passam pelos nervos de Hering e pelos nervos vagos, dirigindo-se para o centro vasomotor do tronco encefálico.

Cada corpo carotídeo ou aórtico recebe abundante fluxo sanguíneo por meio de uma pequena artéria nutriente, de modo que os quimiorreceptores estão sempre em íntimo contato com o sangue arterial. Quando a pressão arterial cai abaixo de um nível crítico, os quimiorreceptores são estimulados, porque a redução do fluxo sanguíneo provoca a redução dos níveis de oxigênio e o acúmulo de dióxido de carbono e de íons hidrogênio que não são removidos pela circulação.

Os sinais transmitidos pelos quimiorreceptores *excitam* o centro vasomotor, e este eleva a pressão arterial de volta ao normal. Entretanto, o reflexo quimiorreceptor não é um controlador potente da pressão arterial até que esta caia abaixo de 80 mmHg. Portanto, apenas sob pressões mais baixas é que esse reflexo passa a ser importante para ajudar a prevenir quedas ainda maiores da pressão.

Os quimiorreceptores são discutidos, em muito mais detalhes, no Capítulo 41, em relação ao *controle respiratório*, no qual têm participação muito mais importante.

Reflexos Atriais e das Artérias Pulmonares que Ajudam a Regular a Pressão Arterial e Outros Fatores Circulatórios. Os átrios e as artérias pulmonares têm, em suas paredes, receptores de estiramento referidos como *receptores de baixa pressão*, que são semelhantes aos receptores de estiramento das grandes artérias sistêmicas. Esses receptores de baixa pressão desempenham um papel importante, especialmente ao minimizarem as variações da pressão arterial em resposta às alterações do volume sanguíneo. Por exemplo, se 300 mililitros de sangue forem subitamente infundidos em um cão com todos os receptores intactos, a pressão arterial se eleva apenas cerca de 15 mm Hg. Se os *barorreceptores arteriais* forem desnervados, a pressão se eleva a cerca de 40 mmHg. Se os *receptores de baixa pressão* também forem desnervados, a pressão se eleva a cerca de 100 mmHg.

Assim, pode-se ver que, apesar de os receptores de baixa pressão na artéria pulmonar e nos átrios não serem capazes de detectar a pressão arterial sistêmica, eles detectam elevações simultâneas nas áreas de baixa pressão da circulação causadas pelo aumento do volume sanguíneo, desencadeando reflexos paralelos aos reflexos barorreceptores, para tornar o sistema total dos reflexos mais potente para o controle da pressão arterial.

Reflexos Atriais que Ativam os Rins — O “Reflexo de Volume”. O estiramento dos átrios também provoca dilatação reflexa significativa das arteríolas aferentes renais. Outros sinais são ainda transmitidos simultaneamente dos átrios para o hipotálamo, para diminuir a secreção de hormônio antidiurético. A resistência arteriolar aferente diminuída nos rins provoca a elevação da pressão capilar glomerular, com o resultante aumento da filtração de líquido para os túbulos renais. A diminuição do hormônio antidiurético reduz a absorção de água dos túbulos. A combinação desses dois efeitos — aumento da filtração glomerular e diminuição da reabsorção de líquido — aumenta a perda de líquido pelos rins e reduz o volume sanguíneo aumentado de volta a valores normais. (Veremos também no Cap. 19 que o estiramento atrial causado pelo aumento do volume sanguíneo desencadeia um efeito hormonal nos rins — a liberação do *peptídeo natriurético atrial*, que contribui ainda mais para a excreção de líquido na urina e a normalização do volume sanguíneo.)

Todos esses mecanismos que tendem a normalizar o volume sanguíneo após uma sobrecarga atuam indiretamente como controladores de pressão, bem como de

volume, porque o excesso de volume aumenta o débito cardíaco e, portanto, provoca elevação da pressão arterial. Esse mecanismo reflexo do volume é discutido de novo no Capítulo 29, junto com outros mecanismos de controle do volume sanguíneo.

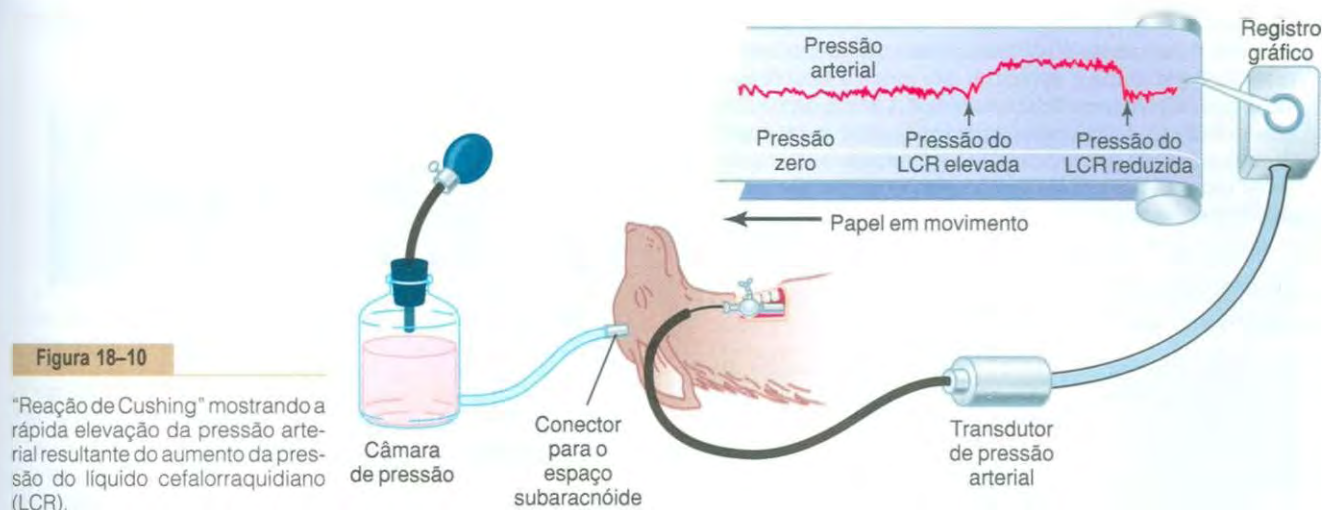
Reflexo Atrial de Controle da Frequência Cardíaca (o Reflexo de Bainbridge). O aumento da pressão atrial provoca também aumento da frequência cardíaca, às vezes de até 75%. Pequena parte desse aumento é causada pelo efeito direto do aumento do volume atrial que estira o nódulo sinusal: foi ressaltado, no Capítulo 10, que esse estiramento direto pode elevar a frequência cardíaca em até 15%. Um aumento adicional de 40% a 60% da frequência é causado por um reflexo nervoso chamado *reflexo de Bainbridge*. Os receptores de estiramento dos átrios que desencadeiam o reflexo de Bainbridge transmitem seus sinais aferentes por meio dos nervos vagos para o bulbo. Em seguida, os sinais eferentes são transmitidos de volta pelos nervos vagos e simpáticos, aumentando a frequência cardíaca e a força de contração. Assim, esse reflexo ajuda a impedir o acúmulo de sangue nas veias, nos átrios e na circulação pulmonar.

Resposta Isquêmica do Sistema Nervoso Central — Controle da Pressão Arterial pelo Centro Vasomotor do Cérebro em Resposta à Diminuição do Fluxo Sanguíneo Cerebral

A maior parte do controle nervoso da pressão sanguínea é realizada por reflexos que se originam nos barorreceptores, nos quimiorreceptores e nos receptores de baixa pressão, situados na circulação periférica, fora do cérebro. Entretanto, quando o fluxo sanguíneo para o centro vasomotor no tronco encefálico inferior diminui o suficiente para causar deficiência nutricional — ou seja, provocando *isquemia cerebral* — os neurônios vasoconstritores e cardioaceleradores no centro vasomotor respondem de modo direto à isquemia, tornando-se fortemente excitados. Quando isso ocorre, a pressão arterial sistêmica frequentemente se eleva até os níveis máximos de bombeamento cardíaco. Acredita-se que esse efeito seja causado pela incapacidade do fluxo lento do sangue de eliminar o dióxido de carbono do centro vasomotor do tronco encefálico: sob baixos níveis de fluxo sanguíneo no centro vasomotor, a concentração local de dióxido de carbono aumenta de modo acentuado, exercendo um efeito extremamente potente na estimulação das áreas de controle nervoso vasomotor simpático no bulbo.

É possível que outros fatores, como a formação de ácido lático e de outras substâncias ácidas no centro vasomotor, também contribuam para a acentuada estimulação e para a elevação da pressão arterial. Esse aumento em resposta à isquemia cerebral é referido como *resposta isquêmica do sistema nervoso central*, ou simplesmente *resposta isquêmica do SNC*.

A magnitude do efeito isquêmico sobre a atividade vasomotora é de extrema intensidade: ele pode elevar a pressão arterial média, por até 10 minutos, a níveis muito elevados, de até 250 mmHg. *O grau de vasoconstrição simpática causado pela intensa isquemia cerebral é com frequência tão elevado que alguns dos vasos periféricos ficam quase ou totalmente obstruídos.* Os rins, por exemplo, muitas vezes interrompem de forma total a produção de urina devido à constrição arteriolar renal, em resposta à descarga simpática. Portanto, a *resposta isquêmica do SNC* é



um dos mais importantes ativadores do sistema vasoconstritor simpático.

A Importância da Resposta Isquêmica do SNC como Regulador da Pressão Arterial. Apesar da intensidade da resposta isquêmica do SNC, ela não é significativa até que a pressão arterial caia bem abaixo do normal, até níveis de 60 mm Hg ou menos, atingindo seu maior grau de estimulação sob pressões de 15 a 20 mmHg. Portanto, ela não é um dos mecanismos normais de regulação da pressão arterial. Ao contrário, ela atua, na maioria das vezes, como um *sistema de emergência de controle da pressão que age muito rápida e intensamente para impedir maior diminuição da pressão arterial quando o fluxo sanguíneo cerebral diminui até um valor muito próximo ao nível letal*. Esse mecanismo pode ser considerado como a "última cartada" no controle da pressão.

Reação de Cushing. A *reação de Cushing* é um tipo especial de resposta isquêmica do SNC, resultante do aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano (LCR) ao redor do cérebro, na caixa craniana. Por exemplo, quando a pressão do LCR aumenta até igualar-se a pressão arterial, ocorre a compressão de todo o cérebro, bem como de suas artérias, bloqueando o suprimento sanguíneo cerebral. Isso inicia a resposta isquêmica do SNC que provoca elevação da pressão arterial. Quando a pressão arterial aumenta até ser maior que a pressão do LCR, o sangue passa novamente a fluir para os vasos cerebrais, aliviando a isquemia. Usualmente, a pressão sanguínea atinge novo nível de equilíbrio ligeiramente maior que a pressão do LCR, permitindo o restabelecimento do fluxo sanguíneo pelo cérebro. Uma típica reação de Cushing é mostrada na Figura 18-10, causada, nesse caso, pelo bombeamento de líquido sob pressão para a caixa craniana, ao redor do encéfalo. A reação de Cushing ajuda a proteger os centros vitais do cérebro da perda de nutrição, nos casos em que a pressão do LCR se eleva o suficiente para comprimir as artérias cerebrais.

Características Especiais do Controle Nervoso da Pressão Arterial

Papel dos Nervos e Músculos Esqueléticos no Aumento do Débito Cardíaco e da Pressão Arterial

Embora a maior parte do controle nervoso rápido da circulação seja realizada pelo sistema nervoso autônomo, existem pelo menos duas condições nas quais os nervos e os músculos esqueléticos têm participações importantes nas respostas circulatórias:

Reflexo da Compressão Abdominal. Quando é produzido um reflexo barorreceptor ou quimiorreceptor, sinais nervosos são transmitidos ao mesmo tempo pelos nervos esqueléticos para os músculos esqueléticos do corpo, em especial para os músculos abdominais. Isso provoca a compressão de todos os reservatórios venosos do abdome, ajudando a translocar seu sangue em direção ao coração, que passa a dispor de maior volume para bombear. Essa resposta geral é chamada de *reflexo da compressão abdominal*. O efeito resultante sobre a circulação é o mesmo causado pelos impulsos vasoconstritores simpáticos ao comprimirem as veias: aumento do débito cardíaco e da pressão arterial. O reflexo da compressão abdominal é provavelmente muito mais importante do que se acreditava no passado, porque sabe-se bem que pessoas cujos músculos esqueléticos foram paralisados têm tendência muito maior de apresentar episódios de hipotensão que pessoas com músculos normais.

Aumento do Débito Cardíaco e da Pressão Arterial Causado pela Contração da Musculatura Esquelética durante o Exercício. Quando os músculos esqueléticos se contraem durante o exercício, comprimem os vasos sanguíneos em todo o corpo. Até mesmo a antecipação do exercício enrijece os músculos, comprimindo assim os vasos nos músculos e no abdome. O efeito resultante é a translocação de

sangue dos vasos periféricos para o coração e os pulmões e, portanto, aumento do débito cardíaco. Esse é um efeito essencial que ajuda a aumentar por cinco a sete vezes o débito cardíaco, como ocorre às vezes durante o exercício muito intenso. Esse aumento, por sua vez, é um ingrediente essencial para o aumento da pressão arterial durante o exercício, que, em geral, se eleva da média normal de 100 mmHg para 130 a 160 mmHg.

Ondas Respiratórias na Pressão Arterial

Em cada ciclo respiratório, a pressão arterial usualmente aumenta e diminui de 4 a 6 mmHg de forma ondulante, provocando as *ondas respiratórias* da pressão arterial. As ondas resultam de vários efeitos diferentes, alguns tendo natureza reflexa, como os seguintes:

1. Muitos dos “sinais respiratórios” produzidos pelo centro respiratório do bulbo “extravassam” para o centro vasomotor a cada ciclo respiratório.
2. Cada vez que a pessoa inspira, a pressão na cavidade torácica torna-se mais negativa, fazendo com que os vasos sanguíneos no tórax se expandam. Isso reduz a quantidade de sangue que retorna para o lado esquerdo do coração, e, assim, diminui momentaneamente o débito cardíaco e a pressão arterial.
3. As variações da pressão causadas nos vasos torácicos pela respiração podem excitar receptores de estiramento vasculares e atriais.

Embora seja difícil analisar as relações exatas de todos esses fatores causadores das ondas respiratórias da pressão, o resultado final durante a respiração normal é, em geral, um aumento da pressão arterial, durante a parte inicial da expiração, e uma diminuição no restante do ciclo respiratório. Durante a respiração profunda, a pressão sanguínea pode aumentar e diminuir em até 20 mmHg, em cada ciclo respiratório.

Ondas “Vasomotoras” da Pressão Arterial — Oscilação dos Sistemas de Controle Reflexo da Pressão

Freqüentemente, durante o registro da pressão arterial de um animal, notam-se, além das pequenas ondas de pressão causadas pela respiração, ondas muito maiores — ocasionalmente de até 10 a 40 mmHg — que aumentam e diminuem mais lentamente que as ondas respiratórias. A duração de cada ciclo varia de 26 segundos, no cão anestesiado, a 7 a 10 segundos, no ser humano não anestesiado. Essas ondas são referidas como *ondas vasomotoras* ou “ondas de Mayer”. Tais registros são mostrados na Figura 18-11, demonstrando a elevação e diminuição cíclica da pressão arterial.

A causa das ondas vasomotoras é a “oscilação reflexa” de um ou mais mecanismos nervosos de controle da pressão, entre os quais podemos citar:

Oscilação dos Reflexos Barorreceptor e Quimiorreceptor. As ondas vasomotoras da Figura 18-11B são, com freqüência, observadas nos registros de pressão experimentais, embora sejam, em geral, muito menos intensas que as mostradas na figura. Elas são causadas, em sua maior parte, por oscilação do *reflexo barorreceptor*. Isto é, uma alta pressão excita os barorreceptores; isto, então, inibe o sistema nervoso simpático e reduz a pressão alguns segundos depois. A diminuição da pressão, por sua vez, reduz a estimulação

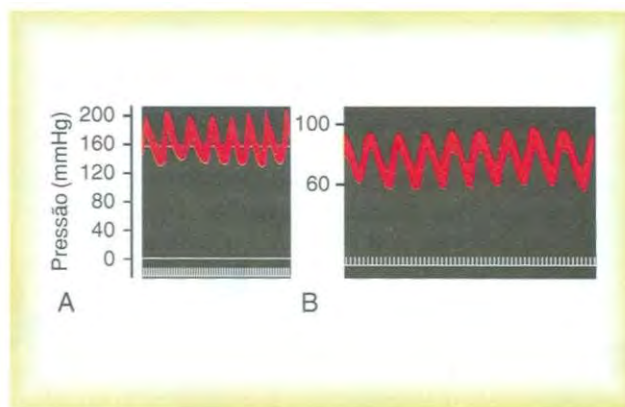


Figura 18-11

A, Ondas vasomotoras causadas pela oscilação da resposta isquêmica do SNC. B, Ondas vasomotoras causadas pela oscilação do reflexo barorreceptor.

de barorreceptores e permite que o centro vasomotor se torne de novo ativo, elevando a pressão. A resposta não é instantânea, sendo retardada por até alguns segundos. Essa pressão elevada inicia, então, outro ciclo, e a oscilação se mantém.

O *reflexo quimiorreceptor* também pode oscilar, gerando o mesmo tipo de ondas. Esse reflexo, em geral, oscila ao mesmo tempo que o reflexo barorreceptor. Provavelmente, ele desempenha o papel principal na geração das ondas vasomotoras, quando a pressão arterial se encontra na faixa entre 40 e 80 mmHg, porque, nesses baixos valores, o controle da circulação pelos quimiorreceptores circulatórios torna-se potente, enquanto o controle pelos barorreceptores está mais fraco.

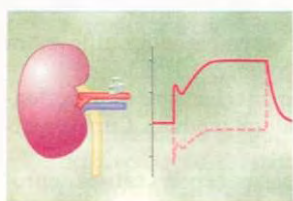
Oscilação da Resposta Isquêmica do SNC. O registro na Figura 18-11A resultou da oscilação do mecanismo de controle isquêmico da pressão pelo SNC. Nesse experimento, a pressão do LCR foi elevada para 160 mmHg, o que comprimiu os vasos cerebrais e iniciou a resposta da pressão isquêmica do SNC para 200 mmHg. Quando a pressão arterial atingiu esse valor elevado, a isquemia cerebral foi aliviada e o sistema nervoso simpático foi inativado. Como resultado, a pressão arterial caiu rapidamente para um valor muito mais baixo, provocando de novo isquemia cerebral. Esta, por sua vez, iniciou nova elevação na pressão. A isquemia foi novamente aliviada e a pressão caiu mais uma vez. Esse processo se repetiu de forma cíclica enquanto a pressão do LCR permaneceu elevada.

Desse modo, qualquer mecanismo reflexo de controle da pressão pode oscilar se a intensidade do “feedback” for forte o suficiente e se houver retardo entre a excitação do receptor de pressão e a subsequente resposta pressórica. As ondas vasomotoras têm considerável importância teórica, pois demonstram que os reflexos nervosos que controlam a pressão arterial obedecem aos mesmos princípios aplicáveis aos sistemas mecânicos e elétricos de controle. Por exemplo, se a resposta do *feedback* for muito intensa no mecanismo de direção do piloto automático de um avião, e também houver retardo no tempo de resposta desse mecanismo, o avião oscilará para lá e para cá, em vez de seguir um curso retilíneo.

Referências

- Antunes-Rodrigues J, De Castro M, Elias LLK, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev* 84:169, 2004.
- Cao WH, Fan W, Morrison SF: Medullary pathways mediating specific sympathetic responses to activation of dorsomedial hypothalamus. *Neuroscience* 126:229, 2004.
- Cowley AW Jr, Guyton AC: Baroreceptor reflex contribution in angiotensin II-induced hypertension. *Circulation* 50:61, 1974.
- DiBona GF: Peripheral and central interactions between the renin-angiotensin system and the renal sympathetic nerves in control of renal function. *Ann N Y Acad Sci* 940:395, 2001.
- DiCarlo SE, Bishop VS: Central baroreflex resetting as a means of increasing and decreasing sympathetic outflow and arterial pressure. *Ann N Y Acad Sci* 940:324, 2001.
- Esler M, Lambert G, Brunner-La Rocca HP, et al: Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice. *Acta Physiol Scand* 177:275, 2003.
- Floras JS: Arterial baroreceptor and cardiopulmonary reflex control of sympathetic outflow in human heart failure. *Ann N Y Acad Sci* 940:500, 2001.
- Felder RB, Francis J, Zhang ZH, et al: Heart failure and the brain: new perspectives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R259, 2003.
- Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al: Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 137:753, 2002.
- Guyton AC: *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.
- Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J: Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 14:103S, 2001.
- Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D: Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. *Circulation* 105:2518, 2002.
- Krieger EM, Da Silva GJ, Negrao CE: Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci* 940:338, 2001.
- Lohmeier TE, Lohmeier JR, Warren S, et al: Sustained activation of the central baroreceptor pathway in angiotensin hypertension. *Hypertension* 39:550, 2002.
- Lohmeier TE: The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 14:147S, 2001.
- Malpas SC: What sets the long-term level of sympathetic nerve activity: is there a role for arterial baroreceptors? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R1, 2004.
- Mifflin SW: What does the brain know about blood pressure? *News Physiol Sci* 16:266, 2001.
- Morrison SF: Differential control of sympathetic outflow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281:R683, 2001.
- Sved AF, Ito S, Sved JC: Brainstem mechanisms of hypertension: role of the rostral ventrolateral medulla. *Curr Hypertens Rep* 5:262, 2003.
- Thrasher TN: Unloading arterial baroreceptors causes neurogenic hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282:R1044, 2002.
- Zucker IH, Wang W, Pliquett RU, et al: The regulation of sympathetic outflow in heart failure. The roles of angiotensin II, nitric oxide, and exercise training. *Ann N Y Acad Sci* 940:431, 2001.

O Papel Dominante dos Rins na Regulação a Longo Prazo da Pressão Arterial e na Hipertensão: O Sistema Integrado de Controle da Pressão



O controle a curto prazo da pressão arterial, pelo sistema nervoso simpático, conforme discutido no Capítulo 18, ocorre em grande parte por meio dos efeitos do sistema nervoso sobre a resistência e capacitância vasculares periféricas totais e sobre a capacidade de bombeamento do coração.

O corpo, no entanto, tem também potentes mecanismos para a regulação da pressão arterial ao longo de semanas e meses. Esse controle a longo prazo da pressão arterial está intimamente relacionado à homeostasia do volume do líquido corporal, determinado pelo balanço entre a ingestão e a eliminação de líquido. Para a sobrevivência a longo prazo, a ingestão e a eliminação de líquido devem ser precisamente balanceadas; essa tarefa é realizada por múltiplos controles nervosos e hormonais e por sistemas de controle local, nos rins, que regulam sua excreção de sal e água. Neste capítulo discutiremos esses sistemas renais de controle do líquido corporal, que têm participação dominante na regulação a longo prazo da pressão sanguínea.

Sistema Rim-Líquidos Corporais para o Controle da Pressão Arterial

O sistema rim-líquidos corporais para o controle da pressão arterial é simples: quando o corpo contém muito líquido extracelular, o volume sanguíneo e a pressão arterial se elevam. Essa elevação exerce efeito direto sobre os rins, provocando a excreção do excesso de líquido extracelular, normalizando, assim, a pressão.

Na história filogenética do desenvolvimento animal, este sistema rim-líquidos corporais de controle da pressão é muito antigo. Ele está totalmente operante em um dos vertebrados mais inferiores, a lampréia. Esse animal tem baixa pressão arterial, de apenas 8 a 14 mmHg, que aumenta quase em proporção direta ao seu volume sanguíneo. A lampréia ingere continuamente água salgada, que é incorporada a seu sangue, aumentando o volume sanguíneo e a pressão arterial. Contudo, quando a pressão aumenta em demasia, o rim simplesmente excreta o volume excessivo pela urina, reduzindo a pressão. Sob baixas pressões, o rim excreta muito menos líquido do que é ingerido. Assim, como a lampréia continua a ingerir água, o volume de líquido extracelular, volume sanguíneo e pressão são de novo aumentados.

Ao longo das eras, esse mecanismo primitivo de controle da pressão sobreviveu, no ser humano, quase exatamente como na lampréia; no ser humano, o débito urinário de água e sal é tão sensível às alterações da pressão, quanto na lampréia, se não mais. De fato, a elevação da pressão arterial no ser humano, por apenas alguns milímetros de mercúrio, pode duplicar o débito renal de água, o que é chamado de *diurese de pressão*, bem como duplicar a eliminação de sal, o que é chamado de *natriurese de pressão*.

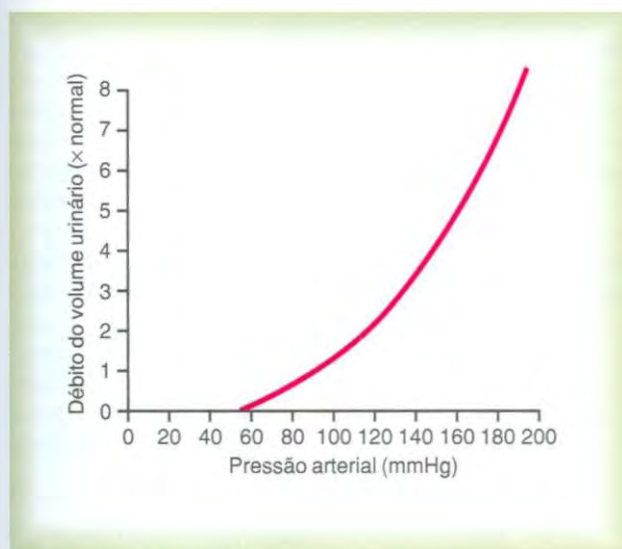


Figura 19-1

Curva típica do débito urinário renal medido em um rim isolado perfundido, mostrando a diurese de pressão quando a pressão arterial se eleva acima do normal.

No ser humano, o sistema rim-líquidos corporais, como na lampréia, é a base fundamental para o controle a longo prazo da pressão arterial. Entretanto, ao longo dos estágios da evolução, esse sistema recebeu muitos refinamentos, e o controle se tornou muito mais preciso no ser humano. Um refinamento especialmente importante, como veremos, foi a adição do mecanismo da renina-angiotensina.

Quantificação da Diurese de Pressão como Base para o Controle da Pressão Arterial

A Figura 19-1 mostra o efeito médio aproximado de diferentes níveis de pressão arterial sobre o volume do débito urinário no rim isolado, demonstrando seu aumento acentuado quando a pressão se eleva. Esse aumento é o fenômeno da *diurese de pressão*. A curva nessa figura é referida como *curva do débito urinário renal* ou *curva da função renal*. No ser humano, sob uma pressão arterial de 50 mm Hg, o débito urinário é praticamente nulo. Sob 100 mm Hg, seu valor é normal, e sob 200 mm Hg, é cerca de seis a oito vezes maior que o normal. Além disso, o aumento da pressão arterial não eleva apenas o débito urinário, mas provoca também aumento aproximadamente igual na eliminação de sódio, que é o fenômeno da *natriurese de pressão*.

Um Experimento Demonstrando o Sistema Rim-Líquidos Corporais para a Regulação da Pressão Arterial. A Figura 19-2 mostra os resultados de um experimento de pesquisa em cães que tiveram todos os mecanismos reflexos de controle da pressão bloqueados. Então, a pressão arterial foi subitamente elevada pela infusão intravenosa de 400 mililitros de sangue. Note a elevação instantânea do débito cardíaco para cerca de duas vezes o normal e o aumento

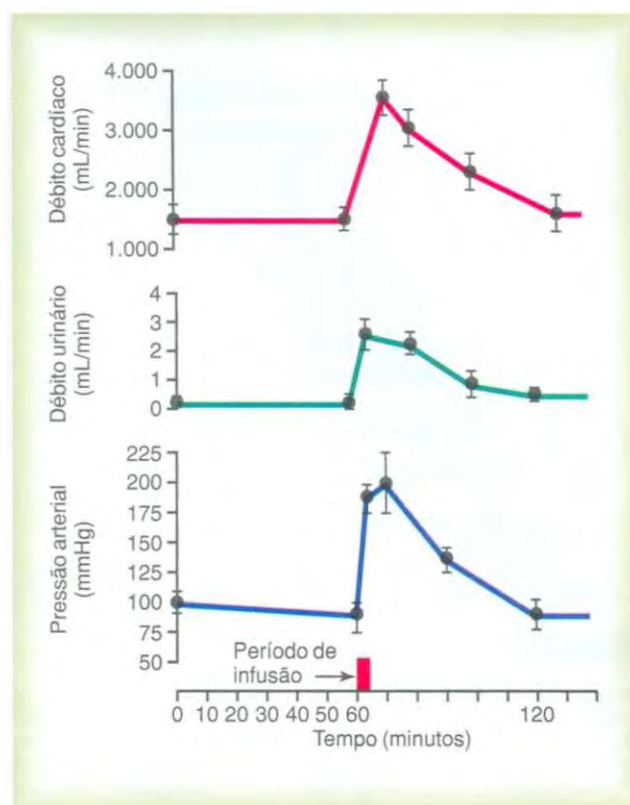


Figura 19-2

Aumentos no débito cardíaco, débito urinário e na pressão arterial causados pelo aumento no volume sanguíneo em cães cujos mecanismos nervosos de controle da pressão foram bloqueados. Esta figura mostra o retorno da pressão arterial ao normal, após cerca de uma hora de perda de líquido pela urina. (Cortesia do Dr. William Dobbs.)

da pressão arterial média para 205 mmHg, 115 mmHg acima do nível de repouso. Na curva central, é mostrado o efeito dessa elevação da pressão sobre o débito urinário, que aumentou 12 vezes. Junto com essa enorme perda de líquido na urina, o débito cardíaco e a pressão arterial retornaram ao normal na hora seguinte. Assim, é possível notar a extrema capacidade dos rins de eliminar líquido corporal em resposta à alta pressão arterial, e, por esse modo, normalizá-la.

Análise Gráfica da Regulação da Pressão pelo Mecanismo Rim-Líquidos Corporais, Demonstrando uma Característica de "Resposta por Feedback Infinito". A Figura 19-3 mostra o método gráfico que pode ser usado para analisar o controle da pressão arterial pelo sistema rim-líquidos corporais. Essa análise baseia-se em duas curvas distintas que se cruzam: (1) a curva do débito renal de água e sal em resposta à elevação da pressão arterial, que é a mesma curva de débito renal mostrada na Figura 19-1 e (2) a curva (ou linha) que representa a ingestão total de água e de sal.

Durante um período prolongado, o débito de água e de sal deve se igualar à ingestão. Além disso, o único ponto no gráfico da Figura 19-3 no qual o débito se iguala à ingestão é onde as duas curvas se cruzam, referido como *ponto de equilíbrio*. Agora, vejamos o que acontece se a pressão



Figura 19-3

Análise da regulação da pressão arterial pela equalização da "curva de débito renal" com a "curva de ingestão de sal e de água". O ponto de equilíbrio representa o nível no qual a pressão arterial será regulada. (A pequena quantidade de sal e água perdida por vias não-renais será ignorada nesta e em outras figuras semelhantes neste capítulo.)

arterial variar para algum valor diferente daquele do ponto de equilíbrio.

Inicialmente, admita-se que a pressão arterial se eleve para 150 mmHg. Nesse nível, o gráfico demonstra que o débito renal de água e sal é cerca de três vezes maior que a ingestão. Portanto, o corpo perde líquido, e o volume sanguíneo e a pressão arterial diminuem. Além disso, esse "balanço negativo" de líquido não cessará até que a pressão *caia* até atingir precisamente o ponto de equilíbrio. De fato, mesmo quando a pressão arterial é apenas 1 mmHg maior que a do ponto de equilíbrio, ainda ocorre perda de água e de sal pouco maior que a ingestão, de modo que a pressão continua a cair por mais 1 mmHg, *até que, por fim, retorne ao valor preciso do ponto de equilíbrio.*

Se a pressão arterial cair abaixo do ponto de equilíbrio, a ingestão de água e de sal passa a ser maior que o débito. Portanto, o volume do líquido corporal aumenta junto com o volume sanguíneo, e a pressão arterial se eleva de novo até atingir *precisamente* o ponto de equilíbrio. Esse retorno da pressão arterial *sempre exatamente ao ponto de equilíbrio é o princípio da resposta por feedback infinito*, para a regulação da pressão arterial pelo mecanismo rim-líquidos corporais.

Dois Determinantes do Nível da Pressão Arterial a Longo Prazo. Na Figura 19-3 é possível ver que dois fatores básicos determinam o nível da pressão arterial a longo prazo, o que será explicado a seguir.

Desde que as duas curvas, representando (1) o débito renal de sal e de água e (2) a ingestão de sal e de água, per-

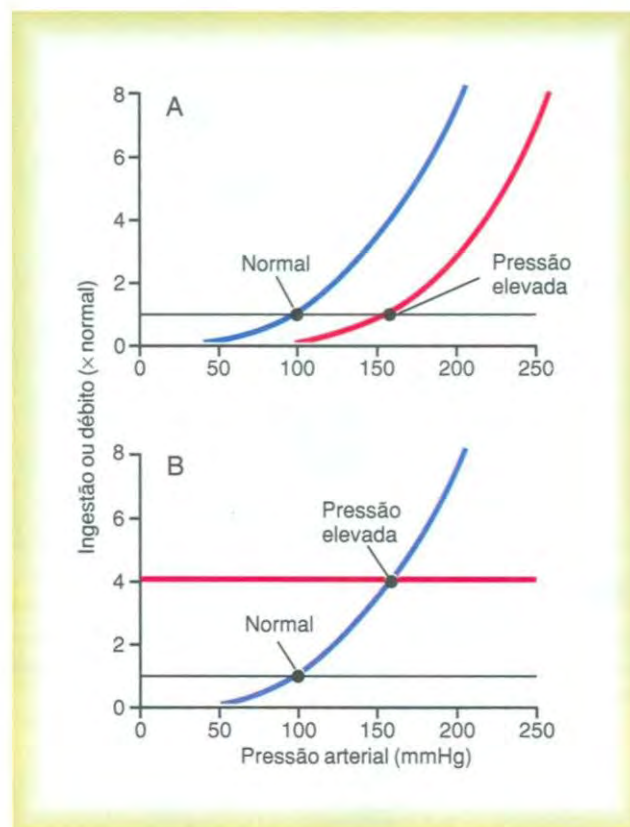


Figura 19-4

Duas maneiras pelas quais a pressão arterial pode ser elevada. A, pelo deslocamento da curva de débito renal para a direita, em direção a um novo nível de pressão ou B, pelo aumento da ingestão de sal e água.

maneçam de modo preciso, como estão na Figura 19-3, a pressão arterial média a longo prazo permanecerá exatamente em 100 mmHg, que é o nível da pressão arterial representado pelo ponto de equilíbrio nessa figura. Além disso, existem apenas dois modos pelos quais a pressão desse ponto de equilíbrio pode variar do nível de 100 mmHg. Um deles é pelo deslocamento do nível de pressão da curva do débito renal de sal e de água; o outro é a modificação do nível da curva de ingestão de sal e de água. Assim, simplificada, os dois determinantes principais do nível da pressão arterial a longo prazo são:

1. O grau de desvio da pressão na curva do débito renal de água e de sal
2. O nível da linha de ingestão de água e de sal

O funcionamento desses dois determinantes de controle da pressão arterial é mostrado na Figura 19-4. Na Figura 19-4A, alguma anormalidade renal causou o deslocamento de 50 mmHg da curva de débito renal na direção das altas pressões (para a direita). Note que o ponto de equilíbrio também se deslocou para 50 mmHg acima do normal. Conseqüentemente, pode-se afirmar que se a curva de débito renal se deslocar para um novo nível de pressão, a pressão arterial também seguirá para esse novo nível em poucos dias.

A Figura 19-4B mostra como uma alteração no nível de ingestão de sal e de água também pode influenciar a pressão arterial. Nesse caso, o nível de ingestão aumentou quatro vezes e o ponto de equilíbrio foi deslocado para o nível de pressão de 160 mmHg, 60 mmHg acima do valor normal. Ao contrário do caso anterior, uma diminuição do nível de ingestão reduziria a pressão arterial.

Assim, é impossível alterar a pressão arterial média a longo prazo sem alterar um ou os dois determinantes básicos da pressão arterial a longo prazo — (1) o nível de ingestão de sal e de água ou (2) o grau do deslocamento da curva de função renal ao longo do eixo de pressão. Entretanto, se qualquer um desses determinantes for alterado, percebe-se que a pressão arterial é regulada em novo nível, aquele onde as duas novas curvas se cruzam.

Incapacidade da Resistência Periférica Total Aumentada de Elevar a Pressão Arterial a Longo Prazo se a Ingestão de Líquido e a Função Renal Não se Alterarem

Este é o momento para que o leitor perceba se realmente entendeu o mecanismo rim-líquidos corporais para o controle da pressão arterial. Relembrando a equação básica que afirma que a *pressão arterial* é igual ao *débito cardíaco* multiplicado pela *resistência periférica total*, fica evidente que um aumento na resistência periférica total deveria elevar a pressão arterial. De fato, *quando a resistência periférica total se eleva de forma aguda*, a pressão arterial aumenta de imediato. Entretanto, se os rins continuarem a funcionar normalmente, a elevação aguda da pressão arterial em geral não é mantida. Ao contrário, retorna ao normal em cerca de um dia. Por que?

A resposta para essa pergunta é a seguinte: o aumento da resistência nos vasos sanguíneos em qualquer parte do corpo, *exceto nos rins*, não altera o ponto de equilíbrio do controle da pressão sanguínea que é ditado pelos rins (Figs. 19-3 e 19-4). Ao contrário, os rins começam, de imediato, a responder à alta pressão arterial, provocando diurese e natriurese de pressão. Após algumas horas, grande quantidade de sal e de água é eliminada pelo corpo, e esse processo se mantém até que a pressão arterial retorne precisamente ao nível do ponto de equilíbrio.

Como prova do princípio de que alterações da resistência periférica total não afetam o nível da pressão arterial a longo prazo se a função renal não for alterada, estude cuidadosamente a Figura 19-5. Essa figura mostra os valores aproximados do débito cardíaco e da pressão arterial em diferentes condições clínicas, nas quais a *resistência periférica total a longo prazo* está muito menor ou muito maior que a normal, mas a excreção renal de sal e de água está normal. Note que em todas essas diferentes condições clínicas, a pressão arterial está exatamente normal.

(Atenção, tenha cuidado! Muitas vezes, quando a resistência periférica total aumenta, *esta aumenta a resistência vascular intra-renal ao mesmo tempo*, o que altera a função dos rins, podendo causar hipertensão, por deslocar a curva de função renal para um nível mais alto de pressão, do modo mostrado na Figura 19-4A. Veremos um exemplo dessa situação adiante, neste capítulo, quando discutirmos a hipertensão causada por mecanismos vaso-

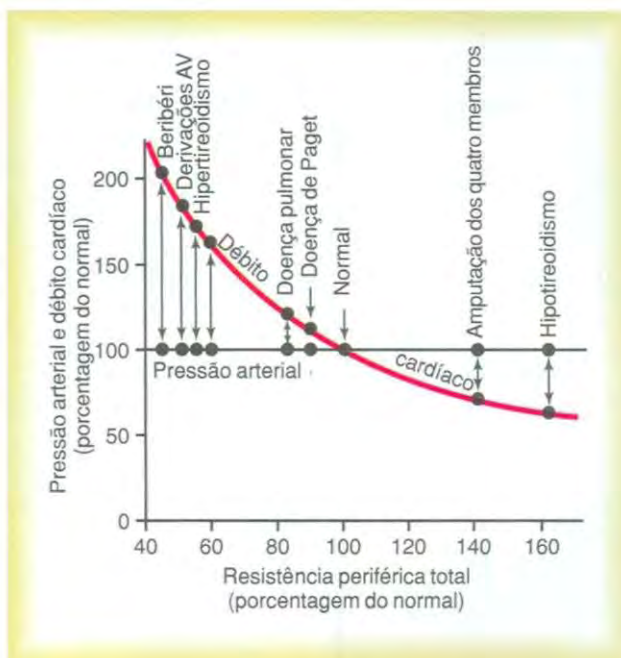


Figura 19-5

Relações da resistência periférica total com os níveis da pressão arterial a longo prazo e do débito cardíaco em diferentes anormalidades clínicas. Nestas condições, os rins estavam funcionando normalmente. Note que a alteração da resistência periférica total, em todo o corpo, provocou diferentes mudanças iguais e opostas no débito cardíaco, mas em todas as situações não afetou a pressão arterial. (Redenhada de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

constritores. Entretanto, *o aumento da resistência renal é o fator causal, e não a resistência periférica total elevada* — distinção muito importante!

O Aumento do Volume de Líquido Pode Elevar a Pressão Arterial por Aumentar o Débito Cardíaco ou a Resistência Periférica Total

O mecanismo geral pelo qual o aumento do volume do líquido extracelular eleva a pressão arterial está esquematizado na Figura 19-6. Os eventos sequenciais são: (1) elevação do volume do líquido extracelular, (2) elevação do volume sanguíneo, (3) aumento da pressão média de enchimento da circulação, que (4) aumenta o retorno venoso para o coração, (5) aumentando o débito cardíaco, que (6) aumenta a pressão arterial.

Note, em especial nesse esquema, os dois modos pelos quais o aumento no débito cardíaco pode elevar a pressão arterial. Um deles é o efeito direto do débito cardíaco sobre a pressão, e o outro é efeito indireto que eleva a resistência vascular periférica total por meio da *auto-regulação* do fluxo sanguíneo. O segundo efeito será explicado a seguir.

Relembrando o Capítulo 17, notamos que, quando um excesso de sangue flui pelo tecido, a vasculatura tecidual local se contrai, normalizando o fluxo sanguíneo. Esse fenômeno é referido como “auto-regulação”, significando, simplesmente, a regulação do fluxo sanguíneo pelo pró-

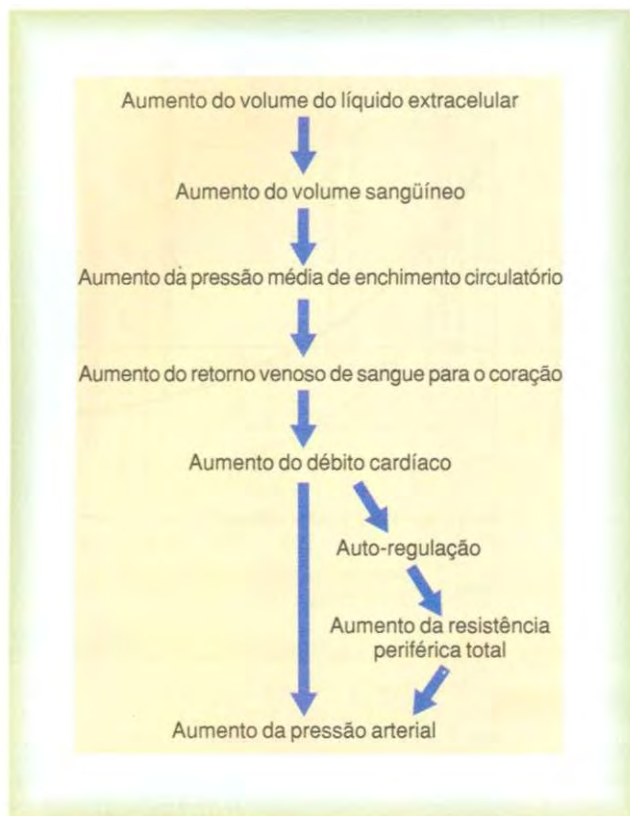


Figura 19-6

Estágios sequenciais pelos quais o aumento do volume do líquido extracelular eleva a pressão arterial. Note especialmente que o aumento do débito cardíaco produz tanto um *efeito direto* de elevação da pressão arterial quanto um *efeito indireto* pelo aumento de início da resistência periférica total.

prio tecido. Quando o aumento do volume sanguíneo eleva o débito cardíaco, o fluxo sanguíneo se eleva em todos os tecidos do corpo, de modo que esse mecanismo de auto-regulação contrai os vasos sanguíneos em todo o corpo. Isso, por sua vez, eleva a resistência periférica total.

Por fim, como a pressão arterial é igual ao *débito cardíaco* multiplicado pela *resistência periférica total*, o aumento secundário desta, resultante do mecanismo de auto-regulação, contribui de forma importante para a elevação da pressão arterial. Por exemplo, um aumento de apenas 5% a 10% do débito cardíaco pode elevar a pressão arterial do valor médio normal de 100 mmHg, para até 150 mmHg. De fato, o aumento discreto do débito cardíaco é com muita frequência impossível de ser medido.

A Importância do Sal (NaCl) no Mecanismo Rim-Líquidos Corporais para o Controle da Pressão Arterial

Embora a discussão até este ponto tenha enfatizado a importância do volume de líquido na regulação da pressão arterial, estudos experimentais mostraram que o aumento da ingestão de sal tem probabilidade muito maior de elevar a pressão arterial que o aumento da ingestão de água.

Isso ocorre porque a água pura é normalmente excretada pelos rins com quase a mesma rapidez com que é ingerida, o que não ocorre com o sal. O acúmulo de sal no corpo também eleva de modo indireto o volume de líquido extracelular, por dois motivos básicos:

1. Quando ocorre excesso de sal no líquido extracelular, a osmolalidade do líquido aumenta, o que estimula o centro da sede no cérebro, fazendo com que a pessoa beba uma quantidade maior de água para normalizar a concentração extracelular de sal. Isso aumenta o volume do líquido extracelular.
2. O aumento da osmolalidade causado pelo sal em excesso no líquido extracelular estimula também o mecanismo secretor do hipotálamo-hipófise posterior, que passa a liberar maior quantidade de *hormônio antidiurético*. (Isso é discutido no Cap. 28.) Esse hormônio, então, faz com que os rins reabsorvam uma quantidade muito aumentada de água pelos túbulos renais, reduzindo o volume excretado de urina e elevando o volume do líquido extracelular.

Assim, por essas razões importantes, a quantidade de sal acumulada no corpo é o principal determinante do volume do líquido extracelular. Como apenas pequenos aumentos do volume do líquido extracelular e do sangue podem com frequência aumentar muito a pressão arterial, o acúmulo extra de uma pequena quantidade de sal no corpo pode levar a aumento considerável da pressão.

A Hipertensão Crônica (Pressão Sanguínea Alta) é Causada pelo Déficit de Excreção Renal de Líquido

Quando se afirma que uma pessoa tem *hipertensão crônica* (ou “pressão alta”), isso significa que sua *pressão arterial média* é maior que o limite superior da medida aceita como normal. A pressão arterial *média* acima de 110 mmHg (o valor normal é de cerca de 90 mmHg) é considerada hipertensiva. (Esse nível de pressão *média* ocorre quando a pressão sanguínea *diastólica* é maior que aproximadamente 90 mmHg e a pressão *sistólica* é maior que 135 mmHg.) Na hipertensão grave, a pressão arterial *média* pode se elevar para 150 a 170 mmHg, com pressão *diastólica* de até 130 mmHg e pressão *sistólica* atingindo ocasionalmente até 250 mmHg.

Mesmo a elevação moderada da pressão arterial leva à redução da expectativa de vida. Sob pressões extremamente altas — pressões arteriais médias 50% ou mais acima do normal —, a expectativa de vida é de poucos anos, a menos que a pessoa seja tratada adequadamente. Os efeitos letais da hipertensão ocorrem por três modos principais:

1. O trabalho cardíaco excessivo leva à insuficiência cardíaca e à doença coronariana precoces, frequentemente causando a morte por ataque cardíaco.
2. A alta pressão frequentemente lesa um vaso sanguíneo cerebral importante, causando a morte de grandes partes do cérebro, o que constitui o *infarto cerebral*. Clinicamente, ele é chamado de “acidente vascular cerebral” (AVC). Conforme a parte afetada do cérebro, o AVC

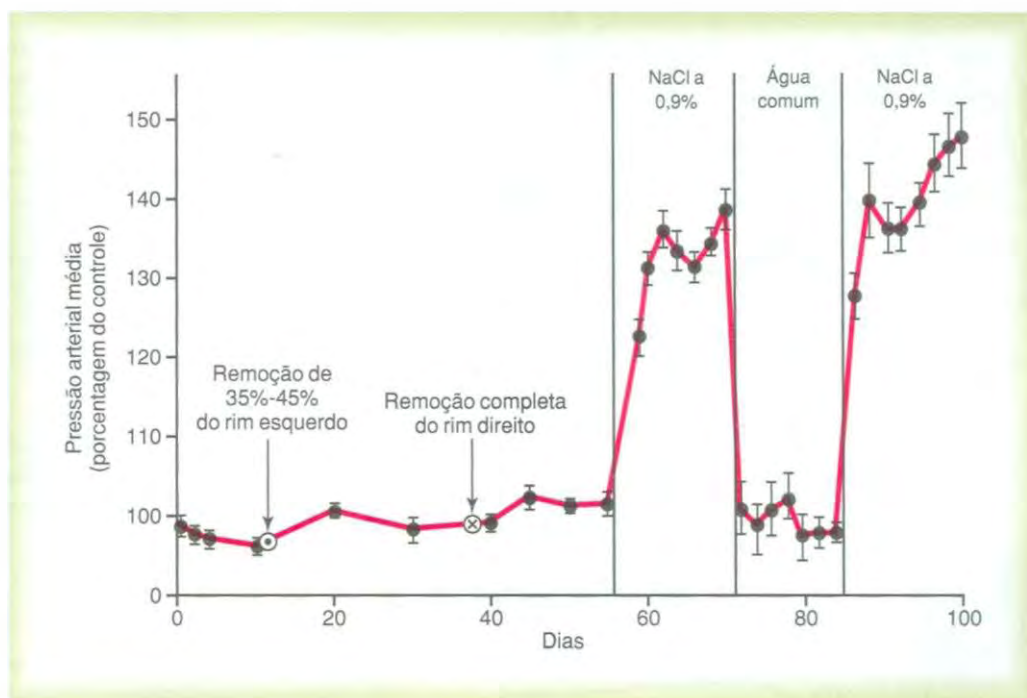


Figura 19-7

Efeito médio sobre a pressão arterial da ingestão de solução salina a 0,9%, em vez de água, em quatro cães com 70% de seu tecido renal removido. (Redesenhada de Langston JB, Guyton AC, Douglas BH, Dorsett PE: *Circ Res* 12:508, 1963. Com a permissão da American Heart Association, Inc.)

pode provocar paralisia, demência, cegueira ou muitos outros distúrbios cerebrais graves.

3. A pressão alta quase sempre lesa os rins, produzindo muitas áreas de destruição renal e, finalmente, insuficiência renal, uremia e morte.

O estudo do tipo de hipertensão, chamado de “hipertensão por sobrecarga de volume”, foi crucial para o entendimento do papel do mecanismo rim-líquidos corporais para a regulação da pressão arterial. A hipertensão por sobrecarga de volume é causada pelo acúmulo de líquido extracelular no corpo, e alguns exemplos são relatados a seguir.

Hipertensão Experimental por Sobrecarga de Volume Causada pela Redução da Massa Renal e pelo Aumento Simultâneo na Ingesta de Sal.

A Figura 19-7 mostra um experimento típico que demonstra a hipertensão por sobrecarga de volume em um grupo de cães com remoção de 70% de sua massa renal. No primeiro círculo branco da curva, os dois pólos de um dos rins foram removidos, e no segundo círculo branco, todo o rim oposto foi removido, deixando os animais com apenas 30% de massa renal normal. Note que a remoção dessa massa renal elevou a pressão arterial em apenas 6 mmHg, em média. Então, os cães receberam solução salina, em vez de água, para beber. Como a solução salina não satisfaz a sede, os cães ingeriram um volume duas a quatro vezes maior que o normal, e após alguns dias, a pressão arterial média aumentou para cerca de 40 mmHg acima do normal. Após duas semanas, os cães receberam

água normal, em vez da solução salina; e a pressão se normalizou dentro de dois dias. Por fim, ao final do experimento, os cães receberam novamente a solução salina, e dessa vez a pressão aumentou com rapidez muito maior e para um nível ainda mais elevado, porque os cães haviam aprendido a tolerar a solução salina e, portanto, beberam muito mais. Assim, o experimento demonstra a hipertensão por sobrecarga de volume.

Se o leitor considerar de novo os determinantes básicos da regulação da pressão arterial a longo prazo, poderá de imediato entender porque ocorreu hipertensão no experimento de sobrecarga de volume da Figura 19-7. Inicialmente, a redução da massa renal para 30% da normal reduziu muito a capacidade dos rins de excretar sal e água. Assim, essas substâncias se acumularam no corpo e, em poucos dias, elevaram a pressão arterial até o nível suficiente para excretar o excesso ingerido de sal e água.

Alterações Sequenciais da Função Circulatória durante o Desenvolvimento de Hipertensão por Sobrecarga de Volume.

E especialmente instrutivo estudar as alterações sequenciais da função circulatória durante o desenvolvimento progressivo de hipertensão por sobrecarga de volume. A Figura 19-8 mostra essas alterações. Aproximadamente uma semana antes do ponto “0”, a massa renal havia sido reduzida para apenas 30% do normal. Então, nesse ponto, a ingestão de sal e água foi aumentada para cerca de seis vezes o normal e mantida subsequentemente nesse nível.

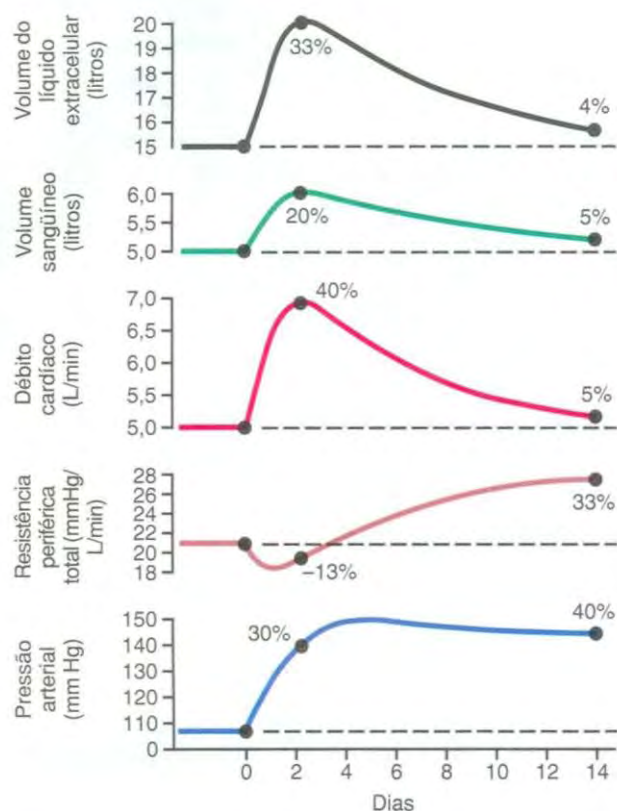


Figura 19-8

Alterações progressivas em variáveis importantes do sistema circulatório durante as primeiras semanas de hipertensão por sobrecarga de volume. Note especialmente o aumento inicial do débito cardíaco como a causa básica da hipertensão. Subseqüentemente, o mecanismo de auto-regulação retorna o débito cardíaco quase ao normal enquanto causa, ao mesmo tempo, aumento secundário da resistência periférica total. (Modificada de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Co. 1980.)

O efeito agudo foi o aumento do volume de líquido extracelular, do volume sanguíneo e do débito cardíaco para 20% a 40% acima do normal. Ao mesmo tempo, a pressão arterial começou a se elevar, mas inicialmente não tanto quanto o volume de líquido e o débito cardíaco. A razão para essa elevação mais lenta da pressão arterial pode ser entendida pela análise da curva da resistência periférica total que mostra *diminuição* inicial. Essa diminuição foi causada pelo mecanismo barorreceptor, discutido no Capítulo 18, que tentou impedir a elevação da pressão. Entretanto, após dois a quatro dias, os barorreceptores se adaptaram e não foram mais capazes de impedir o aumento da pressão. Nesse momento, a pressão arterial havia se elevado ao máximo, devido ao aumento do débito cardíaco, embora a resistência periférica total ainda estivesse em nível quase normal.

Após essas alterações agudas iniciais nas variáveis circulatórias, alterações secundárias mais prolongadas ocorreram nas semanas seguintes. Entre elas, foi de modo especialmente importante o *aumento progressivo da resistência periférica total*, ao mesmo tempo em que o *débito cardíaco se reduziu praticamente até o normal*, em grande parte como resultado do mecanismo de *auto-regulação do fluxo sanguíneo a longo prazo*, discutido em detalhes no Capítulo 17 e no início deste capítulo. Ou seja, depois

que a grande elevação do débito cardíaco iniciou a hipertensão, o fluxo sanguíneo excessivo pelos tecidos provocou a constrição progressiva das arteríolas locais, retornando então os fluxos sanguíneos locais em todos os tecidos do corpo e também o débito cardíaco aos valores normais, enquanto provocava simultaneamente a *elevação secundária da resistência periférica total*.

Note, também, que os volumes do líquido extracelular e do sangue retornaram praticamente ao normal junto com a redução do débito cardíaco. Isso resultou de dois fatores: primeiro, porque o aumento na resistência arteriolar reduziu a pressão capilar, permitindo que o líquido nos espaços teciduais fosse reabsorvido para o sangue. Segundo, porque a pressão arterial elevada fez com que os rins excretassem o excesso de líquido que se havia acumulado, de início, no corpo.

Por fim, vamos considerar o estado final da circulação várias semanas após o início da sobrecarga de volume. Encontramos os seguintes efeitos:

1. Hipertensão
2. Aumento acentuado da resistência periférica total
3. Normalização quase total do volume do líquido extracelular, do volume sanguíneo e do débito cardíaco.

Por conseguinte, pode-se dividir a hipertensão por sobrecarga de volume em dois estágios sequenciais distin-

tos: o primeiro resulta do aumento do volume de líquido, causando elevação do débito cardíaco. Essa elevação provoca a hipertensão. O segundo é caracterizado pela alta pressão arterial e alta resistência periférica total, com retorno do débito cardíaco para níveis tão próximos do normal que as técnicas habituais de medida com frequência não conseguem detectar qualquer elevação de seu valor.

Assim, o aumento da resistência periférica total na hipertensão por sobrecarga de volume ocorre após o desenvolvimento da hipertensão e, portanto, é secundário a ela, e não a sua causa.

Hipertensão por Sobrecarga de Volume em Pacientes que Não Têm Rins mas que São Mantidos por Rins Artificiais

Quando um paciente é mantido sob terapia de substituição renal, é especialmente importante manter seu volume do líquido corporal no nível normal — ou seja, é importante remover uma quantidade apropriada de água e sal cada vez que o paciente é dialisado. Se isso não for feito, permite-se que o volume do líquido extracelular aumente, o que resulta, de modo quase invariável, em hipertensão, precisamente da maneira demonstrada na Figura 19-8. Isto é, o débito cardíaco de início aumenta, causando hipertensão. Então, o mecanismo de auto-regulação normaliza o débito cardíaco enquanto provoca aumento secundário da resistência periférica total. Assim, ao final, a hipertensão causada é do tipo de alta resistência periférica total.

Hipertensão Causada por Aldosteronismo Primário

Outro tipo de hipertensão por sobrecarga de volume é causado por excesso de aldosterona no corpo ou, ocasionalmente, por excesso de outros tipos de esteróides. Um tumor pequeno em uma das glândulas supra-renais, por vezes, secreta grande quantidade de aldosterona, condição referida como “aldosteronismo primário”. Como discutido no Capítulo 29, a aldosterona aumenta a intensidade da reabsorção de sal e de água pelos túbulos renais, reduzindo sua eliminação na urina e aumentando o volume sanguíneo e do líquido extracelular. Conseqüentemente, desenvolve-se hipertensão. Além disso, se a ingestão de sal for aumentada ao mesmo tempo, a hipertensão torna-se ainda mais intensa. Se a condição persistir por meses ou anos, a pressão arterial excessiva, com muita frequência, causa alterações patológicas nos rins, fazendo-os reter ainda mais sal e água, além dos retidos pela ação direta da aldosterona. Assim, a hipertensão frequentemente termina por atingir níveis letais.

Mais uma vez, nos estágios iniciais desse tipo de hipertensão, o débito cardíaco está aumentado, mas nos estágios mais avançados, está normalizado, enquanto a resistência periférica total é aumentada de forma secundária, como explicado anteriormente neste capítulo, em relação à hipertensão primária por sobrecarga de volume.

O Sistema Renina-Angiotensina: Seu Papel no Controle da Pressão e na Hipertensão

Além da capacidade dos rins de controlar a pressão arterial por meio de alterações do volume do líquido extracelular, os rins têm também outro mecanismo potente de controle da pressão, chamado de sistema renina-angiotensina.

A *renina* é uma enzima protéica liberada pelos rins quando a pressão arterial cai para níveis muito baixos. Sua resposta consiste em elevar a pressão arterial de diversas maneiras, contribuindo para a correção da queda inicial na pressão.

Componentes do Sistema Renina-Angiotensina

A Figura 19-9 mostra as etapas funcionais pelas quais o sistema renina-angiotensina contribui para a regulação da pressão arterial.

A renina é sintetizada e armazenada em forma inativa, chamada *pró-renina*, nas *células justaglomerulares (células JG)* dos rins. Essas são células musculares lisas modificadas, situadas nas paredes das arteríolas aferentes

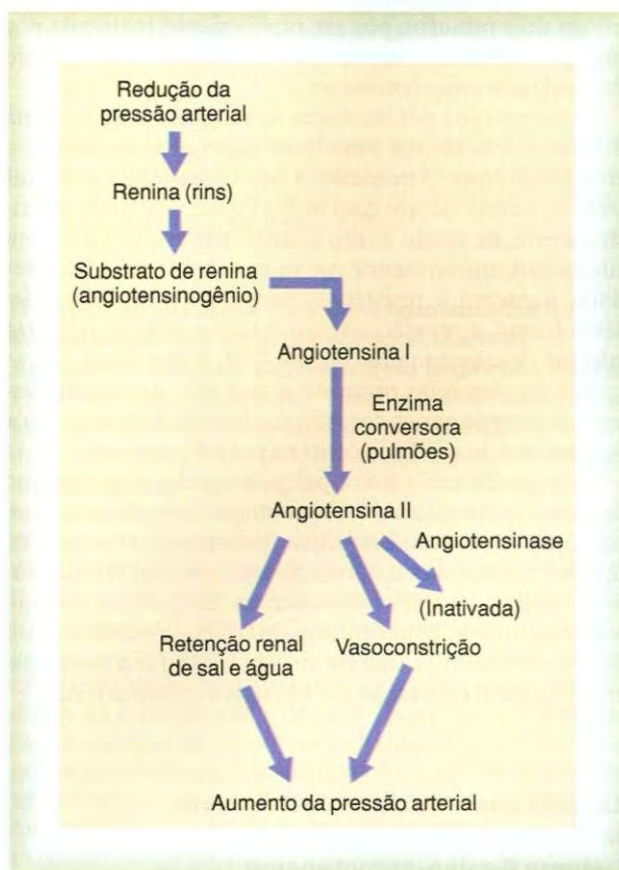


Figura 19-9

Mecanismo vasoconstritor da renina-angiotensina para o controle da pressão arterial.

imediatamente proximais aos glomérulos. Quando a pressão arterial cai, reações intrínsecas dos rins fazem com que muitas das moléculas de pró-renina nas células JG sejam clivadas, liberando *renina*. A maior parte da renina é liberada no sangue que perfunde os rins para circular pelo corpo inteiro. Entretanto, pequenas quantidades de renina permanecem nos líquidos locais dos rins e iniciam diversas funções intra-renais.

A renina é uma enzima, e não uma substância vasoativa. Como mostrado no esquema da Figura 19-9, ela age enzimaticamente sobre outra proteína plasmática, a globulina referida como *substrato de renina* (ou *angiotensinogênio*), liberando um peptídeo de 10 aminoácidos, a *angiotensina I*. A angiotensina I tem ligeiras propriedades vasoconstritoras, mas não suficientes para causar alterações significativas na função circulatória. A renina persiste no sangue por 30 minutos a uma hora e continua a causar a formação de angiotensina durante todo este tempo.

Alguns segundos após a formação de angiotensina I, dois aminoácidos adicionais são removidos da angiotensina I, formando o peptídeo de oito aminoácidos *angiotensina II*. Essa conversão ocorre quase que inteiramente nos pulmões, enquanto o sangue flui através dos seus pequenos vasos, catalisados pela *enzima conversora* presente no endotélio dos vasos pulmonares.

A angiotensina II é um vasoconstritor extremamente potente, afetando também a função circulatória de outras maneiras. Entretanto, ela persiste no sangue por apenas um ou dois minutos, por ser rapidamente inativada por múltiplas enzimas sangüíneas e teciduais, coletivamente chamadas de *angiotensinases*.

Durante a sua permanência no sangue, a angiotensina II exerce dois efeitos principais, capazes de aumentar a pressão arterial. O primeiro, a *vasoconstrição em muitas áreas do corpo*, ocorre com muita rapidez. A vasoconstrição ocorre, de modo muito intenso, nas arteríolas e, com intensidade muito menor, nas veias. A constrição das arteríolas aumenta a resistência periférica total, elevando, dessa forma, a pressão arterial, como mostrado na parte inferior do esquema da Figura 19-9. Além disso, a leve constrição das veias promove o aumento do retorno venoso do sangue para o coração, contribuindo para o maior bombeamento cardíaco contra a pressão elevada.

O segundo meio principal pelo qual a angiotensina eleva a pressão arterial é a *diminuição da excreção de sal e de água* pelos rins. Isso eleva lentamente o volume do líquido extracelular, o que aumenta a pressão arterial durante as horas e dias subseqüentes. Esse efeito a longo prazo, agindo pelo mecanismo de controle do volume do líquido extracelular, é ainda mais potente que a vasoconstrição aguda na elevação eventual da pressão arterial.

Rapidez e Intensidade da Resposta da Pressão Vasoconstritora ao Sistema Renina-Angiotensina

A Figura 19-10 mostra um experimento típico, demonstrando o efeito de hemorragia sobre a pressão arterial em duas condições distintas: (1) com funcionamento do sistema renina-angiotensina e (2) sem seu funcionamento (o

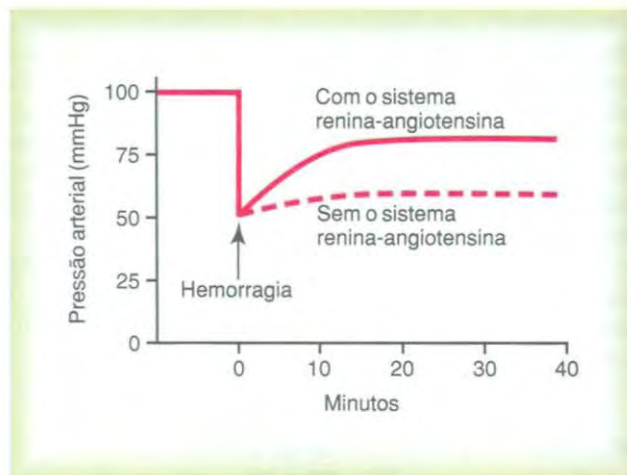


Figura 19-10

Efeito compensador da pressão do sistema vasoconstritor de renina-angiotensina após hemorragia intensa. (Desenhada a partir de experimentos do Dr. Royce Brough.)

sistema foi interrompido por um anticorpo bloqueador de renina). Note que, após a hemorragia — suficiente para causar diminuição da pressão arterial para 50 mmHg — a pressão arterial se elevou, novamente, para 83 mmHg, quando o sistema renina-angiotensina estava funcional. Ao contrário, elevou-se apenas para 60 mmHg quando o sistema estava bloqueado. Isso demonstra que o sistema renina-angiotensina é suficientemente potente para elevar a pressão arterial, no mínimo, até a metade do normal, alguns minutos após hemorragia intensa. Portanto, em alguns casos, este pode ser mecanismo salvador da vida para o corpo, em especial no choque circulatório.

Note também que o sistema vasoconstritor renina-angiotensina precisa de cerca de 20 minutos para ser ativado. Desse modo, seu controle da pressão é mais lento que os reflexos nervosos e o sistema simpático norepinefrina-epinefrina.

Efeito da Angiotensina nos Rins Causando Retenção de Sal e de Água — Um Meio especialmente Importante para o Controle da Pressão Arterial a Longo Prazo

A angiotensina faz com que os rins retenham sal e água por dois meios principais:

1. Atuando diretamente sobre os rins para provocar retenção de sal e de água.
2. Fazendo com que as glândulas supra-renais secretem aldosterona, que, por sua vez, aumenta a reabsorção de sal e de água pelos túbulos renais.

Assim, quando quantidades excessivas de angiotensina circulam no sangue, todo o mecanismo renal a longo prazo para o controle dos líquidos corporais é automaticamente ajustado para manter a pressão arterial acima da normal.

Mecanismos dos Efeitos Renais Diretos da Angiotensina Causadores da Retenção Renal de Sal e de Água.

A angiotensina exerce diversos efeitos diretos que fazem com que os rins retenham sal e água. Um deles é a constrição das arteríolas renais, que diminui o fluxo sanguíneo pelos rins. Como resultado, ocorre menor filtração de líquido pelos glomérulos para os túbulos. Além disso, o lento fluxo sanguíneo reduz a pressão nos capilares peritubulares, o que provoca a rápida reabsorção de líquido dos túbulos. Um terceiro efeito consiste em importantes ações diretas da angiotensina sobre as próprias células tubulares para aumentar a reabsorção de sal e de água. O resultado total desses efeitos é significativo, às vezes reduzindo o débito urinário para menos que um quinto do normal.

Estimulação da Secreção de Aldosterona pela Angiotensina e o Efeito da Aldosterona no Aumento da Retenção de Sal e de Água pelos Rins.

A angiotensina é também um dos mais potentes estimuladores da secreção de aldosterona pelas glândulas supra-renais, como discutiremos em relação à regulação dos líquidos corporais, no Capítulo 29, e em relação à função das glândulas supra-renais, no Capítulo 77. Assim, quando o sistema renina-angiotensina é ativado, a intensidade da secreção de aldosterona em geral também aumenta; e uma importante função subsequente da aldosterona é a de causar elevação acentuada da reabsorção de sódio pelos túbulos renais, elevando sua concentração no líquido extracelular. Essa elevação, então, causa a retenção de água, como explicado anteriormente, aumentando o volume do líquido extracelular e provocando, de forma secundária, maior elevação da pressão arterial a longo prazo.

Desse modo, tanto o efeito direto da angiotensina sobre os rins quanto seu efeito por meio da aldosterona são importantes no controle da pressão arterial a longo prazo. Entretanto, uma pesquisa em nosso próprio laboratório sugeriu que o efeito direto da angiotensina sobre os rins seja talvez três ou mais vezes mais potente que o efeito indireto por meio da aldosterona — embora este seja o mais conhecido.

Análise Quantitativa das Alterações da Pressão Arterial Causadas pela Angiotensina.

A Figura 19-11 mostra a análise quantitativa do efeito da angiotensina sobre o controle da pressão arterial. Essa figura mostra duas curvas de débito renal, assim como a linha representativa no nível normal da ingestão de sódio. A curva da esquerda foi obtida em cães cujo sistema renina-angiotensina havia sido bloqueado pelo fármaco *captopril* (que bloqueia a conversão de angiotensina I para angiotensina II, a forma ativa da angiotensina). A curva da direita foi obtida em cães infundidos continuamente com angiotensina II a um nível cerca de 2,5 vezes maior que a taxa normal de formação de angiotensina no sangue. Note o desvio da curva de débito renal para níveis mais elevados de pressão, sob a influência da angiotensina II. Este desvio é causado pelos efeitos diretos da angiotensina sobre os rins e pelo efeito indireto, por meio da secreção de aldosterona, conforme explicado anteriormente.

Por fim, note os dois pontos de equilíbrio, o primeiro na ausência de angiotensina, correspondendo à pressão arterial de 75 mmHg, e o segundo sob níveis elevados de angio-

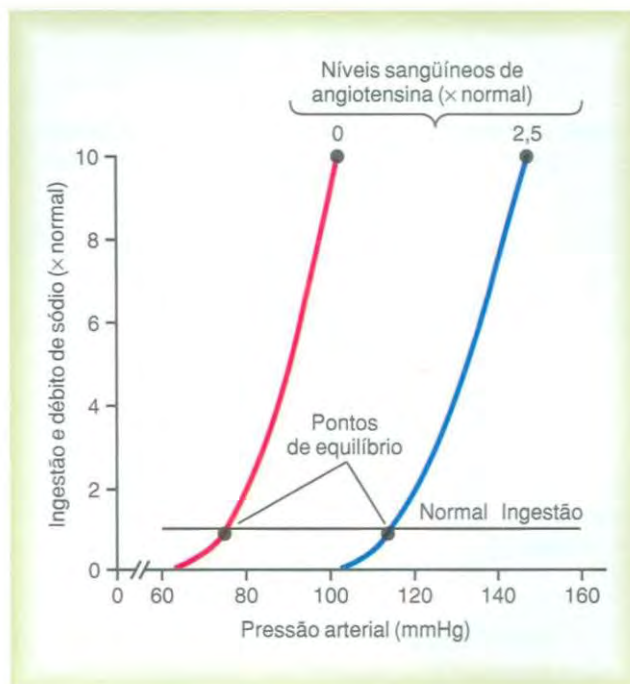


Figura 19-11

Efeito de dois níveis sanguíneos de angiotensina II sobre a curva do débito renal, mostrando a regulação da pressão arterial no ponto de equilíbrio de 75 mmHg, quando o nível de angiotensina II está baixo e de 115 mmHg, e quando o nível de angiotensina II está alto.

tensina, correspondente à pressão arterial de 115 mmHg. Como consequência, a retenção de sal e de água causada pela angiotensina pode ter um efeito potente de provocar a elevação crônica da pressão arterial.

O Papel do Sistema Renina-Angiotensina na Manutenção da Pressão Arterial Normal Apesar de Amplas Variações na Ingestão de Sal

Uma das mais importantes funções do sistema renina-angiotensina é a de permitir que a pessoa ingira quantidades muito pequenas ou muito grandes de sal sem apresentar grandes variações do volume do líquido extracelular ou da pressão arterial. Essa função é explicada pelo esquema da Figura 19-12, o qual mostra que o efeito inicial do aumento da ingestão de sal é o de elevar o volume do líquido extracelular, o que aumenta a pressão arterial. Então, a pressão arterial elevada aumenta o fluxo sanguíneo pelos rins, reduzindo a secreção de renina para um nível muito mais baixo, e provoca, sequencialmente, a redução da retenção renal de sal e água a quase normalização do volume do líquido extracelular, e, por fim, a quase normalização da pressão arterial. Assim, o sistema renina-angiotensina é um mecanismo de *feedback* automático que contribui para a manutenção da pressão arterial em níveis próximos aos normais, mesmo quando a ingestão de sal é aumentada. Ao contrário, quando a ingestão de sal diminui até abaixo da normal, ocorrem efeitos opostos.

Para enfatizar a eficácia do sistema renina-angiotensina no controle da pressão arterial, quando o sistema funciona normalmente, a pressão se eleva não mais do que 4 a 6 mm

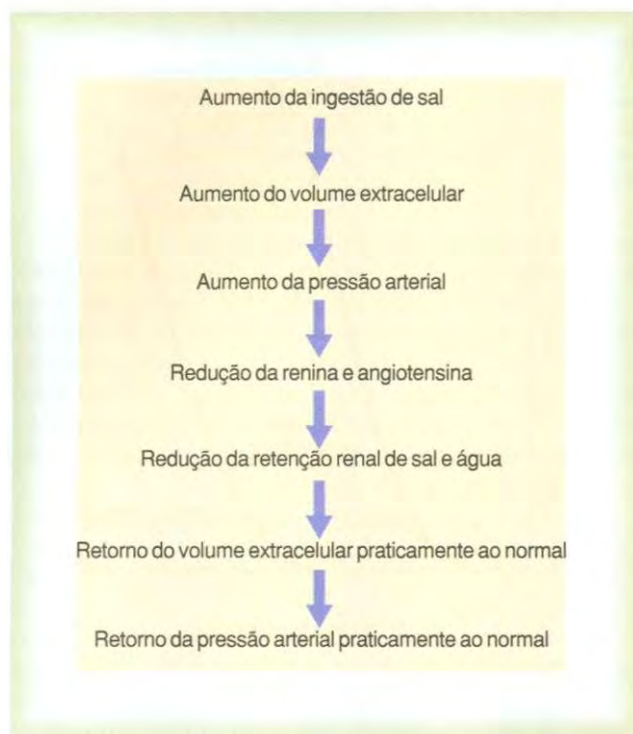


Figura 19-12

Eventos sequenciais por meio dos quais a ingestão de sal aumenta a pressão arterial, mas a redução por *feedback* da atividade do sistema renina-angiotensina praticamente a normaliza.

Hg, em resposta a aumento de 50 vezes na ingestão de sal. Ao contrário, quando esse sistema é bloqueado, o mesmo aumento na ingestão de sal provoca aumento 10 vezes maior da pressão, com frequência de até 50 a 60 mmHg.

Tipos de Hipertensão nos Quais ocorre Participação da Angiotensina: Hipertensão Causada por Tumor Secretor de Renina ou por Infusão de Angiotensina II

Ocasionalmente, ocorre um tumor das células justaglomerulares (*células JG*) secretoras de renina, secretando uma enorme quantidade dessa substância; conseqüentemente, é formada uma quantidade igualmente grande de angiotensina II. Em todos os pacientes nos quais isto ocorreu, desenvolveu-se hipertensão grave. Além disso, quando grande quantidade de angiotensina é infundida continuamente em animais, durante dias ou semanas, também se desenvolve grave hipertensão a longo prazo.

Já notamos que a angiotensina pode elevar a pressão arterial por duas maneiras:

1. Pela constrição das arteríolas através de todo o organismo, aumentando assim a resistência periférica total e a pressão arterial; esse efeito ocorre segundos após o início da infusão de angiotensina.

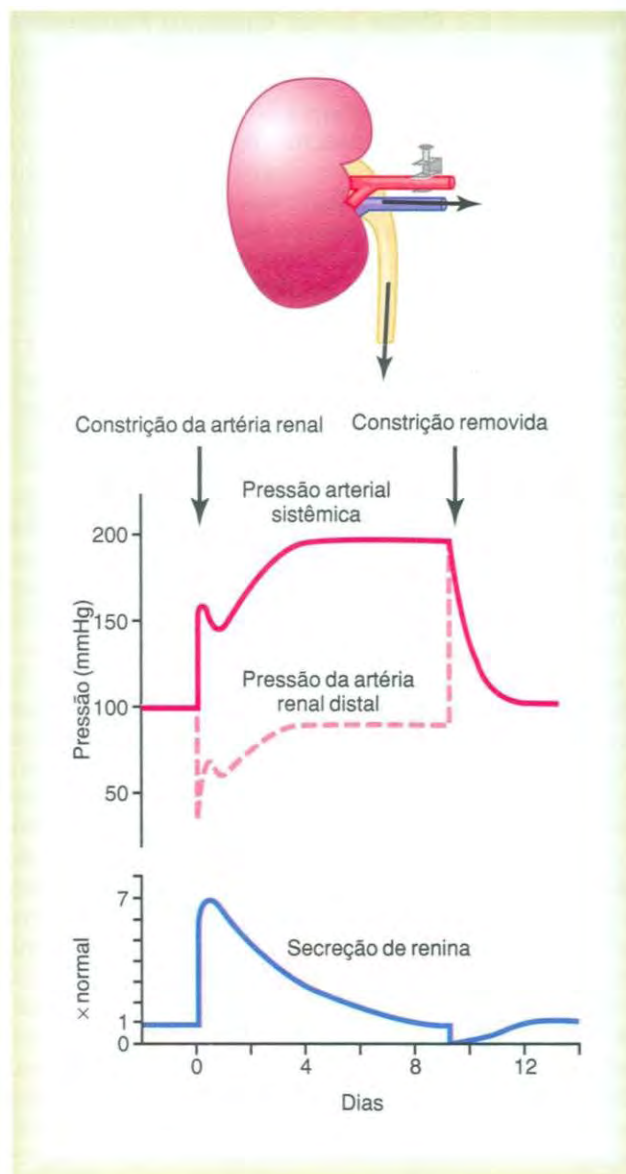


Figura 19-13

Efeito do pinçamento unilateral da artéria renal após a remoção do rim contralateral. Note as alterações da pressão arterial sistêmica, da pressão da artéria renal distal ao pinçamento e a secreção de renina. A hipertensão resultante é chamada de hipertensão de "rim único" de Goldblatt.

2. Por meio da retenção renal de sal e água; após alguns dias, isso também provoca hipertensão, sendo essa a principal causa da continuação da pressão elevada a longo prazo.

Hipertensão de Goldblatt de "Rim Único". Quando um dos rins é removido e um constritor é colocado na artéria renal do rim remanescente, como mostrado na Figura 19-13, o efeito imediato é a pressão muito diminuída na artéria renal após o constritor, como indicado pela linha tracejada na figura. Então, após segundos ou minutos, a pressão arterial sistêmica começa a se elevar, o que continua a

acontecer durante muitos dias. A pressão em geral aumenta rapidamente na primeira hora, o que é seguido por uma elevação adicional mais lenta durante os dias seguintes. Quando a pressão arterial *sistêmica* atinge seu novo nível estável, a pressão arterial *renal* (a curva tracejada na figura) estará praticamente normalizada. A hipertensão provocada desse modo é designada como *hipertensão de Goldblatt de "rim único"*, em homenagem ao Dr. Goldblatt, que foi o primeiro a estudar as características quantitativas importantes da hipertensão causada por constrição da artéria renal.

A elevação inicial da pressão arterial na hipertensão de Goldblatt é causada pelo mecanismo vasoconstritor da renina-angiotensina. Isto é, devido ao baixo fluxo sanguíneo pelo rim após a constrição aguda da artéria renal, grande quantidade de renina é secretada pelo rim, como mostrado pela curva mais inferior da Figura 19-13, o que provoca aumento da angiotensina II e da aldosterona no sangue. A angiotensina, por sua vez, eleva de forma aguda a pressão arterial. A secreção de renina aumenta até seu máximo, depois de cerca de uma hora, mas praticamente se normaliza após cinco a sete dias, porque a pressão arterial *renal* também se elevou até o normal, de modo que o rim não está mais isquêmico.

A segunda elevação da pressão arterial é causada pela retenção de sal e de água pelo rim isquêmico (que também é estimulado pela angiotensina II e aldosterona). Em cinco a sete dias, o volume do líquido corporal terá se elevado o suficiente para aumentar a pressão arterial para seu novo nível estável. O valor quantitativo desse novo nível da pressão é determinado pelo grau de constrição da artéria renal. Isto é, a pressão aórtica deve se elevar até que a pressão arterial distal ao constritor seja suficiente para provocar débito urinário normal.

Hipertensão de Goldblatt de "Dois Rins". A hipertensão também pode ocorrer quando a artéria de apenas um rim é comprimida, enquanto a artéria do outro rim é mantida normal. Essa hipertensão resulta do seguinte mecanismo: o rim com constritor secreta renina e também retém sal e água, devido à diminuição de sua pressão arterial renal. Então, o rim oposto "normal" retém sal e água, devido à renina produzida pelo rim isquêmico. Essa renina provoca a formação de angiotensina II e de aldosterona, que circulam para o rim oposto e provocam retenção de sal e água. Assim, ambos os rins, por diferentes razões, passam a ser retentores de sal e de água, com o conseqüente desenvolvimento de hipertensão.

Hipertensão Causada por Rins Doentes que Secretam Renina Cronicamente. Com frequência, áreas focais em um ou em ambos os rins ficam patologicamente isquêmicas devido a constrições vasculares locais, enquanto outras áreas dos rins estão normais. Quando isso ocorre, efeitos quase idênticos aos da hipertensão de Goldblatt de dois rins se desenvolvem. Isto é, o tecido focal isquêmico secreta renina, que, por sua vez, agindo através da formação de angiotensina II, faz com que a massa renal remanescente retenha sal e água. De fato, uma das causas mais comuns de hipertensão renal, especialmente em pessoas idosas, é esta doença renal isquêmica focal.

Outros Tipos de Hipertensão Causados por Combinações de Sobrecarga de Volume e de Vasoconstrição

Hipertensão na Parte Superior do Corpo Causada por Coarctação da Aorta. Um em cada alguns milhares de bebês nasce com constrição ou bloqueio patológico da aorta em um ponto distal aos ramos arteriais aórticos para a cabeça e braços, mas proximal às artérias renais, uma condição chamada de *coarctação da aorta*. Quando isto ocorre, o fluxo sanguíneo para a parte inferior do corpo é transportado por múltiplas pequenas artérias colaterais na parede corporal, com muita resistência vascular entre a aorta superior e a inferior. Como conseqüência, a pressão arterial na parte superior do corpo pode ser 40% a 50% mais alta que na parte inferior.

O mecanismo para essa hipertensão da parte superior do corpo é quase idêntico ao da hipertensão de Goldblatt de rim único. Isto é, quando um constritor é posicionado na aorta acima das artérias renais, a pressão sanguínea em ambos os rins inicialmente cai, a renina é secretada, angiotensina e aldosterona são formadas e ocorre hipertensão na parte superior do corpo. A pressão arterial na parte inferior do corpo ao nível dos rins aumenta aproximadamente até o normal, mas a pressão alta persiste na parte superior. Os rins não estão mais isquêmicos, de modo que a secreção de renina e a formação de angiotensina e de aldosterona retornam ao normal. Assim, na coarctação da aorta, a pressão arterial na parte inferior do corpo é em geral quase normal, enquanto a pressão na parte superior é muito mais elevada que o normal.

O Papel da Auto-regulação na Hipertensão Causada pela Coarctação da Aorta. Uma característica significativa da hipertensão causada pela coarctação da aorta é o fato de que o fluxo sanguíneo para os braços, onde a pressão pode ser 40% a 60% acima do normal, é praticamente normal. Além disso, o fluxo sanguíneo pelas pernas, onde a pressão não está elevada, também é exatamente normal. Como isso é possível, com a pressão na parte superior do corpo 40% a 60% maior que na parte inferior? A resposta não está em possíveis diferenças das substâncias vasoconstritoras no sangue das duas partes do corpo, porque o mesmo sangue flui por ambas as áreas. Da mesma forma, o sistema nervoso inerva as duas áreas da circulação similarmente, de modo que não existem razões para se acreditar que ocorram diferenças no controle nervoso dos vasos sanguíneos. A única resposta razoável é que a *auto-regulação a longo prazo se desenvolve de modo tão completo* que os mecanismos de controle do fluxo sanguíneo compensam quase 100% das diferenças de pressão. O resultado é que, tanto na área de alta pressão quanto na de baixa pressão, o fluxo sanguíneo local é controlado quase precisamente de acordo com as necessidades teciduais, e não de acordo com o nível da pressão. A importância dessas observações consiste em demonstrar quão completo pode ser o processo de auto-regulação a longo prazo.

Hipertensão na Pré-eclâmpsia (Toxemia Gravídica). Aproximadamente 5% a 10% das mulheres grávidas desenvolvem a síndrome conhecida como *pré-eclâmpsia* (chamada também de *toxemia gravídica*). Uma das manifestações da pré-eclâmpsia é a hipertensão, que em geral aparece após o parto. Embora as causas precisas da pré-eclâmpsia não sejam completamente compreendidas, acredita-se que a isquemia da placenta e sua subseqüente liberação de fatores tóxicos tenham participação na geração de muitas das

manifestações desse distúrbio, incluindo a hipertensão materna. As substâncias liberadas pela placenta isquêmica, por sua vez, provocam a disfunção de células endoteliais vasculares em todo o corpo, incluindo os vasos sanguíneos renais. Essa *disfunção endotelial diminui a secreção de óxido nítrico* e de outras substâncias vasodilatadoras, causando vasoconstrição, redução da intensidade de filtração de líquido pelos glomérulos para os túbulos renais, déficit da natriurese por pressão renal e desenvolvimento de hipertensão.

Outra anormalidade patológica capaz de contribuir para a hipertensão na pré-eclâmpsia é o espessamento das membranas glomerulares renais (talvez causado por um processo auto-imune), que também reduz a filtração glomerular de líquido. Por motivos óbvios, a pressão arterial necessária para a formação normal de urina fica elevada, e o nível da pressão arterial a longo prazo torna-se elevado de forma correspondente. Essas pacientes apresentam maior tendência a apresentar graus mais elevados de hipertensão quando ingerem quantidade excessiva de sal.

Hipertensão Neurogênica. A hipertensão neurogênica aguda pode ser causada pela forte estimulação do sistema nervoso simpático. Por exemplo, quando a pessoa se torna excitada por qualquer razão ou durante estados de ansiedade, o sistema simpático fica excessivamente ativo, resultando em vasoconstrição periférica generalizada e hipertensão aguda.

Hipertensão Neurogênica Aguda Causada pela Secção dos Nervos Barorreceptores. Ocorre outro tipo de hipertensão neurogênica aguda quando os nervos que partem dos barorreceptores são cortados ou quando o trato solitário é destruído bilateralmente no bulbo (essa é a área onde os nervos dos barorreceptores carotídeos e aórticos se conectam com o tronco cerebral). A interrupção súbita dos sinais nervosos normais que partem dos barorreceptores tem o mesmo efeito sobre os mecanismos nervosos de controle da pressão que a redução súbita da pressão arterial na aorta e na carótida. Isto é, a perda do efeito inibitório normal sobre o centro vasomotor causada pelos sinais nervosos normais dos barorreceptores permite que o centro vasomotor fique subitamente muito ativo e a pressão arterial média aumente de 100 mmHg para até 160 mmHg. A pressão se normaliza, após dois dias, porque a resposta do centro vasomotor à ausência dos sinais dos barorreceptores se dissipa, o que é chamado de “reajuste” central do mecanismo de controle barorreceptor da pressão. Assim, a hipertensão neurogênica causada pela secção dos nervos barorreceptores é em grande parte do tipo agudo, e não crônico.

Hipertensão Hereditária Espontânea em Animais Inferiores. Observou-se hipertensão hereditária espontânea em diversos tipos de animais inferiores, incluindo várias cepas de ratos, pelo menos uma cepa de coelhos e uma de cães. Na cepa de ratos mais estudada, a cepa Okamoto, existem evidências de que no desenvolvimento precoce da hipertensão o sistema nervoso simpático está consideravelmente mais ativo que nos ratos normais. Contudo, nos estágios finais desse tipo de hipertensão foram notadas duas alterações estruturais nos néfrons dos rins: (1) aumento da resistência arterial renal pré-glomerular e (2) redução da permeabilidade das membranas glomerulares. Essas alterações estruturais poderiam, facilmente, ser a base para a manutenção da hipertensão a longo prazo. Nas

outras cepas de ratos hipertensos, foi observado déficit da função renal.

“Hipertensão Primária (Essencial)”

Cerca de 90% a 95% dos casos de hipertensão são ditos ser de “hipertensão primária”, também conhecida como “hipertensão essencial” por muitos médicos. Essas designações significam simplesmente que a hipertensão é de origem desconhecida, em contraste com as formas de hipertensão secundárias a causas conhecidas, tais como a estenose de artéria renal. Em alguns pacientes com hipertensão primária, existe forte tendência hereditária, o que também ocorre em cepas de animais com hipertensão genética discutidas anteriormente.

Na maioria dos pacientes, o excesso de peso e a vida sedentária parecem desempenhar papel primordial como causas da hipertensão. A maior parte dos pacientes com hipertensão apresenta excesso de peso, e estudos de diferentes populações sugerem que o sobrepeso e a obesidade podem ser responsáveis por até 65% a 70% do risco de desenvolvimento de hipertensão primária. Estudos clínicos demonstraram claramente a importância da perda de peso para a redução da pressão sanguínea na maioria dos pacientes com hipertensão. De fato, os novos protocolos clínicos para o tratamento da hipertensão recomendam o aumento da atividade física e a perda de peso como o primeiro passo no tratamento dos pacientes com hipertensão.

Algumas das características da hipertensão primária causada por sobrepeso e obesidade incluem:

1. *Débito cardíaco aumentado*, devido, em parte, ao fluxo sanguíneo adicional necessário para a maior quantidade de tecido adiposo. Entretanto, o fluxo sanguíneo no coração, nos rins, no trato gastrointestinal e na musculatura esquelética também aumenta com o ganho de peso, em função da maior intensidade metabólica e do crescimento dos órgãos e tecidos, em resposta às suas necessidades metabólicas aumentadas. Quando a hipertensão é mantida por muitos meses e anos, a resistência vascular periférica total também pode estar aumentada.
2. *A atividade nervosa simpática, especialmente nos rins, está aumentada em pacientes com sobrepeso.* As causas do aumento da atividade simpática na obesidade ainda não estão inteiramente esclarecidas, mas estudos recentes sugerem que hormônios como a leptina, liberados pelas células adiposas, podem estimular de forma direta múltiplas regiões do hipotálamo, o que, por sua vez, tem influência excitatória sobre os centros vasomotores do bulbo.
3. *Os níveis de angiotensina II e de aldosterona estão elevados em duas a três vezes em muitos pacientes obesos.* Isso, em parte, pode ser causado pelo aumento da estimulação nervosa simpática, que aumenta a liberação de renina pelos rins e, portanto, a formação de angiotensina II, a qual, por sua vez, estimula as glândulas supra-renais a secretarem aldosterona.
4. *O mecanismo da natriurese da pressão renal está comprometido, e os rins não excretam a quantidade adequada de sal e de água, a menos que a pressão arterial esteja alta ou que a função renal melhore de alguma forma.* Em outras palavras, se a pressão arterial média, no indivíduo com hipertensão essencial, for de 150 mmHg, a redução aguda artificial da pressão arterial para o valor normal de 100 mmHg (mas sem alterar de outras

maneiras a função renal, exceto pela diminuição da pressão) provocará anúria quase total, e a pessoa reterá sal e água até que a pressão aumente novamente para o valor elevado de 150 mmHg. Reduções crônicas da pressão arterial, com terapias anti-hipertensivas efetivas, entretanto, em geral não provocam retenção acentuada de sal e água pelos rins, porque estas terapias também melhoram a natriurese da pressão renal, como discutido adiante.

Estudos experimentais em animais e em pacientes obesos sugeriram que o déficit da natriurese da pressão renal na hipertensão por obesidade é causado em grande parte por aumento da reabsorção tubular renal de sal e de água, devido à maior atividade nervosa simpática e aos níveis elevados de angiotensina II e de aldosterona. Contudo, se a hipertensão não for eficazmente tratada, poderão ocorrer lesões vasculares nos rins, reduzindo a filtração glomerular e aumentando a gravidade da hipertensão. Por fim, a hipertensão não controlada, associada à obesidade, pode causar lesões vasculares graves e perda total da função renal.

Análise Gráfica do Controle da Pressão Arterial na Hipertensão Essencial. A Figura 19-14 mostra a análise gráfica da hipertensão essencial. As curvas dessa figura são chamadas *curvas de função renal por sobrecarga de sódio*, porque a pressão arterial, a cada momento, é aumentada de forma muito lenta, ao longo de muitos dias ou semanas, pela elevação do nível da ingestão de sódio. A curva de sobrecarga de sódio pode ser determinada elevando-se a ingestão de sódio para um novo nível a cada poucos dias,

e então esperando-se que o débito renal de sódio fique equilibrado com a ingestão, ao mesmo tempo em que são registradas as variações da pressão arterial.

Quando esse procedimento é usado em pacientes com hipertensão essencial, dois tipos de curva, mostrados no lado direito da Figura 19-14, podem ser registrados, um chamado de (1) hipertensão *insensível ao sal* e o outro (2) hipertensão *sensível ao sal*. Note que, nos dois casos, as curvas se deslocam para a direita, para níveis muito maiores que os de pessoas normais. Agora, vamos marcar, no mesmo gráfico, (1) o nível normal de ingestão de sal e (2) o nível maior de ingestão, representando 3,5 vezes mais que a ingestão normal. No caso da pessoa com hipertensão insensível ao sal, a pressão arterial não se eleva de modo significativo quando a ingestão de sal é aumentada. Ao contrário, nos pacientes com hipertensão essencial sensível ao sal, a ingestão aumentada exacerba significativamente a hipertensão.

Dois pontos adicionais devem ser enfatizados: (1) a sensibilidade da pressão sanguínea ao sal não é característica do tipo “tudo-ou-nada” — é uma característica quantitativa, de modo que alguns indivíduos são mais sensíveis que outros. (2) A sensibilidade da pressão sanguínea ao sal não é uma característica fixa; pelo contrário, a pressão, em geral, fica mais sensível ao sal à medida que a pessoa envelhece, especialmente após os 50 ou 60 anos de idade.

A diferença entre esses dois tipos de hipertensão essencial, supostamente, estaria relacionada a diferenças estruturais ou funcionais nos rins desses dois tipos de pacientes hipertensos. Por exemplo, a hipertensão sensível ao sal pode ocorrer em diferentes tipos de doença renal crônica, devido à perda gradual de unidades funcionais dos rins (os *néfrons*) ou ao envelhecimento normal, como discutido no Capítulo 31. A função anormal do sistema renina-angiotensina pode também tornar a pressão sanguínea sensível ao sal, como discutido anteriormente neste capítulo.

Tratamento da Hipertensão Essencial. Os protocolos atuais para o tratamento da hipertensão recomendam inicialmente modificações no estilo de vida que objetivam aumento das atividades físicas e perda de peso na maioria dos pacientes. Infelizmente, muitos pacientes são incapazes de perder peso, e o tratamento farmacológico com fármacos anti-hipertensivos deve ser iniciado.

Duas classes gerais de fármacos são usados para tratar a hipertensão: (1) *fármacos vasodilatadores*, que aumentam o fluxo sanguíneo renal e (2) *fármacos natriuréticos* ou *diuréticos*, que reduzem a reabsorção tubular de sal e de água.

Os fármacos vasodilatadores em geral causam vasodilatação em muitos outros tecidos corporais além dos rins. Os diferentes fármacos agem de uma das seguintes maneiras: (1) pela inibição de sinais nervosos simpáticos para os rins ou pelo bloqueio da ação da substância transmissora simpática na vasculatura renal, (2) por relaxar diretamente os músculos lisos da vasculatura renal ou (3) pelo bloqueio da ação do sistema renina-angiotensina na vasculatura ou nos túbulos renais.

Os fármacos que reduzem a reabsorção de sal e de água pelos túbulos renais incluem, de modo especial, as drogas que bloqueiam o transporte ativo de sódio através da parede tubular; esse bloqueio, por sua vez, impede a reabsorção de água, como explicado anteriormente neste

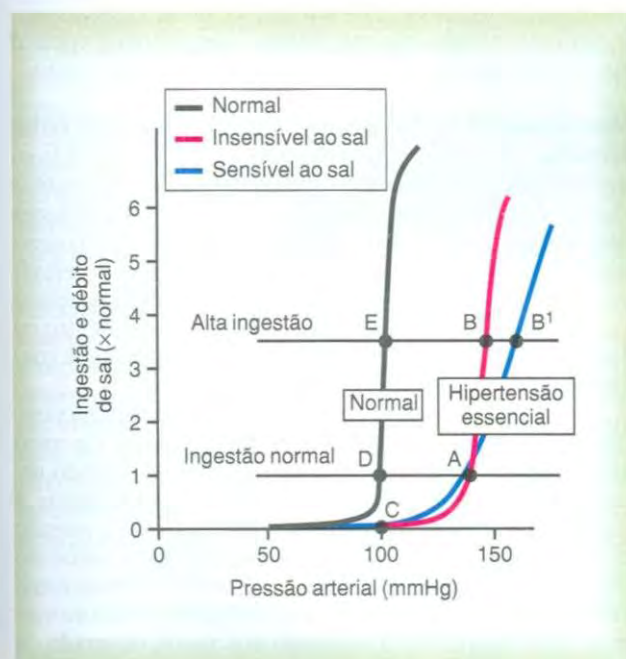


Figura 19-14

Análise da regulação da pressão arterial na (1) hipertensão essencial insensível ao sal e (2) hipertensão essencial sensível ao sal. (Redesenhada de Guyton AC, Coleman TG, Young DB, et al: Salt balance and long-term blood pressure control. *Annu Rev Med* 31:15, 1980. Com permissão da *Annual Review of Medicine*, © 1980, por Annual Reviews <http://www.AnnualReviews.org>.)

capítulo. Esses fármacos natriuréticos ou diuréticos são discutidos em maiores detalhes no Capítulo 31.

Resumo do Sistema Integrado e Multifacetado para a Regulação da Pressão Arterial

Neste ponto, já ficou claro que a pressão arterial não é regulada por um sistema único de controle, mas por diversos sistemas inter-relacionados, cada um realizando uma função específica. Por exemplo, quando a pessoa tem hemorragia intensa, reduzindo subitamente a pressão, dois problemas se apresentam ao sistema de controle da pressão. O primeiro é a sobrevida, ou seja, o retorno imediato da pressão arterial para um nível suficientemente alto para que a pessoa possa viver após o episódio agudo. O segundo é o retorno final do volume sanguíneo para seu nível normal, de modo que o sistema circulatório possa restabelecer sua plena normalidade, incluindo a normalização total da pressão arterial e não apenas sua elevação até um nível que permita a sobrevida.

No Capítulo 18, vimos que a primeira linha de defesa contra as alterações agudas da pressão arterial é sistema de controle nervoso. Neste capítulo, enfatizamos a segunda linha de defesa, efetuada, em grande parte, pelos mecanismos renais de controle da pressão arterial a longo prazo. Contudo, existem outras peças no quebra-cabeça. A Figura 19-15 ajuda a encaixá-las.

A Figura 19-15 mostra, em termos aproximados, as respostas do controle imediato (segundos e minutos) e a longo prazo (horas e dias), expressas como respostas de *feedback*, de oito mecanismos de controle da pressão arterial. Esses mecanismos podem ser divididos em três grupos: (1) os que reagem rapidamente em segundos ou minutos; (2) os que respondem ao longo de um período intermediário de tempo, de minutos a horas; e (3) os que provocam a regulação da pressão arterial a longo prazo, em dias, meses e anos. Vejamos como eles se relacionam como um sistema total integrado de controle da pressão arterial.

Mecanismos Rápidos de Controle da Pressão que Agem em Segundos ou Minutos. Os mecanismos rápidos de controle da pressão consistem, quase inteiramente, em reflexos nervosos ou outras respostas nervosas. Note, na Figura 19-15, os três mecanismos que respondem em poucos segundos. Eles incluem (1) o mecanismo de *feedback* dos barorreceptores, (2) o mecanismo isquêmico do sistema nervoso central e (3) o mecanismo quimiorreceptor. Esses mecanismos não só começam a reagir em poucos segundos, mas também são muito potentes. Após qualquer queda aguda na pressão, como a causada por hemorragia intensa, os mecanismos nervosos se combinam para causar (1) constrição das veias e transferir sangue para o coração, (2) aumento da frequência cardíaca e da contratilidade do coração para fornecer maior capacidade de bombeamento do coração e (3) constrição da maior parte das arteríolas, impedindo o fluxo sanguíneo de sair das artérias; todos esses efeitos ocorrem quase instantaneamente, elevando a pressão arterial até um valor de sobrevida.

Quando a pressão se eleva subitamente, como ocorre em resposta à rápida hiperadministração de transfusão

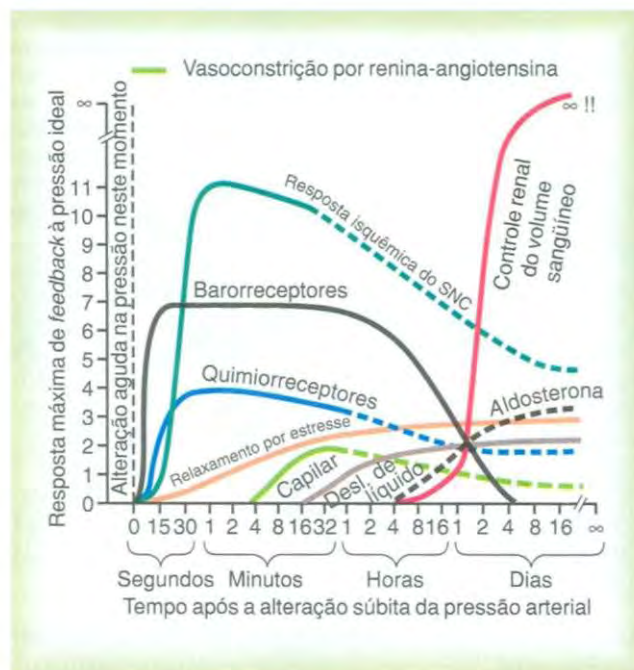


Figura 19-15

Potência aproximada de vários mecanismos de controle da pressão arterial em diferentes intervalos de tempo, após o início de distúrbio da pressão arterial. Note especialmente a resposta infinita (∞) do mecanismo de controle da pressão rim-líquidos corporais que ocorre após algumas semanas. (Redesenhada de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.)

sangüínea, os mesmos mecanismos de controle operam no sentido oposto, novamente normalizando a pressão.

Mecanismos de Controle da Pressão que Agem após Vários Minutos. Diversos mecanismos de controle da pressão só apresentam respostas significativas após alguns minutos depois da alteração aguda da pressão arterial. Três desses mecanismos, mostrados na Figura 19-15, são (1) o mecanismo vasoconstritor da renina-angiotensina, (2) o relaxamento por estresse da vasculatura e (3) o extravasamento de líquido, através das paredes capilares, para dentro ou fora da circulação, reajustando o volume de sangue conforme necessário.

Já descrevemos extensamente o papel do sistema vasoconstritor da renina-angiotensina, que consiste em meio semi-agudo de aumento da pressão arterial, quando necessário. O mecanismo do relaxamento por estresse é demonstrado pelo seguinte exemplo: quando a pressão nos vasos sangüíneos se torna muito alta, esses vasos são estirados de forma contínua por minutos ou horas; como resultado, a pressão nesses vasos sangüíneos volta ao normal. Esse estiramento contínuo dos vasos, chamado de relaxamento por estresse, pode atuar como um “tampão” da pressão que age por períodos intermediários de tempo.

O mecanismo do deslocamento de líquido capilar representa simplesmente o fato de que quando a pressão capilar cai a níveis muito baixos, o líquido é reabsorvido pelas membranas capilares dos tecidos para a circulação, elevando o volume sangüíneo e a pressão na circulação. Ao contrário, quando a pressão capilar se eleva em demasia,

o líquido é perdido da circulação para os tecidos, reduzindo assim o volume sanguíneo, bem como praticamente todas as pressões circulatórias.

Esses três mecanismos intermediários são ativados principalmente depois de 30 minutos a várias horas. Durante esse tempo, os mecanismos nervosos em geral ficam cada vez menos eficazes, o que explica a importância dessas medidas não-nervosas de controle da pressão nos tempos intermediários.

Mecanismos para a Regulação da Pressão Arterial a Longo Prazo. O objetivo deste capítulo foi o de explicar a participação dos rins no controle da pressão arterial a longo prazo. Na parte mais à direita da Figura 19-15, é representado o mecanismo rim-volume sanguíneo de controle da pressão (que é o mesmo mecanismo rim-líquidos corporais para o controle da pressão), mostrando que são necessárias algumas horas antes que ele comece a apresentar resposta significativa. Entretanto, esse sistema eventualmente desenvolve resposta de *feedback com ganho* infinito para o controle da pressão arterial. Isso significa que esse mecanismo pode produzir o retorno *total* da pressão, e não apenas parcial, para o nível que promove o débito normal de sal e de água pelos rins. Neste ponto, o leitor já deve estar familiarizado com esse conceito, o assunto principal deste capítulo.

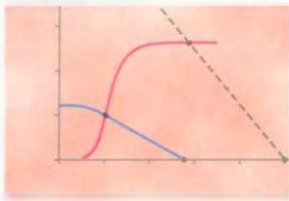
Também é preciso lembrar que muitos fatores podem afetar o nível de regulação da pressão pelo mecanismo rim-líquidos corporais. Um deles, mostrado na Figura 19-15, é a aldosterona. A redução da pressão arterial leva, após alguns minutos, a aumento da secreção de aldosterona, o que, ao longo das horas ou dias seguintes, desempenha um papel importante na modificação das características de controle da pressão pelo mecanismo rim-líquido corporal. A interação do sistema renina-angiotensina com a aldosterona e os mecanismos renais de controle do líquido é especialmente importante. Por exemplo, a ingestão de sal pela pessoa varia imensamente de um dia para outro. Vimos, neste capítulo, que a ingestão de sal pode ser reduzida para 1/10 do normal ou aumentar em 10 a 15 vezes sem que o nível regulado da pressão arterial média se altere por mais que poucos milímetros de mercúrio, se o sistema renina-angiotensina-aldosterona estiver plenamente funcional. Entretanto, se o sistema não estiver funcional, a pressão sanguínea passa a ser a muito sensível às alterações da ingestão de sal. Assim, o controle da pressão arterial se inicia com medidas emergenciais pelos mecanismos nervosos, continua com as características de sustentação pelos controles intermediários da pressão e, por fim, é estabilizado pelo mecanismo rim-líquidos corporais ao nível da pressão arterial a longo prazo. Esse mecanismo a longo prazo, por

sua vez, tem múltiplas interações com o sistema renina-angiotensina-aldosterona, com o sistema nervoso e com muitos outros fatores que contribuem para o controle da pressão arterial em situações especiais.

Referências

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 42:1206, 2003.
- Cowley AW Jr: Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 72:231, 1992.
- Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA: Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 14:178S, 2001.
- Granger JP, Alexander BT: Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. *Acta Physiol Scand* 168:161, 2000.
- Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.
- Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. *Science* 252:1813, 1991.
- Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr, et al: Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 52:584, 1972.
- Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 41:625, 2003.
- Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):S258, 1999.
- Hall JE, Guyton AC, Brands MW: Pressure-volume regulation in hypertension. *Kidney Int Suppl* 55:S35, 1996.
- Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, et al: Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 5:386, 2003.
- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS: Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 104:545, 2001.
- Manning RD Jr, Hu L, Tan DY, Meng S: Role of abnormal nitric oxide systems in salt-sensitive hypertension. *Am J Hypertens* 14:68S, 2001.
- Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 139:761, 2003.
- O'Shaughnessy KM, Karet FE: Salt handling and hypertension. *J Clin Invest* 113:1075, 2004.
- Reckelhoff JF: Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 37:1199, 2001.
- Rossier BC: Negative regulators of sodium transport in the kidney: key factors in understanding salt-sensitive hypertension? *J Clin Invest* 111:947, 2003.

Débito Cardíaco, Retorno Venoso e suas Regulações



O **débito cardíaco** é a quantidade de sangue bombeado para a aorta, a cada minuto, pelo coração. Também é a quantidade de sangue que flui pela circulação. O débito cardíaco é, talvez, o fator mais importante que temos de considerar em relação à circulação.

O **retorno venoso** é a quantidade de sangue que flui das veias para o átrio direito, a cada minuto. O retorno venoso e o débito cardíaco devem ser iguais um ao outro, exceto por poucos batimentos cardíacos, nos momentos em que o sangue é, temporariamente, armazenado ou removido do coração e dos pulmões.

Valores Normais para o Débito Cardíaco em Repouso e durante a Atividade

O débito cardíaco varia, de forma acentuada, com o nível de atividade do corpo. Os seguintes fatores, entre outros, afetam diretamente o débito cardíaco: (1) o nível básico do metabolismo corporal, (2) se a pessoa está se exercitando, (3) a idade da pessoa e (4) as dimensões do corpo.

Para *homens saudáveis e jovens*, o débito cardíaco em repouso fica em torno de 5,6 L/min. Para *mulheres*, esse valor é de cerca de 4,9 L/min. Quando também é considerado o fator da idade — pois, com o avanço da idade, a atividade corporal diminui —, o débito cardíaco médio para o adulto em repouso, em números inteiros, é declarado, muitas vezes, como sendo quase exatamente 5 L/min.

Índice Cardíaco

Experimentos têm mostrado que o débito cardíaco aumenta em termos aproximados e em proporção à área da superfície corporal. Portanto, o débito cardíaco é expresso, com frequência, em função do *índice cardíaco*, que é o *débito cardíaco por metro quadrado da área da superfície corporal*. Um humano normal que pesa 70 quilogramas tem área de superfície corporal de cerca de 1,7 m², o que significa que a média normal do índice cardíaco para adultos é de, aproximadamente, 3 L/min/m² da área da superfície corporal.

Efeito da Idade sobre o Débito Cardíaco. A Figura 20-1 mostra o débito cardíaco, expresso como índice cardíaco, em diferentes idades. Aumentando rapidamente para um nível acima de 4 L/min/m² aos 10 anos de idade, o índice cardíaco diminui para cerca de 2,4 L/min/m² aos 80 anos de idade. Veremos adiante, neste capítulo, que o débito cardíaco é regulado por toda a vida, quase diretamente proporcional à atividade metabólica corporal total. Portanto, o índice cardíaco diminuído é indicativo do declínio da atividade com a idade.

Controle do Débito Cardíaco pelo Retorno Venoso — Papel do Mecanismo de Frank-Starling do Coração

Quando se diz que o débito cardíaco é controlado pelo retorno venoso, isso significa que não é o próprio coração o controlador principal do débito cardíaco. Em vez

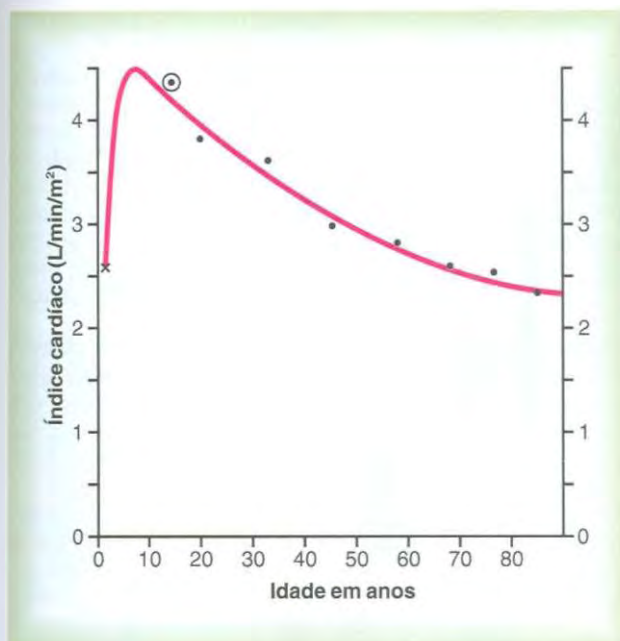


Figura 20-1

Índice cardíaco para o ser humano (débito cardíaco por metro quadrado de área de superfície) em idades diferentes. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

disso, os diversos fatores da circulação periférica, que afetam o fluxo sanguíneo de retorno pelas veias para o coração, referido como *retorno venoso*, é que são os principais controladores.

A principal razão pela qual os fatores periféricos são, em geral, mais importantes que o próprio coração no controle do débito cardíaco é que o coração apresenta um mecanismo intrínseco que, nas condições normais, permite que ele bombeie automaticamente toda e qualquer quantidade de sangue que flua das veias para o átrio direito. Esse mecanismo, designado como *lei de Frank-Starling do coração*, foi discutido no Capítulo 9. Basicamente, essa lei diz que, quando quantidades elevadas de sangue fluem para o coração, essa maior quantidade de sangue distende as paredes das câmaras cardíacas. Como resultado da distensão, o músculo cardíaco se contrai com mais força, fazendo com que seja ejetado todo o sangue adicional que entrou da circulação sistêmica. Desse modo, o sangue que flui para o coração é automaticamente bombeado, sem demora, para a aorta e flui, de novo, pela circulação.

Outro fator importante, discutido no Capítulo 10, é que a distensão do coração faz com que seu bombeamento seja mais rápido — com frequência cardíaca maior. Isto é, a distensão do nodo sinusal na parede do átrio direito tem efeito direto sobre a ritmicidade do próprio nodo, aumentando por até 10 a 15% a frequência cardíaca. Além disso, o átrio direito distendido desencadeia um reflexo nervoso, designado como *reflexo de Bainbridge*, que passa, primeiro, pelo centro vasomotor do encéfalo e, a seguir, de volta ao coração, pela via nervosa simpática e vagal, acelerando, também, a frequência cardíaca.

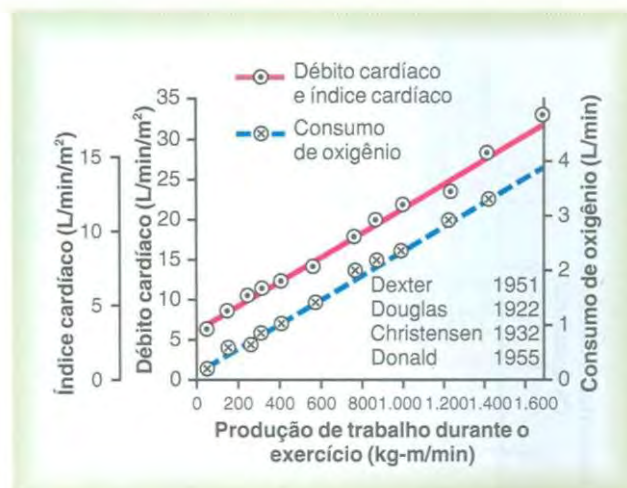


Figura 20-2

Efeito dos níveis elevados de exercício para aumentar o débito cardíaco (*linha vermelha contínua*) e o consumo de oxigênio (*linha azul tracejada*). (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

Na maioria das condições não estressantes usuais, o débito cardíaco é controlado, de forma quase total, pelos fatores periféricos que determinam o retorno venoso. Todavia, veremos adiante, neste capítulo, que se o retorno sanguíneo for maior do que o coração pode bombear, então o coração passa a ser o fator limitante para a determinação do débito cardíaco.

A Regulação do Débito Cardíaco É a Soma das Regulações do Fluxo Sanguíneo em Todos os Tecidos Locais do Corpo — O Metabolismo Tecidual Regula a Maior Parte do Fluxo Sanguíneo Local

O retorno venoso ao coração é a soma de todos os fluxos sanguíneos locais, por todos os segmentos teciduais individuais da circulação periférica. Assim, conclui-se que a regulação do débito cardíaco é a soma de todas as regulações do fluxo sanguíneo local.

Os mecanismos de regulação do fluxo sanguíneo local foram discutidos no Capítulo 17. Na maioria dos tecidos, o fluxo sanguíneo aumenta, em grande parte, em proporção a cada metabolismo tecidual. Por exemplo, o fluxo sanguíneo local quase sempre aumenta quando aumenta o consumo de oxigênio tecidual; esse efeito é demonstrado na Figura 20-2 pelos níveis diferentes de exercício. Observe que, em cada nível crescente de trabalho produzido, durante o exercício, o consumo de oxigênio e o débito cardíaco aumentam em paralelo um com outro.

Resumindo, o débito cardíaco é determinado pela soma de todos os vários fatores orgânicos que controlam o fluxo sanguíneo local. Todo o sangue local flui para formar o retorno venoso, e o coração, automaticamente, bombeia esse sangue de volta para as artérias, para fluir, de novo, pelo sistema.

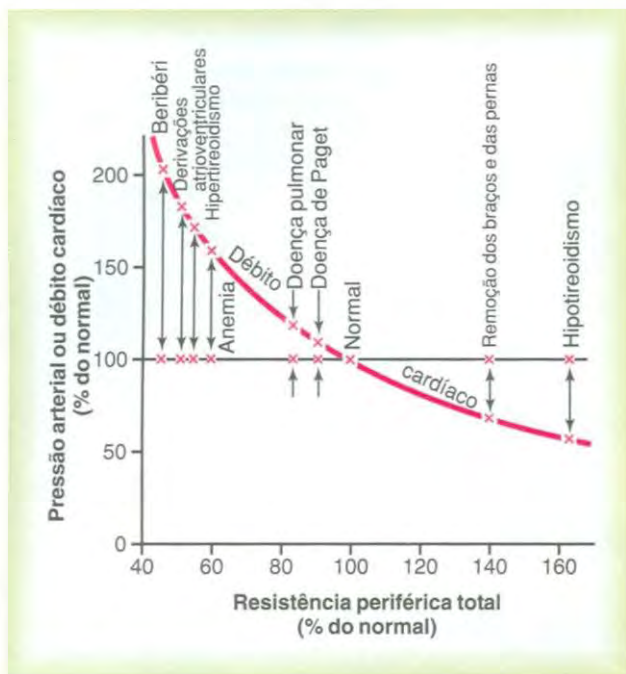


Figura 20-3

Efeito crônico dos diferentes níveis de resistência periférica total sobre o débito cardíaco, mostrando a relação recíproca entre a resistência periférica total e o débito cardíaco. (Redesenhado de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Co. 1980.)

Efeito da Resistência Periférica Total sobre o Nível do Débito Cardíaco a Longo Prazo. A Figura 20-3 é a mesma Figura 19-5. Ela é repetida aqui para ilustrar um princípio extremamente importante para o controle do débito cardíaco: na maioria das condições normais, o nível do débito cardíaco a longo prazo varia, reciprocamente, com as variações da resistência periférica total. Observe, na Figura 20-3, que quando a resistência periférica total é exatamente normal (na marca de 100% na figura), o débito cardíaco também é normal. Então, quando a resistência periférica total aumenta acima da normal, o débito cardíaco diminui; ao contrário, quando a resistência periférica total diminui, o débito cardíaco aumenta. Pode-se, facilmente compreender isso pela reconsideração por uma das formas da lei de Ohm, como expressa no Capítulo 14:

$$\text{Débito Cardíaco} = \frac{\text{Pressão Arterial}}{\text{Resistência Periférica Total}}$$

O significado dessa equação e da Figura 20-3 é, simplesmente, o seguinte: em qualquer ocasião em que ocorra variação do nível da resistência periférica a longo prazo (porém, sem outras alterações da função circulatória), o débito cardíaco varia, quantitativamente, em direção precisamente oposta.

O Coração Tem Limites para o Débito Cardíaco que Pode Produzir

Existem limites definidos para a quantidade de sangue que o coração é capaz de bombear; esses limites podem

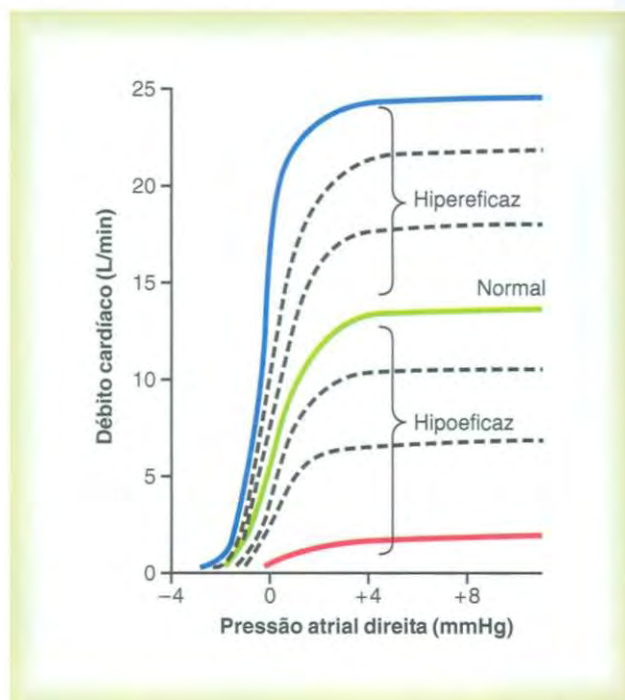


Figura 20-4

Curvas do débito cardíaco para o coração normal e para corações hipoficazes e hipereficazes. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

ser expressos, em termos quantitativos, na forma de *curvas do débito cardíaco*.

A Figura 20-4 demonstra a *curva normal do débito cardíaco*, mostrando o débito cardíaco por minuto para cada nível da pressão atrial direita. Essa é um tipo de *curva de função cardíaca*, discutido no Capítulo 9. Observe que o nível do platô dessa curva normal do débito cardíaco é, aproximadamente, 13 L/min, 2,5 vezes o débito cardíaco normal de cerca 5 L/min. Isso significa que o coração humano normal, funcionando sem qualquer estímulo especial, pode bombear uma quantidade de retorno venoso de até 2,5 vezes o retorno venoso normal, antes de passar a ser fator limitante no controle do débito cardíaco.

Na Figura 20-4, são mostradas várias outras curvas de débito cardíaco para corações que não estão bombeando normalmente. As curvas mais superiores são para corações *hipereficazes*, que bombeiam melhor que o normal. As curvas mais inferiores são para os corações *hipoficazes*, que bombeiam em níveis abaixo do normal.

Fatores que Podem Causar Hipereficácia do Coração

Somente dois tipos de fatores podem, em geral, fazer com que o coração atue como bomba melhor que a normal. Eles são (1) a estimulação nervosa e (2) a hipertrofia do músculo cardíaco.

Efeito da Excitação Nervosa para Aumentar o Bombeamento Cardíaco. No Capítulo 9, vimos que a combinação de (1) *estimulação simpática* e (2) *inibição parassimpática* fazem duas coisas para aumentar a eficácia (ou efetividade)

do bombeamento cardíaco: (1) aumento acentuado da frequência cardíaca — algumas vezes, nos jovens, do nível normal de 72 batimentos/min para até 180 a 200 batimentos/min — e (2) aumento da força da contração cardíaca (que é referido como “contratilidade” aumentada), por até duas vezes sua força normal. Combinando-se esses dois efeitos, a excitação máxima nervosa do coração pode aumentar o nível do platô da curva do débito cardíaco para quase duas vezes o platô da curva normal, como mostrado pelo nível de 25 litros da curva mais superior, na Figura 20-4.

Eficácia Aumentada do Bombeamento Causada pela Hipertrofia Cardíaca. O aumento da carga a longo prazo, mas não excessivamente a ponto de lesar o coração, faz com que o músculo cardíaco aumente sua massa e força contrátil, do mesmo modo como o exercício intenso faz com que ocorra hipertrofia do músculo esquelético. Por exemplo, é comum que os corações de corredores de maratona aumentem suas massas por até 50 a 75%. Isso eleva o nível do platô da curva do débito cardíaco, por vezes, por até 60 a 100%, permitindo que o coração bombeie quantidades muito maiores que a normal do débito cardíaco.

Quando se combina a excitação nervosa com a hipertrofia cardíaca, como acontece em corredores de maratona, o efeito total pode permitir que o coração bombeie até 30 a 40 L/min, aproximadamente duas vezes e meia o normal; esse nível elevado de bombeamento é um dos fatores mais importantes na determinação do tempo de corrida do corredor.

Fatores que Podem Causar Hipoeficácia do Coração

Qualquer fator que diminua a capacidade do coração de bombear sangue causa hipoeficácia cardíaca. Alguns dos fatores que podem produzir esse efeito são os seguintes:

- Bloqueio da artéria coronária, causando “ataque cardíaco”
- Inibição da excitação nervosa do coração
- Fatores patológicos que causam ritmo cardíaco anormal ou frequência anormal dos batimentos cardíacos
- Valvulopatia
- Pressão arterial aumentada, contra a qual o coração deve bombear sangue, como na hipertensão
- Cardiopatias congênitas
- Miocardite
- Hipoxia cardíaca

Qual é o Papel do Sistema Nervoso no Controle do Débito Cardíaco?

A Importância do Sistema Nervoso na Manutenção da Pressão Arterial quando o Retorno Venoso e o Débito Cardíaco Aumentam

A Figura 20-5 mostra uma diferença importante no controle do débito cardíaco, com e sem sistema nervoso autônomo atuante. Os registros contínuos demonstram o efeito, no cão normal, da dilatação intensa dos vasos sanguíneos periféricos, causada pela administração do fármaco dinitrofenol, que aumentou o metabolismo de, praticamente, todos os tecidos do corpo por, aproximadamente, quatro vezes. Observe que, com o controle nervoso para impedir a queda da pressão arterial, a dilatação de todos os vasos sanguíneos periféricos não provocou quase nenhuma alteração na pressão arterial, mas aumentou o

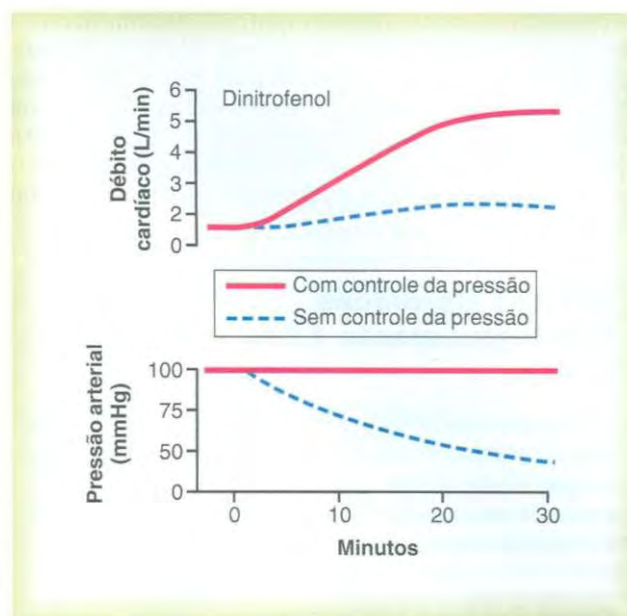


Figura 20-5

Experimento em um cão para demonstrar a importância da manutenção nervosa da pressão arterial, como pré-requisito do controle do débito cardíaco. Observe que, com o controle da pressão, o estimulante metabólico *dinitrofenol* aumenta, de forma acentuada, o débito cardíaco; sem o controle da pressão, a pressão arterial cai e o débito cardíaco aumenta muito pouco. (Desenhado de experimentos pelo Dr. M. Banet.)

débito cardíaco por quase quatro vezes. Todavia, depois de o controle autônomo do sistema nervoso ter sido bloqueado, nenhum dos reflexos circulatórios normais para a manutenção da pressão arterial pôde atuar, e a vasodilatação dos vasos por dinitrofenol (curvas tracejadas) causou, então, queda acentuada da pressão arterial, para, aproximadamente, metade da normal, e o débito cardíaco só se elevou por 1,6 vezes, em vez de quatro vezes.

Assim, a manutenção da pressão arterial normal por reflexos nervosos, pelos mecanismos explicados no Capítulo 18, é essencial para se atingirem altos débitos cardíacos quando os tecidos periféricos dilatam seus vasos para aumentar o retorno venoso.

Efeito do Sistema Nervoso para Aumentar a Pressão Arterial durante o Exercício.

Durante o exercício, o intenso aumento do metabolismo nos músculos esqueléticos ativos atua, diretamente, sobre as arteríolas musculares, para relaxá-las e para permitir o acesso do oxigênio adequado e dos outros nutrientes necessários para manter a contração muscular. Obviamente, isso diminui, de forma acentuada, a resistência periférica total, o que, normalmente, diminui, também, a pressão arterial. Todavia, o sistema nervoso a compensa de imediato. A mesma atividade encefálica que envia sinais motores para os músculos envia sinais, ao mesmo tempo, para os centros nervosos autônomos do encéfalo, para estimular a atividade circulatória, causando a constrição das veias maiores, aumentando a frequência cardíaca e aumentando a contratilidade do coração. Todas essas variações atuam juntas, fazendo com que a pressão arterial fique acima do normal e, portanto, que mais sangue flua pelos músculos ativos.

Resumindo, quando os vasos teciduais locais se dilatam e, por esse motivo, aumentam o retorno venoso e o

débito cardíaco acima do valor normal, o sistema nervoso desempenha papel extremamente importante na prevenção da queda da pressão arterial para níveis desastrosamente baixos. Na verdade, durante o exercício, o sistema nervoso vai mais além, fornecendo sinais adicionais para elevar a pressão arterial, até mesmo acima do normal, o que serve para aumentar o débito cardíaco por adicional de 30 a 100%.

Débitos Cardíacos Patologicamente Altos e Baixos

Em humanos saudáveis, o débito cardíaco é, surpreendentemente, constante de uma pessoa a outra. Todavia, múltiplas anormalidades clínicas podem causar débitos cardíacos muito altos ou muito baixos. Algumas das mais importantes são mostradas na Figura 20-6.

Débito Cardíaco Aumentado Causado pela Redução da Resistência Periférica Total

O lado esquerdo da Figura 20-6 identifica as condições que comumente causam débitos cardíacos maiores que o normal. Um dos aspectos que distinguem essas condições é que *todas elas resultam da resistência periférica total cronicamente reduzida*. Nenhum deles resulta da excitação excessiva do próprio coração, que explicaremos adiante.

Por enquanto, vamos observar algumas das condições que podem diminuir a resistência periférica e, ao mesmo tempo, aumentar o débito cardíaco acima do normal.

1. **Beribéri.** Essa doença é causada por quantidade insuficiente da vitamina tiamina (*vitamina B₁*) na dieta. A falta dessa vitamina causa diminuição da capacidade dos tecidos de utilizar alguns nutrientes celulares, e os mecanismos do fluxo sanguíneo tecidual local causam, por sua vez, acentuada vasodilatação periférica compensatória.
2. **Fístula arteriovenosa (derivação).** Anteriormente, assinalamos que toda vez que uma fístula (também, denominada derivação arteriovenosa) ocorre entre artéria e veia principais, quantidades enormes de sangue fluem, diretamente, da artéria para a veia. Isso também diminui muito a resistência periférica total e, da mesma forma, aumenta o retorno venoso e o débito cardíaco.
3. **Hipertireoidismo.** No hipertireoidismo, o metabolismo da maioria dos tecidos do corpo fica muito aumentado. A utilização do oxigênio aumenta, e produtos de vasodilatação são liberados pelos tecidos. Como resultado, a resistência periférica total diminui de forma acentuada em virtude das reações de controle do fluxo sanguíneo tecidual local pelo corpo; conseqüentemente, o retorno venoso e o débito cardíaco aumentam, muitas vezes, por 40 a 80% acima do normal.
4. **Anemia.** Na anemia, dois efeitos periféricos diminuem muito a resistência periférica total. Um deles é a viscosidade reduzida do sangue, resultante da concentração diminuída dos eritrócitos. O outro é a distribuição diminuída de oxigênio aos tecidos, que causa vasodila-

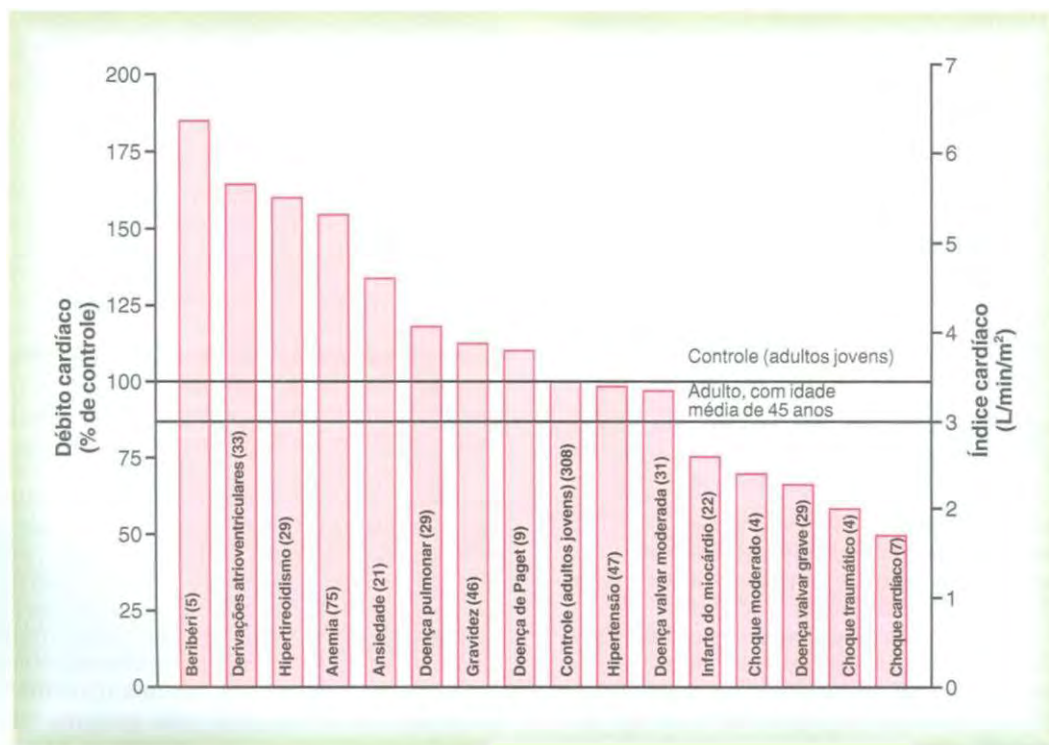


Figura 20-6

Débito cardíaco em diferentes condições patológicas. Os números entre parênteses indicam o número de pacientes estudados em cada condição. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

tação local. Como consequência, o débito cardíaco aumenta muito.

Qualquer outro fator que diminua de forma crônica a resistência periférica total também aumenta o débito cardíaco.

Débito Cardíaco Baixo

A Figura 20-6 mostra, bem à direita, várias condições que causam débito cardíaco anormalmente baixo. Essas condições caem em duas categorias: (1) as anormalidades que causam redução acentuada da eficácia do bombeamento do coração e (2) as que causam redução, também acentuada, do retorno venoso.

Débito Cardíaco Diminuído Causado por Fatores Cardíacos.

Toda vez que o coração é gravemente lesado, independentemente da causa, seu nível limitado de bombeamento pode cair abaixo do que é necessário para o fluxo adequado de sangue para os tecidos. Alguns exemplos incluem (1) *bloqueio grave de vaso sanguíneo coronário e infarto consequente do miocárdio*, (2) *cardiopatia valvular grave*, (3) *miocardite*, (4) *tamponamento cardíaco* e (5) *distúrbios metabólicos cardíacos*. Os efeitos de vários desses são mostrados à direita na Figura 20-6, demonstrando os débitos cardíacos baixos que produzem.

Quando o débito cardíaco diminui muito, o que faz com que os tecidos do corpo comecem a ter deficiência nutricional, a condição é denominada *choque cardíaco*, o qual é discutido em maiores detalhes no Capítulo 22, em relação à insuficiência cardíaca.

Diminuição do Débito Cardíaco Causado por Fatores Periféricos Não Cardíacos — Retorno Venoso Diminuído. Qualquer fator que interfira no retorno venoso também pode causar diminuição do débito cardíaco. Alguns desses fatores são os seguintes:

1. *Volume sanguíneo diminuído.* Sem dúvida, o fator periférico não cardíaco mais comum, causador de débito cardíaco diminuído, é a redução do volume sanguíneo, resultante, muitas vezes, de hemorragia. Está claro por que essa condição diminui o débito cardíaco: A perda de sangue diminui o enchimento do sistema vascular a nível tão baixo que não existe sangue suficiente nos vasos periféricos para gerar pressões vasculares periféricas suficientemente altas para impulsionar o sangue de volta ao coração.
2. *Dilatação venosa aguda.* Em algumas ocasiões, as veias periféricas ficam agudamente vasodilatadas. Isso ocorre com muita frequência quando o sistema nervoso simpático fica, de forma súbita, inativo. Por exemplo, o desmaio resulta, muitas vezes, da perda súbita da atividade do sistema nervoso simpático, que faz com que os vasos periféricos de capacitância, especialmente as veias, se dilatam acentuadamente. Isso diminui a pressão de enchimento do sistema vascular, pois o volume do sangue não pode mais gerar pressão adequada nos vasos sanguíneos periféricos flácidos. Como resultado, o sangue "se acumula" nos vasos e não retorna ao coração.
3. *Obstrução das veias maiores.* Em raras ocasiões, as veias maiores, que vão para o coração, são obstruídas, de modo que o sangue nos vasos periféricos não pode fluir de volta ao coração. Consequentemente, o débito cardíaco cai de forma acentuada.
4. *Massa tecidual diminuída, especialmente a massa de músculo esquelético.* Com o avanço normal da idade,

ou com períodos prolongados de inatividade física, ocorre, em geral, redução das dimensões dos músculos esqueléticos. Isso, por sua vez, diminui o consumo de oxigênio total e as necessidades de fluxo sanguíneo para os músculos, resultando em diminuição do fluxo sanguíneo muscular esquelético e do débito cardíaco.

Independente da causa do baixo débito cardíaco, seja por fator periférico ou fator cardíaco, se o débito cardíaco diminuir abaixo do nível necessário à nutrição adequada dos tecidos, diz-se que a pessoa tem *choque circulatório*. Essa condição pode ser letal, em poucos minutos a poucas horas. O choque circulatório é problema clínico tão importante que é discutido em detalhes no Capítulo 24.

Uma Análise mais Quantitativa da Regulação do Débito Cardíaco

Até aqui, nossa discussão sobre a regulação do débito cardíaco foi adequada para a compreensão dos fatores que controlam o débito cardíaco nas condições mais simples. Todavia, para compreender a regulação do débito cardíaco em situações especialmente estressantes, como os extremos do exercício, a insuficiência cardíaca e o choque circulatório, uma análise quantitativa mais complexa é apresentada nas seções seguintes.

Para realizar a análise mais quantitativa, é necessário distinguir, separadamente, os dois fatores principais relacionados à regulação do débito cardíaco: (1) a capacidade de bombeamento do coração, como representada pelas *curvas de débito cardíaco*, e (2) os fatores periféricos que afetam o fluxo de sangue das veias para o coração, como representados pelas *curvas de retorno venoso*. Então, podem-se traçar essas curvas, de maneira quantitativa, no mesmo gráfico, para mostrar como interagem entre si para determinar o débito cardíaco, o retorno venoso e a pressão atrial direita ao mesmo tempo.

Curvas de Débito Cardíaco Utilizadas na Análise Quantitativa

Algumas das curvas do débito cardíaco utilizadas para descrever a efetividade quantitativa do bombeamento cardíaco já foram mostradas na Figura 20-4. Todavia, é necessário um conjunto adicional de curvas para mostrar o efeito sobre o débito cardíaco causado pela variação das pressões externas, no lado de fora do coração, como explicado na próxima seção.

Efeito da Pressão Externa, fora do Coração, sobre as Curvas do Débito Cardíaco. A Figura 20-7 mostra o efeito das variações da pressão externa cardíaca sobre a curva do débito cardíaco. A pressão externa normal é igual à pressão intrapleural normal (a pressão na cavidade torácica), que é de -4 mmHg. Observe que, na figura, a elevação da pressão intrapleural para -2 mmHg desloca toda a curva do débito cardíaco para a direita, pela mesma quantidade. Esse deslocamento ocorre porque, para encher as câmaras cardíacas com sangue, é necessária pressão atrial direita adicional de 2 mmHg para superar a pressão aumentada no lado de fora do coração. Da mesma forma, o aumento da pressão intrapleural para $+2$ mmHg requer aumento da pressão atrial direita de 6 mmHg acima da normal, -4 mmHg, o que desloca toda a curva do débito cardíaco por 6 mmHg para a direita.

Alguns dos fatores que podem alterar a pressão intrapleural e, com isso, desviar a curva do débito cardíaco são os seguintes:

1. *Alterações cíclicas da pressão intrapleural durante a respiração*, em torno de ± 2 mmHg, durante a respira-

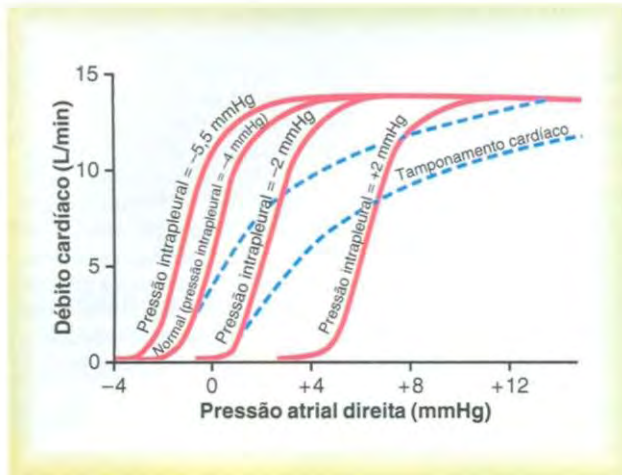


Figura 20-7

Curvas do débito cardíaco em diferentes níveis de pressão intrapleural e em diferentes graus do tamponamento cardíaco. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

ção normal, mas podendo ser de até ± 50 mmHg, durante a respiração com esforço.

2. *Respiração contra pressão negativa*, deslocando a curva para pressão atrial direita mais negativa (à esquerda).
3. *Respiração com pressão positiva*, deslocando a curva para a direita.
4. *Abertura da caixa torácica*, aumentando a pressão intrapleural para 0 mmHg e deslocando a curva do débito cardíaco para a direita por 4 mmHg.
5. *Tamponamento cardíaco*, que significa acúmulo de grande quantidade de líquido na cavidade pericárdica, em torno do coração, com o resultante aumento da pressão cardíaca externa e deslocamento da curva para a direita. Observe, na Figura 20-7, que o tamponamento cardíaco desloca as partes superiores das curvas mais para a direita do que as partes inferiores, pois a pressão de "tamponamento" externo se eleva para valores maiores enquanto as câmaras do coração se enchem com volumes aumentados de sangue, durante o alto débito cardíaco.

Combinações dos Padrões Diferentes das Curvas de Débito Cardíaco. A Figura 20-8 mostra que a curva do débito cardíaco final pode se alterar como resultado das variações simultâneas da (a) pressão cardíaca externa e da (b) eficácia do coração como bomba. Desse modo, sabendo-se o que está acontecendo com a pressão externa, bem como com a capacidade do coração como bomba, pode-se expressar a capacidade momentânea do coração para bombear sangue por uma só curva do débito cardíaco.

Curvas do Retorno Venoso

Ainda resta toda a circulação sistêmica a ser considerada antes que possa ser feita a análise total da regulação cardíaca. Para analisar a função da circulação sistêmica, deve-se remover, de início, o coração e os pulmões da circulação do animal e substituí-los por bomba e sistema oxigenador artificial. Então, os diferentes fatores, como volume sanguíneo, resistências vasculares e pressão venosa central no átrio direito, são alterados para determinar como a circu-

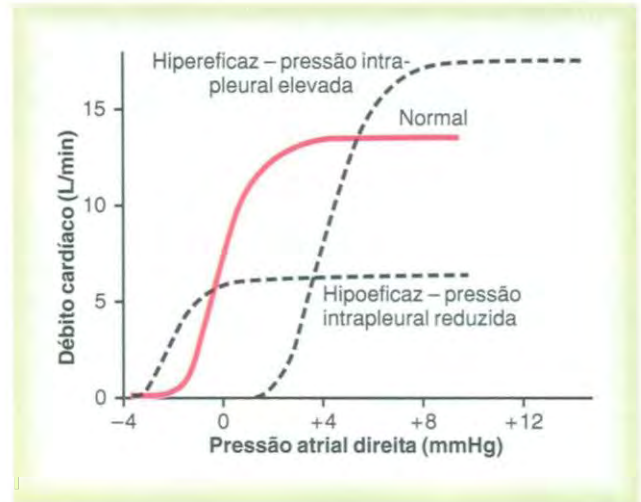


Figura 20-8

Combinações dos dois padrões principais de curvas do débito cardíaco mostrando o efeito das alterações da pressão extracardíaca sobre a eficácia do coração como bomba. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

lação sistêmica opera em diferentes estados circulatórios. Nesses estudos, identificaram-se três fatores principais que afetam o retorno venoso da circulação sistêmica para o coração. Eles são os seguintes:

1. *Pressão atrial direita*, que exerce força retrógrada sobre as veias, para impedir o fluxo de sangue das veias para o átrio direito.
2. O grau de enchimento da circulação sistêmica (medido pela *pressão média de enchimento sistêmico*), que força o sangue sistêmico em direção ao coração (essa é a pressão medida em qualquer ponto da circulação sistêmica, quando todo o fluxo de sangue é interrompido — discutiremos adiante, em detalhes).
3. *Resistência ao fluxo sanguíneo* entre os vasos periféricos e o átrio direito.

Todos esses fatores podem ser expressos, quantitativamente, pela *curva do retorno venoso*, como explicaremos nas próximas seções.

Curva do Retorno Venoso Normal

Do mesmo modo que a curva do débito cardíaco relaciona o bombeamento de sangue pelo coração à pressão atrial direita, a *curva do retorno venoso relaciona, também, o retorno venoso à pressão atrial direita* — isto é, o fluxo venoso do sangue para o coração, vindo da circulação sistêmica, em níveis diferentes de pressão atrial direita.

A curva na Figura 20-9 é a curva do retorno venoso *normal*. Essa curva mostra que, quando a capacidade de bombeamento do coração é diminuída, fazendo com que se eleve a pressão atrial direita, a força retrógrada da pressão atrial crescente, sobre as veias da circulação sistêmica, diminui o retorno venoso do sangue para o coração. *Se todos os reflexos circulatórios nervosos forem impedidos de atuar*, o retorno venoso cai a zero quando a pressão atrial direita se elevar para cerca de +7 mmHg. Esse ligeiro aumento da pressão atrial direita causa redução drástica do retorno venoso, pois a circulação sistêmica é uma bolsa distensível, de modo que qualquer aumento da pressão retrógrada faz com que o sangue se acumule nessa bolsa, em vez de retornar ao coração.

Figura 20-9

Curva do retorno venoso normal. O platô é causado pelo colapso das grandes veias que entram no tórax quando a pressão atrial direita cai abaixo da pressão atmosférica. Observe, também, que o retorno venoso fica nulo quando a pressão atrial direita se eleva até se igualar à pressão média de enchimento sistêmico.



Ao mesmo tempo em que a pressão atrial direita está aumentando e causando estase venosa, o bombeamento pelo coração também se aproxima do zero, em virtude da diminuição do retorno venoso. As pressões arterial e venosa equilibram-se quando todo o fluxo pela circulação sistêmica cessa na pressão de 7 mmHg, que, por definição, é a *pressão média de enchimento sistêmico* (P_{es}).

Platô na Curva do Retorno Venoso com Pressões Atriais Negativas — Causadas pelo Colapso das Veias Maiores. Quando a pressão atrial direita cai *abaixo* de zero — isto é, abaixo da pressão atmosférica — quase não ocorre qualquer aumento do retorno venoso. No momento em que a pressão atrial direita cair para cerca de -2 mmHg, o retorno venoso atingirá um platô. Ele permanecerá neste nível do platô até mesmo se a pressão atrial direita cair para -20 mmHg, -50 mmHg, ou até mais. Esse platô é causado pelo *colapso das veias* que entram no tórax. A pressão negativa no átrio direito suga as paredes das veias fazendo com que elas se juntem no ponto em que penetram no tórax, o que impede qualquer fluxo adicional de sangue das veias periféricas. Conseqüentemente, mesmo com pressões muito negativas no átrio direito, o retorno venoso não pode aumentar significativamente, acima do que ocorre na pressão atrial normal de 0 mmHg.

Pressão Média de Enchimento Circulatório e Pressão Média de Enchimento Sistêmico, e seus Efeitos no Retorno Venoso

Quando o bombeamento cardíaco é interrompido pelo choque elétrico do coração, causando fibrilação ventricular, ou é interrompido por qualquer outro modo, o fluxo de sangue, em qualquer parte da circulação, cessa por poucos segundos. Sem o fluxo sanguíneo, as pressões, em qualquer parte da circulação, passam a ser iguais. Esse nível equilibrado de pressão é referido como *pressão média de enchimento circulatório*.

Efeito do Volume Sanguíneo sobre a Pressão Média de Enchimento Circulatório. Quanto maior o volume de sangue na circulação, maior é a pressão média de enchimento circulatório, pois o volume de sangue adicional distende as paredes da vasculatura. A *curva vermelha* na Figura 20-10 mostra o efeito normal aproximado dos diferentes níveis de volume de sangue sobre a pressão média de enchimento circulatório. Observe que, com volume de sangue em torno de 4.000 mililitros, a pressão média de enchi-

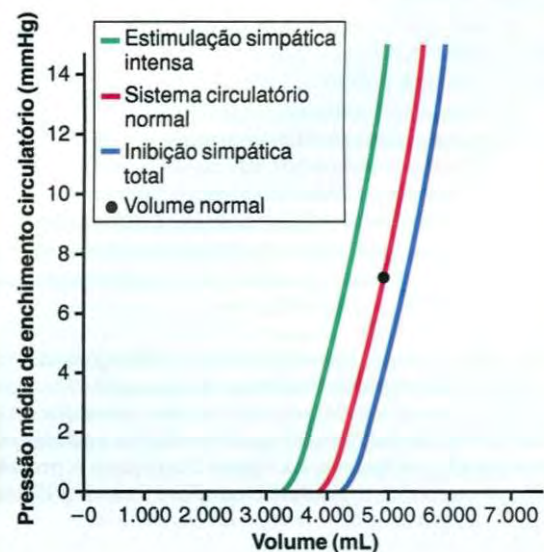


Figura 20-10

Efeito das alterações do volume sanguíneo total sobre a *pressão média de enchimento circulatório* (i. e., "curvas volume-pressão", por todo o sistema circulatório). Essas curvas mostram, também, os efeitos da intensa estimulação simpática e da inibição simpática total.

mento circulatório está próxima do zero, pois esse é o "volume sem sobrecarga" da circulação; mas, com volume de 5.000 mililitros, a pressão de enchimento tem o valor normal de 7 mmHg. De forma semelhante, com volumes ainda maiores, a pressão média de enchimento circulatório aumenta quase de modo quase linear.

Efeito da Estimulação Nervosa Simpática da Circulação sobre a Pressão Média de Enchimento Circulatório. As *curvas verde e azul* na Figura 20-10 mostram os efeitos, respectivamente, dos níveis alto e baixo da atividade nervosa simpática sobre a pressão média de enchimento circulatório. A forte estimulação simpática contrai todos os vasos sanguíneos sistêmicos, como, também, os grandes vasos sanguíneos pulmonares e,

até mesmo, as câmaras cardíacas. Portanto, a capacidade do sistema diminui, de modo que, para cada nível de volume sanguíneo, a pressão média de enchimento circulatório aumenta. No volume sanguíneo normal, a estimulação simpática máxima aumenta a pressão média de enchimento circulatório, de 7 mmHg, por, aproximadamente, duas vezes e meia esse valor, ou cerca de 17 mmHg.

De modo contrário, a inibição completa do sistema nervoso simpático relaxa os vasos sanguíneos e o coração, diminuindo a pressão média de enchimento circulatório, do valor normal de 7 mmHg para cerca de 4 mmHg. Antes de deixar a Figura 20-10, note, de modo específico, como essas curvas são íngremes. Isso significa que mesmo leves variações do volume sanguíneo ou pequenas alterações da capacidade do sistema, causadas pelos vários níveis da atividade simpática, podem ter grandes efeitos sobre a pressão média de enchimento circulatório.

Pressão Média de Enchimento Sistêmico e sua Relação com a Pressão Média de Enchimento Circulatório. A pressão média de enchimento sistêmico, P_{es} , é discretamente diferente da pressão média de enchimento circulatório. É a pressão medida, em qualquer parte da circulação sistêmica, após o fluxo sanguíneo ter sido interrompido pelo pinçamento dos grandes vasos sanguíneos no coração, de modo que as pressões na circulação sistêmica possam ser medidas independentemente das da circulação pulmonar. A pressão sistêmica média, ainda que quase impossível de ser medida no animal vivo, é a pressão importante para a determinação do retorno venoso. A pressão média de enchimento sistêmico, entretanto, é, quase sempre, praticamente igual à pressão média de enchimento circulatório, pois a circulação pulmonar tem menos de um oitavo da capacitância da circulação sistêmica e contém, apenas, um décimo do volume sanguíneo.

Efeito sobre a Curva de Retorno Venoso das Alterações na Pressão Média de Enchimento Sistêmico. A Figura 20-11 mostra os efeitos na curva do retorno venoso causados pelo aumento ou diminuição da pressão média de enchimento sistêmico (P_{es}). Observe, na Figura 20-11, que a pressão média de enchimento sistêmico normal é 7 mmHg. Então,

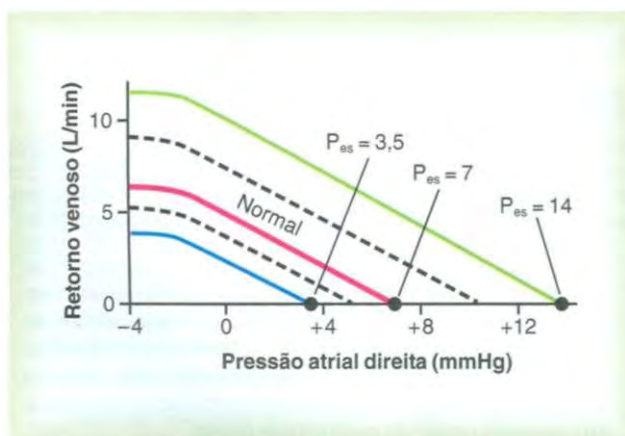


Figura 20-11

Curvas do retorno venoso mostrando a curva normal, quando a pressão média de enchimento sistêmico (P_{es}) é de 7 mmHg, e o efeito da alteração da P_{es} para 3,5 mmHg e para 14 mmHg. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

para a curva mais superior na figura, a pressão média de enchimento sistêmico foi aumentada para 14 mmHg, e para a curva mais inferior, foi diminuída para 3,5 mmHg. Essas curvas demonstram que quanto maior a pressão média de enchimento sistêmico (o que também significa maior "justeza" com que o sistema circulatório se enche com sangue), mais a curva de retorno venoso é deslocada para cima e para a direita. Ao contrário, quanto menor a pressão média de enchimento sistêmico, mais a curva é deslocada para baixo e para a esquerda.

Para expressar isso de outra maneira, quanto maior o enchimento do sistema, mais fácil é o fluxo de sangue para o coração.

"Gradiente de Pressão para o Retorno Venoso" — Quando É Nulo, Não Há Retorno Venoso. Quando a pressão arterial direita aumenta até se igualar à pressão média de enchimento sistêmico, não mais existe qualquer diferença de pressão entre os vasos periféricos e o átrio direito. Consequentemente, não pode ocorrer fluxo sanguíneo de quaisquer vasos periféricos de volta para o átrio direito. Todavia, quando a pressão atrial direita cai progressivamente, para valores inferiores à pressão média de enchimento sistêmico, o fluxo para o coração aumenta de forma proporcional, como se pode ver pela análise de qualquer curva do retorno venoso, na Figura 20-11. Isto é, quanto maior a diferença entre a pressão média de enchimento sistêmico e a pressão atrial direita, maior será o retorno venoso. Portanto, a diferença entre essas duas pressões é referida como gradiente de pressão para o retorno venoso.

Resistência ao Retorno Venoso

Do mesmo modo que a pressão média de enchimento sistêmico representa a pressão que impulsiona o sangue venoso da periferia em direção ao coração, ocorre, também, resistência a esse fluxo venoso de sangue. É designada como a resistência ao retorno venoso. Boa parte da resistência ao retorno venoso ocorre nas veias, embora uma parte ocorra, também, nas arteríolas e nas pequenas artérias.

Por que a resistência venosa é tão importante para determinar a resistência ao retorno venoso? A resposta é que, quando a resistência nas veias aumenta, o sangue começa a se acumular, principalmente nas próprias veias. Porém, a pressão venosa aumenta muito pouco, pois as veias são muito distensíveis. Assim, esse aumento da pressão venosa não é muito eficaz na superação da resistência, e o fluxo de sangue no átrio direito diminui drasticamente. Pelo contrário, quando a resistência nas arteríolas e nas pequenas artérias aumenta, o sangue se acumula nas artérias, que têm capacitância de apenas 1/30 das veias. Desse modo, o mesmo discreto acúmulo de sangue nas artérias aumenta muito a pressão — 30 vezes mais que nas veias — e essa pressão elevada sobrepuja grande parte da resistência aumentada. Matematicamente, constata-se que aproximadamente dois terços da chamada "resistência ao retorno venoso" são determinados pela resistência venosa, e cerca de um terço, pela resistência arteriolar e das pequenas artérias.

O retorno venoso pode ser calculado pela seguinte fórmula:

$$RV = \frac{P_{es} - PAD}{RRV}$$

em que RV é o retorno venoso, P_{es} é a pressão média de enchimento sistêmico, PAD é a pressão atrial direita, e RRV é a resistência ao retorno venoso. No humano adulto saudável, os valores para essas variáveis são os seguintes: retorno venoso igual a 5 L/min, pressão média de enchi-

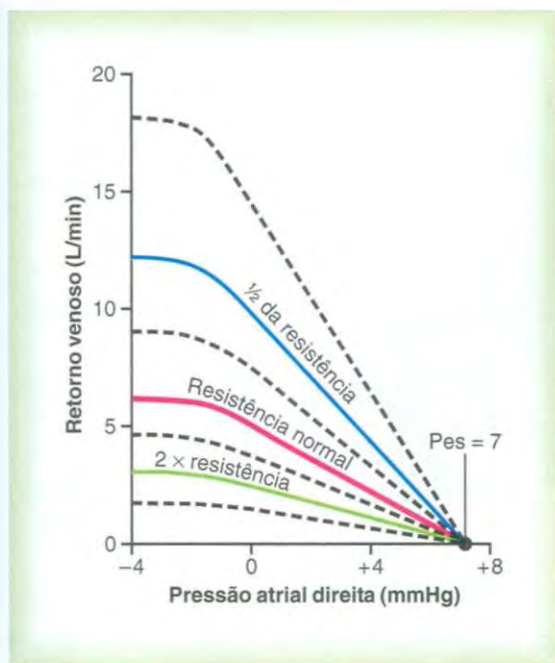


Figura 20-12

Curvas do retorno venoso representando o efeito da alteração da "resistência ao retorno venoso". P_{es} , pressão média de enchimento sistêmico. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

mento sistêmico igual a 7 mmHg, pressão atrial direita igual a 0 mmHg, e resistência ao retorno venoso igual a 1,4 mmHg por litro de fluxo sanguíneo.

Efeito da Resistência ao Retorno Venoso sobre a Curva de Retorno Venoso. A Figura 20-12 demonstra o efeito de diferentes níveis de resistência ao retorno venoso sobre a curva do retorno venoso, mostrando que a *diminuição* para a metade da normal dessa resistência permite duas vezes mais fluxo de sangue e, assim, *gira a curva para cima*, com inclinação duas vezes maior. Ao contrário, o *aumento* da resistência para o dobro da normal *gira a curva para baixo* com inclinação de metade da normal.

Note também que, quando a pressão atrial direita se eleva até se igualar à pressão média de enchimento sistêmico, o retorno venoso é nulo em todos os níveis de resistência ao retorno venoso, pois quando não existe qualquer gradiente de pressão que cause fluxo de sangue, não faz diferença qual a resistência presente na circulação; o fluxo ainda é nulo. Portanto, *por maior que possa ser o nível atingível pela pressão atrial direita*, independente de por quanto o coração possa falhar, ele será igual à pressão média de enchimento sistêmico.

Combinações dos Padrões da Curva de Retorno Venoso. A Figura 20-13 mostra os efeitos sobre a curva do retorno venoso causados pelas alterações simultâneas da pressão média sistêmica (P_{es}) e da resistência ao retorno venoso, demonstrando que esses fatores podem atuar simultaneamente.

Análise do Débito Cardíaco e da Pressão Atrial Direita Utilizando, Simultaneamente, as Curvas do Débito Cardíaco e do Retorno Venoso

Na circulação completa, o coração e a circulação sistêmica devem atuar em conjunto. Isso significa que (1) o retorno

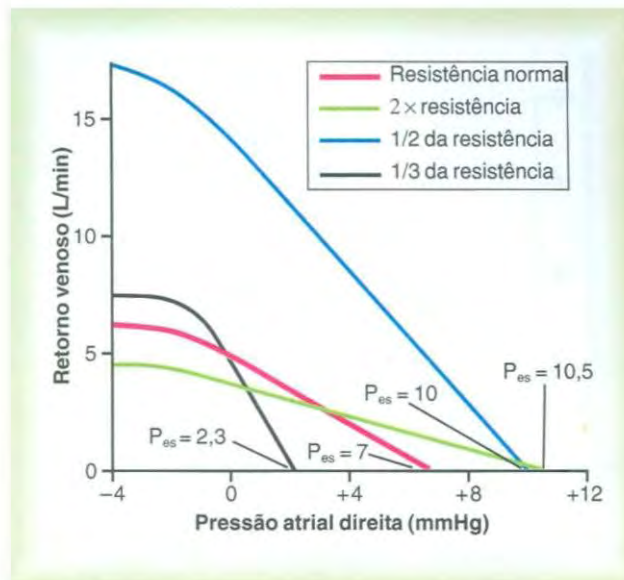


Figura 20-13

Combinações dos principais padrões das curvas do retorno venoso mostrando os efeitos das alterações simultâneas da pressão média de enchimento sistêmico (P_{es}) e da "resistência ao retorno venoso". (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

venoso da circulação sistêmica deve ser igual ao débito cardíaco do coração e (2) a pressão atrial direita é a mesma para o coração e para a circulação sistêmica.

Portanto, pode-se prever o débito cardíaco e a pressão atrial direita da seguinte maneira: (1) determine a capacidade momentânea de bombeamento do coração e represente-a na forma de curva do débito cardíaco; (2) determine o estado momentâneo do fluxo da circulação sistêmica para o coração e represente-o na forma de curva do retorno venoso; e (3) "equipare" essas curvas, uma em relação a outra, como mostrado na Figura 20-14.

As duas curvas nessa figura representam a *curva do débito cardíaco normal* (linha vermelha) e a *curva do retorno venoso normal* (linha azul). Nesse gráfico, só existe um ponto, o ponto A, em que o retorno venoso é igual ao débito cardíaco e onde a pressão atrial é a mesma para o coração e para a circulação sistêmica. Assim, na circulação normal, a pressão atrial direita, o débito cardíaco e o retorno venoso são, todos, descritos pelo ponto A, referido como *ponto de equilíbrio*, com o valor normal do débito cardíaco de 5 litros por minuto e a pressão atrial direita de 0 mmHg.

Efeito do Volume Sanguíneo Aumentado sobre o Débito Cardíaco. O aumento súbito do volume sanguíneo por, aproximadamente, 20% aumenta o débito cardíaco por cerca de 2,5 a 3 vezes o normal. A análise desse efeito é mostrada na Figura 20-14. Imediatamente após a infusão de grande quantidade de sangue adicional, o enchimento aumentado do sistema faz com que a pressão média de enchimento sistêmico (P_{es}) aumente para 16 mmHg, que desloca a curva do retorno venoso para a direita. Ao mesmo tempo, o volume de sangue aumentado distende os vasos sanguíneos, reduzindo, assim, a sua resistência e a resistência ao retorno venoso, o que gira a curva para cima. Como resultado desses dois efeitos, a curva do retorno venoso da Figura 20-14 é deslocada para a direita. Essa nova curva

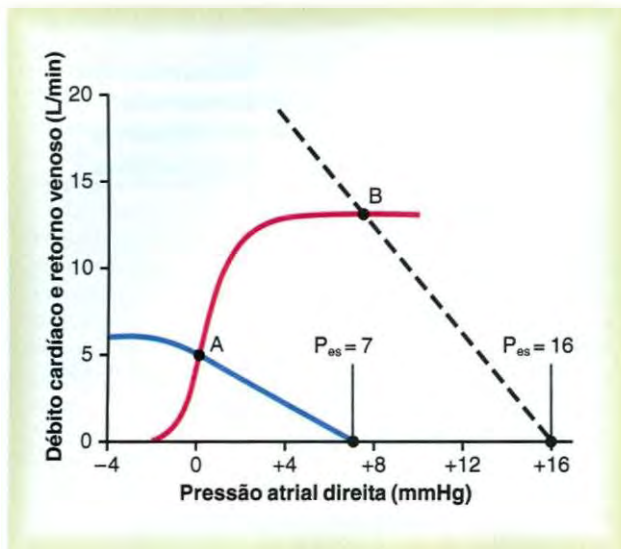


Figura 20-14

As duas curvas contínuas mostram a análise do débito cardíaco e da pressão atrial quando as curvas do débito cardíaco (*linha vermelha*) e do retorno venoso (*linha azul*) estão normais. A transusão de 20% do volume de sangue faz com que a curva do retorno venoso passe a ser a curva tracejada; como resultado, o débito cardíaco e a pressão atrial direita se deslocam do ponto A para o ponto B. P_{es} , pressão média de enchimento sistêmico.

cruza a curva do débito cardíaco no ponto B, mostrando que o débito cardíaco e o retorno venoso aumentam por 2,5 a 3 vezes, e que a pressão atrial direita aumenta para, aproximadamente, +8 mmHg.

Efeitos Compensatórios Adicionais Produzidos em Resposta ao Volume Sangüíneo Aumentado. O débito cardíaco muito aumentado, pelo aumento do volume sangüíneo, dura por apenas poucos minutos, pois começam a ocorrer vários efeitos compensatórios imediatos: (1) o débito cardíaco aumentado *aumenta a pressão capilar*, de modo que o líquido começa a transudar para fora dos capilares, para os tecidos; com isso, o volume sangüíneo retorna ao normal. (2) A pressão aumentada nas veias faz com que elas continuem a se distender, gradativamente, pelo mecanismo denominado *relaxamento por estresse*, fazendo com que os reservatórios de sangue venoso, como o fígado e o baço, se distendam, *reduzindo*, desse modo, a *pressão sistêmica média*. (3) O excesso de fluxo sangüíneo pelos tecidos periféricos causa aumento auto-regulatório da resistência periférica, aumentando, assim, a *resistência ao retorno venoso*. Estes fatores produzem a normalização da pressão média de enchimento sistêmico e a constrição de resistência da circulação sistêmica. Desse modo, gradualmente, por período de 10 a 40 minutos, o débito cardíaco retorna quase ao normal.

Efeito da Estimulação Simpática sobre o Débito Cardíaco. A estimulação simpática afeta o coração e a circulação sistêmica: (1) *Faz do coração uma bomba mais potente*. (2) Na circulação sistêmica, *aumenta a pressão média de enchimento sistêmico*, em virtude da contração dos vasos periféricos — especialmente as veias — e *aumenta a resistência ao retorno venoso*.

Na Figura 20-15, são representadas as curvas normais do débito cardíaco e do retorno venoso; elas se cruzam no ponto A, que representa retorno venoso normal, débito car-

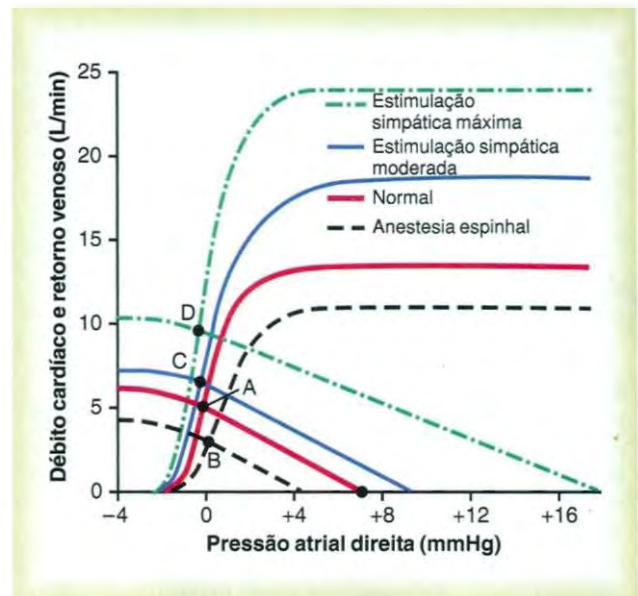


Figura 20-15

Análise do efeito sobre o débito cardíaco da (1) estimulação simpática moderada (do ponto A para o ponto C), (2) estimulação simpática máxima (ponto D) e (3) inibição simpática, causada por anestesia espinal total (ponto B). (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

díaco de 5 L/min e pressão atrial direita de 0 mmHg. Observe, nessa figura, que a estimulação simpática máxima (curvas verdes) aumenta a pressão média de enchimento sistêmico para 17 mmHg (definida pelo ponto em que a curva de retorno venoso atinge o nível zero do retorno venoso). E a estimulação simpática também aumenta a eficácia do bombeamento do coração por quase 100%. Como resultado, o débito cardíaco aumenta, do valor normal no ponto de equilíbrio A para, aproximadamente, o dobro do normal, no ponto de equilíbrio D — e apesar disso, a *pressão atrial direita quase não se altera*. Assim, os diferentes graus de estimulação simpática podem aumentar, progressivamente, o débito cardíaco para cerca de duas vezes o normal, por *períodos curtos de tempo*, até que outros efeitos compensatórios ocorram, dentro de segundos ou minutos.

Efeito da Inibição Simpática sobre o Débito Cardíaco. O sistema nervoso simpático pode ser bloqueado pela indução de *anestesia espinal total* ou pela utilização de algum fármaco, como o *hexametônio*, que bloqueia a transmissão dos sinais nervosos pelos gânglios autonômicos. As curvas mais inferiores na Figura 20-15 mostram o efeito da inibição simpática, causado pela anestesia espinal total, demonstrando que (1) a *pressão média de enchimento sistêmico cai para cerca de 4 mmHg* e (2) a *eficácia do coração como bomba diminui para cerca de 80% do normal*. O débito cardíaco diminui do ponto A para o ponto B, representando redução para cerca de 60% do normal.

Efeito da Abertura de Grande Fístula Arteriovenosa. A Figura 20-16 mostra os vários estágios das alterações circulatórias que ocorrem após abertura de grande fístula arteriovenosa, isto é, após ocorrer abertura direta entre artéria e veia de grandes calibres.

1. As duas curvas vermelhas que se cruzam no ponto A mostram a condição normal.

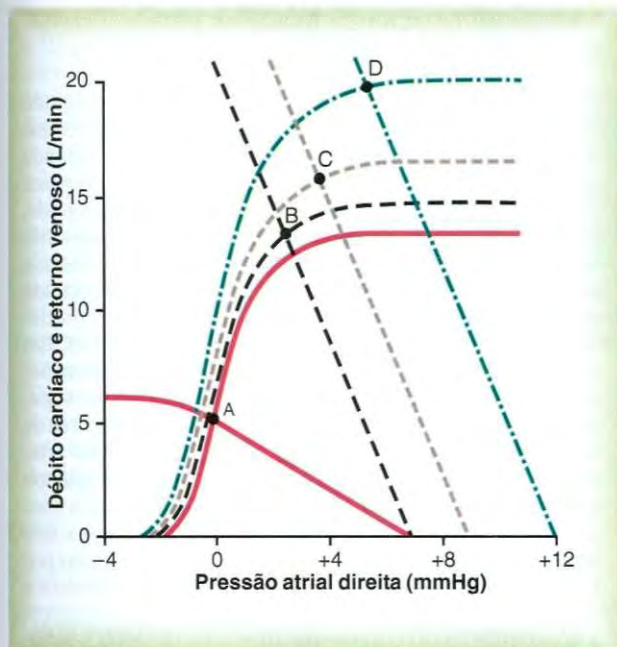


Figura 20-16

Análise das alterações sucessivas do débito cardíaco e da pressão atrial direita no humano, após ser aberta, subitamente, grande fístula arteriovenosa (AV). Os estágios da análise, como mostrados pelos pontos de equilíbrio, são: A, condições normais; B, imediatamente após a abertura da fístula AV; C, um minuto ou logo após os reflexos simpáticos serem ativados; e D, várias semanas após o volume de sangue ter aumentado e o coração começar a se hipertrofiar. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2^ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

- As curvas que se cruzam no ponto B mostram a condição circulatória imediatamente após a abertura de grande fístula. Os principais efeitos são (1) rotação súbita e muito íngreme da curva do retorno venoso para cima, causada pela grande diminuição da resistência ao retorno venoso, quando o sangue pode fluir, quase sem qualquer impedimento, diretamente das grandes artérias para o sistema venoso, evitando muitos dos elementos de resistência da circulação periférica, e (2) aumento discreto do nível da curva do débito cardíaco, pois a abertura da fístula diminui a resistência periférica e permite a redução aguda da pressão arterial, contra a qual o coração pode bombear com maior facilidade. O resultado final, descrito pelo ponto B, é o aumento do débito cardíaco de 5 L/min até 13 L/min e o aumento da pressão atrial direita de cerca de +3 mmHg.
- O ponto C representa os efeitos aproximadamente 1 minuto depois, após os reflexos nervosos simpáticos terem restabelecido a pressão arterial quase ao normal e causado dois outros efeitos: (1) aumento na pressão média de enchimento sistêmico (devido à constrição de todas as veias e artérias) de 7 para 9 mmHg, deslocando, assim, a curva do retorno venoso por 2 mmHg, à direita, e (2) elevação posterior da curva do débito cardíaco, devida à excitação nervosa simpática do coração. O débito cardíaco agora se eleva para quase 16 L/min, e a pressão atrial direita para cerca de 4 mmHg.

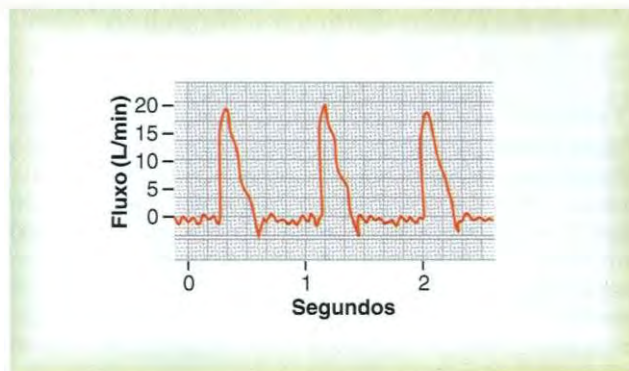


Figura 20-17

Fluxo sanguíneo pulsátil na raiz da aorta registrado com fluxômetro eletromagnético.

- O ponto D mostra o efeito após várias semanas. A essa altura, o volume de sangue aumentou em virtude de a ligeira redução da pressão arterial e a estimulação simpática terem reduzido o débito renal de urina. A pressão média de enchimento sistêmico elevou-se para +12 mmHg, deslocando a curva do retorno venoso por 3 mmHg à direita. Também, o aumento prolongado da carga de trabalho no coração fez com que o músculo cardíaco se hipertrofiasse moderadamente, elevando ainda mais o nível da curva do débito cardíaco. Desse modo, o ponto D mostra, agora, débito cardíaco de quase 20 L/min e pressão atrial direita de cerca de 6 mmHg.

Outras Análises da Regulação do Débito Cardíaco. No Capítulo 21, é apresentada a análise da regulação do débito cardíaco durante o exercício, e no Capítulo 22 são mostradas as análises da regulação do débito cardíaco em vários estágios da insuficiência cardíaca congestiva.

Métodos de Medida do Débito Cardíaco

Nos experimentos em animais, pode-se canular a aorta, a artéria pulmonar ou as grandes veias que entram no coração e medir o débito cardíaco utilizando qualquer tipo de fluxômetro. Um fluxômetro eletromagnético ou ultra-sônico também pode ser colocado na aorta ou na artéria pulmonar para medir o débito cardíaco.

No ser humano, exceto em raros casos, o débito cardíaco é medido por métodos indiretos que não requerem cirurgia. Dois dos métodos comumente utilizados são o método de oxigênio de Fick e o método de diluição de indicador.

Débito Pulsátil do Coração Medido por Fluxômetro Eletromagnético ou Ultra-Sônico

A Figura 20-17 mostra um registro do fluxo sanguíneo na raiz da aorta de um cão usando-se fluxômetro eletromagnético. Esse registro demonstra que o fluxo sanguíneo se eleva rapidamente até um pico durante a sístole e, então, ao seu final, reverte por fração de segundo. Essa reversão do fluxo faz com que a valva aórtica se feche e o fluxo retorne a zero.

Medida do Débito Cardíaco Utilizando o Princípio do Oxigênio de Fick

O princípio de Fick é explicado pela Figura 20-18. Essa figura mostra que 200 mililitros de oxigênio estão sendo absorvidos, dos pulmões, pelo sangue pulmonar, a cada minuto. Mostra também, que o sangue que chega ao lado direito do coração tem concentração de oxigênio de 160 mililitros por litro de sangue, enquanto o que sai do lado esquerdo do coração tem concentração de 200 mililitros por litro de sangue. Por esses dados, pode-se calcular que cada litro de sangue, ao passar pelos pulmões, absorve 40 mililitros de oxigênio.

Como a quantidade total de oxigênio absorvido pelo sangue nos pulmões a cada minuto é de 200 mililitros, dividindo-se 200 por 40, obtém-se o total de cinco frações de um litro de sangue que devem passar pela circulação pulmonar a cada minuto para absorver essa quantidade de oxigênio. Portanto, a quantidade de sangue que flui pelos pulmões a cada minuto é de cinco litros, o que é, também, medida do débito cardíaco. Assim, o débito cardíaco pode ser calculado pela seguinte equação:

Débito cardíaco (L/min)

$\frac{\text{O}_2 \text{ absorvido por minuto pelos pulmões (mL/min)}}{\text{Diferença arteriovenosa de O}_2 \text{ (mL/L de sangue)}}$

Aplicando-se esse método de Fick à medida do débito cardíaco no ser humano, o *sangue venoso misto* é obtido, em geral, por meio de cateter introduzido na veia braquial do antebraço, subindo pela veia subclávia, descendo pelo átrio direito e, por fim, chegando ao ventrículo direito ou à artéria pulmonar. E o *sangue arterial sistêmico* pode ser, portanto, obtido de qualquer artéria sistêmica do corpo. A *intensidade da absorção do oxigênio* pelos pulmões é dada pela velocidade de desaparecimento do oxigênio do ar respirado, utilizando qualquer tipo de medidor de oxigênio.

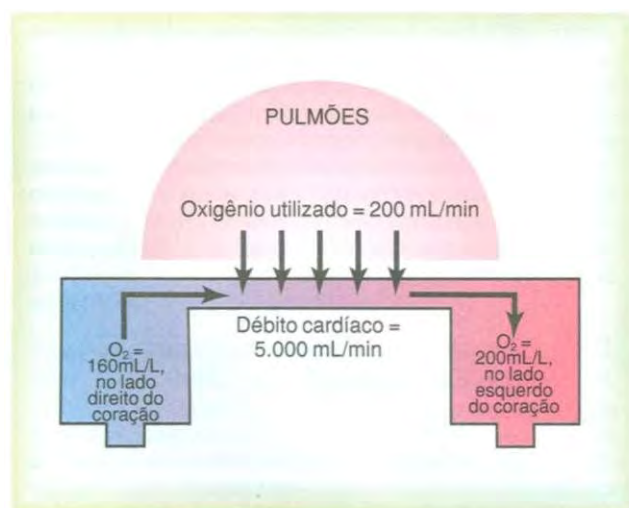


Figura 20-18

Princípio de Fick na determinação do débito cardíaco.

Método de Diluição de Indicador para a Medida do Débito Cardíaco

Para medir o débito cardíaco pelo denominado "método de diluição de indicador", pequena quantidade de *indicador*, como um corante, é injetado em veia sistêmica grande ou, preferivelmente, no átrio direito. Esse indicador passa rapidamente pelo lado direito do coração e, em seguida, pelos vasos sanguíneos pulmonares e pelo lado esquerdo do coração, para, finalmente, ser distribuído pelo sistema arterial sistêmico. A concentração do corante é registrada enquanto o mesmo passa pelas artérias periféricas, produzindo uma curva como a mostrada na Figura 20-19. Em cada um desses exemplos, 5 miligramas de corante *Cardio-Green* foram injetados no momento zero. No registro superior, nenhum corante entrou na árvore arterial até cerca de três segundos após a injeção, porém a concentração arterial do corante aumentou rapidamente, para atingir seu máximo após cerca de 6 a 7 segundos. Em seguida, a concentração diminuiu com certa rapidez, mas, antes que alcançasse o zero, parte do corante já tinha circulado por todo o trajeto por alguns dos vasos periféricos sistêmicos e voltado ao coração pela segunda vez. Consequentemente, a concentração do corante na artéria recomeçou a subir. Para as finalidades do cálculo, é necessário *extrapolar* a inclinação inicial da curva até o ponto zero, como mostrado pela porção tracejada de cada curva. Desse modo, a *curva tempo-concentração extrapolada* do corante na artéria sistêmica, sem recirculação do corante, pode ser medida em sua primeira porção e razoavelmente estimada, com precisão relativa, em sua última porção.

Uma vez determinada a curva tempo-concentração extrapolada, calcula-se, a seguir, a concentração média de corante no sangue arterial, em função da duração da curva. Assim, no exemplo superior da Figura 20-19, isso foi

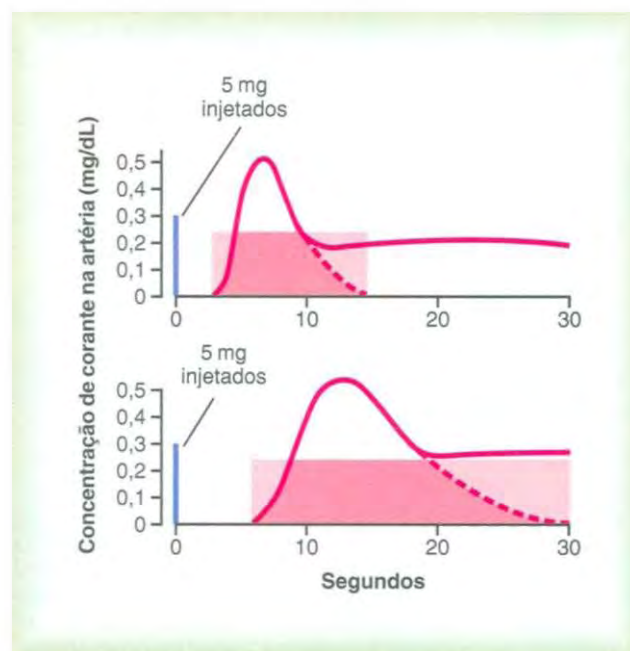


Figura 20-19

Curvas de concentração do corante, com extrapolação, utilizadas para calcular dois débitos cardíacos distintos pelo método de diluição. (As áreas retangulares são as concentrações médias calculadas do corante no sangue arterial nas durações das respectivas curvas extrapoladas.)

feito pela medida da área sob toda a curva inicial e sob a extrapolada, calculando-se, então, a concentração média de corante para a duração da curva; pode-se ver, pelo retângulo sombreado, atrás da curva, no painel superior da figura, que a concentração média de corante foi de 0,25 mg/dL de sangue e que a duração desse valor médio foi de 12 segundos. Um total de 5 miligramas de corante tinha sido injetado no início do experimento. Para que o sangue transporte apenas 0,25 miligramas de corante em cada decilitro, para transportar o total de 5 miligramas de corante pelo coração e pelos pulmões em 12 segundos, um total de 20 frações de 1 decilitro de sangue teriam de passar pelo coração durante os 12 segundos, o que seria o mesmo que um débito cardíaco de 2 L/12 s, ou 10 L/min. Deixamos para o leitor calcular o débito cardíaco da curva *extrapolada* no painel inferior da Figura 20-19. Para resumir, o débito cardíaco pode ser determinado utilizando-se a seguinte equação:

Débito cardíaco (L/min)

$$\frac{\text{Miligramas de corante injetado} \times 60}{\left(\begin{array}{c} \text{Concentração média de} \\ \text{corante em cada mililitro} \\ \text{de sangue pela} \\ \text{duração da curva} \end{array} \right)} \times \left(\begin{array}{c} \text{Duração da curva} \\ \text{em segundos} \end{array} \right)$$

Referências

Brengelmann GL: A critical analysis of the view that right atrial pressure determines venous return. *J Appl Physiol* 94:849, 2003.

- Gaasch WH, Zile MR: Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 55:373, 2004.
- Guyton AC: Venous return. In: Hamilton WF (ed): *Handbook of Physiology*. Sec 2, Vol. 2. Baltimore, Williams & Wilkins, 1963, p 1099.
- Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 35:123, 1955.
- Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ: Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 34:13, 1972.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.
- Guyton AC, Lindsey AW, Kaufmann BN: Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. *Am J Physiol* 180:463-468, 1955.
- Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA: Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. *Annu Rev Physiol* 62:237, 2000.
- Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ: Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature* 415:206, 2002.
- Rothe CF: Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. *J Appl Physiol* 74:499, 1993.
- Rothe CF: Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev* 63:1281, 1983.
- Sarnoff SJ, Berglund E: Ventricular function. 1. Starling's law of the heart, studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation* 9:706-718, 1953.
- Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286:H2376, 2004.
- Vatner SF, Braunwald E: Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *N Engl J Med* 293:970, 1975.

Fluxo Sangüíneo pelos Músculos e o Débito Cardíaco durante o Exercício; a Circulação Coronária e a Cardiopatia Isquêmica



Neste capítulo, discutiremos (1) o fluxo sangüíneo para os músculos esqueléticos e (2) o fluxo sangüíneo coronário para o coração. A regulação de cada um deles é feita, em sua maior parte, pelo controle local da resistência vascular, em resposta às necessidades metabólicas do tecido muscular.

Além disso, são discutidos os temas relacionados, como (1) o controle do débito cardíaco durante o exercício, (2) as características dos ataques cardíacos e (3) a dor da angina do peito.

Fluxo Sangüíneo pelo Músculo Esquelético e a Regulação do Fluxo Sangüíneo durante o Exercício

O exercício muito intenso é uma das condições mais estressantes que o sistema circulatório normal deve enfrentar. Isso é verdade, pois existe uma grande massa de músculo esquelético no corpo necessitando de grandes quantidades de fluxo sangüíneo. Também, o débito cardíaco deve, muitas vezes, aumentar, no não-atleta, por até quatro a cinco vezes o normal ou, no atleta bem treinado, por até seis a sete vezes o normal.

Frequência do Fluxo Sangüíneo pelos Músculos

Durante o repouso, o fluxo sangüíneo pelo músculo esquelético é, em média, de 3 a 4 mL/min/100 g de músculo. *Durante o exercício extremo*, no atleta bem condicionado, esse fluxo pode aumentar por 15 a 25 vezes, chegando a 50 a 80 mL/min/100 g de músculo.

Fluxo de Sangue durante as Contrações Musculares. A Figura 21-1 mostra um registro das variações no fluxo sangüíneo em um músculo da panturrilha da perna humana durante um forte exercício muscular *rítmico*. Observe que o fluxo aumenta e diminui a cada contração muscular. No final das contrações, o fluxo sangüíneo permanece muito alto por poucos segundos, mas, a seguir, se esvai até o normal, durante os próximos poucos minutos seguintes.

A causa do fluxo diminuído durante a fase da contração muscular do exercício é a compressão dos vasos sangüíneos pelo músculo contraído. Durante uma forte contração *tetânica*, que causa compressão sustentada dos vasos sangüíneos, o fluxo sangüíneo pode ser quase totalmente interrompido, mas isso também causaria um rápido enfraquecimento da contração.

Fluxo Sangüíneo Aumentado nos Capilares dos Músculos durante o Exercício. Durante o repouso, alguns capilares dos músculos têm pouco ou nenhum fluxo sangüíneo. Porém, durante o exercício intenso, todos os capilares se abrem. Essa abertura dos capilares, até então inativos, diminui a distância pela qual o oxigênio e outros nutrientes devem se difundir dos capilares para as fibras musculares contráteis de contração, e contribui, algumas vezes, com aumento de duas a três vezes da área da superfície capilar, através do qual o oxigênio e os nutrientes podem se difundir a partir do sangue.

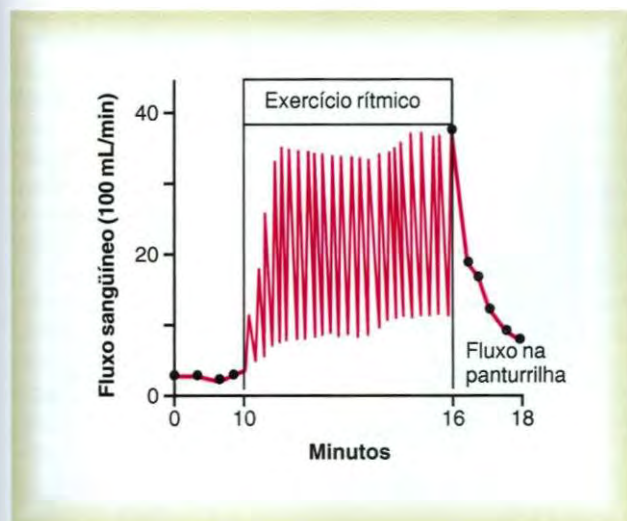


Figura 25-4

Efeitos do exercício muscular sobre o fluxo sangüíneo na panturrilha da perna durante fortes contrações rítmicas. O fluxo sangüíneo foi muito menor durante as contrações do que entre as contrações. (Adaptado de Barcroft and Dornhorst: J Physiol 109:402, 1949.)

Controle do Fluxo Sangüíneo pelos Músculos Esqueléticos

Regulação Local — O Oxigênio Diminuído no Músculo Aumenta, de Forma Considerável, o Fluxo. O grande aumento do fluxo sangüíneo pelos músculos, que ocorre durante a atividade muscular esquelética, é causado, em grande parte, por efeitos químicos que agem diretamente nas arteríolas dos músculos, para causar a dilatação. Um dos efeitos químicos mais importantes é a redução do oxigênio nos tecidos musculares. Isto é, durante a atividade muscular, os músculos utilizam rapidamente o oxigênio, diminuindo, assim, sua concentração de oxigênio nos líquidos teciduais. Isso provoca, sucessivamente, vasodilatação arteriolar local, porque as paredes arteriolas não podem manter a contração na ausência de oxigênio e porque a deficiência de oxigênio causa a liberação de substâncias vasodilatadoras. A substância vasodilatadora mais importante é, provavelmente, a adenosina, mas experimentos mostraram que mesmo grandes quantidades de adenosina, infundidas diretamente na artéria muscular, não pode manter uma vasodilatação no músculo esquelético por mais de, aproximadamente, duas horas.

Por sorte, mesmo após os vasos sangüíneos musculares terem ficado insensíveis aos efeitos vasodilatadores da adenosina, outros fatores vasodilatadores ainda continuam a manter o fluxo sangüíneo capilar aumentado enquanto continuar o exercício. Esses fatores incluem (1) íons potássio, (2) trifosfato de adenosina (ATP), (3) ácido láctico e (4) dióxido de carbono. Ainda não sabemos, quantitativamente, quão grande é o papel que esses outros fatores desempenham no aumento do fluxo sangüíneo durante a atividade muscular; esse tema é discutido, em detalhes, no Capítulo 17.

Controle Nervoso do Fluxo Sangüíneo pelos Músculos. Além dos mecanismos vasodilatadores teciduais locais, os músculos esqueléticos são providos por nervos vasoconstrito-

res simpáticos e (em algumas espécies de animais), também, nervos vasodilatadores simpáticos.

Nervos Vasoconstritores Simpáticos. As fibras nervosas vasoconstritoras simpáticas secretam *norepinefrina* em suas terminações nervosas. Quando ativadas maximamente, podem diminuir o fluxo sangüíneo pelos músculos em repouso por até metade a um terço do normal. Essa vasoconstrição tem importância fisiológica no choque circulatório e durante outros períodos de estresse, quando é necessário manter uma pressão arterial normal ou até mesmo alta.

Além da norepinefrina, secretada nas terminações nervosas vasoconstritoras simpáticas, as medulas das duas glândulas supra-renais também secretam grandes quantidades de norepinefrina, bem como quantidades várias vezes maiores de epinefrina, na circulação sangüínea, durante exercício intenso. A norepinefrina circulante age nos vasos musculares para causar um efeito vasoconstritor similar ao causado pela estimulação nervosa simpática direta. A epinefrina, entretanto, muitas vezes tem um efeito ligeiramente vasodilatador, por excitar mais os receptores betadrenérgicos dos vasos, que são receptores vasodilatadores, em contraste com os receptores alfa vasoconstritores, excitados, de modo especial, pela norepinefrina. Esses receptores são discutidos no Capítulo 60.

Reajustes Circulatórios Corporais Totais durante o Exercício

Ocorrem três efeitos principais durante o exercício, que são essenciais para o sistema circulatório suprir o enorme fluxo sangüíneo necessário pelos músculos. Eles são (1) descarga maciça do sistema nervoso simpático, por todo o corpo, com conseqüentes efeitos estimulantes sobre toda a circulação, (2) aumento da pressão arterial e (3) aumento do débito cardíaco.

Efeitos da Descarga Simpática Maciça

No início do exercício, os sinais são transmitidos não apenas do encéfalo para os músculos, para promover a contração muscular, mas também para o centro vasomotor, para iniciar a descarga simpática maciça pelo corpo. Simultaneamente, os sinais parassimpáticos para o coração são atenuados. Por conseguinte, são produzidos três efeitos circulatórios principais.

Primeiro, o coração é estimulado a aumentar, de forma considerável, a frequência cardíaca e a força de bombeamento, como resultado do estímulo simpático para o coração mais a liberação cardíaca da inibição parassimpática normal.

Segundo, a maioria das arteríolas da circulação periférica é intensamente contraída, exceto pelas arteríolas dos músculos ativos, que estão fortemente vasodilatadas pelos efeitos vasodilatadores locais nos músculos, como notado anteriormente. Dessa forma, o coração é estimulado a suprir o fluxo sangüíneo aumentado, necessitado pelos músculos, enquanto, ao mesmo tempo, o fluxo sangüíneo, pela maioria das áreas não-musculares do corpo, fica temporariamente reduzido, por conseguinte “emprestando” por certo tempo seu suprimento de sangue aos músculos em atividade. Isso é responsável por até 2 L/min de fluxo

sangüíneo adicional para os músculos, o que é extremamente importante quando se pensa em uma pessoa correndo para salvar sua vida — mesmo um aumento fracional da velocidade da corrida pode fazer a diferença entre a vida e a morte. Dois dos sistemas circulatórios periféricos, *os sistemas coronário e cerebral, são poupados desse efeito vasoconstritor*, pois essas duas áreas circulatórias têm pouca inervação vasoconstritora — por sorte, também, pois o coração e o cérebro são tão essenciais ao exercício como os músculos esqueléticos.

Terceiro, as paredes musculares das *veias e de outras áreas de capacitância da circulação são, de forma potente, contraídas, o que aumenta consideravelmente a pressão média de enchimento sistêmico*. Como aprendemos no Capítulo 20, esse é um dos fatores mais importantes na promoção do aumento do retorno venoso do sangue ao coração e, portanto, do aumento do débito cardíaco.

Aumento da Pressão Arterial durante o Exercício — um Resultado Importante da Estimulação Simpática Aumentada

Um dos efeitos mais importantes da estimulação simpática aumentada no exercício é o de aumentar a pressão arterial. Isso resulta de efeitos estimulatórios múltiplos, incluindo (1) vasoconstrição das arteríolas e das pequenas artérias na maioria dos tecidos do corpo, exceto nos músculos ativos, (2) atividade aumentada de bombeamento pelo coração e (3) um grande aumento na pressão de enchimento sistêmico, causado, em grande parte, pela contração venosa. Esses efeitos, atuando em conjunto quase sempre aumentam a pressão arterial durante o exercício. Esse aumento pode ser tão pequeno quanto 20 mmHg ou tão grande quanto 80 mmHg, dependendo das condições em que é realizado o exercício. Quando uma pessoa realiza um exercício sob condições de tensão, mas utiliza apenas poucos músculos, a resposta nervosa simpática ocorre em qualquer parte do corpo. Em poucos músculos ativos, ocorre a vasodilatação, mas em qualquer outro local do corpo, o efeito é, principalmente, vasoconstritor, muitas vezes aumentando a pressão arterial média para o máximo de 170 mmHg. Tal condição poderia ocorrer em uma pessoa que sobe em uma escada e martela um prego no teto. A tensão da situação é óbvia.

Pelo contrário, quando uma pessoa realiza exercícios maciços com todo o corpo, como correr ou nadar, o aumento da pressão arterial é, muitas vezes, de apenas 20 a 40 mmHg. Essa falta de um grande aumento da pressão resulta da vasodilatação extrema que ocorre, simultaneamente, em grandes massas de músculos ativos.

Por Que é Importante Que a Pressão Arterial Aumente durante o Exercício? Quando os músculos são estimulados maximamente em um laboratório experimental, mas sem se permitir a elevação da pressão arterial, o fluxo sangüíneo pelos músculos raramente aumenta por mais de aproximadamente oito vezes. Todavia, sabemos, pelos estudos de maratonistas, que o fluxo sangüíneo pelos músculos pode aumentar de apenas 1 L/min para todo o corpo, durante o repouso, para, pelo menos, 20 L/min, durante a atividade máxima. Por conseguinte, fica claro que o fluxo sangüíneo pelo músculo pode aumentar muito mais do que ocorre em experimentos laboratoriais simples, como os anteriormente mencionados. Qual é a diferença? Em grande parte, *a pressão arterial se eleva durante o exercício normal*.

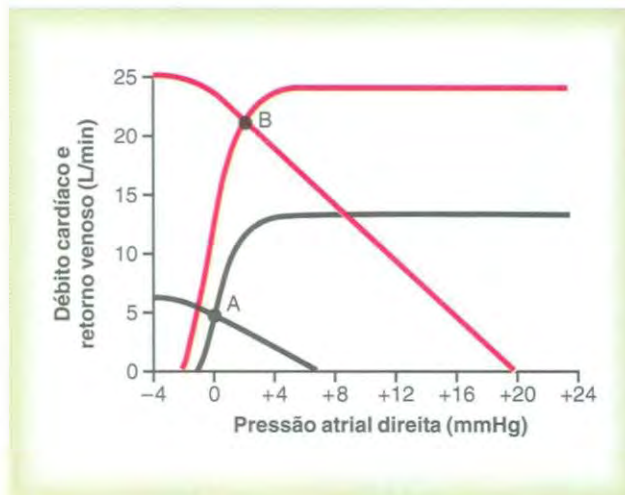


Figura 21-2

Análise gráfica da variação do débito cardíaco e da pressão arterial direita com o início de exercício intenso. *Curvas pretas*, circulação normal. *Curvas vermelhas*, exercício intenso.

Vamos assumir, por exemplo, que a pressão arterial se eleve por 30%, um aumento comum durante um exercício intenso. Esse aumento de 30% produz uma força 30% maior, para impulsionar o sangue pelos vasos teciduais musculares. Porém, esse não é o único efeito importante; a pressão adicional também distende tanto as paredes dos vasos que o fluxo muscular total aumenta, muitas vezes, para mais de 20 vezes o normal.

Importância do Aumento do Débito Cardíaco durante o Exercício

Muitos efeitos fisiológicos distintos ocorrem, ao mesmo tempo, durante o exercício, para aumentar o débito cardíaco, aproximadamente em proporção à intensidade do exercício. Na realidade, a capacidade do sistema circulatório de produzir débito cardíaco aumentado, para a distribuição de oxigênio e outros nutrientes aos músculos durante o exercício, é igualmente tão importante quanto a força dos próprios músculos em estabelecer o limite ao trabalho muscular continuado. Por exemplo, os maratonistas que podem aumentar seus débitos cardíacos são, em geral, as mesmas pessoas que conseguem quebrar recordes de tempo.

Análise Gráfica das Alterações no Débito Cardíaco durante o Exercício Intenso. A Figura 21-2 mostra uma análise gráfica do grande aumento do débito cardíaco que ocorre durante exercícios intensos. As curvas do débito cardíaco e do retorno venoso, que se cruzam no ponto A, permitem a análise para a circulação normal; e as curvas que se cruzam no ponto B analisam o efeito do exercício intenso. Observe que o grande aumento no débito cardíaco requer alterações significantes na curva do débito cardíaco e na curva do retorno venoso, como se segue.

O nível aumentado da curva do débito cardíaco é fácil de compreender. Resulta, quase que totalmente, da estimulação simpática do coração que causa (1) aumento da frequência cardíaca, muitas vezes até frequências tão

altas quanto 170 a 190 batimentos/min, e (2) aumento da força de contração do coração, muitas vezes por até duas vezes o normal. Sem esse nível aumentado da curva do débito, o aumento do débito cardíaco estaria limitado ao nível de platô do coração normal, que seria um aumento máximo do débito cardíaco de apenas 2,5 vezes, em vez de quatro vezes que pode comumente ser atingido por um corredor não-treinado, e de sete vezes, que pode ser atingido por alguns maratonistas.

Análise agora as curvas do retorno venoso. Se não ocorresse qualquer alteração da curva do retorno venoso normal, o débito cardíaco só poderia aumentar muito pouco, com dificuldade durante o exercício, pois o nível superior do platô da curva do retorno venoso normal é de apenas 6 L/min. Todavia, duas alterações importantes ocorrem:

1. A pressão média de enchimento sistêmico eleva-se de modo muito acentuado no início do exercício intenso. Isso resulta, em parte, da *estimulação simpática que contrai as veias e outras partes de capacitância da circulação*. Além disso, a tensão da musculatura abdominal e de outros músculos esqueléticos do corpo comprime muitos dos vasos internos, produzindo, assim, mais compressão de todo o sistema vascular de capacitância, causando, ainda, um aumento maior da pressão média de enchimento sistêmico. Durante o exercício máximo, esses dois efeitos, em conjunto, podem aumentar a pressão média de enchimento sistêmico, do nível normal, de 7 mmHg, para o máximo, de 30 mmHg.
2. A *inclinação da curva de retorno venoso gira para cima*. Isso é causado pela resistência diminuída em praticamente todos os vasos sangüíneos do tecido muscular ativo, que também causa a diminuição da resistência ao retorno venoso, aumentando, desse modo, a inclinação para cima da curva do retorno venoso.

Por conseguinte, a combinação da pressão média de enchimento sistêmico e da resistência diminuída ao retorno venoso aumenta todo o nível da curva do retorno venoso.

Em resposta às alterações nas curvas do retorno venoso e do débito cardíaco, o novo ponto de equilíbrio, na Figura 21-2, para o débito cardíaco e para a pressão atrial direita fica, agora, no ponto B, em contraste ao nível normal, no ponto A. Observe que, de modo especial, a pressão atrial direita pouco se alterou, aumentando apenas 1,5 mmHg. Aliás, em uma pessoa com um coração forte, a pressão atrial direita cai, muitas vezes, para abaixo do normal nos exercícios muito intensos, em virtude do aumento considerável da estimulação simpática do coração durante esses exercícios.

Circulação Coronária

Cerca de um terço de todas as mortes na sociedade afluenta do mundo ocidental resulta de doença das artérias coronárias (coronariopatias), e quase todas as pessoas idosas têm, pelo menos, algum distúrbio da circulação arterial coronária. Por essa razão, a compreensão da fisiologia normal e patológica da circulação coronária é um dos temas mais importantes na Medicina.

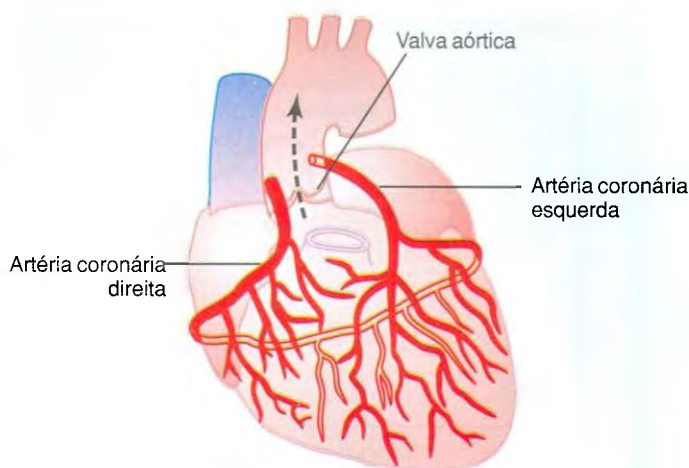


Figura 21-3

As artérias coronárias.

Anatomia Fisiológica do Aporte Sangüíneo Coronário

A Figura 21-3 mostra o coração e seu suprimento sangüíneo coronário. Observe que as artérias coronárias principais se situam na superfície do coração, e, então, pequenas artérias penetram da superfície à massa muscular cardíaca. É quase que totalmente por essas artérias que o coração recebe seu suprimento sangüíneo nutritivo. Apenas o décimo (1/10) de milímetro mais interno da superfície endocárdica pode obter nutrição significativa do sangue nas câmaras cardíacas, de modo que essa fonte de nutrição muscular é minúscula.

A *artéria coronária esquerda* supre, principalmente, as porções anterior e lateral esquerda do ventrículo esquerdo, enquanto a *artéria coronária direita* supre a maioria do ventrículo direito, como também a parte posterior do ventrículo esquerdo, em 80 a 90% das pessoas.

A maior parte do fluxo sangüíneo venoso coronário do músculo ventricular esquerdo retorna ao átrio direito do coração por meio do *seio coronário* — representando cerca de 75% do fluxo sangüíneo coronário total. E a maior parte do sangue venoso coronário do músculo ventricular direito retorna pelas pequenas *veias cardíacas anteriores* que fluem diretamente para o átrio direito, e não por meio do seio coronário. Uma pequena quantidade de sangue venoso coronariano também reflui para o coração pelas diminutas *veias tebesianas*, que se escoam diretamente nas câmaras cardíacas.

Fluxo Sangüíneo Coronário Normal

O fluxo sangüíneo coronário em repouso nos seres humanos é, em média, de cerca 225 mL/min, que representa, em valores aproximados, 4 a 5% do débito cardíaco total.

Durante o exercício intenso, o coração, no adulto jovem, aumenta seu débito cardíaco de quatro a sete vezes, e ele bombeia esse sangue contra uma pressão arterial maior que a normal. Conseqüentemente, a *produção (débito) de trabalho* pelo coração, sob condições intensas,

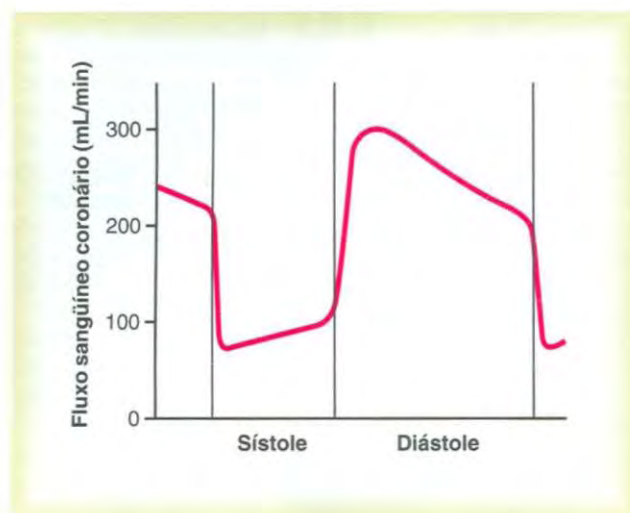


Figura 21-4

Fluxo fásico do sangue pelos capilares coronários do ventrículo humano esquerdo, durante a sístole e a diástole cardíacas (como extrapolado dos fluxos medidos em cães).

pode aumentar por seis a nove vezes. Ao mesmo tempo, o fluxo sanguíneo coronário aumenta por três a quatro vezes para levar os nutrientes adicionais necessitados pelo coração. Esse aumento não é tão maior quanto o aumento da carga de trabalho, o que significa que a proporção entre o gasto energético pelo coração e o fluxo sanguíneo coronário aumenta. Dessa maneira, a “eficiência” da utilização cardíaca de energia aumenta para compensar a relativa deficiência do suprimento sanguíneo coronário.

Alterações Fásicas no Fluxo Sanguíneo Coronário durante a Sístole e a Diástole — Efeito da Compressão Muscular Cardíaca. A Figura 21-4 mostra as variações do fluxo sanguíneo pelos *capilares nutrientes* do sistema coronário ventricular esquerdo, em mililitros por minuto, no coração humano durante a sístole e a diástole, como extrapolado a partir de experimentos em animais inferiores. Observe, nesse esquema, que o fluxo sanguíneo capilar coronário no músculo ventricular esquerdo cai para um valor baixo durante a *sístole*, que é o oposto ao fluxo por outros leitos vasculares do corpo. A razão para isso é a forte compressão do músculo ventricular esquerdo em torno dos vasos intramurais durante a contração sistólica.

Durante a *diástole*, o músculo cardíaco relaxa e não mais obstrui o fluxo sanguíneo pelos capilares do músculo ventricular esquerdo, de modo que o sangue flui rapidamente durante toda a diástole.

O fluxo sanguíneo pelos capilares coronários do ventrículo *direito* também é sujeito às variações fásicas durante o ciclo cardíaco, mas, como a força da contração do músculo ventricular direito é muito menor que a do músculo ventricular esquerdo, as alterações fásicas inversas são apenas parciais, ao contrário daquelas no músculo ventricular esquerdo.

Fluxo Sanguíneo Coronário Epicárdico Versus Subendocárdico—Efeito da Pressão Intramiocárdica. A Figura 21-5 demonstra a disposição especial dos vasos coronários em diferentes profundidades do músculo cardíaco, mos-

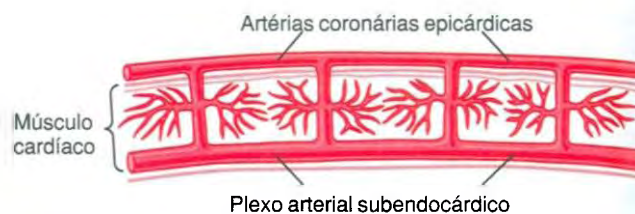


Figura 21-5

Diagrama da vasculatura coronária epicárdica, intramuscular e subendocárdica.

trando, na superfície externa, as *arterias coronárias epicárdicas* que suprem a maior parte do músculo. Menores, as *arterias intramurais* derivam das *arterias epicárdicas* que penetram o músculo, suprimindo os nutrientes necessários. Situado imediatamente sob o endocárdio, existe um plexo de *arterias subendocárdicas*. Durante a sístole, o fluxo sanguíneo pelo plexo subendocárdico do ventrículo esquerdo, onde os vasos coronários intramurais são consideravelmente comprimidos pela contração muscular ventricular, tendem a ser reduzidos. Porém, os vasos adicionais do plexo subendocárdico normalmente compensam isso. Adiante, neste capítulo, ainda veremos que essa diferença peculiar entre o fluxo sanguíneo nas *arterias epicárdicas* e *subendocárdicas* desempenha um papel importante em certos tipos de isquemia coronária.

Controle do Fluxo Sanguíneo Coronário

O Metabolismo Muscular Local é o Controlador Principal do Fluxo Coronário

O fluxo sanguíneo pelo sistema coronário é regulado, na sua maior parte, pela vasodilatação arteriolar local, em resposta à necessidade do músculo cardíaco por nutrientes. Isto é, sempre que a força da contração cardíaca estiver aumentada, independente da causa, a intensidade do fluxo sanguíneo coronário também aumenta. Ao contrário, a atividade cardíaca diminuída é acompanhada pelo fluxo coronário diminuído. Essa regulação local do fluxo sanguíneo coronário é quase idêntica àquela que ocorre em muitos outros tecidos do corpo, especialmente nos músculos esqueléticos de todo o corpo.

Demanda de Oxigênio como um Fator Principal na Regulação do Fluxo Sanguíneo Coronário Local.

O fluxo sanguíneo pelas coronárias é, em geral, regulado, quase precisamente, de acordo com as necessidades de oxigênio da musculatura cardíaca. Nas condições normais, cerca de 70% do oxigênio do sangue arterial coronário é removido enquanto o sangue flui através do músculo cardíaco. Como não resta muito oxigênio, a musculatura cardíaca só pode ser suprida com muito pouco oxigênio adicional, a menos que aumente o fluxo sanguíneo coronário. Por sorte, o fluxo sanguíneo coronário aumenta quase que em proporção direta, para qualquer consumo metabólico adicional de oxigênio pelo coração.

Todavia, ainda não foi determinado o modo exato pelo qual o consumo aumentado de oxigênio produz dilatação coronária. Muitos pesquisadores especulam que uma diminuição da concentração de oxigênio no coração faz

com que substâncias vasodilatadoras sejam liberadas das células musculares, dilatando as arteríolas. Uma substância com grande propensão vasodilatadora é a *adenosina*. Na presença de concentrações muito baixas de oxigênio nas células musculares, uma grande proporção de ATP celular é degradada em monofosfato de adenosina; e, a seguir, pequenas porções desse monofosfato de adenosina são ainda mais degradadas, liberando adenosina nos líquidos teciduais do músculo cardíaco, com aumento resultante no fluxo sangüíneo coronário local. Após a adenosina causar vasodilatação, grande parte dela é reabsorvida pelas células cardíacas, para serem, novamente, utilizadas.

A adenosina não é o único produto vasodilatador que já fora identificado. Outros incluem os componentes de fosfato de adenosina, os íons potássio, os íons hidrogênio, o dióxido de carbono, a bradicinina e, possivelmente, prostaglandinas e óxido nítrico.

Todavia, existem dificuldades com a hipótese vasodilatadora. Primeiro, os agentes farmacológicos que bloqueiam, integral ou parcialmente, o efeito vasodilatador da adenosina não previnem a vasodilatação coronária, causada pelo aumento da atividade do músculo cardíaco. Segundo, os estudos em músculos esqueléticos mostraram que a infusão continuada de adenosina mantém a vasodilatação vascular por apenas uma a três horas e, ainda assim, portanto, a atividade muscular ainda dilata os vasos sangüíneos locais, mesmo quando a adenosina não pode mais dilatá-los. Por conseguinte, os outros mecanismos vasodilatadores relacionados anteriormente devem ser lembrados.

Controle Nervoso do Fluxo Sangüíneo Coronário

A estimulação dos nervos autonômicos para o coração pode afetar o fluxo sangüíneo coronário de modo direto e indireto. Os efeitos diretos resultam da ação das substâncias transmissoras nervosas, a acetilcolina, dos nervos vagos, e a norepinefrina e epinefrina, dos nervos simpáticos, nos próprios vasos coronários. Os efeitos indiretos resultam de alterações secundárias no fluxo sangüíneo coronário, causadas pelo aumento ou diminuição da atividade do coração.

Os efeitos indiretos, que são, em grande parte, contrários aos efeitos diretos, desempenham um papel mais importante no controle normal do fluxo sangüíneo coronário. Desse modo, a estimulação simpática, que libera norepinefrina e epinefrina, aumenta a frequência cardíaca e a contratilidade cardíaca, como também aumenta a intensidade do metabolismo cardíaco. Por sua vez, o metabolismo aumentado do coração desencadeia mecanismos reguladores do fluxo sangüíneo local, para a dilatação dos vasos coronários, e o fluxo sangüíneo aumenta, de forma aproximada, proporcionalmente às necessidades metabólicas do músculo cardíaco. Ao contrário, a estimulação vagal, com sua liberação de acetilcolina, diminui a frequência cardíaca e tem um leve efeito depressor sobre a contratilidade cardíaca. Esses efeitos diminuem, por sua vez, um por um, o consumo de oxigênio cardíaco e, portanto, contraem de modo indireto, as artérias coronárias.

Efeitos Diretos dos Estímulos Nervosos sobre a Vasculatura Coronária. A distribuição das fibras nervosas parassimpáticas (vagaias) para ao sistema coronário ventricular não é muito grande. Todavia, a *acetilcolina*, liberada pela estimu-

lação parassimpática, exerce um efeito direto, dilatando as artérias coronárias.

Existe uma *inervação simpática* muito mais extensa dos vasos coronários. No Capítulo 60, veremos que as substâncias transmissoras simpáticas, norepinefrina e epinefrina, podem ter efeitos vasculares tanto vasoconstritores quanto dilatadores, dependendo da presença ou ausência dos receptores constritores ou dilatadores nas paredes dos vasos sangüíneos. Os receptores constritores são designados como *receptores alfa*, e os receptores dilatadores, como *receptores beta*. Esses receptores, alfa e beta, existem nos vasos coronários. Em geral, os vasos coronários epicárdicos têm uma preponderância de receptores alfa, enquanto as artérias intramusculares podem ter uma preponderância de receptores beta. Assim, a estimulação simpática pode, pelo menos teoricamente, causar ligeira constrição ou dilatação coronária geral, mas, em geral, predominando a constrição. Em algumas pessoas, os efeitos vasoconstritores alfa parecem ser desproporcionalmente intensos, e essas pessoas podem apresentar isquemia miocárdica vasoespástica durante períodos de estimulação simpática excessiva, muitas vezes com dor anginosa resultante.

Os fatores metabólicos — especialmente o consumo de oxigênio miocárdico — são os principais controladores do fluxo sangüíneo miocárdico. Sempre que os efeitos diretos da estimulação nervosa alterarem o fluxo sangüíneo coronário na direção errada, o controle metabólico do fluxo coronário superará os efeitos nervosos coronários diretos em segundos.

Aspectos Especiais do Metabolismo do Músculo Cardíaco

Os princípios básicos do metabolismo celular, discutidos nos Capítulos 67 a 72, aplicam-se ao músculo cardíaco da mesma forma que a outros tecidos, porém existem algumas diferenças quantitativas. Mais importante, sob condições de repouso, o músculo cardíaco consome, normalmente, ácidos graxos para suprir grande parte da sua energia, em vez de carboidratos (aproximadamente 70% da energia é derivada dos ácidos graxos). Todavia, como ocorre em outros tecidos, em condições anaeróbicas ou isquêmicas, o metabolismo cardíaco deve recorrer aos mecanismos da glicólise anaeróbica para a obtenção de energia. Por azar, a glicólise consome grandes quantidades de glicose sangüínea e forma, ao mesmo tempo, grandes quantidades de ácido láctico no tecido cardíaco, o que é, provavelmente, uma das causas da dor cardíaca em condições de isquemia cardíaca, como discutido adiante, neste capítulo.

A exemplo de outros tecidos, mais de 95% da energia metabólica liberada dos alimentos é utilizada para formar ATP nas mitocôndrias. Esse ATP, por sua vez, atua como transportador, ou carreador, de energia para a contração muscular cardíaca e para outras funções celulares. Na isquemia coronária grave, o ATP é degradado, primeiro, em adenosina difosfato e, em seguida, em monofosfato de adenosina e adenosina. Como a membrana celular do músculo cardíaco é ligeiramente permeável à adenosina, boa parte dela pode se difundir das células musculares para o sangue circulante.

Acredita-se que a adenosina liberada seja uma das substâncias que cause a dilatação das arteríolas coroná-

rias durante a hipoxia coronária, como discutido anteriormente. Todavia, a perda da adenosina também tem uma séria consequência celular. Com apenas 30 minutos de isquemia coronária grave, como a que ocorre após um infarto do miocárdio, cerca da metade da base adenina pode ser perdida pelas células musculares cardíacas afetadas. Ainda assim, essa perda só pode ser repostada pela nova síntese de adenina com intensidade/velocidade em uma taxa de apenas 2% por hora. Por conseguinte, sempre que um episódio sério de isquemia coronária tenha persistido por 30 minutos ou mais, o alívio da isquemia pode ser muito tarde para salvar as vidas das células cardíacas. Essa é, quase certamente, uma das causas principais de morte celular cardíaca durante a isquemia miocárdica.

Cardiopatia Isquêmica

A causa mais comum de morte na cultura ocidental é a cardiopatia isquêmica, que resulta do fluxo sanguíneo coronário insuficiente. Aproximadamente 35% das pessoas nos Estados Unidos morrem dessa causa. Algumas mortes ocorrem subitamente, em consequência da oclusão coronária aguda ou da fibrilação do coração, enquanto outras mortes ocorrem lentamente, por um período de semanas a anos, em virtude do enfraquecimento progressivo do processo de bombeamento do coração. Neste capítulo, discutiremos a *isquemia coronária* aguda causada pela *oclusão coronária aguda* e o *infarto do miocárdio*. No Capítulo 22, discutiremos a insuficiência cardíaca congestiva, cuja causa mais freqüente consiste na isquemia coronária progressiva e no enfraquecimento do músculo cardíaco.

Aterosclerose como uma Causa da Cardiopatia Isquêmica.

A causa mais freqüente da diminuição do fluxo sanguíneo coronário é a *aterosclerose*. O processo aterosclerótico é discutido, em relação com o metabolismo lipídico, no Capítulo 68. Resumidamente, esse processo é o seguinte.

Nas pessoas com predisposição genética à aterosclerose, ou em pessoas que ingerem quantidades excessivas de colesterol e têm um estilo de vida sedentário, grandes quantidades de colesterol são gradualmente depositadas sob o endotélio, em muitos pontos nas artérias de todo o organismo. De modo gradual, essas áreas de depósito são invadidas por tecido fibroso e são, com freqüência, calcificadas. O resultado final é o desenvolvimento de *placas ateroscleróticas* que, de fato, protraem-se para o leito vascular, projetam-se nos lumens venosos e bloqueiam, tanto total quanto parcialmente, o fluxo sanguíneo. Um local comum para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas é o segmento de primeiros poucos centímetros das artérias coronárias principais.

Oclusão Coronária Aguda

A oclusão aguda de uma artéria coronária ocorre, com mais freqüência, em uma pessoa que já tinha coronariopatia aterosclerótica de base, mas quase nunca em uma pessoa com circulação coronária normal. A oclusão aguda pode resultar de qualquer um dos vários efeitos, dois dos quais são os seguintes:

1. A placa aterosclerótica pode produzir um coágulo sanguíneo local, referido como *trombo*, que, um após o outro, oclui a artéria. O trombo ocorre, em geral, onde a placa aterosclerótica irrompeu pelo endoté-

lio, entrando, assim, em contato direto com o sangue circulante. Como a placa apresenta uma superfície irregular, as plaquetas se aderem a ela, a fibrina é depositada e os eritrócitos são capturados, formando um coágulo sanguíneo que cresce até ocluir o vaso. Ou, ocasionalmente, o coágulo se desprende de sua ligação da placa aterosclerótica, indo para um ramo mais periférico da árvore arterial coronária, onde bloqueia a artéria em um ponto. Um trombo que flui ao longo da artéria e produz oclusão de um vaso mais distal é referido como *êmbolo coronário*.

2. Muitos clínicos acreditam que também possa ocorrer o espasmo muscular local de uma artéria coronária. O espasmo poderia resultar da irritação direta do músculo liso da parede arterial, pelas margens de uma placa aterosclerótica, ou poderia resultar de reflexos nervosos arterioscleróticos que causam contração excessiva da parede vascular coronária. O espasmo poderia levar, então, à *trombose secundária* do vaso.

Importância da Circulação Colateral do Coração para Salvar Vidas.

O grau da lesão do músculo cardíaco, causado tanto pelo desenvolvimento lento da constrição aterosclerótica das artérias coronárias quanto pela oclusão coronária súbita, é determinado, em grande parte, pelo grau da circulação colateral que já se desenvolveu ou que pode se desenvolver dentro de um curto intervalo de tempo após a oclusão.

No coração normal, quase não existe nenhuma grande comunicação calibrosa entre as artérias coronárias maiores. Porém, existem muitas anastomoses entre as artérias menores, com diâmetros de 20 a 250 micrômetros, como mostrado na Figura 21-6.

Quando ocorre uma oclusão súbita de uma das artérias coronárias maiores, as pequenas anastomoses começam a se dilatar, dentro de poucos segundos. Porém, o fluxo san-

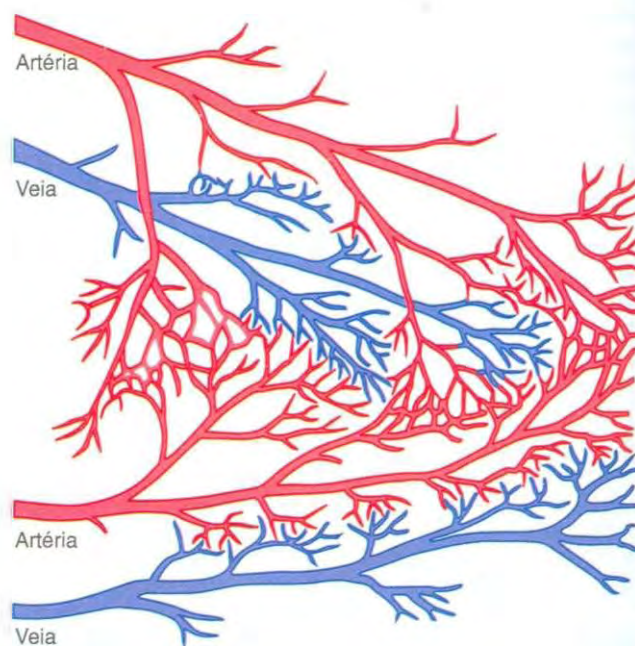


Figura 21-6

Anastomoses diminutas no sistema arterial coronário normal.

güíneo por esses diminutos vasos colaterais é, em geral, menos da metade do necessário para manter vivo grande parte do músculo cardíaco que eles nutrem; os diâmetros dos vasos colaterais não aumentam muito mais nas próximas 8 a 24 horas. No entanto, o fluxo colateral começa a aumentar, duplicando no segundo ou terceiro dia e, muitas vezes, atinge o fluxo coronário normal, ou quase normal, em cerca de um mês. Graças ao desenvolvimento desses canais colaterais, muitos pacientes se recuperam, de forma quase que completa, dos vários graus de oclusão coronária quando a área afetada do músculo envolvido não é muito grande.

Quando a aterosclerose constringe as artérias coronárias lentamente por um período de muitos anos, em vez de subitamente, os vasos colaterais podem se desenvolver durante esse mesmo tempo, enquanto a aterosclerose se agrava mais e mais. Por conseguinte, a pessoa pode nunca ter tido, a qualquer tempo, um episódio agudo de disfunção cardíaca. Mas, eventualmente, o processo esclerótico se desenvolve além dos limites, até mesmo do suprimento sangüíneo colateral para fornecer o fluxo sangüíneo necessário, e, algumas vezes, os próprios vasos sangüíneos colaterais desenvolvem aterosclerose. Quando isso ocorre, o músculo cardíaco fica gravemente limitado em sua produção de débito de trabalho, de modo que, muitas vezes, o coração não pode bombear as quantidades normalmente necessárias do fluxo sangüíneo. Essa é uma das causas mais comuns da insuficiência cardíaca que ocorre em muitas pessoas idosas.

Infarto do Miocárdio

Imediatamente após uma oclusão coronária aguda, o fluxo sangüíneo cessa, nos vasos coronários distais além da oclusão, exceto por pequenas quantidades de fluxo colateral dos vasos circunjacentes. A área do músculo com fluxo nulo ou tão pequeno que não pode sustentar a função muscular cardíaca é dita *estar infartada*. O processo total é denominado *infarto do miocárdio*.

Logo após o início do infarto, pequenas quantidades de sangue colateral começam a se infiltrar pela área infartada, e isso, combinado com a dilatação progressiva dos vasos sangüíneos locais, faz com que a área fique, de forma excessiva, cheia com sangue estagnado. Simultaneamente, as fibras musculares utilizam os últimos resíduos de oxigênio no sangue, fazendo com que a hemoglobina fique totalmente desoxigenada. Por conseguinte, a área infartada adquire uma tonalidade marrom-azulada, e os vasos sangüíneos da área parecem estar ingurgitados, apesar da falta de fluxo sangüíneo. Nos estágios seguintes, as paredes dos vasos passam a ser altamente permeáveis, e, com o extravasamento de líquido, o tecido muscular local fica edemaciado, e as células musculares cardíacas começam a inchar, em virtude da diminuição do metabolismo celular. Em poucas horas de ausência quase total do suprimento sangüíneo, as células musculares cardíacas morrem.

O músculo cardíaco necessita de cerca de aproximadamente 1,3 mililitro de oxigênio por 100 gramas de tecido muscular por minuto para permanecer vivo. Pode-se comparar essa quantidade com cerca de 8 mililitros de oxigênio por 100 gramas distribuídos para o ventrículo esquerdo normal em repouso, a cada minuto. Portanto, se existir até mesmo 15 a 30% de fluxo sangüíneo coronário normal em repouso, o músculo não morrerá. Na região central de um grande infarto, entretanto, onde quase não há fluxo sangüíneo colateral, o músculo morre.

Infarto Subendocárdico. O músculo subendocárdico é, com muita freqüência, infartado mesmo quando não existe evidência de infarto nas regiões da superfície externa do coração. A razão para isso é que o músculo subendocárdico apresenta uma dificuldade adicional para obter fluxo sangüíneo adequado, pois os vasos sangüíneos no subendocárdio são extremamente comprimidos pela contração sistólica do coração, como explicado anteriormente. Por conseguinte, qualquer condição que comprometa o fluxo sangüíneo, para qualquer área do coração, causa, em geral, lesão nas regiões subendocárdicas, com disseminação posterior da lesão para o lado externo, em direção ao epicárdio.

Causas de Morte após a Oclusão Coronária Aguda

As causas mais comuns de morte, após infarto miocárdico agudo, são (1) *débito cardíaco diminuído*; (2) acúmulo de sangue nos vasos sangüíneos pulmonares e, portanto, morte em consequência de *edema pulmonar*; (3) *fibrilação do coração*; e, ocasionalmente, (4) *ruptura do coração*.

Débito Cardíaco Diminuído — Distensão Sistólica e Choque Cardíaco.

Quando algumas das fibras cardíacas não estão funcionando, enquanto outras estão muito fracas para se contraírem com grande força, a capacidade total de bombeamento do ventrículo afetado é proporcionalmente reduzida. De fato, a força total do bombeamento do coração infartado está, muitas vezes, diminuída mais do que se poderia esperar, em virtude de um fenômeno referido como *distensão sistólica (systolic stretch)*, mostrado na Figura 21-7. Isto é, quando as porções normais do músculo ventricular se contraem, a região isquêmica do músculo, se estiver morta ou simplesmente não-funcional, em vez de se contrair, é forçada para fora pela pressão que se

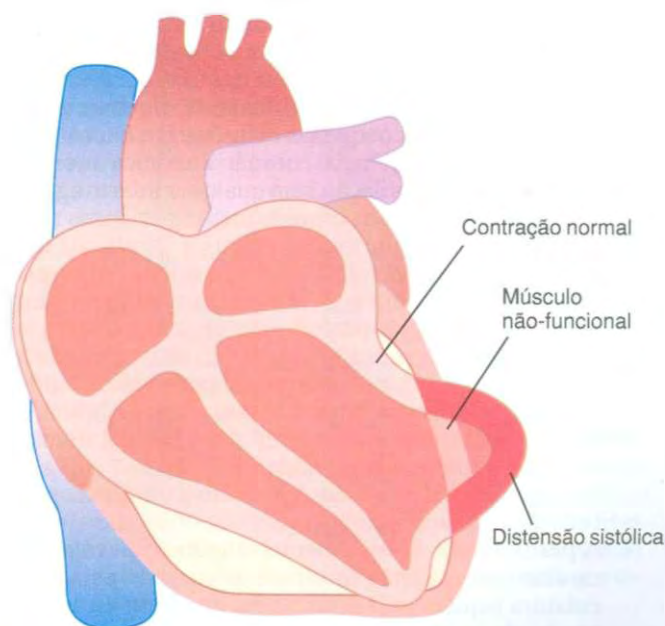


Figura 21-7

Distensão sistólica em uma área de isquemia do músculo cardíaco.

desenvolve no ventrículo. Por conseguinte, muito da força de bombeamento do ventrículo é dissipada pela protrusão da área de músculo cardíaco não-funcional.

Quando o coração fica incapaz de se contrair com força suficiente para bombear uma quantidade adequada de sangue para a árvore arterial periférica, ocorre o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e morte dos tecidos periféricos, como resultado da *isquemia periférica*. Essa condição é referida como *choque coronário*, *choque cardíaco* ou *insuficiência cardíaca de baixo débito*. É discutida, de modo mais completo, no próximo capítulo. O choque cardíaco ocorre, quase sempre, quando mais de 40% do ventrículo esquerdo é infartado. E a morte ocorre em, aproximadamente, 85% dos pacientes, visto que eles desenvolvem choque cardíaco.

Acúmulo de Sangue no Sistema Venoso do Corpo. Quando o coração não está bombeando sangue adiante, esse sangue deve estar acumulado nos átrios e nos vasos sanguíneos dos pulmões, ou na circulação sistêmica. Isso causa um aumento das pressões nos capilares, principalmente nos pulmões.

Esse acúmulo de sangue nas veias causa, muitas vezes, pequena dificuldade durante as primeiras poucas horas após o infarto do miocárdio. Em vez disso, os sintomas se desenvolvem em poucos dias depois, pela seguinte razão: O débito cardíaco agudamente diminuído leva à uma diminuição do fluxo sanguíneo para os rins. Assim, pelas razões que são discutidas no Capítulo 22, os rins falham, com a resultante incapacidade de excretar quantidade suficiente de urina. Essa situação aumenta, progressivamente, o volume sanguíneo total e, por isso, causa os *sintomas congestivos*. Conseqüentemente, muitos pacientes que aparentemente estão se recuperando bem durante os primeiros dias, após o início da insuficiência cardíaca, desenvolverão, de repente, edema pulmonar agudo e, muitas vezes, morrerão em poucas horas, após o aparecimento inicial dos sintomas pulmonares iniciais.

Fibrilação Ventricular após Infarto do Miocárdio. As pessoas mortas em conseqüência de oclusão coronária morrem por causa da *fibrilação ventricular súbita*. A tendência a desenvolver uma fibrilação é, de forma muito especial, maior após um grande infarto, porém, ela pode, algumas vezes, também ocorrer após pequenas oclusões. De fato, alguns pacientes com insuficiência coronária crônica morrem repentinamente de fibrilação, sem qualquer infarto agudo.

Existem dois períodos especialmente perigosos após o infarto coronário, durante os quais a fibrilação tem ocorrência mais provável. O primeiro é durante os primeiros 10 minutos, após a ocorrência do infarto. Em seguida, há um breve período de segurança relativa, acompanhado por um segundo período de irritabilidade cardíaca, com início em uma hora ou pouco mais, então, posteriormente, durando por outras poucas horas. A fibrilação também pode ocorrer dias após o infarto, porém com menor probabilidade.

Pelo menos quatro fatores compõem a tendência para a fibrilação cardíaca:

1. A perda aguda do suprimento sanguíneo ao músculo cardíaco causa *depleção rápida de potássio* pela musculatura isquêmica. Isso também aumenta a concentração de potássio nos líquidos extracelulares em torno das fibras musculares cardíacas. Os experimentos nos quais o potássio foi injetado no sistema coronário demonstraram que uma elevada concentração

desse íon potássio aumenta a irritabilidade da musculatura cardíaca e, portanto, sua probabilidade de fibrilação.

2. A isquemia do músculo causa uma “*corrente da lesão*”, que é descrita no Capítulo 12, em relação aos eletrocardiogramas de pacientes com infarto agudo do miocárdio. Isto é, a musculatura isquêmica não pode, muitas vezes, repolarizar completamente suas membranas após um batimento cardíaco, de modo que a superfície externa desse músculo permanece negativa em relação ao potencial de membrana normal do músculo cardíaco em outros pontos do coração. Por conseguinte, a corrente elétrica flui da área isquêmica do coração para a área normal, podendo produzir e obter impulsos anormais, capazes de desencadear a fibrilação.
3. Os *reflexos simpáticos potentes* muitas vezes se desenvolvem após infarto maciço, provocado, principalmente, pelo não-bombeamento pelo coração de um volume de sangue adequado na árvore arterial. A estimulação simpática também aumenta a irritabilidade do músculo cardíaco e o predispõe, assim, à fibrilação.
4. A *fraqueza do músculo cardíaco*, causada pelo infarto do miocárdio, faz com que, muitas vezes, o ventrículo se dilate excessivamente. Isso aumenta a extensão da via de condução do impulso no coração e, com frequência, produz *vias anormais de condução em torno de toda a área infartada* do músculo cardíaco. Esses dois efeitos predispõem ao desenvolvimento de movimentos circulares, pois, como discutido no Capítulo 13, o prolongamento excessivo das vias de condução nos ventrículos permite que os impulsos cheguem, de novo, no músculo que já está se recuperando da refratariedade, iniciando, assim, um ciclo de “movimento circular” da nova excitação e fazendo com que o processo continue indefinidamente.

Ruptura da Área Infartada. Durante o primeiro dia ou nos seguintes bem após o infarto agudo, existe pouco perigo de ruptura da porção isquêmica do coração, mas, após poucos dias, as fibras musculares mortas começam a se degenerar, e a parede cardíaca, na área afetada do coração, torna-se distendida e muito delgada. Quando isso ocorre, o músculo cardíaco é abaulado, faz uma rigorosa protrusão para fora, a cada contração do coração, e essa *distensão sistólica* aumenta, progressivamente, até que, por fim, o coração se rompe. Na verdade, um dos meios utilizados para a avaliação do progresso do infarto grave do miocárdio é registrá-lo pela imagem cardíaca (*i. e.*, raios X) se o grau da distensão sistólica estiver aumentando.

Quando o ventrículo se rompe, a perda de sangue para o espaço pericárdico causa o rápido desenvolvimento de *tamponamento cardíaco* — que é a compressão externa do coração a partir de fora pelo sangue coletado na cavidade pericárdica. Por causa dessa compressão do coração, o sangue não pode fluir para o átrio direito, e o paciente morre por diminuição súbita do débito cardíaco.

Estágios da Recuperação do Infarto Agudo do Miocárdio

A parte superior esquerda da Figura 21-8 mostra os efeitos da oclusão coronária aguda em um paciente com uma

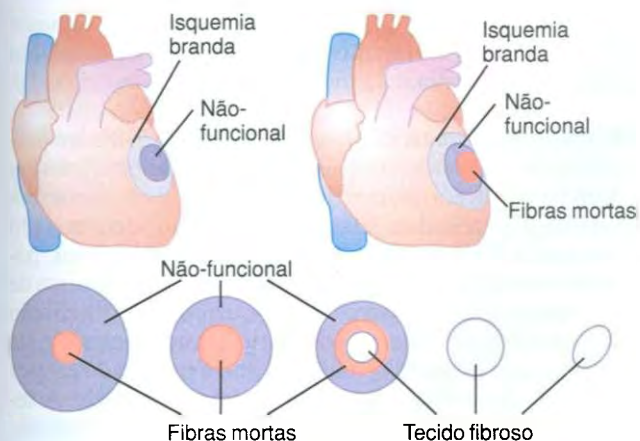


Figura 21-8

Na parte superior, Áreas pequenas e grandes de isquemia coronária. Na parte inferior, Estágios de recuperação do infarto do miocárdio.

pequena área de isquemia muscular: à direita, é mostrado um coração com uma grande área de isquemia. Quando a área de isquemia é pequena, pode ocorrer pouca ou nenhuma morte das células musculares, porém parte do músculo muitas vezes passa a ser temporariamente não-funcional, em virtude da nutrição insuficiente para sustentar a contração muscular.

Quando a área de isquemia é extensa, algumas das fibras musculares no centro da área morrem em pouco tempo, dentro de uma a três horas, quando ocorre a interrupção total do suprimento sangüíneo coronário. Imediatamente em torno da área morta, encontra-se uma área não-funcional, com incapacidade de contração e, em geral, com falência da condução do impulso. A seguir, estendendo-se circunferencialmente em torno da área não-funcional, existe uma área que ainda está se contraindo, mas com força menor, por causa da isquemia moderada branda.

Substituição do Músculo Morto por Tecido Cicatricial. Na parte inferior da Figura 21-8, são mostrados os vários estágios da recuperação após um grande infarto do miocárdio. Logo após a oclusão, as fibras musculares no centro da área isquêmica morrem. A seguir, durante os dias seguintes, essa área de fibras mortas fica maior, pois muitas das fibras marginais finalmente sucumbem à isquemia prolongada. Ao mesmo tempo, por causa do aumento dos canais arteriais colaterais que suprem a margem externa da área infartada, muito do músculo não-funcional se recupera. Após poucos dias a três semanas, grande parte do músculo não-funcional volta a ser funcional ou morre — um ou outro. Nesse ínterim, o tecido fibroso começa a se desenvolver entre as fibras mortas, pois a isquemia pode estimular o crescimento de fibroblastos e promover o desenvolvimento de quantidades maiores que o normal de tecido fibroso. Por conseguinte, o tecido muscular morto é substituído, gradualmente, por tecido fibroso. A seguir, como é uma propriedade geral do tecido fibroso passar por retração e dissolução progressivas, a cicatriz fibrosa pode diminuir de tamanho por um período de vários meses a um ano.

Por fim, as áreas normais do coração se hipertrofiam, gradualmente, para compensar, pelo menos em parte, a perda da musculatura cardíaca morta. Por esses meios, o

coração pode se recuperar, tanto parcial ou quase totalmente, em poucos meses.

Valor do Repouso no Tratamento do Infarto do Miocárdio. O grau da morte celular cardíaca é determinado pelo grau de isquemia e da carga de trabalho sobre o músculo cardíaco. Quando a carga de trabalho é muito aumentada, como durante os exercícios, sob tensão emocional intensa, ou como resultado da fadiga, o coração necessita de quantidades maiores de oxigênio e de outros nutrientes para sustentar sua vida. Além disso, os vasos sangüíneos anastomóticos que suprem com sangue as áreas isquêmicas do coração devem, também, suprir as áreas do coração que eles normalmente suprem. Quando o coração fica excessivamente ativo, os vasos da musculatura normal ficam muito dilatados. Isso permite que mais sangue circule, pelos vasos coronários, flua pelo tecido muscular normal, deixando, assim, pouco sangue para fluir pelos pequenos canais anastomóticos, na área isquêmica, de modo a piorar a condição isquêmica. Essa condição é referida como síndrome de “seqüestro coronário”. Conseqüentemente, um dos fatores mais importantes no tratamento de um paciente com infarto do miocárdio é a observância do repouso absoluto do corpo, durante o processo de recuperação.

Função do Coração após Recuperação de Infarto do Miocárdio

Ocasionalmente, o coração que tenha se recuperado de um grande infarto extenso do miocárdio retorna quase à capacidade funcional completa; porém, com maior frequência, sua capacidade de bombeamento fica, permanentemente, diminuída, abaixo daquela de um coração saudável. Isso não significa que uma pessoa seja, necessariamente, um inválido cardíaco ou que o débito cardíaco em repouso esteja diminuído até abaixo do normal, pois o coração normal é capaz de bombear 300 a 400% mais sangue, por minuto, que o corpo necessita durante o repouso — isto é, uma pessoa normal tem uma “reserva cardíaca” de 300 a 400%. Mesmo, quando a reserva cardíaca é reduzida para menos de 100%, a pessoa ainda pode realizar atividades normais, de tipo repousante e tranquilo, mas não um exercício intenso, passível de sobrecarregar o coração.

Dor na Coronariopatia

Normalmente, uma pessoa não pode “sentir” seu coração, mas o músculo cardíaco isquêmico muitas vezes causa sensação de dor — algumas vezes, dor grave. A causa precisa dessa dor não é conhecida, porém, acredita-se que a isquemia faz com que o músculo libere substâncias ácidas, como o ácido láctico, ou outros produtos que promovem a dor, como a histamina, cininas ou enzimas celulares proteolíticas, que não são removidas com rapidez suficiente pelo fluxo sangüíneo coronário lento. As altas concentrações desses produtos anormais estimulam, então, as terminações nervosas para a dor no músculo cardíaco, enviando impulsos dolorosos pelas fibras nervosas aferentes sensoriais até o sistema nervoso central.

Angina do Peito

Na maioria das pessoas que desenvolvem constrição progressiva de suas artérias coronárias, a dor cardíaca, deno-

minada *angina do peito*, começa a surgir sempre que a carga sobre o coração fica excessiva em relação ao fluxo sanguíneo coronário disponível. Essa dor é sentida, em geral, por trás da parte superior do esterno, sobre o coração (retroesternal) e, além disso, é muitas vezes direcionada às áreas superficiais distantes do corpo, mais comumente ao *braço e ao ombro esquerdos*, mas, também, com certa frequência, ao *pescoço* e, até mesmo, ao *lado da face*. A razão para essa distribuição da dor é que o coração se origina no pescoço durante a vida embrionária, da mesma forma que os braços. Portanto, o coração e essas áreas superficiais do corpo recebem fibras nervosas para a dor dos mesmos segmentos da medula espinal.

Muitas pessoas que têm angina de peito crônica sentem dor quando fazem exercícios ou quando experimentam emoções que aumentam o metabolismo do coração ou que contraem, transitoriamente, os vasos coronários, em virtude dos sinais nervosos simpáticos vasoconstritores. A dor dura, em geral, apenas poucos minutos. Todavia, alguns pacientes têm isquemia tão grave e tão intensa que a dor está presente o tempo todo. A dor é descrita, frequentemente, como quente, que pressiona e causa sensação de aperto; é de tal natureza que faz, geralmente, o paciente cessar toda a atividade corporal e procurar um estado de repouso total.

Tratamento com Fármacos. Vários fármacos vasodilatadores, quando administrados durante o ataque agudo de angina, podem, muitas vezes, dar alívio imediato à dor. Os vasodilatadores comumente utilizados são a *nitroglicerina* e outros compostos à base de nitrato.

Uma segunda classe de fármacos que são utilizados no tratamento prolongado da angina de peito são os *betabloqueadores*, como o propranolol. Essas substâncias bloqueiam os receptores simpáticos betadrenérgicos, o que impede a estimulação simpática da frequência cardíaca e do metabolismo cardíaco durante o exercício ou episódios emocionais. Assim, a terapia com um betabloqueador diminui a necessidade, pelo coração, de oxigênio metabólico adicional durante condições estressantes. Por razões óbvias, isso também pode reduzir o número de ataques de angina, bem como sua gravidade.

Tratamento Cirúrgico da Doença Coronária

Cirurgia de Derivação Aortocoronária. Em muitos pacientes com isquemia coronária, as áreas contraídas das artérias coronárias ficam situadas em apenas alguns pontos separados, bloqueados pela doença aterosclerótica, e os vasos coronários, em outros pontos, estão normais ou quase normais. Desenvolveu-se um procedimento cirúrgico na década de 1960, denominado *derivação aortocoronária* (popularmente, chamada de ponte de safena), que consiste na remoção de segmento de uma veia subcutânea, do braço ou da perna, e, a seguir, no seu enxerto, desde a raiz da aorta até o lado da artéria coronária periférica, além do ponto de bloqueio aterosclerótico. São feitos de um a cinco enxertos, cada um suprindo uma artéria coronária periférica além do bloqueio.

A angina do peito é aliviada na maioria dos pacientes. Também em pacientes cujo coração não estava gravemente lesionado antes da cirurgia, o procedimento de derivação coronária pode dar uma expectativa normal de

vida. Ao contrário, se o coração já estiver gravemente lesionado, provavelmente o procedimento de derivação seja de pouca valia.

Angioplastia Coronária. Desde a década de 1980, um procedimento tem sido utilizado para abrir, pelos menos em parte, os vasos coronários bloqueados, antes de eles serem totalmente ocluídos. Esse procedimento, denominado *angioplastia da artéria coronária*, é o seguinte: um pequeno cateter com um balão na extremidade, de cerca de 1 milímetro de diâmetro, é introduzido, sob orientação radiográfica, no sistema coronário e impulsionado pela artéria parcialmente ocluída até que a porção do cateter com o balão atinja o ponto parcialmente ocluído. A seguir, o balão é inflado com alta pressão, que distende, acentuadamente, a artéria lesionada. Após esse procedimento, o fluxo sanguíneo pelo vaso muitas vezes aumenta por três a quatro vezes, e mais de três quartos dos pacientes que são submetidos a esse procedimento têm alívio dos sintomas isquêmicos coronários por, pelo menos, vários anos, embora muitos dos pacientes ainda necessitem, eventualmente, de cirurgia de derivação coronária.

Novos procedimentos para a abertura das artérias ateroscleróticas ainda estão em constante desenvolvimento experimental. Um deles utiliza um feixe a *laser* na extremidade do cateter, na artéria coronária, direcionado para a lesão aterosclerótica. O *laser* dissolve, literalmente, a lesão, sem lesionar, de forma substancial, o restante da parede arterial.

Um outro desenvolvimento foi o de uma “bainha” diminuta de metal (*stent*), colocada dentro da artéria coronária dilatada por angioplastia, para manter a artéria aberta, impedindo, desse modo, sua nova estenose.

Referências

- Casscells W, Nahai M, Willerson JT: Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation* 107:2072, 2003.
- Cohn PF, Fox KM, Daly C: Silent myocardial ischemia. *Circulation* 108:1263, 2003.
- Dalal H, Evans PH, Campbell JL: Recent developments in secondary prevention and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *BMJ* 328:693, 2004.
- Freedman SB, Isner JM: Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 136:54, 2002.
- Gehlbach BK, Geppert E: The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 125:669, 2004.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory Pathology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia:WB Saunders Co, 1973.
- Hao H, Gabbiani J, Bochaton-Piallat M: Arterial smooth muscle cell heterogeneity: implications for atherosclerosis and restenosis development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1510, 2003.
- Hester RL, Hammer LW: Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow. *Am J Physiol* 282:R1280, 2002.
- Hochman JS: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation* 107:2998, 2003.
- Joyner MJ, Dietz NM: Sympathetic vasodilation in human muscle. *Acta Physiol Scand* 177:329, 2003.
- Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, Grobbee DE: Coronary collaterals: an important and underexposed

- aspect of coronary artery disease. *Circulation* 107:2507, 2003.
- Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420:868, 2002.
- Richardson RS: Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems. *Adv Physiol Educ* 27:183, 2003.
- Ridker PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107:363, 2003.
- Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M: Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol Rev* 83:933, 2003.
- Yellon DM, Downey JM: Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 83:1113, 2003.

Insuficiência Cardíaca



Uma das mais importantes afecções que devem ser tratadas pelo médico é a insuficiência cardíaca (“falência do coração”). Ela pode resultar de qualquer condição cardíaca que reduza a capacidade de bombeamento do sangue pelo coração. A causa é geralmente a contratilidade diminuída do miocárdio, resultante do fluxo sanguíneo coronário diminuído. Todavia, a insuficiência também pode ser causada por lesão das valvas cardíacas,

pela pressão externa em torno do coração, pela deficiência de vitamina B, por doença muscular cardíaca primária, ou por qualquer anormalidade que faça do coração uma bomba hipoeeficaz. Neste capítulo, discutiremos primariamente a insuficiência cardíaca causada por cardiopatia isquêmica, resultante do bloqueio parcial dos vasos sanguíneos coronários. No Capítulo 23, discutiremos as valvulopatias e as cardiopatias congênitas.

Definição de Insuficiência Cardíaca. O termo “insuficiência cardíaca” significa simplesmente falência (ou incapacidade) do coração para bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo.

Dinâmica da Circulação na Insuficiência Cardíaca

Efeitos Agudos da Insuficiência Cardíaca Moderada

Se o coração for, de modo súbito, gravemente lesado, tal como por infarto do miocárdio, a capacidade de bombeamento do coração é diminuída de imediato. Como resultado, ocorrem dois efeitos principais: (1) débito cardíaco reduzido e (2) acúmulo de sangue nas veias, resultando em aumento da pressão venosa.

As alterações progressivas na eficácia do bombeamento cardíaco em momentos diferentes após infarto agudo do miocárdio são mostradas no gráfico da Figura 22-1. A curva superior dessa figura mostra a curva do débito cardíaco normal. O ponto A dessa curva é o ponto de operação normal, mostrando um débito cardíaco normal sob condições de repouso de 5 L/min e pressão atrial direita de 0 mmHg.

Imediatamente após o coração ser lesado, a curva do débito cardíaco fica muito diminuída, caindo até a curva inferior na parte inferior do gráfico. Em poucos segundos, um novo estado circulatório é estabelecido no ponto B, em vez do ponto A, mostrando que o débito cardíaco caiu para 2 L/min, cerca de dois quintos do normal, enquanto a pressão atrial direita aumentou para +4 mmHg, pois o sangue venoso, que retorna ao coração vindo do organismo, é represado pelo átrio direito. Esse baixo débito cardíaco ainda é suficiente para manter a vida por talvez poucas horas, mas é provavelmente associado à ocorrência de desmaios. Por sorte, esse estágio agudo dura em geral apenas poucos segundos, pois os reflexos nervosos simpáticos ocorrem imediatamente e compensam, em grande parte, o coração lesionado, como se segue.

Compensação da Insuficiência Cardíaca pelos Reflexos Nervosos Simpáticos. Quando o débito cardíaco cai para um nível precariamente baixo, muitos dos reflexos circulatórios discutidos no Capítulo 18 são imediatamente ativados. O mais conhecido é o *reflexo barorreceptor*, que é ativado pela baixa da pressão arterial. É provável que o *reflexo quimiorreceptor*, a *resposta isquêmica do sistema nervoso central* e até mesmo os *reflexos que se originam no coração lesionado* também contribuam para ativar o sistema nervoso simpático. Entretanto, quaisquer que sejam esses reflexos, o sistema nervoso simpático fica fortemente estimulado em poucos segundos, e os

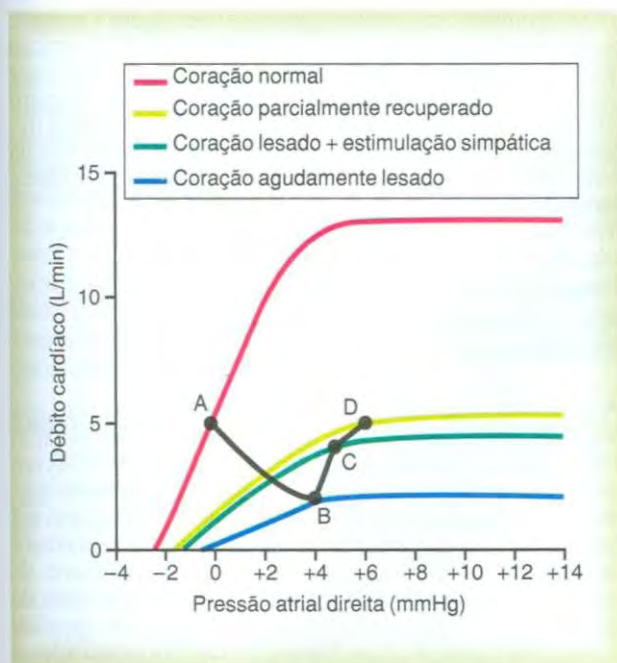


Figura 22-1

Alterações progressivas da curva do débito cardíaco após infarto agudo do miocárdio. O débito cardíaco e a pressão atrial direita passam, progressivamente, do ponto A para o ponto D (ilustrado pela linha preta), dentro de período de segundos, minutos, dias e semanas.

sinais nervosos parassimpáticos para o coração são inibidos de forma recíproca, ao mesmo tempo.

A forte estimulação simpática exerce dois efeitos principais sobre a circulação: primeiro, sobre o próprio coração, e segundo, sobre a vasculatura periférica. Se toda a musculatura ventricular for difusamente lesionada, mas ainda estiver funcional, a estimulação simpática fortalecerá a musculatura danificada. Se parte do músculo for não-funcional e outra parte tiver permanecido normal, a musculatura normal será estimulada de forma muito intensa pela resposta simpática, compensando desse modo, pelo menos em parte, a musculatura não-funcional. Desse modo, *o coração, de um modo ou de outro, torna-se bomba mais forte*. Esse efeito é também demonstrado na Figura 22-1, mostrando, após compensação simpática, um aumento de cerca de duas vezes da curva do débito cardíaco muito reduzido.

A estimulação simpática aumenta também o retorno venoso, por aumentar o tônus da maior parte dos vasos sanguíneos da circulação, especialmente das veias, *elevando a pressão média de enchimento sistêmico* de 12 para 14 mmHg, quase 100% acima do normal. Como discutido no Capítulo 20, esse aumento da pressão de enchimento aumenta, de forma muito intensa, a tendência do sangue de fluir das veias de volta para o coração. Por conseguinte, o coração lesionado passa a receber maior quantidade de sangue que a usual e a pressão atrial direita continua a aumentar, ajudando o coração a bombear quantidades ainda maiores de sangue. Desse modo, na Figura 22-1, o novo estado circulatório é representado pelo ponto C, mostrando débito cardíaco de 4,2 L/min e pressão atrial direita de 5 mmHg.

Os reflexos simpáticos ficam maximamente desenvolvidos dentro de cerca de 30 segundos. Assim, uma pessoa que tem um súbito ataque cardíaco moderado pode experimentar nada mais que dor cardíaca e uns poucos segundos de desmaio. Logo após, com a ajuda das compensações dos reflexos simpáticos, o débito cardíaco pode retornar a um nível adequado para manter a pessoa, caso ela permaneça quieta, ainda que a dor possa persistir.

Estágio Crônico da Insuficiência — A Retenção de Líquidos Ajuda a Compensar o Débito Cardíaco

Após os primeiros minutos do ataque cardíaco agudo, começa um estado semicrônico prolongado, caracterizado, em grande parte, por dois eventos: (1) retenção de líquido pelos rins e (2) variados graus de recuperação do próprio coração por um período de semanas a meses, como mostrado pela curva verde-clara, na Figura 22-1; isso também foi discutido no Capítulo 21.

A Retenção Renal de Líquido e o Aumento do Volume Sangüíneo Ocorrem dentro de Horas a Dias

O baixo débito cardíaco exerce um efeito profundo sobre a função renal, causando, algumas vezes, anúria, quando o débito cardíaco cai pela metade a dois terços do normal. Em geral, o débito urinário permanece reduzido abaixo do normal, enquanto o débito cardíaco e a pressão arterial permanecem significativamente abaixo do normal, e o débito urinário, em geral, não retorna de todo ao normal após ataque cardíaco agudo, até que o débito cardíaco e a pressão arterial aumentem de volta ao normal ou quase normal.

A Retenção Moderada de Líquidos na Insuficiência Cardíaca Pode Ser Benéfica.

Muitos cardiologistas consideravam, há algum tempo, que a retenção de líquido sempre teria efeito prejudicial na insuficiência cardíaca. Porém, sabe-se, atualmente, que um aumento moderado dos líquidos corporais e do volume sangüíneo é um fator importante na ajuda para compensar a diminuição da capacidade de bombeamento do coração pelo aumento do retorno venoso. O aumento do volume de sangue aumenta o retorno venoso por meio de duas maneiras: primeira, *aumenta a pressão média de enchimento sistêmico, que aumenta o gradiente de pressão, responsável pelo fluxo venoso de sangue para o coração*. Segunda, *distende as veias, o que reduz a resistência venosa*, permitindo até mesmo o fluxo sangüíneo mais fácil para o coração.

Se o coração não for lesado de forma excessiva, esse aumento do retorno venoso pode muitas vezes compensar de forma completa a diminuição da sua capacidade de bombeamento — de modo que até mesmo se a capacidade de bombeamento do coração estiver reduzida a 40% a 50% do normal, o aumento do retorno venoso pode produzir muitas vezes débito cardíaco totalmente normal enquanto a pessoa permanecer no estado de repouso.

Quando a capacidade de bombeamento do coração for ainda mais reduzida, o fluxo sangüíneo para os rins torna-se finalmente muito baixo para que a excreção renal de sal e de água seja equivalente à ingestão. Por conseguinte, começa a

ocorrer retenção de líquido que continua indefinidamente, a menos que procedimentos terapêuticos importantes sejam utilizados para evitar esse processo. Além disso, como o coração já está bombeando com sua capacidade máxima, *esse excesso de líquido não terá mais efeito benéfico* sobre a circulação. Em vez disso, ocorre desenvolvimento de edema intenso por todo o corpo, que pode ser bastante prejudicial por si só, podendo levar à morte.

Efeitos Prejudiciais do Excesso de Retenção de Líquido na Insuficiência Cardíaca Grave. Ao contrário dos efeitos benéficos da retenção moderada de líquido na insuficiência cardíaca, na insuficiência grave os excessos extremos da retenção de líquido podem ter consequências fisiológicas sérias. Elas incluem (1) distensão excessiva do coração, enfraquecendo, desse modo, o coração ainda mais; (2) filtração do líquido pelos pulmões, causando edema pulmonar e a conseqüente desoxigenação do sangue; e (3) desenvolvimento de edema extenso na maior parte do corpo. Esses efeitos prejudiciais do líquido em excesso são discutidos nas seções posteriores deste capítulo.

Recuperação do Miocárdio após Infarto do Miocárdio

Após o coração ter sido subitamente lesado, como resultado de infarto do miocárdio, os processos reparadores naturais do corpo começam imediatamente a ajudar a restaurar a função cardíaca normal. Por exemplo, um novo suprimento sanguíneo colateral começa a penetrar nas porções periféricas da área infartada do coração, fazendo com que, muitas vezes, grande parte do músculo cardíaco nas áreas marginais volte a ser funcional. Além disso, a porção não lesada da musculatura cardíaca se hipertrofia, compensando, desse modo, muito da lesão cardíaca.

O grau de recuperação depende do tipo de lesão cardíaca, variando desde a falta de recuperação à recuperação quase completa. Após infarto agudo do miocárdio, o coração se recupera, normal e rapidamente, durante os primeiros dias e semanas e atinge grande parte de seu estado final de recuperação em cinco a sete semanas, embora graus moderados de recuperação adicional possam continuar por meses.

A Curva de Débito Cardíaco após Recuperação Parcial. A Figura 22-1 mostra a função do coração parcialmente recuperada dentro de uma semana ou mais, após infarto agudo do miocárdio. Durante esse tempo, uma considerável quantidade de líquido ainda esteve retida no corpo e a tendência para o retorno venoso também aumentou acentuadamente; por conseguinte, a pressão atrial direita aumentou ainda mais. Como resultado, o estado da circulação é agora alterado do ponto C para o ponto D, que mostra débito cardíaco normal de 5 L/min porém com a pressão atrial direita aumentada para 6 mmHg.

Como o débito cardíaco retornou ao normal, a excreção renal de líquido também retorna à normal, sem ocorrer qualquer retenção adicional de líquido, exceto que a *retenção de líquido que já ocorreu continua a manter excessos moderados de líquido*. Por conseguinte, exceto pela pressão atrial direita elevada, representada pelo ponto D dessa figura, o paciente tem agora uma dinâmica cardiovascular essencialmente normal *enquanto permanecer em repouso*.

Se o coração se recuperar em grau significativo e se houver retenção adequada do volume de líquido, a esti-

mulação simpática diminuirá gradualmente até à normal, pelas seguintes razões: a recuperação parcial do coração pode elevar a curva de débito cardíaco pelo mesmo valor que a estimulação simpática. Por conseguinte, enquanto o coração se recupera, ainda que ligeiramente, a rápida frequência do pulso, a pele fria e a palidez, decorrentes da estimulação simpática no estágio agudo da insuficiência cardíaca, desaparecem de modo gradual.

Resumo das Alterações que Ocorrem após Insuficiência Cardíaca Aguda — “Insuficiência Cardíaca Compensada”

Para resumir os eventos discutidos nas últimas seções, que descrevem a dinâmica das alterações circulatórias após ataque cardíaco agudo moderado, podemos dividi-los nos estágios seguintes de (1) efeito instantâneo da lesão cardíaca; (2) compensação pelo sistema nervoso simpático, a qual ocorre, principalmente, nos primeiros 30 segundos a um minuto; e (3) compensações crônicas resultantes da recuperação parcial do coração e da retenção renal de líquido. Todas essas alterações são mostradas graficamente pela curva preta na Figura 22-1. A progressão dessa curva mostra o estado normal da circulação (ponto A), o estado poucos segundos após o ataque cardíaco mas antes que ocorram os reflexos simpáticos (ponto B), o aumento do débito cardíaco até o normal, causado pela estimulação simpática (ponto C), e o retorno final do débito cardíaco quase exatamente ao normal, após vários dias a várias semanas da recuperação cardíaca parcial e da retenção de líquido (ponto D). Esse estado final é referido como *insuficiência cardíaca compensada*.

Insuficiência Cardíaca Compensada. Observe, especialmente na Figura 22-1, que a capacidade máxima de bombeamento do coração parcialmente recuperado, como descrito pelo nível de platô da curva verde-clara, ainda está diminuída para menos da metade do normal. Isso demonstra que o aumento da pressão atrial direita pode manter o débito cardíaco em nível normal, apesar da fraqueza continuada do coração. Desse modo, muitas pessoas, particularmente as pessoas idosas, têm débitos cardíacos de repouso normais, porém pressões atriais direitas pouco a moderadamente elevadas, devido aos vários graus de “insuficiência cardíaca compensada”. Essas pessoas podem não saber que tiveram lesão cardíaca, pois essa lesão ocorreu, muitas vezes, pouco a pouco, e a compensação ocorreu simultaneamente aos estágios progressivos da lesão.

Quando a pessoa está em insuficiência cardíaca compensada, qualquer tentativa de realizar exercícios intensos em geral causa retorno imediato dos sintomas da insuficiência aguda, pois o coração não é capaz de aumentar sua capacidade de bombeamento até os níveis necessários para o exercício. Por conseguinte, diz-se que a *reserva cardíaca* está reduzida na insuficiência cardíaca compensada. Esse conceito de reserva cardíaca é discutido em maior detalhe ao final deste capítulo.

Dinâmica da Insuficiência Cardíaca Grave — Insuficiência Cardíaca Descompensada

Se o coração for gravemente lesado, nenhum tipo de compensação, seja pelos reflexos nervosos simpáticos ou pela

retenção de líquido, pode fazer com que o coração excessivamente enfraquecido bombeie um débito cardíaco normal. Como consequência, o débito cardíaco não pode aumentar o suficiente para fazer com que os rins excretem quantidades normais de líquido. Por conseguinte, o líquido continua a ser retido, a pessoa desenvolve mais e mais edema, e esse estado de eventos leva, eventualmente, à morte. Essa situação é referida como *insuficiência cardíaca descompensada*. Desse modo, a causa principal da insuficiência cardíaca descompensada é a incapacidade do coração de bombear sangue suficiente para fazer com que os rins excretem, diariamente, as quantidades necessárias de líquido.

Análise Gráfica da Insuficiência Cardíaca Descompensada.

A Figura 22-2 mostra a curva de débito cardíaco diminuída de modo acentuado em momentos diferentes (pontos A a F), após o coração ficar gravemente enfraquecido. O ponto A dessa curva representa o estado aproximado da circulação antes que qualquer compensação tenha ocorrido, e o ponto B, o estado poucos minutos após a estimulação simpática ter compensado o máximo que pôde, porém antes do início da retenção de líquido. Nesse momento, o débito cardíaco se elevou para 4 L/min e a pressão atrial direita para 5 mmHg. A pessoa parece estar em condição razoavelmente boa, porém esse estado não permanecerá estável porque o débito cardíaco não se elevou o suficiente para promover a excreção renal adequada de líquido; assim, a retenção de líquido continua, e pode ser eventualmente a causa da morte. Esses eventos podem ser explicados quantitativamente da seguinte maneira.

Observe a linha reta, na Figura 22-2, ao nível do débito cardíaco de 5 L/min. Esse é aproximadamente o nível crítico do débito cardíaco necessário, na pessoa adulta normal, para fazer com que os rins restabeçam o equilíbrio hídrico normal — ou seja, para que o débito de sal e de água seja tão grande quanto sua ingestão. Em qualquer débito cardíaco abaixo desse nível, todos os mecanismos de retenção de líquido discutidos nas seções anteriores permanecem em ação, e o volume do líquido corporal aumenta progressivamente. Devido a esse aumento pro-

gressivo do volume de líquido, a pressão média de enchimento sistêmico da circulação continua a aumentar, o que força, de modo progressivo, quantidades cada vez maiores de sangue das veias periféricas para o átrio direito, aumentando, desse modo, a pressão atrial direita. Após um dia ou pouco mais, o estado da circulação se altera na Figura 22-2, do ponto B para o ponto C — a pressão atrial direita se eleva para 7 mmHg, e o débito cardíaco, para 4,2 L/min. Note, de novo, que o débito cardíaco ainda não é suficientemente alto para promover a excreção renal normal de líquido; por isso, o líquido continua a ser retido. Após cerca de mais um dia, a pressão atrial direita se eleva para 9 mmHg, e o estado circulatório passa a ser representado pelo ponto D. Mesmo assim, o débito cardíaco não é suficiente para restabelecer o balanço hídrico normal.

Após poucos dias de retenção líquida, a pressão atrial direita aumentou ainda mais, mas agora a função cardíaca está começando a declinar para um nível mais baixo. Esse declínio é causado pela distensão excessiva do coração, edema do músculo cardíaco e outros fatores que diminuem o desempenho do bombeamento do coração. Nesse ponto, fica claro que a retenção adicional de líquido será mais prejudicial que benéfica para a circulação. O débito cardíaco ainda não está alto o suficiente para promover o funcionamento renal normal, de modo que a retenção de líquido não só continua como também se acelera, devido à redução do débito cardíaco (e a queda da pressão arterial que também ocorre). Consequentemente, em poucos dias, o estado da circulação terá atingido o ponto F da curva, com o débito cardíaco agora abaixo de 2,5 L/min e a pressão atrial direita de 16 mmHg. Esse estado se aproximou ou alcançou o da incompatibilidade com a vida, e o paciente morre. Esse estado de insuficiência cardíaca, no qual a falência cardíaca continua a piorar, é referido como *insuficiência cardíaca descompensada*.

Desse modo, pode-se ver, por essa análise, que a incapacidade do débito cardíaco (e da pressão arterial) de aumentar até o nível crítico necessário à função renal normal, resulta em (1) retenção progressiva de quantidades cada vez maiores de líquido, que causa (2) elevação progressiva da pressão média de enchimento sistêmico, e (3) elevação progressiva da pressão atrial direita até o coração ser, finalmente, excessivamente distendido ou tão edemaciado que não pode bombear nem mesmo quantidades moderadas de sangue, resultando, assim, em falência completa. Clinicamente, detecta-se essa séria condição de descompensação principalmente pelo edema progressivo, em especial pelo edema pulmonar, que causa estertores bolhosos nos pulmões e *dispnéia* (fome de ar). Todos os clínicos sabem que a falta de terapia apropriada, quando surge esse estado, leva rapidamente à morte.

Tratamento da Descompensação. O processo de descompensação pode ser muitas vezes interrompido por (1) *fortalecimento do coração* por qualquer meio, em especial pela administração de um fármaco cardiotônico, como um *digital*, de modo que o coração fique suficientemente forte para bombear quantidades adequadas de sangue necessárias para fazer com que os rins funcionem de novo e de modo normal, ou (2) *administração de fármacos diuréticos para aumentar a excreção renal*, enquanto se reduz, ao mesmo tempo, a ingestão de água e de sal, a qual produz balanço normal entre a ingestão e a excreção de líquido apesar do baixo débito cardíaco.



Figura 22-2

Débito cardíaco acentuadamente diminuído, indicando *cardiopatia descompensada*. A retenção progressiva de líquido eleva a pressão atrial direita por um período de dias, e o débito cardíaco avança do ponto A ao ponto F até que ocorra a morte.

Ambos os métodos interrompem o processo de compensação pelo restabelecimento do balanço hídrico normal, de modo que a quantidade de líquido que entra no corpo é igual a que é por ele eliminada.

Mecanismo de Ação dos Fármacos Cardiotônicos, como os Digitais. As substâncias cardiotônicas, como os digitais, quando administradas em uma pessoa com um coração saudável, têm pouco efeito sobre o aumento da força contrátil do músculo cardíaco. Todavia, quando administradas em pessoa com um coração em falência crônica, as mesmas substâncias podem, por vezes, aumentar a força do miocárdio com falência em até 50% a 100%. Por isso, elas são a base da terapia da insuficiência cardíaca crônica.

Acredita-se que os digitais e outros glicosídeos cardiotônicos fortaleçam a contração cardíaca pelo aumento da quantidade de íons cálcio nas fibras musculares. No músculo cardíaco em falência, o retículo sarcoplasmático é incapaz de acumular quantidades normais de cálcio e, assim, não pode liberar íons cálcio suficientes no compartimento livre de líquido das fibras musculares para causar contração total do músculo. Um dos efeitos dos digitais é o de deprimir a bomba de cálcio da membrana celular das fibras musculares cardíacas. Essa bomba normalmente transporta íons cálcio para fora do músculo. Todavia, no caso do coração em falência, cálcio adicional é necessário para aumentar a força contrátil do músculo. Por conseguinte, em geral é benéfico deprimir o mecanismo de bombeamento do cálcio, em quantidade moderada, utilizando digitais, permitindo que o nível de cálcio intracelular da fibra muscular aumente ligeiramente.

Insuficiência Cardíaca Esquerda Unilateral

Nas discussões até este ponto, neste capítulo, consideramos a insuficiência do coração como um todo. Apesar disso, em um grande número de pacientes, em especial nos que se encontram com insuficiência aguda precoce, a insuficiência do lado esquerdo predomina sobre a insuficiência do lado direito, e, em raros exemplos, o lado direito entra em falência sem insuficiência significativa do lado esquerdo. Por conseguinte, precisamos discutir, de modo particular, os aspectos especiais da insuficiência cardíaca unilateral.

Quando o lado esquerdo do coração entra em falência sem insuficiência concomitante do lado direito, o sangue continua a ser bombeado para os pulmões com o usual vigor cardíaco direito, enquanto não é bombeado com intensidade adequada para fora dos pulmões, pelo coração esquerdo, na circulação sistêmica. Como resultado, a *pressão média de enchimento pulmonar* aumenta, devido ao deslocamento de grandes volumes de sangue da circulação sistêmica para a circulação pulmonar.

Como o volume de sangue nos pulmões aumenta, a pressão pulmonar capilar aumenta, e, se ela aumentar acima do valor aproximado da pressão coloidosmótica do plasma, de cerca de 28 mmHg, o líquido começa a ser filtrado fora dos capilares para os espaços intersticiais pulmonares e alvéolos, levando ao edema pulmonar.

Dessa forma, dentre os problemas mais importantes da insuficiência cardíaca esquerda, estão a *congestão vascular pulmonar* e o *edema pulmonar*. Na insuficiência cardíaca esquerda aguda grave, o edema pulmonar ocorre ocasionalmente de forma tão rápida que pode causar

morte por sufocamento em 20 a 30 minutos, como discutido mais detalhadamente ao final deste capítulo.

Insuficiência Cardíaca de Baixo Débito — Choque Cardiogênico

Em muitos casos, após ataque cardíaco agudo e muitas vezes após períodos prolongados de deterioração cardíaca progressiva, o coração fica incapaz de bombear até mesmo a quantidade mínima de fluxo sanguíneo necessária para manter o corpo vivo. Conseqüentemente, todos os tecidos corporais começam a padecer e até mesmo a se deteriorar, levando, muitas vezes, à morte dentro de poucas horas a poucos dias. O quadro é então de choque circulatório, como explicado no Capítulo 24. O próprio sistema cardiovascular padece pela falta de nutrição e também (junto com o resto do corpo) se deteriora, acelerando a morte. Essa síndrome do choque circulatório causada por bombeamento cardíaco inadequado é referida como *choque cardiogênico* ou simplesmente *choque cardíaco*. Uma vez que a pessoa tenha desenvolvido choque cardiogênico, o índice de sobrevivência é muitas vezes menor que 15%.

Círculo Vicioso da Deterioração Cardíaca no Choque Cardiogênico. A discussão do choque circulatório, no Capítulo 24, enfatiza a tendência do coração de ser progressivamente mais lesado quando seu suprimento sanguíneo coronário é reduzido durante o curso do choque. Isto é, a diminuição da pressão arterial que ocorre durante o choque reduz o suprimento de sangue coronário ainda mais. Isso faz com que o coração fique mais fraco, o que, por sua vez, faz a pressão arterial cair cada vez mais, tornando o choque ainda pior, transformando, com o passar do tempo, esse processo em círculo vicioso de deterioração cardíaca. No choque cardiogênico causado por infarto do miocárdio, esse problema é bastante complicado pelo bloqueio já existente de um vaso coronário. Por exemplo, em um coração saudável, a pressão arterial deve ser em geral reduzida abaixo de cerca de 45 mmHg, antes que a deterioração cardíaca se estabeleça. Todavia, em um coração que já tenha bloqueio de um vaso coronário principal, ocorre deterioração quando a pressão arterial cai abaixo de 80 a 90 mmHg. Em outras palavras, mesmo uma pequena diminuição da pressão arterial pode agora deflagrar um círculo vicioso de deterioração cardíaca. Por essa razão, no tratamento do infarto do miocárdio, é extremamente importante impedir até mesmo curtos períodos de hipotensão.

Fisiologia do Tratamento. Frequentemente o paciente morre de choque cardiogênico antes que os diversos processos compensatórios possam devolver o débito cardíaco (e a pressão arterial) para o nível de manutenção da vida. Por isso, o tratamento dessa condição é um dos problemas mais importantes no controle dos ataques cardíacos agudos.

A administração imediata de digitais é muitas vezes usada para o fortalecimento do coração, se o músculo ventricular mostrar sinais de deterioração. Também, a infusão de sangue total, de plasma ou de um fármaco que eleve a

pressão arterial é utilizada para manter a pressão arterial. Se a pressão arterial puder ser elevada de modo suficiente, o fluxo sanguíneo coronário muitas vezes aumentará o bastante para impedir o círculo vicioso da deterioração. E isso dá tempo suficiente para que os mecanismos compensatórios apropriados do sistema circulatório corrijam o choque.

Alcançou-se um certo sucesso em salvar vidas de pacientes em choque cardiogênico pela utilização de um dos seguintes procedimentos: (1) remoção cirúrgica do coágulo na artéria coronária, muitas vezes em combinação com a revascularização do miocárdio, ou (2) cateterização da artéria coronária bloqueada e infusão de *estreptoquinase* ou de enzimas *ativadoras do plasminogênio tecidual* que causam dissolução do coágulo. Os resultados são ocasionalmente impressionantes quando um desses procedimentos é instituído dentro da primeira hora do choque cardiogênico, porém há pouco ou nenhum benefício após três horas.

Edema em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Incapacidade da Insuficiência Cardíaca Aguda de Causar Edema Periférico. A insuficiência cardíaca *esquerda* aguda pode causar congestão enorme e rápida dos pulmões, com desenvolvimento de *edema pulmonar* e até mesmo morte em minutos a horas.

Todavia, a insuficiência cardíaca esquerda ou direita é bastante lenta para causar *edema periférico*. Esse impedimento pode ser mais bem explicado por referência à Figura 22-3. Quando um coração previamente saudável falha como bomba, a pressão aórtica cai e a pressão atrial

direita se eleva. Enquanto o débito cardíaco se aproxima de zero, essas duas pressões convergem para um valor de equilíbrio de cerca de 13 mmHg. A pressão capilar também cai de seu valor normal de 17 mmHg para a nova pressão de equilíbrio de 13 mmHg. Dessa forma, *a insuficiência cardíaca aguda grave causa muitas vezes queda na pressão capilar periférica, em vez de aumento*. Por isso, experimentos animais, como também a experiência clínica em seres humanos, mostram que a insuficiência cardíaca aguda quase nunca causa desenvolvimento imediato de edema periférico.

Retenção de Líquido pelos Rins a Longo Prazo — A Causa do Edema Periférico na Insuficiência Cardíaca Persistente

Após o primeiro dia ou mais de insuficiência cardíaca ou de insuficiência cardíaca ventricular direita, o edema periférico começa a ocorrer principalmente *devido à retenção de líquido pelos rins*. A retenção de líquido aumenta a pressão média de enchimento sistêmico, resultando em tendência aumentada do sangue para retornar ao coração. Essa tendência aumentada eleva a pressão atrial direita para um valor ainda maior e faz com que a pressão arterial retorne ao normal. Por conseguinte, a *pressão capilar também aumenta de forma acentuada*, causando, dessa forma, a saída de líquido para os tecidos e o desenvolvimento de edema grave.

Existem três causas conhecidas de produção renal reduzida de urina durante a insuficiência cardíaca, todas igualmente importantes, mas por formas diferentes.

- 1. Filtração glomerular diminuída.** A diminuição do débito cardíaco tende a reduzir a pressão glomerular nos rins em função da (1) *pressão arterial reduzida* e (2) *constrição simpática intensa das arteríolas aferentes do rim*. Como consequência, exceto nos graus mais brandos de insuficiência cardíaca, a filtração glomerular fica menor que a normal. E evidente, pela discussão da função renal nos Capítulos 26 a 29, que *mesmo uma diminuição muito branda da filtração glomerular muitas vezes diminui acentuadamente o débito urinário*. Quando o débito cardíaco cai para cerca da metade do normal, isso pode resultar em anúria quase completa.
- 2. Ativação do sistema renina-angiotensina e aumento da reabsorção de água e de sal pelos túbulos renais.** O fluxo sanguíneo reduzido para os rins causa aumento acentuado da *secreção de renina* pelos rins, e isto, por sua vez, produz a *formação de angiotensina*, como descrito no Capítulo 19. A angiotensina, por seu turno, tem efeito direto sobre as arteríolas dos rins, diminuindo ainda mais o fluxo de sangue para os rins, o que reduz especialmente a pressão nos capilares em torno dos túbulos renais, promovendo grande aumento da reabsorção de água e de sal pelos túbulos. Por conseguinte, a perda de água e de sal na urina fica muito diminuída, com acúmulo de grandes quantidades de sal e de água no sangue e nos líquidos intersticiais em todo o corpo.
- 3. Aumento da secreção de aldosterona.** Grandes quantidades de aldosterona são secretadas pelo córtex adrenal no estágio crônico da insuficiência cardíaca. Isto resulta, em grande parte, do efeito da angiotensina de estimular a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal. Porém, parte do aumento da secreção de aldosterona resulta, muitas vezes, do aumento do potássio plasmático. O excesso de potássio é um dos estímulos

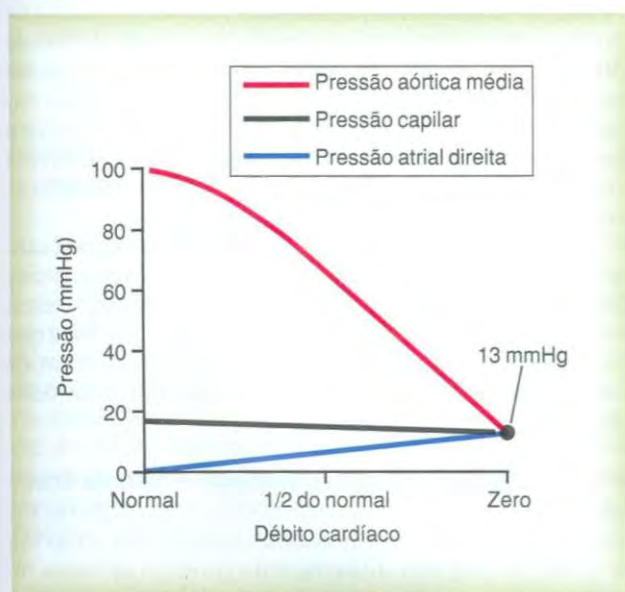


Figura 22-3

Alterações progressivas da pressão aórtica média, da pressão capilar periférica tecidual e da pressão atrial direita, enquanto o débito cardíaco cai do normal para zero.

mais potentes conhecidos da secreção de aldosterona, e a concentração do potássio se eleva em resposta à redução da função renal na insuficiência cardíaca.

O aumento adicional do nível de aldosterona aumenta a reabsorção do sódio pelos túbulos renais. Isto, por sua vez, leva a um aumento secundário da reabsorção de água, por duas razões: primeira, à medida que o sódio é reabsorvido, a pressão osmótica nos túbulos diminui, porém aumenta a pressão osmótica nos líquidos intersticiais renais; essas alterações promovem a passagem, por osmose, da água para o sangue. Segunda, o sódio absorvido e os ânions que o acompanham, principalmente íons cloreto, aumentam a concentração osmótica do líquido extracelular em todo o corpo. Isso provoca a secreção de *hormônio antidiurético* pelo sistema hipotálamo-glândula hipófise posterior (discutido no Cap. 29). O hormônio antidiurético promove, por seu turno, um aumento cada vez maior da reabsorção tubular de água.

O Papel do Fator Natriurético Atrial no Retardo do Início da Descompensação Cardíaca. O *fator natriurético atrial* (FNA) é um hormônio liberado pelas paredes atriais do coração, quando estas são distendidas. Como a insuficiência cardíaca quase sempre causa aumento excessivo nas pressões atriais direita e esquerda que distendem as paredes atriais, os níveis circulantes de FNA no sangue aumentam por cinco a dez vezes na insuficiência cardíaca grave. O FNA exerce, por sua vez, efeito direto sobre os rins para aumentar muito intensamente sua excreção de sal e de água. Assim, o FNA desempenha um papel natural ao participar na prevenção dos sintomas congestivos extremos durante a insuficiência cardíaca. Os efeitos renais do FNA são discutidos no Capítulo 29.

Edema Pulmonar Agudo no Estágio Tardio da Insuficiência Cardíaca — Outro Círculo Vicioso Letal

Uma causa frequente de morte na insuficiência cardíaca é o *edema pulmonar* que ocorre em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica por longo período. Quando isto ocorre em uma pessoa sem nova lesão cardíaca, ele em geral é provocado por alguma sobrecarga temporária do coração, como poderia resultar de episódio muito intenso de exercício, alguma experiência emocional, ou, até mesmo, resfriado grave. Acredita-se que o edema pulmonar agudo seja resultado do seguinte círculo vicioso:

1. Um aumento temporário da carga sobre o ventrículo esquerdo, já enfraquecido, inicia o círculo vicioso. Devido à capacidade limitada de bombeamento do coração esquerdo, o sangue começa a se acumular nos pulmões.
2. O aumento de sangue nos pulmões eleva a pressão capilar pulmonar, e uma pequena quantidade de líquido começa a transudar para os tecidos pulmonares e para os alvéolos.
3. O aumento de líquido nos pulmões diminui o grau de oxigenação do sangue.
4. A diminuição do oxigênio no sangue enfraquece ainda mais o coração e também as arteríolas em todo o corpo, causando, dessa forma, vasodilatação periférica.
5. A vasodilatação periférica aumenta ainda mais o retorno venoso do sangue da circulação periférica.
6. O aumento do retorno venoso aumenta ainda mais o acúmulo de sangue nos pulmões, resultando em transudação de maior quantidade de líquido, mais dessaturação do sangue arterial, mais retorno venoso, e assim por diante. Dessa maneira, estabelece-se um círculo vicioso.

Desde que esse círculo vicioso ultrapasse certo ponto crítico, ele progredirá até a morte do paciente, a menos que medidas terapêuticas heróicas sejam utilizadas rapidamente. Os tipos de medidas terapêuticas heróicas capazes de reverter o processo e salvar a vida do paciente incluem os seguintes:

1. Colocar torniquetes nos dois braços e nas duas pernas para seqüestrar o máximo de sangue nas veias e, por conseguinte, diminuir a carga de trabalho sobre o lado esquerdo do coração
2. Fazer sangria no paciente
3. Administrar diurético de ação rápida, como a furose-mida, para induzir a perda rápida de líquido pelo organismo
4. Administrar ao paciente oxigênio puro, a fim de reverter a dessaturação do oxigênio do sangue, a deterioração cardíaca e a vasodilatação periférica
5. Administrar ao paciente um fármaco cardiotônico de ação rápida, como um digital, para fortalecer o coração.

Esse círculo vicioso do edema pulmonar agudo pode evoluir tão rapidamente que a morte pode ocorrer de 20 minutos a uma hora. Por conseguinte, qualquer procedimento que seja bem sucedido deve ser instituído imediatamente.

Reserva Cardíaca

A porcentagem máxima que o débito cardíaco pode aumentar acima do normal é referida como *reserva cardíaca*. Assim, no adulto jovem saudável, a reserva cardíaca é de 300% a 400%. Nos atletas treinados, é ocasionalmente de 500% a 600%. Porém, na insuficiência cardíaca, não existe reserva cardíaca. Como exemplo de reserva normal durante o exercício intenso, o débito cardíaco de um adulto jovem saudável pode aumentar para cerca de cinco vezes o normal; este é um aumento acima do normal de 400% — ou seja, *uma reserva cardíaca de 400%*.

Qualquer fator que impeça o coração de bombear sangue em quantidade satisfatória diminuirá a reserva cardíaca. Essa redução pode resultar da cardiopatia isquêmica, de cardiomiopatia primária, de deficiência vitamínica que afete o músculo cardíaco, de lesão física do miocárdio, de valvulopatia, além de muitos outros fatores, alguns deles mostrados na Figura 22-4.

Diagnóstico de Baixa Reserva Cardíaca — Teste do Exercício. Enquanto as pessoas com baixa reserva cardíaca permanecem no estado de repouso, elas não sabem, em geral, que têm cardiopatia. Todavia, o diagnóstico de baixa reserva cardíaca pode ser feito com facilidade desde que a pessoa realize marcha em esteira ou que suba e desça os degraus de uma escada, o que requer aumento considerável do débito cardíaco. A carga aumentada sobre o coração consome rapidamente a pequena quantidade da reserva que está disponível, e o débito cardíaco logo pára

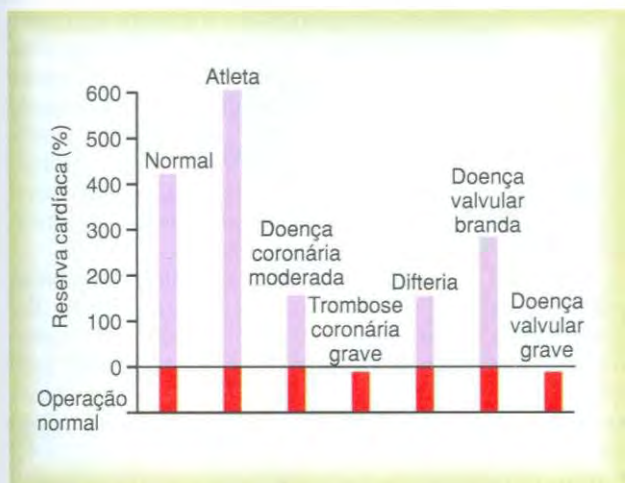


Figura 22-4

Reserva cardíaca em diferentes condições, mostrando reserva menor que zero para duas das condições.

de aumentar o suficiente para sustentar o novo nível de atividade do corpo. Os efeitos agudos são os seguintes:

1. Falta de ar (dispnéia) imediata e por vezes extrema, resultante da falência do coração em bombear sangue suficiente para os tecidos, causando, por conseguinte, isquemia tecidual e criando a sensação de falta de ar
2. Fadiga muscular intensa, resultante da isquemia muscular, limitando, dessa forma, a capacidade da pessoa de continuar com o exercício
3. Aumento excessivo da frequência cardíaca devido à reação excessiva dos reflexos nervosos do coração, na tentativa de superar o débito cardíaco inadequado

Os testes de exercício (ergométricos) fazem parte do arsenal do cardiologista. Esses testes substituem as medidas do débito cardíaco que não podem ser realizadas, com facilidade, na maioria das situações clínicas.

Método Gráfico Quantitativo de Análise da Insuficiência Cardíaca

Ainda que seja possível compreender a maior parte dos princípios gerais da insuficiência cardíaca utilizando principalmente a lógica qualitativa, como temos feito até agora neste capítulo, pode-se entender a importância dos diferentes fatores da insuficiência cardíaca em maior profundidade utilizando-se abordagens mais quantitativas. Essa abordagem é o método gráfico de análise da regulação do débito cardíaco, apresentado no Capítulo 20. Nas seções restantes deste capítulo, analisaremos os vários aspectos da insuficiência cardíaca utilizando essa técnica gráfica.

Análise Gráfica da Insuficiência Cardíaca Aguda e Compensação Crônica

A Figura 22-5 mostra as curvas do débito cardíaco e do retorno venoso, em diferentes estados do coração e da circulação periférica. As duas curvas que se cruzam no ponto

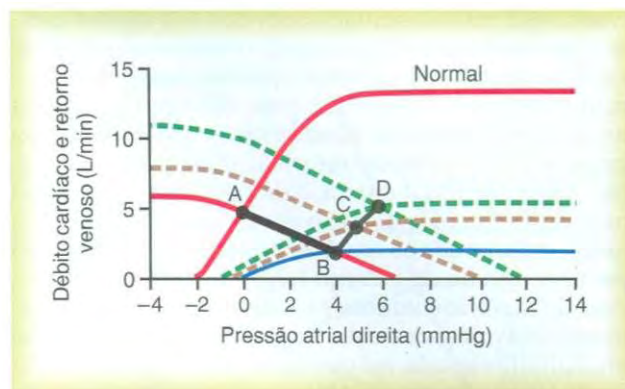


Figura 22-5

Alterações progressivas do débito cardíaco e da pressão atrial direita durante estágios diferentes da insuficiência cardíaca.

A são (1) a curva do débito cardíaco normal e (2) a curva do retorno venoso normal. Como discutido no Capítulo 20, só existe um ponto, em cada uma dessas duas curvas, em que o sistema circulatório pode atuar. Esse ponto é onde as duas curvas se cruzam, no ponto A. Por conseguinte, o estado normal da circulação é um débito cardíaco e um retorno venoso de 5 L/min e pressão atrial direita de 0 mmHg.

Efeito do Ataque Cardíaco Agudo. Durante os primeiros segundos após um ataque cardíaco moderadamente grave, a curva do débito cardíaco se desloca para a *curva mais inferior*. Nesses poucos segundos, a curva de retorno venoso não se altera, pois o sistema circulatório periférico ainda está operando normalmente. Portanto, o novo estado da circulação é caracterizado pelo ponto B, no qual a nova curva do débito cardíaco cruza a curva do retorno venoso normal. Como resultado, a pressão atrial direita se eleva imediatamente para 4 mmHg, enquanto o débito cardíaco cai para 2 L/min.

Efeito dos Reflexos Simpáticos. Nos próximos 30 segundos, os reflexos simpáticos ficam muito ativos. Eles atuam sobre as curvas do débito cardíaco e do retorno venoso, elevando-as. A estimulação simpática pode aumentar o nível de platô da curva do débito cardíaco para até 30% a 100%. Essa atividade simpática pode também aumentar a pressão média de enchimento sistêmico (caracterizada pelo ponto onde a curva do retorno venoso cruza o eixo zero do retorno venoso) em vários milímetros de mercúrio (mmHg) — nessa figura, do valor normal de 7 mmHg para até 10 mmHg. Esse aumento da pressão média de enchimento sistêmico desloca toda a curva do retorno venoso para a direita e para cima. As novas curvas do débito cardíaco e do retorno venoso agora se equilibram no ponto C, ou seja, a uma pressão atrial direita de +5 mmHg e a um débito cardíaco de 4 L/min.

Compensação durante os Próximos Dias. Durante a semana seguinte, as curvas do débito cardíaco e do retorno venoso

ficam ainda mais aumentadas, devido (1) a alguma recuperação do coração e (2) à retenção renal de sal e de água, o que aumenta cada vez mais a pressão média de enchimento sistêmico — dessa vez, para +12 mmHg. As duas novas curvas, agora, se equilibram no ponto D. Dessa forma, o débito cardíaco retornou, nesse ponto, ao normal. A pressão atrial direita, entretanto, se elevou ainda mais, para +6 mmHg. Como o débito cardíaco agora está normalizado, o débito renal também é normal, de modo que novo estado de balanço hídrico foi atingido. O sistema circulatório continuará a atuar no ponto D e permanecerá estável, com débito cardíaco normal e pressão atrial direita elevada, até que algum fator extrínseco adicional altere a curva do débito cardíaco ou a curva do retorno venoso.

Utilizando esse método para a análise, pode-se ver, de modo especial, a importância da retenção moderada de líquido e como ela leva, eventualmente, a um novo estado estável da circulação na insuficiência cardíaca branda a moderada. E pode-se também ver a inter-relação entre a pressão média de enchimento sistêmico e o bombeamento cardíaco nos vários graus da insuficiência cardíaca.

Note que os eventos descritos na Figura 22-5 são os mesmos apresentados na Figura 22-1, porém, na Figura 22-5, eles são apresentados de modo mais quantitativo.

Análise Gráfica da Insuficiência Cardíaca “Descompensada”

A curva do débito cardíaco em preto, na Figura 22-6, é a mesma curva mostrada na Figura 22-2, uma curva bastante baixa, que já atingiu um grau de recuperação tão grande quanto o que pode ser produzido por esse coração. Nessa figura, adicionamos as curvas do retorno venoso que ocorreram nos dias seguintes, após a queda aguda da curva do débito cardíaco para esse baixo nível. No ponto A, a curva, no momento zero, cruza a curva do retorno venoso para dar um débito cardíaco de cerca de 3 L/min. Todavia, a estimulação do sistema nervoso simpático cau-

sada por este débito cardíaco baixo aumenta a pressão média de enchimento sistêmico, dentro de 30 segundos, de 7 a 10,5 mmHg. Isso desloca a curva do retorno venoso para cima e para a direita, para produzir a curva designada como de “compensação autônoma”. Dessa forma, a nova curva do retorno venoso cruza a curva do débito cardíaco no ponto B. O débito cardíaco foi melhorado para o nível de 4 L/min, porém à custa de aumento adicional na pressão atrial direita, que passa para 5 mmHg.

O débito cardíaco de 4 L/min é ainda muito baixo para fazer com que os rins funcionem normalmente. Por conseguinte, líquido continua a ser retido, e a pressão média de enchimento sistêmico se eleva de 10,5 para quase 13 mmHg. Agora, a curva do retorno venoso passa ser rotulada como “2º dia”, cruzando a curva do débito cardíaco no ponto C. O débito cardíaco se eleva para 4,2 L/min, e a pressão atrial direita, para 7 mmHg.

Durante os dias seguintes, o débito cardíaco não aumenta o suficiente para restabelecer a função renal normal. A retenção de líquido continua, a pressão média de enchimento sistêmico continua a aumentar, a curva de retorno venoso persiste em seu deslocamento para a direita, e o ponto de equilíbrio das curvas do retorno venoso e do débito cardíaco também se desloca progressivamente para o ponto D, daí para o ponto E, e, por fim, para o ponto F. O processo de equilíbrio se situa na parte descendente da curva do débito cardíaco, de modo que a retenção adicional de líquido causa apenas edema cardíaco mais grave e efeito mais prejudicial sobre o débito cardíaco. A condição se acelera até a ocorrência da morte.

Dessa forma, a “descompensação” resulta do fato de que a curva do débito cardíaco nunca se eleva até o nível crítico de 5 L/min, necessário para o restabelecimento da excreção renal normal de líquido, que seria requerida para produzir o equilíbrio entre a ingestão e a excreção de líquido.

Tratamento da Cardiopatia Descompensada com Digitais.

Vamos assumir que o estágio de descompensação já alcançou o ponto E, na Figura 22-6, e vamos prosseguir até o mesmo ponto E na Figura 22-7. Nesse ponto, são ministrados digitais para fortalecer o coração. Isso eleva a curva do débito cardíaco até o nível mostrado na Figura 22-7, mas não ocorre alteração imediata da curva do retorno venoso. Assim, a nova curva do débito cardíaco cruza a curva do retorno venoso no ponto G. O débito cardíaco é agora de 5,7 L/min, um valor maior que o nível crítico de 5 litros necessário para fazer com que os rins excretem quantidades normais de urina. Portanto, os rins passam a eliminar muito mais líquido que o normal, causando *diurese*, um efeito terapêutico bem conhecido dos digitais.

A perda progressiva de líquido por um período de vários dias, reduz a pressão média de enchimento sistêmico de volta para 11,5 mmHg, e a nova curva do retorno venoso passa a ser a curva rotulada como “Vários dias depois”. Essa curva cruza a curva do débito cardíaco do coração digitalizado no ponto H, com débito de 5 L/min e pressão atrial direita de 4,6 mmHg. Esse débito cardíaco é precisamente o necessário para o balanço hídrico normal. Por conseguinte, não ocorrerá perda adicional de líquido nem ganho. Consequentemente, o sistema circulatório se estabiliza, ou, em outras palavras, a descompensação da insuficiência cardíaca foi “compensada”. Colocando isso de outro modo, a condição final da circula-

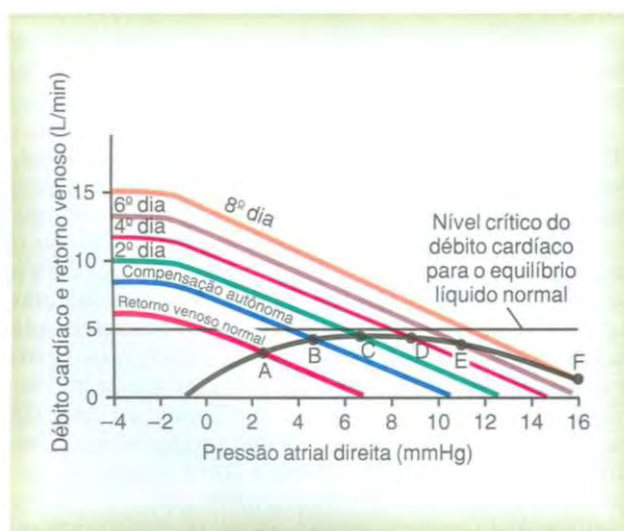


Figura 22-6

Análise gráfica de cardiopatia descompensada mostrando o deslocamento progressivo da curva do retorno venoso para a direita, como resultado da retenção continuada de líquido.

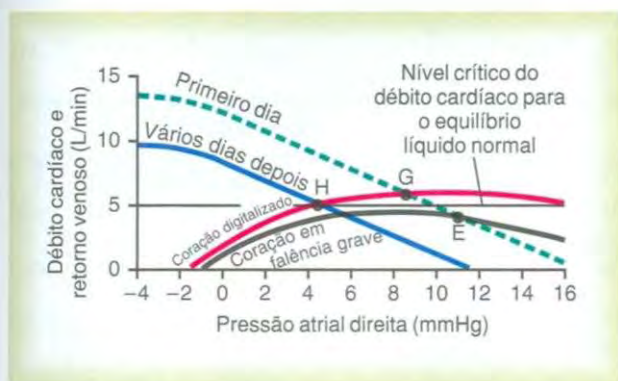


Figura 22-7

Tratamento da cardiopatia descompensada mostrando o efeito dos digitais na elevação da curva do débito cardíaco; isso, por seu turno, causa aumento do débito urinário e deslocamento progressivo da curva de retorno venoso para a esquerda.

lação no estado estável é definida pelo ponto de cruzamento de três curvas: a curva do débito cardíaco, a curva do retorno venoso e o nível crítico de equilíbrio hídrico normal. Os mecanismos compensatórios estabilizam automaticamente a circulação quando todas as três curvas se cruzam no mesmo ponto.

Análise Gráfica da Insuficiência Cardíaca de Alto Débito

A Figura 22-8 permite a análise de dois tipos de insuficiência cardíaca de alto débito. Um deles é causado por uma *fístula arteriovenosa* que sobrecarrega o coração devido ao retorno venoso excessivo, apesar de a capacidade de bombeamento do coração não estar diminuída. O outro é causado pelo *beribéri*, no qual o retorno venoso está muito aumentado pela diminuição da resistência vascular sistêmica, porém, ao mesmo tempo, a capacidade de bombeamento do coração está diminuída.

Fístula Arteriovenosa. As curvas “normais” da Figura 22-8 caracterizam as curvas normais do débito cardíaco e do retorno venoso. Elas se cruzam no ponto A, que define o débito cardíaco normal de 5 L/min e a pressão atrial direita de 0 mmHg.

Vamos agora assumir que a resistência sistêmica (a *resistência periférica total*) fique muito diminuída, devido à abertura de uma grande fístula arteriovenosa (abertura direta entre uma grande artéria e uma grande veia). A curva do retorno venoso gira para cima, resultando na curva rotulada como “fístula AV”. Essa curva do retorno venoso cruza a curva do débito cardíaco normal no ponto B, com débito cardíaco de 12,5 L/min e pressão atrial direita de 3 mmHg. Dessa forma, o débito cardíaco passa a ficar muito elevado, com a pressão atrial direita ligeiramente aumentada, existindo leves sinais de congestão periférica. Se a pessoa tentar se exercitar, terá pouca reserva cardíaca, pois o coração já estará sendo utilizado quase ao máximo da capacidade em bombear o sangue extra através da fístula arteriovenosa. Essa condição se assemelha à condição de insuficiência, sendo referida

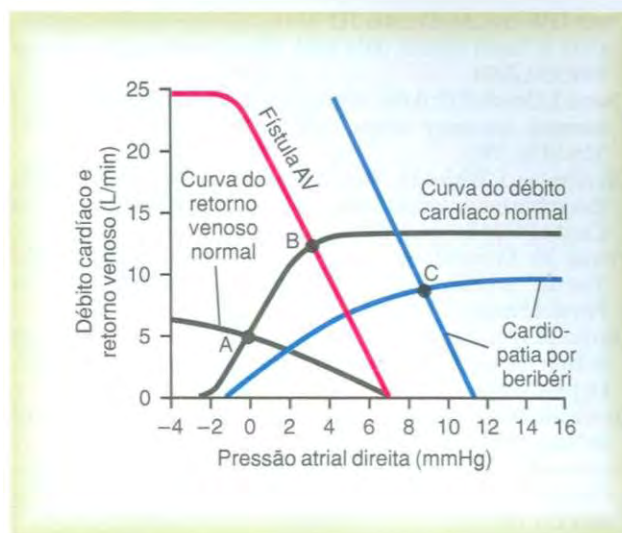


Figura 22-8

Análise gráfica de dois tipos de condições que podem causar insuficiência cardíaca de alto débito: (1) fístula arteriovenosa (AV) e (2) cardiopatia por beribéri.

como “insuficiência de alto débito”, mas, na realidade, o coração é sobrecarregado pelo retorno venoso excessivo.

Beribéri. A Figura 22-8 mostra as alterações aproximadas das curvas do débito cardíaco e do retorno venoso causadas pelo *beribéri*. O nível diminuído da curva do débito cardíaco é causado pelo enfraquecimento do coração pela avitaminose (principalmente falta de tiamina) que causa a síndrome do beribéri. O enfraquecimento do coração diminui o fluxo sanguíneo para os rins. Por conseguinte, os rins retêm grande quantidade de líquido corporal, o que aumenta, por sua vez, a pressão média de enchimento sistêmico (representada pelo ponto onde a curva do retorno venoso faz interseção com o nível zero do débito cardíaco) do valor normal de 7 mmHg até 11 mmHg. Isso desloca a curva do retorno venoso para a direita. Por fim, a curva do retorno venoso é deslocada para cima da curva normal, pois a avitaminose dilatou os vasos sanguíneos periféricos, como explicado no Capítulo 17.

As duas curvas azuis (curva do débito cardíaco e curva do retorno venoso) cruzam-se no ponto C, que descreve a condição circulatória no beribéri, com pressão atrial direita, neste exemplo, de 9 mmHg, e débito cardíaco cerca de 65% acima do normal; esse alto débito cardíaco ocorre apesar do enfraquecimento do coração, como demonstrado pela diminuição do nível do platô da curva do débito cardíaco.

Referências

- Andrew P: Diastolic heart failure demystified. *Chest* 124:744, 2003.
- Braunwald E, Zipes DP, Liby P: A Textbook for Cardiovascular Medicine. 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001.

- Dorn GW 2nd, Molkentin JD: Manipulating cardiac contractility in heart failure: data from mice and men. *Circulation* 109:150, 2004.
- Ducas J, Grech ED: ABC of interventional cardiology. Percutaneous coronary intervention: cardiogenic shock. *BMJ* 326:1450, 2003.
- Eikelboom J, White H, Yusuf S: The evolving role of direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 41(4 Suppl S):70S, 2003.
- Floras JS: Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiol Scand* 177:391, 2003.
- Gavras H, Brunner HR: Role of angiotensin and its inhibition in hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. *Hypertension* 37:342, 2001.
- Gehlbach BK, Geppert E: The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 125:669, 2004.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.
- Hochman JS: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation* 107:2998, 2003.
- Lohmeier TE: Neurohumoral regulation of arterial pressure in hemorrhage and heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R810, 2002.
- Mehra MR, Gheorghiade M, Bonow RO: Mitral regurgitation in chronic heart failure: more questions than answers? *Curr Cardiol Rep* 6:96, 2004.
- McMurray J, Pfeffer MA: New therapeutic options in congestive heart failure: Part I. *Circulation* 105:2099, 2002.
- McMurray J, Pfeffer MA: New therapeutic options in congestive heart failure: Part II. *Circulation* 105:2223, 2002.
- Pfisterer M: Right ventricular involvement in myocardial infarction and cardiogenic shock. *Lancet* 362:392, 2003.
- Ruskoaho H: Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 24:341, 2003.
- Shlipak MG: Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 138:917, 2003.
- Sjaastad I, Wasserstrom JA, Sejersted OM: Heart failure — a challenge to our current concepts of excitation-contraction coupling. *J Physiol* 546:33, 2003.
- Spodick DH: Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 349:684, 2003.
- Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 105:1387, 2002.
- Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 105:1503, 2002.

Valvas e Bulhas Cardíacas; Dinâmica dos Defeitos Cardíacos Valvulares e Congênitos



A função das valvas cardíacas foi discutida no Capítulo 9, onde foi assinalado que o *fechamento* das valvas causa sons audíveis (bulhas). Normalmente, não ocorre som audível quando as valvas se abrem. Neste capítulo, discutiremos primeiro os fatores que causam as bulhas cardíacas sob condições normais e anormais. Discutiremos depois o que acontece no sistema circulatório em geral, quando estão presentes defei-

tos cardíacos valvulares ou congênitos.

Bulhas Cardíacas

Bulhas Cardíacas Normais

Ao auscultar, com estetoscópio, o coração normal, ouve-se um som descrito em geral como “lub, dub, lub, dub”. O “lub” está associado ao fechamento das valvas atrioventriculares (A-V) no início da sístole, e o “dub” está associado ao fechamento das valvas semilunares (aórtica e pulmonar), no final da sístole. O som “lub” é referido como *primeira bulha cardíaca*, e o “dub” é referido como *segunda bulha cardíaca*, porque considera-se que o ciclo normal de bombeamento do coração começa quando as valvas A-V se fecham, no início da sístole ventricular.

Causas da Primeira e Segunda Bulhas Cardíacas. As primeiras explicações sobre as causas das bulhas cardíacas foi a de que o encontro dos folhetos valvares produz vibrações. Todavia, demonstrou-se que isso causa pouco ou nenhum som, pois o sangue entre os folhetos amortece o efeito desse choque e impede a produção significativa de som. Em vez disso, a causa desses sons é *a vibração das valvas retesadas imediatamente após o fechamento, junto com a vibração das paredes adjacentes do coração e dos grandes vasos em torno do coração*. Isto é, na geração da primeira bulha cardíaca, a contração dos ventrículos causa, de início, o súbito refluxo do sangue contra as valvas A-V (as valvas tricúspide e mitral), fazendo com que elas se fechem e se inclinem na direção dos átrios, até que as cordas tendíneas interrompam de modo abrupto essa protrusão retrógrada. O retesamento elástico das cordas tendíneas e das valvas faz com que o sangue refluído seja lançado novamente para o interior de cada ventrículo respectivo. Isso faz com que o sangue e as paredes ventriculares, bem como as valvas retesadas, vibrem, provocando turbulência vibratória no sangue. As vibrações se propagam pelos tecidos adjacentes até a parede torácica, onde elas podem ser ouvidas como som por meio do estetoscópio.

A segunda bulha resulta do fechamento súbito das valvas semilunares ao final da sístole. Quando as valvas semilunares se fecham, elas inclinam-se para trás, em direção aos ventrículos, e seu estiramento elástico repuxa o sangue para as artérias, causando um curto período de reverberação do sangue para frente e para trás entre as paredes das artérias e das valvas semilunares, assim como também entre estas valvas e as paredes ventriculares. As vibrações ocorrem nas paredes das artérias e então são transmitidas principalmente ao longo das artérias. Quando as vibrações dos vasos ou dos ventrículos entram em contato com uma “tábua ressonante”, como a parede torácica, elas produzem sons que podem ser auscultados.

Duração e Altura da Primeira e da Segunda Bulhas Cardíacas. A duração de cada uma das bulhas cardíacas é pouco maior que 0,10 segundo — a primeira bulha, de cerca de aproximadamente 0,14 segundo, e a segunda, de cerca de 0,11 segundo. A razão de a segunda bulha ser mais breve é que as valvas semilunares estão mais retesadas que as valvas A-V, de modo que vibram por um período de tempo mais curto que as valvas A-V.

A frequência audível (altura) na primeira e segunda bulhas cardíacas, como mostrado na Figura 23-1, começa na menor frequência que o ouvido pode detectar, cerca de 40 ciclos/s, e atinge cerca de 500 ciclos/s. Quando aparelhos eletrônicos especiais são utilizados para registrar esses sons, sem dúvida alguma a maior proporção desses registros está em frequências e níveis sonoros abaixo do alcance audível, descendo até 3 a 4 ciclos/s e atingindo picos de aproximadamente 20 ciclos/s, como ilustrado pela área sombreada inferior na Figura 23-1. Por essa razão, grandes porções das bulhas cardíacas podem ser registradas eletronicamente nos fonocardiogramas mesmo que não possam ser auscultadas.

A segunda bulha cardíaca tem normalmente uma frequência maior que a primeira, por duas razões: (1) o retesamento das valvas semilunares, em comparação com o retesamento muito menor das valvas A-V, e (2) o maior coeficiente elástico das paredes arteriais retesadas que constituem as principais câmaras vibratórias para a segunda bulha, em comparação com as câmaras ventriculares menos elásticas e mais frouxas que formam o sistema vibratório para a primeira bulha cardíaca. O clínico utiliza essas diferenças para distinguir as características especiais das duas respectivas bulhas.

Terceira Bulha Cardíaca. Ocasionalmente uma terceira bulha cardíaca, ressonante e fraca, é ouvida no início do

terço médio da diástole. Uma explicação lógica, porém não comprovada, desse som é a oscilação do sangue para frente e para trás entre as paredes dos ventrículos, iniciada pelo influxo de sangue dos átrios. Isso é análogo à água saindo da torneira para um saco de papel; a água entra reverberando, para frente e para trás, entre as paredes do saco, causando sua vibração. Acredita-se que a razão da terceira bulha não ocorrer até o terço médio da diástole seja o fato de que na parte inicial da diástole os ventrículos não estão cheios o bastante para criar a pequena quantidade de tensão elástica necessária à reverberação. A frequência desse som é em geral tão baixa que o ouvido não pode ouvi-lo; contudo, ele pode muitas vezes ser registrado no fonocardiograma.

Bulha Cardíaca Atrial (Quarta Bulha Cardíaca). Uma bulha cardíaca atrial pode algumas vezes ser registrada no fonocardiograma, porém ela quase nunca pode ser auscultada devido a sua amplitude e frequência muito baixas — em geral, 20 ciclos/s ou menos. Esse som ocorre quando os átrios se contraem, e presumivelmente é causado pelo influxo de sangue nos ventrículos, que desencadeiam vibrações similares às da terceira bulha cardíaca.

Áreas da Superfície Torácica para Ausculta das Bulhas Cardíacas Normais

O escutar os sons do corpo, em geral por meio de estetoscópio, é denominado *ausculta*. A Figura 23-2 mostra as áreas da parede torácica onde os diferentes sons cardíacos valvulares podem ser mais bem distinguidos. Ainda que os sons de todas as valvas possam ser ouvidos em todas essas áreas, o cardiologista distingue os sons das diferentes valvas por meio de um processo de eliminação. Isto é, ele movimentando o estetoscópio de uma área para outra, observando a altura dos sons em diferentes áreas e

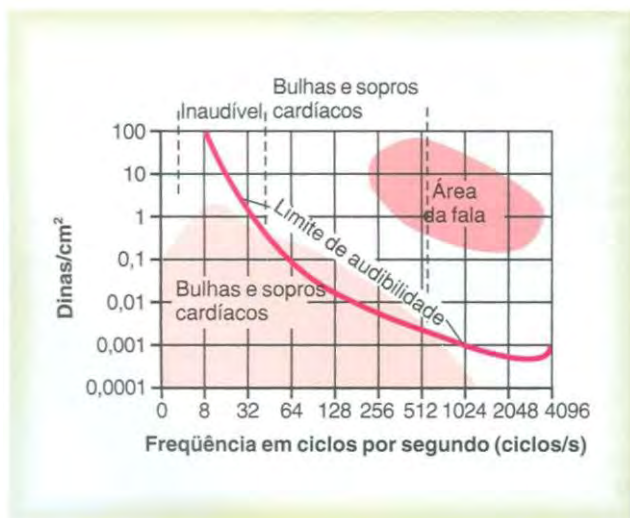


Figura 23-1

Amplitude das vibrações de frequências diferentes nas bulhas cardíacas e nos sopros cardíacos com relação ao limite de audibilidade, mostrando que a amplitude dos sons que podem ser ouvidos se situa entre 40 e 520 ciclos/s. (Modificada de Butterworth JS, Chassin JL, McGrath JJ: *Cardiac Auscultation*, 2ª ed. New York: Grune & Stratton, 1960.)

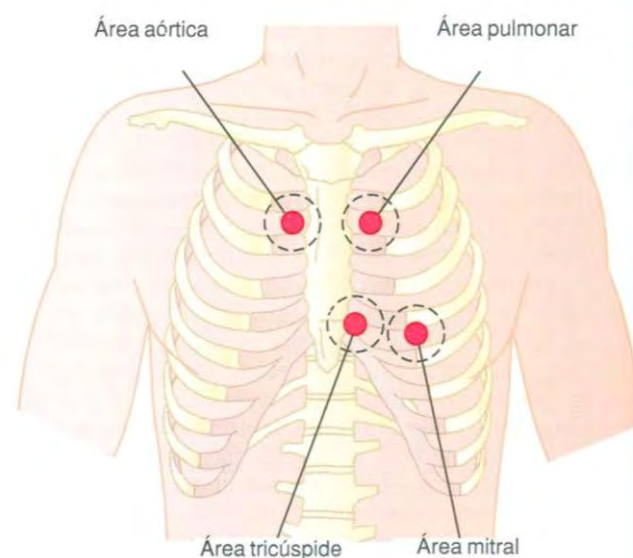


Figura 23-2

Áreas do tórax das quais o som de cada valva é mais bem ouvido.

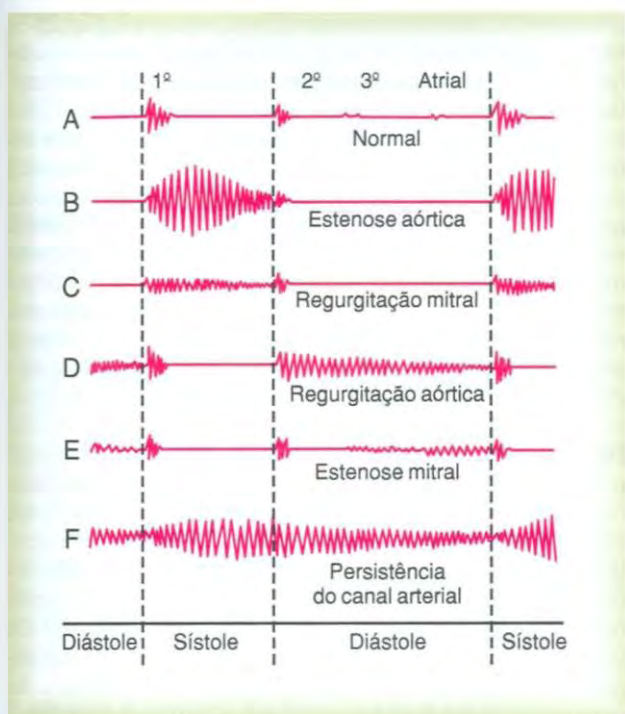


Figura 23-3

Fonocardiogramas de corações normal e anormal.

diferencia gradualmente os componentes sonoros de cada valva.

As áreas para ausculta das diferentes bulhas cardíacas não se situam diretamente sobre as próprias valvas. A área aórtica se situa acima, ao longo da aorta, devido à transmissão do som pela aorta, e a área pulmonar se situa também acima, ao longo da artéria pulmonar. A área tricúspide se situa sobre o ventrículo direito, e a área mitral sobre o ápice do ventrículo esquerdo, que é a porção cardíaca mais próxima da superfície do tórax; o coração está girado, de modo que o restante do ventrículo esquerdo encontra-se mais posteriormente.

Fonocardiograma

Se um microfone especialmente projetado para detectar sons de baixa frequência for colocado sobre o tórax, as bulhas cardíacas podem ser amplificadas e registradas por um sistema de registro com alta velocidade. Esse registro é denominado *fonocardiograma*, e as bulhas cardíacas aparecem como ondas, como mostradas esquematicamente na Figura 23-3. O registro A é um exemplo de bulhas cardíacas normais, mostrando as vibrações da primeira, segunda e terceira bulhas cardíacas e até mesmo a bulha atrial bastante fraca. Note que, de modo específico, a terceira bulha e a bulha atrial são, cada uma, rancos muito baixos. A terceira bulha cardíaca pode ser registrada somente em um terço à metade de todas as pessoas, e a bulha atrial pode ser registrada em talvez um quarto de todas as pessoas.

Lesões Valvulares

Lesões Valvulares Reumáticas

Sem dúvida alguma, o maior número de lesões valvulares resulta da *febre reumática*. A febre reumática é doença auto-imune na qual as valvas cardíacas têm a probabilidade de serem lesadas ou destruídas. Ela geralmente é provocada pela toxina estreptocócica da seguinte maneira.

A seqüência de eventos quase sempre começa por infecção estreptocócica preliminar, causada de forma específica por estreptococos hemolíticos do grupo A. Essas bactérias causam inicialmente faringite (dor de garganta), escarlatina, ou infecção do ouvido médio. Porém, os estreptococos também liberam várias proteínas diferentes, contra as quais o sistema reticuloendotelial das pessoas produz *anticorpos*. Os anticorpos reagem não apenas com a proteína estreptocócica, mas também com outros tecidos protéicos do corpo, causando, muitas vezes, grave lesão imunológica. Essas reações continuam a ocorrer enquanto os anticorpos persistirem no sangue — um ano ou mais.

A febre reumática produz lesões especialmente em certas áreas suscetíveis, como as valvas cardíacas. O grau de lesão valvar cardíaca está diretamente correlacionado com a concentração e com a persistência dos anticorpos. Os princípios da imunidade, que se relacionam com esse tipo de reação são discutidos no Capítulo 34, sendo observado, no Capítulo 31, que a nefrite glomerular aguda dos rins tem base imunológica semelhante.

Na febre reumática, grandes lesões hemorrágicas, fibrinosas e bolhosas crescem ao longo das margens inflamadas das valvas cardíacas. Como a valva mitral recebe mais trauma durante a ação valvular que qualquer outra valva, ela é a primeira a ser mais seriamente lesada, e a valva aórtica é a segunda a ser lesada com mais frequência. As valvas cardíacas direitas, as valvas tricúspide e pulmonar, são afetadas, em geral, de forma muito menos grave, devido provavelmente aos estresses de baixa pressão que atuam sobre essas valvas seriam leves, em comparação com os estresses de alta pressão que atuam sobre as valvas cardíacas esquerdas.

Cicatrização das Valvas. As lesões da febre reumática aguda ocorrem com frequência em folhetos valvares adjacentes simultaneamente, de modo que as bordas desses folhetos ficam presas umas às outras. Dessa forma, em semanas, meses ou anos, as lesões se transformam em tecido cicatricial, fundindo permanentemente partes dos folhetos valvares adjacentes. Além disso, as bordas livres dos folhetos, que em condições normais são delgadas e livres para se mover, passam a ser muitas vezes massas sólidas e fibróticas.

A valva onde os folhetos aderem uns aos outros de forma tão extensa que o sangue não consegue fluir normalmente, através dela, é dita estar *estenosada*. Por outro lado, quando as margens valvares estão muito destruídas pelo tecido cicatricial, impedindo seu fechamento enquanto os ventrículos se contraem, ocorre *regurgitação* (refluxo) do sangue quando a valva deveria estar fechada. A estenose em geral não ocorre sem a coexistência de pelo menos algum grau de regurgitamento, e vice-versa.

Outras Causas de Lesões Valvulares. A estenose ou a falta de um ou mais folhetos de uma valva também ocorre oca-

sionalmente como um *defeito congênito*. A ausência completa dos folhetos é rara; a *estenose congênita* é mais comum, como discutido adiante, neste capítulo.

Sopros Cardíacos Causados por Lesões Valvulares

Como mostrado nos fonocardiogramas da Figura 23-3, muitas bulhas cardíacas anormais, conhecidas como “sopros cardíacos”, ocorrem quando existem anormalidades das valvas, como as que se seguem.

Sopro Sistólico da Estenose Aórtica. Na estenose aórtica, o sangue é ejetado do ventrículo esquerdo através de apenas uma pequena abertura fibrosa da valva aórtica. Devido à resistência à ejeção, algumas vezes a pressão sanguínea no ventrículo esquerdo se eleva para 300 mmHg, enquanto a pressão na aorta ainda está normal. Dessa forma, surge um efeito de esguicho *durante a sístole*, com o sangue jorrando a uma velocidade enorme pela pequena abertura da valva. Isso provoca *grande turbulência* do sangue na raiz da aorta. O sangue turbulento, colidindo contra as paredes da aorta, provoca intensa vibração, e um sopro de grande amplitude (veja registro B, Fig. 23-3) ocorre durante a sístole e é transmitido para toda a aorta torácica superior e mesmo para as grandes artérias do pescoço. Este som é áspero, e, na estenose grave, pode ser tão alto a ponto de ser ouvido a vários centímetros de distância do paciente. Além disso, as vibrações sonoras podem muitas vezes ser sentidas com a mão na parte superior do tórax e na parte inferior do pescoço, um fenômeno referido como “frêmito”.

Sopro Diastólico da Regurgitação Aórtica. Na regurgitação aórtica, não é ouvido qualquer som anormal durante a sístole, mas *durante a diástole*, o sangue reflui da aorta sob alta pressão para o ventrículo esquerdo, produzindo um sopro “semelhante ao vento”, com tom relativamente agudo, de natureza sibilante, ouvido maximamente sobre o ventrículo esquerdo (veja registro D, Fig. 23-3). Esse sopro resulta da *turbulência* do sangue jorrando de modo retrógrado para o sangue presente no ventrículo esquerdo diastólico sob baixa pressão.

Sopro Sistólico da Regurgitação Mitral. Na regurgitação mitral o sangue reflui pela valva mitral para o átrio esquerdo *durante a sístole*. Isso também produz um som sibilante “semelhante ao vento” (veja registro C, Fig. 23-3), similar ao da regurgitação aórtica mas que ocorre durante a sístole, em vez de na diástole. Ele é transmitido, com mais intensidade, para o átrio esquerdo. Todavia, o átrio esquerdo fica situado tão profundamente no tórax que é difícil escutar esse som de modo direto sobre o átrio. Conseqüentemente, o som da regurgitação mitral é transmitido para a parede torácica principalmente pelo ventrículo esquerdo, até o ápice do coração.

Sopro Diastólico da Estenose Mitral. Na estenose mitral, o sangue passa com dificuldade do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo através da valva mitral estenosada, e como a pressão no átrio esquerdo raramente se eleva acima de 30 mmHg, não se desenvolve grande diferencial de pressão que force o sangue do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo. Conseqüentemente, os sons anor-

mais ouvidos na estenose mitral (veja registro E, Fig. 23-3) são em geral fracos e de frequência muito baixa, de modo que a maioria do espectro sonoro está abaixo da extremidade de baixa frequência da audição humana.

Durante a parte inicial da diástole, o ventrículo esquerdo com valva mitral estenosada contém muito pouco sangue em seu interior e suas paredes estão tão frouxas que o sangue não reverbera de um lado para outro entre as paredes do ventrículo. Por essa razão, mesmo na estenose mitral grave nenhum sopro pode ser ouvido durante o primeiro terço da diástole. Dessa maneira, após seu enchimento parcial, o ventrículo é distendido em grau suficiente para que o sangue reverbere, havendo o aparecimento de sopro baixo e surdo.

Fonocardiogramas dos Sopros Valvulares. Os fonocardiogramas B, C, D e E da Figura 23-3 mostram, respectivamente, registros idealizados obtidos de pacientes com estenose aórtica, regurgitação mitral, regurgitação aórtica e estenose mitral. É óbvio, por esses fonocardiogramas, que a lesão da estenose aórtica causa o sopro mais baixo, e a lesão da estenose mitral causa o mais fraco. Os fonocardiogramas mostram como a intensidade dos sopros varia durante as diferentes porções da sístole e da diástole, e a duração relativa de cada sopro também é evidente. Observe especialmente que os sopros da estenose aórtica e da regurgitação mitral ocorrem apenas durante a sístole, enquanto os sopros da regurgitação aórtica e da estenose mitral ocorrem apenas durante a diástole. Se o leitor não compreender essa sincronia, é necessário fazer uma revisão adicional até entendê-la.

Dinâmica Circulatória Anormal nas Valvulopatias

Dinâmica da Circulação na Estenose Aórtica e na Regurgitação Aórtica

Na *estenose aórtica*, o ventrículo esquerdo em contração falha em se esvaziar de modo adequado, enquanto na *regurgitação aórtica* o sangue flui retrogradamente para o ventrículo, vindo da aorta após o ventrículo já ter bombeado o sangue para a aorta. Por conseguinte, em qualquer um dos casos, o *volume efetivo do débito sistólico* cardíaco fica reduzido.

Ocorrem várias compensações importantes que podem diminuir a gravidade dos defeitos circulatórios. Algumas dessas compensações são as seguintes.

Hipertrofia Ventricular Esquerda. Tanto na estenose aórtica quanto na regurgitação aórtica, a musculatura ventricular esquerda se hipertrofia devido ao aumento da carga do trabalho ventricular.

Na *regurgitação*, a câmara ventricular esquerda também aumenta para conter todo o sangue regurgitado da aorta. Algumas vezes, a massa muscular ventricular esquerda aumenta de quatro a cinco vezes, produzindo hipertrofia cardíaca esquerda.

Quando a valva aórtica estiver seriamente *estenosada*, o músculo hipertrofiado permite que o ventrículo esquerdo desenvolva pressão intraventricular de até 400 mmHg no pico sistólico.

Na regurgitação aórtica grave, algumas vezes o músculo hipertrofiado permite que o ventrículo esquerdo bombeie um volume do débito sistólico maior que 250 mililitros, embora até três quartos desse sangue retornem ao ventrículo durante a diástole; somente um quarto flui pela aorta para o corpo.

Aumento do Volume Sangüíneo. Outro efeito que ajuda a compensar a diminuição do bombeamento efetivo pelo ventrículo esquerdo é o aumento do volume de sangue. Isso é resultado de (1) uma leve diminuição inicial na pressão arterial, mais (2) reflexos circulatórios periféricos induzidos por essa redução. Esses dois fatores em conjunto diminuem o débito renal de urina, fazendo com que o volume sangüíneo aumente e a pressão arterial média retorne ao normal. Além disso, a massa eritrocítica eventualmente aumenta devido ao ligeiro grau de hipoxia tecidual.

O aumento do volume sangüíneo tende a aumentar o retorno venoso para o coração. Isso, por sua vez, faz com que o ventrículo esquerdo bombeie com força adicional, necessária para superar a dinâmica do bombeamento anormal.

Falência Eventual do Ventrículo Esquerdo e Desenvolvimento de Edema Pulmonar

Nos estágios iniciais da estenose aórtica ou da regurgitação aórtica, a capacidade intrínseca do ventrículo esquerdo de se adaptar a cargas cada vez maiores impede anormalidades significativas da função circulatória no indivíduo em repouso, além do aumento do trabalho necessário do ventrículo esquerdo. Por conseguinte, graus consideráveis de estenose aórtica ou de regurgitação aórtica ocorrem muitas vezes antes que a pessoa saiba que tem cardiopatia grave (como pressão sistólica ventricular esquerda em repouso de até 200 mmHg na estenose aórtica ou volume do débito sistólico ventricular esquerdo de até o dobro do normal na regurgitação aórtica).

Além do estágio crítico nessas lesões da valva aórtica, o ventrículo esquerdo não pode finalmente acompanhar a demanda do trabalho. Como consequência, o ventrículo esquerdo se dilata e o débito cardíaco começa a cair; ao mesmo tempo, o sangue se acumula no átrio esquerdo e nos pulmões por trás do ventrículo esquerdo em falência. A pressão atrial esquerda se eleva progressivamente, e com pressões acima de 25 mmHg a 40 mmHg de pressão média atrial esquerda ocorre edema grave nos pulmões, como discutido em detalhes no Capítulo 28.

Dinâmica da Estenose Mitral e da Regurgitação Mitral

Na estenose mitral, o fluxo sangüíneo do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo é impedido, e na regurgitação mitral muito do sangue que fluiu para o ventrículo esquerdo durante a diástole refluí para o átrio esquerdo durante a sístole, em vez de ser bombeado para a aorta. Portanto, quaisquer dessas condições reduzem o movimento efetivo de sangue do átrio esquerdo ao ventrículo esquerdo.

Edema Pulmonar na Valvulopatia Mitral. O acúmulo de sangue no átrio esquerdo provoca aumento progressivo da

pressão atrial esquerda, o que o resulta eventualmente no desenvolvimento de edema pulmonar grave. Na forma usual, não ocorre edema letal até que a pressão média atrial esquerda se eleve acima de 25 mmHg e ocasionalmente até 40 mmHg, devido à vasculatura linfática pulmonar aumentar muitas vezes, retirando líquido dos tecidos pulmonares com extrema rapidez.

Aumento do Átrio Esquerdo e Fibrilação Atrial. O aumento da pressão atrial esquerda na valvulopatia mitral causa aumento progressivo do átrio esquerdo, o que aumenta a distância que o impulso elétrico excitatório cardíaco deve percorrer na parede atrial. Essa via pode ficar eventualmente tão longa que predispõe ao desenvolvimento de *movimentos circulares* do sinal excitatório, como discutido no Capítulo 13. Por conseguinte, nos estágios finais da valvulopatia mitral, especialmente na estenose mitral, em geral ocorre fibrilação atrial. Isso reduz ainda mais a eficácia do bombeamento cardíaco, causando debilidade cardíaca ainda maior.

Compensação na Valvulopatia Mitral Inicial. Como ocorre também na valvulopatia aórtica e em muitos tipos de cardiopatia congênita, o volume do sangue aumenta na valvulopatia mitral devido principalmente à diminuição da excreção de líquido e de sal pelos rins. Esse aumento do volume sangüíneo aumenta o retorno venoso para o coração, ajudando, assim, a superar o efeito da debilidade cardíaca. Por conseguinte, após compensação, o débito cardíaco pode cair apenas minimamente até os estágios finais da valvulopatia mitral, mesmo que a pressão atrial esquerda esteja aumentando.

Enquanto a pressão atrial esquerda aumenta, o sangue começa a se acumular nos pulmões, eventualmente por toda a extensão de volta à artéria pulmonar. Além disso, o edema incipiente dos pulmões causa constrição arteriolar pulmonar. Esses dois efeitos juntos aumentam a pressão arterial pulmonar sistólica e também a pressão ventricular direita, algumas vezes até 60 mmHg, que é mais que o dobro do valor normal. Isso, por seu turno, causa hipertrofia do lado direito do coração, o que compensa em parte o aumento de sua carga de trabalho.

Dinâmica Circulatória durante o Exercício em Pacientes com Lesões Valvulares

Durante o exercício, grande quantidade de sangue venoso retorna ao coração, vinda da circulação periférica. Por conseguinte, todas as anormalidades dinâmicas que ocorrem nos diferentes tipos de valvulopatia são bastante exacerbadas. Mesmo nas valvulopatias de pouca intensidade nas quais os sintomas podem ser irreconhecíveis no repouso, muitas vezes sintomas graves aparecem durante o exercício intenso. Por exemplo, nos pacientes com lesões da válvula aórtica, o exercício pode causar insuficiência ventricular esquerda aguda seguida de *edema pulmonar agudo*. Além disso, nos pacientes com doença mitral, o exercício pode causar acúmulo acentuado de sangue nos pulmões, que pode levar à formação de edema pulmonar grave ou até mesmo letal dentro de 10 minutos.

Mesmo em alguns casos leves a moderados de valvulopatia, a *reserva cardíaca* do paciente diminui em propor-

ção à gravidade da disfunção valvular. Isto é, o débito cardíaco não aumenta como deveria durante o exercício. Como resultado, os músculos do corpo se fatigam rapidamente, devido ao pouco aumento do fluxo sanguíneo muscular.

Dinâmica Circulatoria Anormal nos Defeitos Cardíacos Congênitos

Ocasionalmente, o coração ou seus vasos sanguíneos associados são malformados durante a vida fetal; o defeito é referido como *anomalia congênita*. Existem três tipos principais de anomalias congênitas do coração e de seus vasos associados: (1) *estenose* do canal do fluxo sanguíneo em algum ponto no coração ou em um grande vaso estreitamente associado; (2) anomalia que permite que o sangue reflua do lado esquerdo do coração ou da aorta para o lado direito do coração ou para a artéria pulmonar, reduzindo, desse modo, o fluxo pela circulação sistêmica — referida como *derivação (shunt) esquerda-direita*; e (3) anomalia que permite que o sangue flua diretamente do lado direito para o lado esquerdo do coração, reduzindo assim o fluxo pelos pulmões — referida como *derivação (shunt) direita-esquerda*.

Os efeitos das diferentes lesões estenóticas são facilmente compreendidos. Por exemplo, a *estenose congênita da valva aórtica* resulta nos mesmos efeitos dinâmicos que a estenose da valva aórtica causada por outras lesões valvulares, ou seja, tendência para desenvolver edema pulmonar grave e débito cardíaco reduzido.

Outro tipo de estenose congênita é a *coarctação da aorta*, que ocorre muitas vezes próxima ao nível do diafragma. Isso faz com que a pressão arterial na parte superior do corpo (acima do nível da coarctação) seja muito maior que a pressão na parte inferior do corpo, devido à grande resistência ao fluxo sanguíneo pela coarctação na parte inferior do corpo; parte do sangue deve fluir em torno da coarctação, através das pequenas artérias colaterais, como discutido no Capítulo 19.

Persistência do Canal Arterial — Uma Derivação Esquerda-Direita

Durante a vida fetal, os pulmões ficam colapsados, e a compressão elástica dos pulmões que mantém os alvéolos colapsados conserva a maior parte dos vasos sanguíneos pulmonares também colapsados. Assim, a resistência ao fluxo sanguíneo pelos pulmões é tão grande que a pressão arterial pulmonar é alta no feto. Além disso, devido à baixa resistência do fluxo sanguíneo da aorta pelos grandes vasos placentários, a pressão na aorta do feto é menor que a normal — na prática, menor que na artéria pulmonar. Isso faz com que quase todo o sangue arterial pulmonar flua por uma artéria especial, presente no feto, que conecta a artéria pulmonar à aorta (Fig. 23-4), denominada *canal arterial*, criando assim um percurso que contorna os pulmões. Essa artéria permite a recirculação imediata do sangue pelas artérias sistêmicas do feto sem

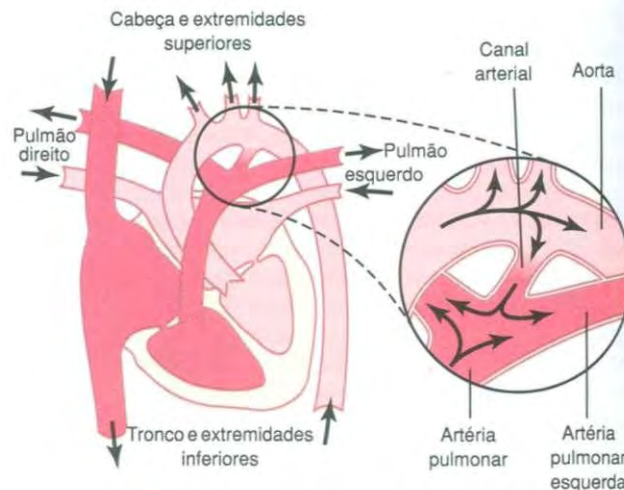


Figura 23-4

Persistência do canal arterial, mostrando, pela intensidade da cor rosa, que o sangue venoso escuro se altera no sangue oxigenado em diferentes pontos na circulação. O diagrama da direita mostra o *fluxo retrógrado de sangue da aorta para a artéria pulmonar, e, depois, pelos pulmões, na vez seguinte*.

que o sangue passe pelos pulmões. Essa falta de fluxo sanguíneo pelos dos pulmões não é prejudicial ao feto, pois o sangue é oxigenado na placenta.

Fechamento do Canal Arterial após o Nascimento. Imediatamente após o nascimento, o lactente começa a respirar, os pulmões inflam; não apenas os alvéolos se enchem com ar, mas também a resistência ao fluxo sanguíneo pela árvore vascular pulmonar diminui de modo muito acentuado, permitindo que a pressão arterial pulmonar se eleve devido à interrupção repentina do fluxo sanguíneo da aorta pela placenta. Dessa forma, a pressão na artéria pulmonar cai, enquanto na aorta aumenta. Como resultado, o fluxo sanguíneo pelo canal arterial cessa de forma abrupta ao nascimento, e de fato o sangue começa a refluir pelo canal arterial da aorta para a artéria pulmonar. Esse novo estado de refluxo do sangue faz com que o canal arterial seja ocluído em poucas horas a poucos dias, na maioria dos lactentes, de modo que o fluxo sanguíneo pelo canal arterial não persiste. Acredita-se que o canal se feche porque a concentração de oxigênio do sangue aórtico que passa a fluir por ele seja cerca de duas vezes maior que a do sangue que flui da artéria pulmonar para o canal arterial durante a vida fetal. Presumivelmente, o oxigênio provoca a contração do músculo na parede do canal arterial. Isto é discutido em mais detalhes no Capítulo 83.

Infelizmente, em cerca de 1 em cada 5.500 neonatos, o canal arterial não se fecha, causando a condição referida como *persistência do canal arterial*, mostrada na Figura 23-4.

Dinâmica da Circulação com Persistência do Canal Arterial.

Durante os primeiros meses da vida do lactente, a persistência do canal arterial em geral não produz qualquer anormalidade funcional grave. Porém, enquanto a criança cresce, ocorre aumento progressivo do diferencial entre a alta pressão na aorta e a menor pressão na artéria pulmo-

nar, com aumento correspondente do refluxo de sangue da aorta para a artéria pulmonar. Além disso, a pressão sanguínea aórtica alta faz com que, em geral, o diâmetro do canal parcialmente aberto aumente com o tempo, tornando a condição cada vez pior.

Recirculação pelos Pulmões. Na criança de mais idade com persistência do canal arterial, metade a dois terços do sangue aórtico refluem por esse canal para a artéria pulmonar, e, a seguir, pelos pulmões, e por fim voltando ao ventrículo esquerdo e aorta, passando pelos pulmões e pelo lado esquerdo do coração duas ou mais vezes a cada passada pela circulação sistêmica. Essas pessoas *não apresentam cianose a não ser na fase mais avançada da vida, quando ocorre insuficiência cardíaca ou congestão pulmonar*. De fato, no início da vida, o sangue arterial é muitas vezes mais bem oxigenado que o normal, devido ao número adicional de passagens pelos pulmões.

Reservas Cardíaca e Respiratória Diminuídas. Os principais efeitos da persistência do canal arterial sobre o paciente são as diminuições das reservas cardíaca e respiratória. O ventrículo esquerdo está bombeando aproximadamente duas ou mais vezes o débito cardíaco normal, e o máximo que ele pode bombear, após hipertrofia cardíaca, é cerca de quatro a sete vezes o normal. Por conseguinte, durante o exercício, o fluxo sanguíneo efetivo pelo restante do corpo nunca pode aumentar até aos níveis necessários pela atividade vigorosa. Mesmo com o exercício moderadamente vigoroso, é provável que o indivíduo se sinta fraco, podendo até mesmo desmaiar, por causa da insuficiência cardíaca momentânea.

As altas pressões nos vasos pulmonares, causadas pelo excesso de fluxo pelos pulmões, muitas vezes levam à congestão pulmonar e ao edema pulmonar. Como resultado da carga excessiva sobre o coração, e de modo especial devido à congestão pulmonar tornar-se progressivamente mais grave com a idade, a maioria dos pacientes com persistência do canal arterial não corrigida morre de cardiopatia entre os 20 e 40 anos de idade.

Bulhas Cardíacas: Sopro de Máquina. No recém-nascido com persistência do canal arterial, ocasionalmente nenhum som cardíaco anormal é ouvido devido à quantidade do fluxo reverso de sangue pelo canal arterial poder ser insuficiente para causar um sopro cardíaco. Porém, enquanto a criança cresce, alcançando a idade de 1 a 3 anos, um sopro sibilante e áspero começa a ser ouvido na área da artéria pulmonar do tórax, como mostrado no registro F da Figura 23-3. Esse som é muito mais intenso durante a sístole, quando a pressão aórtica é alta, e muito menos intenso durante a diástole, quando a pressão aórtica cai para níveis baixos, de modo que o sopro aumenta e diminui a cada batimento do coração, criando o denominado *sopro de máquina*.

Tratamento Cirúrgico. O tratamento cirúrgico da persistência do canal arterial é extremamente simples; é preciso somente ligar o canal persistente ou dividi-lo, e a seguir fechar as duas extremidades. Na prática, essa foi uma das primeiras cirurgias cardíacas realizadas com sucesso.

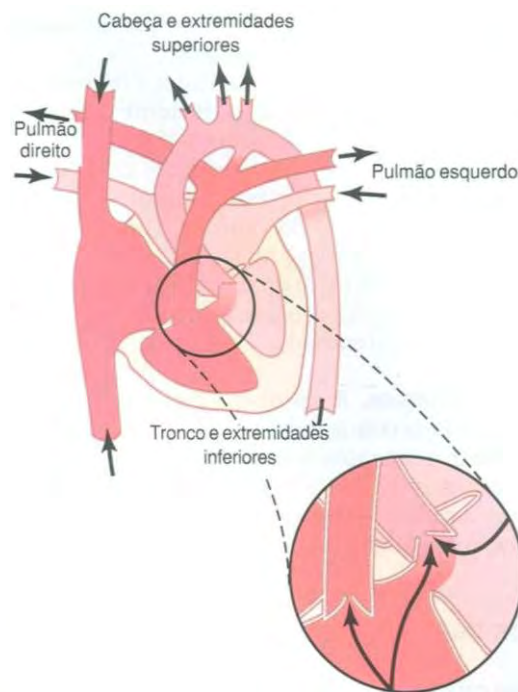


Figura 23-5

Tetralogia de Fallot mostrando, pela intensidade da cor rosa, que a maior parte do sangue venoso escuro é desviada do ventrículo esquerdo para a aorta, sem passar pelos pulmões.

Tetralogia de Fallot — Uma Derivação Direita-Esquerda

A tetralogia de Fallot é mostrada na Figura 23-5; ela é a causa mais comum de “bebês azuis”. A maior parte do sangue não passa pelos pulmões, de modo que o sangue aórtico é, em sua maioria, sangue venoso não-oxigenado. Nessa condição, quatro anormalidades do coração ocorrem simultaneamente:

1. A aorta origina-se do ventrículo direito, em vez do esquerdo, ou ela se sobrepõe um orifício no septo, como mostrado na Figura 23-5, recebendo sangue de ambos os ventrículos.
2. A artéria pulmonar é estenosada, de modo que quantidades de sangue muito inferiores que às normais passam do ventrículo direito para os pulmões; em vez disso, a maior parte do sangue passa diretamente para a aorta, desviando-se, assim, dos pulmões.
3. O sangue do ventrículo esquerdo flui pelo orifício do septo ventricular para o ventrículo direito, e a seguir para a aorta ou então diretamente para a aorta sobreposta a esse orifício.
4. Como o lado direito do coração deve bombear grandes quantidades de sangue contra a alta pressão na aorta, sua musculatura é muito desenvolvida, causando aumento no ventrículo direito.

Dinâmica Circulatória Anormal. É prontamente aparente que a principal dificuldade fisiológica causada pela tetralogia de Fallot é a derivação do sangue que passa pelos pulmões sem ser oxigenado. Até 75% do sangue venoso

que retorna ao coração passa diretamente do ventrículo direito para a aorta sem ser oxigenado.

O diagnóstico da tetralogia de Fallot é baseado geralmente (1) no fato de que a pele do lactente está *cianótica* (azul); (2) na medida da alta pressão sistólica no ventrículo direito, registrada por meio de um cateter; (3) em alterações características do perfil radiológico do coração, mostrando aumento do ventrículo direito; e (4) em angiogramas (radiografias) mostrando fluxo sanguíneo anormal através do orifício do septo interventricular e na aorta sobreposta a ele, porém com fluxo bem menor pela artéria pulmonar estenosada.

Tratamento Cirúrgico. A tetralogia de Fallot pode usualmente ser tratada com sucesso pela cirurgia. A cirurgia comum é abrir a estenose pulmonar, fechar o defeito do septo e reconstruir a via de fluxo na aorta. Quando a cirurgia é bem-sucedida, a expectativa de vida média aumenta de apenas três a quatro anos para 50 anos ou mais.

Causas das Anomalias Congênitas

Uma das causas mais comuns de defeitos cardíacos congênitos é uma infecção viral na mãe durante o primeiro trimestre de gravidez, quando o coração fetal está sendo formado. Os defeitos são particularmente propensos a se desenvolver quando a mãe expectante contrai rubéola; dessa forma, os obstetras aconselham, muitas vezes, a interrupção da gravidez se a rubéola ocorrer no primeiro trimestre.

Alguns defeitos congênitos do coração são hereditários, pois o mesmo defeito é observado em gêmeos idênticos, como também em gerações sucessivas. Os filhos de pacientes tratados cirurgicamente para cardiopatias congênitas têm aproximadamente 10 vezes mais probabilidade de apresentar cardiopatia congênita que outras crianças. Os defeitos congênitos do coração também são muitas vezes associados a outros defeitos congênitos do corpo da criança.

Utilização da Circulação Extracorpórea durante Cirurgias Cardíacas

É quase impossível reparar defeitos intracardíacos por meios cirúrgicos enquanto o coração ainda estiver bombeando. Por conseguinte, muitos tipos de *máquinas coração-pulmão* artificiais foram desenvolvidas para assumir o lugar do coração e dos pulmões durante o curso dessas cirurgias. Tal sistema é referido como *circulação extracorpórea*. O sistema consiste, principalmente, em uma bomba e um aparelho de oxigenação. Quase todos os tipos de bomba que não produzam hemólise do sangue parecem ser apropriadas.

Os métodos usados para oxigenar o sangue incluem (1) borbular oxigênio pelo sangue e remover as bolhas do sangue antes de introduzi-lo novamente no paciente, (2) fazer o sangue gotejar sobre as superfícies de folhas plásticas, na presença de oxigênio, (3) passar o sangue sobre as superfícies de discos giratórios, ou (4) passar o sangue entre membranas delgadas ou por tubos delga-

dos que sejam permeáveis ao oxigênio e ao dióxido de carbono.

Os diferentes sistemas defrontam-se com muitas dificuldades, incluindo a hemólise do sangue, o desenvolvimento de pequenos coágulos no sangue, a probabilidade de pequenas bolhas de oxigênio ou pequenos êmbolos de agente antiespumante passando para as artérias do paciente, a necessidade de grande quantidade de sangue para preparar todo o sistema, a falha em trocar quantidades adequadas de oxigênio e a necessidade de utilizar heparina para impedir a coagulação do sangue no sistema extracorpóreo. A heparina também interfere com a homeostasia adequada durante o procedimento cirúrgico. Todavia, a despeito dessas dificuldades, nas mãos de especialistas os pacientes podem ser mantidos vivos em máquinas coração-pulmão artificiais por muitas horas, enquanto as operações são realizadas no interior do coração.

Hipertrofia Cardíaca nas Cardiopatias Valvulares e Congênitas

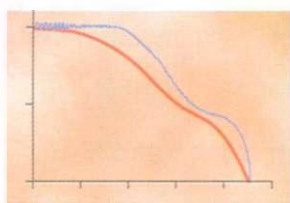
A hipertrofia do músculo cardíaco é um dos mecanismos mais importantes pelos quais o coração se adapta a cargas aumentadas de trabalho, sejam estas cargas causadas pelo aumento de pressão contra a qual o músculo cardíaco deve se contrair ou pelo aumento do débito cardíaco que deve ser bombeado. Alguns clínicos acreditam que o aumento da força de contração do músculo cardíaco cause a hipertrofia; outros acreditam que o aumento da intensidade metabólica do músculo seja o estímulo primário. Independente de quais desses esteja correto, pode-se calcular aproximadamente quanta hipertrofia ocorrerá em cada câmara cardíaca pela multiplicação do débito ventricular pela pressão contra a qual o ventrículo deve trabalhar, com ênfase na pressão. Dessa forma, ocorre hipertrofia na maior parte das valvulopatias e cardiopatias congênitas, fazendo com que, algumas vezes, o coração pese até 800 gramas, em vez do peso normal de 300 gramas.

Referências

- Arad M, Seidman JG, Seidman CE: Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 11:2499, 2002.
- Braunwald E, Seidman CE, Sigwart U: Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 106:1312, 2002.
- Brickner ME, Hillis LD, Lange RA: Congenital heart disease in adults: second of two parts. *N Engl J Med* 342:334, 2000.
- Gottdiener JS: Overview of stress echocardiography: uses, advantages, and limitations. *Curr Probl Cardiol* 28:485, 2003.
- Grech ED: Non-coronary percutaneous intervention. *BMJ* 327:97, 2003.
- Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 98:1949, 1998.
- Hoffman JJ, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 39:1890, 2002.

- Levi DS, Alejos JC, Moore JW: Future of interventional cardiology in pediatrics. *Curr Opin Cardiol* 18:79, 2003.
- Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 287:1308, 2002.
- McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR: Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis* 4:240, 2004.
- Nishimura RA, Holmes DR Jr: Clinical practice: hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 350:1320, 2004.
- Reimold SC, Rutherford JD: Clinical practice: valvular heart disease in pregnancy. *N Engl J Med* 349:52, 2003.
- Rosenhek R, Burder T, Pozenta G, et al: Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 343:611, 2000.
- Turgeman Y, Atar S, Rosenfeld T: The subvalvular apparatus in rheumatic mitral stenosis: methods of assessment and therapeutic implications. *Chest* 124:1929, 2003.
- Yacoub MH, Cohn LH: Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function. Part II. *Circulation* 109:942, 2004.
- Yoerger DM, Weyman AE: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: mechanism of obstruction and response to therapy. *Rev Cardiovasc Med* 4:199, 2003.

Choque Circulatório e Fisiologia do Seu Tratamento



Choque circulatório significa fluxo sangüíneo inadequado generalizado pelo corpo, na extensão em que os tecidos corporais são danificados, especialmente em decorrência do suprimento deficiente de oxigênio e de outros nutrientes para as células teciduais. Mesmo o próprio sistema cardiovascular – a musculatura cardíaca, as paredes dos vasos sangüíneos, o sistema vasomotor, e outros componentes da circulação – começa a

se deteriorar, de modo que o choque, uma vez iniciado, está propenso a tornar-se progressivamente pior.

Causas Fisiológicas do Choque

Choque Circulatório Causado pela Diminuição do Débito Cardíaco

O choque resulta, em geral, do débito cardíaco inadequado. Por conseguinte, qualquer condição que reduza o débito cardíaco até abaixo do normal levará, provavelmente, ao choque circulatório. Dois tipos de fatores podem reduzir, de forma muito acentuada, o débito cardíaco:

1. *Anormalidades cardíacas que diminuem a capacidade do coração de bombear sangue.* Estas incluem, especialmente, o *infarto do miocárdio*, mas também *estados tóxicos* do coração, *disfunção grave das valvas cardíacas*, *arritmias cardíacas*, além de outras condições. O choque circulatório que resulta da capacidade diminuída de bombeamento cardíaco é denominado *choque cardiogênico*. Ele é discutido em detalhes no Capítulo 22, onde é apontado que mais de 85% das pessoas que desenvolvem choque cardiogênico não sobrevivem.
2. *Fatores que diminuem o retorno venoso* também diminuem o débito cardíaco porque o coração não pode bombear sangue que não flua para dentro dele. A causa mais comum da diminuição do retorno venoso é a *diminuição do volume sangüíneo*, porém o retorno venoso também pode ser reduzido como resultado da *diminuição do tônus vascular*, especialmente dos reservatórios de sangue venoso, ou *obstrução ao fluxo sangüíneo* em algum ponto na circulação, de forma particular na via de retorno venoso ao coração.

Choque Circulatório que Ocorre sem Diminuição do Débito Cardíaco

Ocasionalmente, o débito cardíaco está normal ou até mesmo maior que o normal, ainda que a pessoa esteja em choque circulatório. Essa condição pode resultar de (1) *metabolismo excessivo do corpo, de modo que mesmo o débito cardíaco normal seja inadequado*, ou (2) *padrões de perfusão tecidual anormal, de modo que a maior parte do débito cardíaco esteja passando por vasos sangüíneos que não os que suprem os tecidos locais com nutrientes*.

As causas específicas do choque são discutidas adiante, neste capítulo. Por enquanto, é importante notar que todas elas levam à *distribuição inadequada de nutrien-*

tes para os tecidos e para os órgãos críticos, resultando também na inadequada remoção dos produtos de excreção celular desses tecidos e órgãos.

O Que Acontece com a Pressão Arterial no Choque Circulatório?

Na opinião de muitos clínicos, o nível da pressão arterial é a principal medida de adequação da função circulatória. Todavia, a pressão arterial pode, muitas vezes, ser seriamente ilusória. De vez em quando a pessoa pode estar em choque e ainda apresentar pressão arterial quase normal, devido aos potentes reflexos nervosos que impedem a queda da pressão. Em outras vezes, a pressão arterial pode cair até a metade da normal, porém a pessoa ainda mantém perfusão tecidual normal e não está em choque.

Na maioria dos tipos de choque, especialmente no choque causado por perda grave de sangue, a pressão sanguínea arterial diminui ao mesmo tempo que o débito cardíaco diminui, embora usualmente não o faça de modo tão intenso.

Deterioração Tecidual é o Resultado Final do Choque Circulatório, Independente da Causa

Uma vez que o choque circulatório atinja um estado crítico de gravidade, independente de sua causa inicial, *o próprio choque produz mais choque*. Isto é, o fluxo sanguíneo inadequado faz com que os tecidos corporais comecem a se deteriorar, incluindo o coração e o próprio sistema circulatório. Isso provoca diminuição ainda maior do débito cardíaco, seguindo-se de um círculo vicioso, com aumento progressivo do choque circulatório, perfusão tecidual menos adequada, mais choque, e assim por diante, até a morte. É nesse estágio tardio do choque circulatório que estamos especialmente interessados, pois o tratamento fisiológico apropriado pode, muitas vezes, reverter o rápido declínio para a morte.

Estágios do Choque

Como as características do choque circulatório se modificam segundo os diferentes graus de gravidade, o choque é dividido nos seguintes estágios principais:

1. *Estágio não-progressivo* (algumas vezes denominado de *estágio compensado*), no qual os mecanismos compensatórios da circulação normal causam, eventualmente, recuperação completa sem ajuda de terapia externa.
2. *Estágio progressivo*, no qual, sem terapia, o choque torna-se progressiva e continuamente pior, até a morte.
3. *Estágio irreversível*, no qual o choque progrediu a tal grau que todas as formas de terapia conhecida são inadequadas para salvar a vida da pessoa, mesmo que no momento ela ainda esteja viva.

Agora vamos discutir os estágios do choque circulatório causado pela diminuição do volume sanguíneo, os quais ilustram os princípios básicos. A seguir, vamos considerar as características especiais do choque iniciado por outras causas.

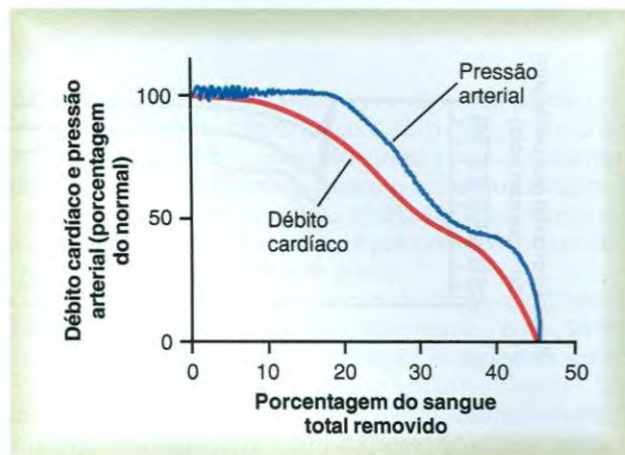


Figura 24-1

Efeito da hemorragia sobre o débito cardíaco e a pressão arterial.

Choque Causado por Hipovolemia — Choque Hemorrágico

Hipovolemia significa redução do volume sanguíneo. A hemorragia é a causa mais comum de choque hipovolêmico. A hemorragia *diminui a pressão de enchimento da circulação* e, como consequência, diminui o retorno venoso. Como resultado, o débito cardíaco cai abaixo do normal, pode sobrevir o choque.

Relação do Volume do Sangramento com o Débito Cardíaco e a Pressão Arterial

A Figura 24-1 mostra os efeitos aproximados, sobre o débito cardíaco e a pressão arterial, da remoção do sangue do sistema circulatório por um período de cerca de 30 minutos. Cerca de 10% do volume total do sangue pode ser removido sem produzir quase nenhum efeito sobre a pressão arterial ou sobre o débito cardíaco, porém a perda maior de sangue diminui, em geral, primeiramente o débito cardíaco e, a seguir, a pressão arterial, ambos caindo a zero quando cerca de 35 a 45% do volume total de sangue tiver sido removido.

Compensações pelos Reflexos Simpáticos do Choque — Seu Valor Especial para a Manutenção da Pressão Arterial. A diminuição da pressão arterial após hemorragia — que também diminui as pressões das artérias e veias pulmonares no tórax — desencadeia potentes reflexos simpáticos (iniciados, em grande parte, pelos barorreceptores arteriais e outros receptores de estiramento vasculares, como explicados no Capítulo 18). Esses reflexos estimulam o sistema vasoconstritor simpático em todo o corpo, resultando em três efeitos importantes: (1) as arteríolas se contraem na maior parte da circulação sistêmica, aumentando assim a resistência periférica total. (2) As veias e os reservatórios venosos se contraem, ajudando, desse modo, a manter o retorno venoso adequado, apesar da dimi-

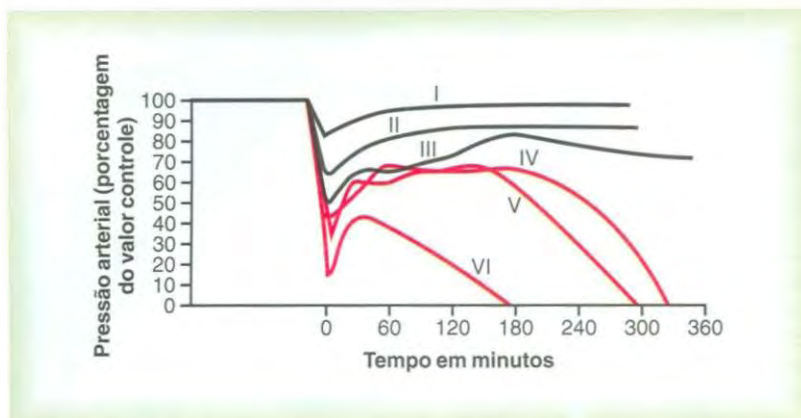


Figura 24-2

Evolução da pressão arterial em cães, após diferentes graus de hemorragia aguda. Cada curva apresenta os resultados médios de seis cães.

nuição do volume sanguíneo. (3) A atividade cardíaca aumenta acentuadamente, aumentando a frequência cardíaca, por vezes, do valor normal de 72 batimentos/min para até 160 a 180 batimentos/min.

Valor dos Reflexos Nervosos Simpáticos. Na ausência dos reflexos simpáticos, somente 15 a 20% do volume sanguíneo pode ser removido por um período de 30 minutos antes que a pessoa morra; isso contrasta com a perda de 30 a 40% do volume sanguíneo que a pessoa pode suportar quando os reflexos estão intactos. Por conseguinte, os reflexos ampliam o volume da perda de sangue que pode ocorrer sem causar morte por um período de aproximadamente o dobro do tempo que é possível em sua ausência.

Maior Efeito dos Reflexos Nervosos Simpáticos na Manutenção da Pressão Arterial do que na Manutenção do Débito Cardíaco. Com referência de novo à Figura 24-1, observe que a pressão arterial é mantida em níveis normais ou quase normais na pessoa com hemorragia, por mais tempo que o débito cardíaco. A razão para isso é que os reflexos simpáticos são gerados mais em função da manutenção da pressão arterial que do débito. Eles aumentam a pressão arterial principalmente pelo aumento da resistência periférica total, que não tem efeito benéfico sobre o débito cardíaco; entretanto, a *constrição simpática das veias é importante para impedir a redução excessiva do retorno venoso e do débito cardíaco*, além do seu papel na manutenção da pressão arterial.

O segundo platô da curva de pressão arterial que ocorre aproximadamente em 50 mmHg na Figura 24-1 é especialmente interessante. Ele é decorrente da ativação da resposta isquêmica do sistema nervoso central, que provoca estimulação extrema do sistema nervoso simpático quando o cérebro começa a apresentar falta de oxigênio ou acúmulo excessivo de dióxido de carbono, como discutido no Capítulo 18. Esse efeito da resposta isquêmica do sistema nervoso central pode ser designado como a “última trincheira” dos reflexos simpáticos em sua tentativa de impedir a queda excessiva da pressão arterial.

Proteção do Fluxo Sanguíneo Coronário e Cerebral pelos Reflexos. Um valor especial da manutenção da pressão arterial normal, mesmo na presença de diminuição do débito cardíaco, é a proteção do fluxo sanguíneo através dos sistemas circulatórios coronário e cerebral. A estimula-

ção simpática não causa constrição importante dos vasos cerebrais ou cardíacos. Além disso, nesses dois leitos vasculares, a auto-regulação do fluxo sanguíneo é excelente, impedindo que reduções moderadas da pressão arterial possam diminuir, de modo significativo, seu fluxo sanguíneo. Assim, o fluxo sanguíneo, pelo coração e pelo cérebro, é mantido essencialmente em seus níveis normais enquanto a pressão arterial não cair até abaixo de 70 mmHg, apesar de o fluxo sanguíneo, em algumas outras áreas do corpo, poder estar diminuído até um terço a um quarto do normal nesse momento, devido à vasoconstrição.

Choque Hemorrágico Progressivo e Não-progressivo

A Figura 24-2 mostra um experimento realizado em cães para demonstrar os efeitos dos diferentes graus de hemorragia aguda súbita na evolução subsequente da pressão arterial. Os cães foram sangrados rapidamente até que suas pressões arteriais caíssem a diferentes níveis. Todos os cães cujas pressões caíram de imediato, para níveis superiores a 45 mmHg (grupos I, II e III), eventualmente se recuperaram, com a recuperação ocorrendo com rapidez se a pressão só diminuísse um pouco (grupo I), porém só ocorreu de forma lenta se ela caísse para quase 45 mmHg (grupo III). Quando a pressão arterial caiu até abaixo de 45 mmHg (grupos IV, V e VI), todos os cães morreram, embora muitos deles ficassem entre a vida e a morte por várias horas antes da deterioração do sistema circulatório para o estágio da morte.

Esse experimento demonstra que o sistema circulatório pode se recuperar enquanto o grau da hemorragia não for maior que certa quantidade crítica. A ultrapassagem desse limite crítico, mesmo pela perda de poucos mililitros de sangue, faz a diferença final entre a vida e a morte. Dessa maneira, a hemorragia além de certo nível crítico faz com que o choque passe a ser *progressivo*. Isto é, *o próprio choque causa ainda mais choque*, e a condição torna-se um círculo vicioso que leva, finalmente, à deterioração da circulação e à morte.

Choque Não-progressivo — Choque Compensado

Se o choque não for suficientemente intenso para causar sua própria progressão, a pessoa pode, talvez, se recuperar. Portanto, o choque com grau menos intenso é referido como *choque não-progressivo*. Ele é também conhecido como

choque compensado, significando que os reflexos simpáticos e outros fatores provocam compensação suficiente para impedir a deterioração adicional da circulação.

Os fatores que fazem com que a pessoa se recupere de graus moderados de choque são todos mecanismos de controle por *feedback* negativo da circulação que tendem a normalizar o débito cardíaco e a pressão arterial. Eles incluem o seguinte:

1. *Reflexos barorreceptores*, que provocam potente estimulação simpática da circulação.
2. *Resposta isquêmica do sistema nervoso central*, que produz estimulação simpática ainda mais potente no corpo, porém não é ativada de modo significativo até que a pressão arterial caia abaixo de 50 mmHg.
3. *O relaxamento reverso por estresse do sistema circulatório* faz com que os vasos sanguíneos se contraíam em função da diminuição do volume sanguíneo, de modo que o volume sanguíneo disponível encha, mais adequadamente, a circulação.
4. *Formação de angiotensina pelos rins*, que resulta em constrição das artérias periféricas e também diminuição do débito de água e de sal pelos rins, ambos ajudando a impedir a progressão do choque.
5. *Formação de vasopressina (hormônio antidiurético) pela glândula hipófise posterior*, que resulta em constrição das artérias e veias periféricas e aumenta de modo acentuado a retenção de líquido pelos rins.
6. *Mecanismos compensatórios que fazem com que o volume sanguíneo retorne ao normal*, incluindo absorção de grandes quantidades de líquido pelo trato intestinal, pelos capilares sanguíneos dos espaços intersticiais do corpo, conservação de água e de sal pelos rins, e aumento da sede e aumento do apetite pelo sal, que fazem com que o indivíduo beba água e coma alimentos salgados, se for capaz.

Os reflexos simpáticos promovem ajuda imediata para produzir a recuperação por eles ficarem maximamente ativados dentro de 30 segundos a 1 minuto após a hemorragia.

Os mecanismos da angiotensina e da vasopressina, bem como o relaxamento reverso por estresse, que causa contração dos vasos sanguíneos e dos reservatórios venosos, necessitam de 10 minutos a 1 hora para responder de modo completo, porém participam de forma muito ativa do aumento da pressão arterial ou do aumento da pressão de enchimento circulatório, e por meio deles aumentam o retorno do sangue para o coração.

Finalmente, o reajuste do volume sanguíneo pela absorção de líquido dos espaços intersticiais e do trato intestinal, bem como a ingestão oral e a absorção de quantidades adicionais de água e de sal, pode necessitar de 1 a 48 horas, porém a recuperação ocorre com o tempo, desde que o choque não se torne grave o suficiente para entrar no estágio progressivo.

O “Choque Progressivo” é Causado por um Círculo Vicioso de Deterioração Cardiovascular

A Figura 24-3 mostra alguns dos *feedbacks* positivos que também diminuem o débito cardíaco no choque, fazendo, desse modo, com que o choque passe a ser progressivo.

Alguns dos mais importantes desses *feedbacks* são os seguintes:

Depressão Cardíaca. Quando a pressão arterial cai para um nível suficientemente baixo, o *fluxo sanguíneo coronário diminui além do necessário para a nutrição adequada do miocárdio*. Isso enfraquece o músculo cardíaco e, por isso, diminui mais o débito cardíaco. Dessa forma, desenvolve-se um ciclo de *feedback* positivo pelo qual o choque fica cada vez mais e mais grave.

A Figura 24-4 mostra as curvas de débito cardíaco de experimentos em cães extrapoladas para o coração humano demonstrando a deterioração progressiva do coração a tempos diferentes após o início do choque. Um cão foi sangrado até que sua pressão arterial caiu para 30 mmHg, passando a ser mantida nesse nível pelo sangramento adicional ou retransusão de sangue, quando necessário. Note, pela segunda curva na figura, que houve pouca deterioração do coração durante as primeiras duas horas, porém, em torno de quatro horas o coração tinha se deteriorado cerca de 40%; então, rapidamente, durante a última hora do experimento (após quatro horas de baixa pressão sanguínea coronária), o coração se deteriorou completamente.

Dessa forma, um dos aspectos importantes do choque progressivo, se de origem hemorrágica ou por outro meio, é a deterioração progressiva final do coração. Nos estágios iniciais do choque, ela desempenha um papel muito pequeno na condição da pessoa, em parte porque a deterioração do coração não é grave durante a primeira hora do choque, mas principalmente porque o coração tem uma imensa capacidade de reserva que permite que ele bombeie normalmente 300 a 400% mais sangue que o requerido pelo corpo para a adequada nutrição dos tecidos corporais. Entretanto, nos estágios finais do choque, a deterioração do coração é, provavelmente, o fator mais importante para a progressão letal final do choque.

Insuficiência Vasomotora. Nos estágios iniciais do choque, vários reflexos circulatórios provocam intensa atividade do sistema nervoso simpático. Isso, como discutido anteriormente, ajuda a retardar a depressão do débito cardíaco e, em especial, a impedir a queda da pressão arterial. Todavia, chega-se a um ponto em que a redução do fluxo sanguíneo para o centro vasomotor do cérebro deprime de tal modo esse centro que ele fica progressivamente menos ativo e, por fim, inativo de forma total. Por exemplo, a *interrupção completa da circulação para o cérebro* causa, durante os primeiros quatro a oito minutos, a mais intensa de todas as descargas simpáticas, porém ao final de 10 a 15 minutos, o centro vasomotor está tão deprimido que não pode ser demonstrada qualquer evidência adicional de descarga simpática. Por sorte, o centro vasomotor em geral não falha nos estágios iniciais do choque se a pressão arterial permanecer acima de 30 mmHg.

Bloqueio de Vasos muito Pequenos — “Sangue Estagnado”.

Com o passar do tempo, ocorre bloqueio em muitos dos vasos sanguíneos muito pequenos do sistema circulatório, e isto também pode causar choque progressivo. A causa inicial desse bloqueio é o fluxo moroso do sangue nos microvasos. Como o metabolismo tecidual continua, apesar do fluxo reduzido, grandes quantidades de ácido

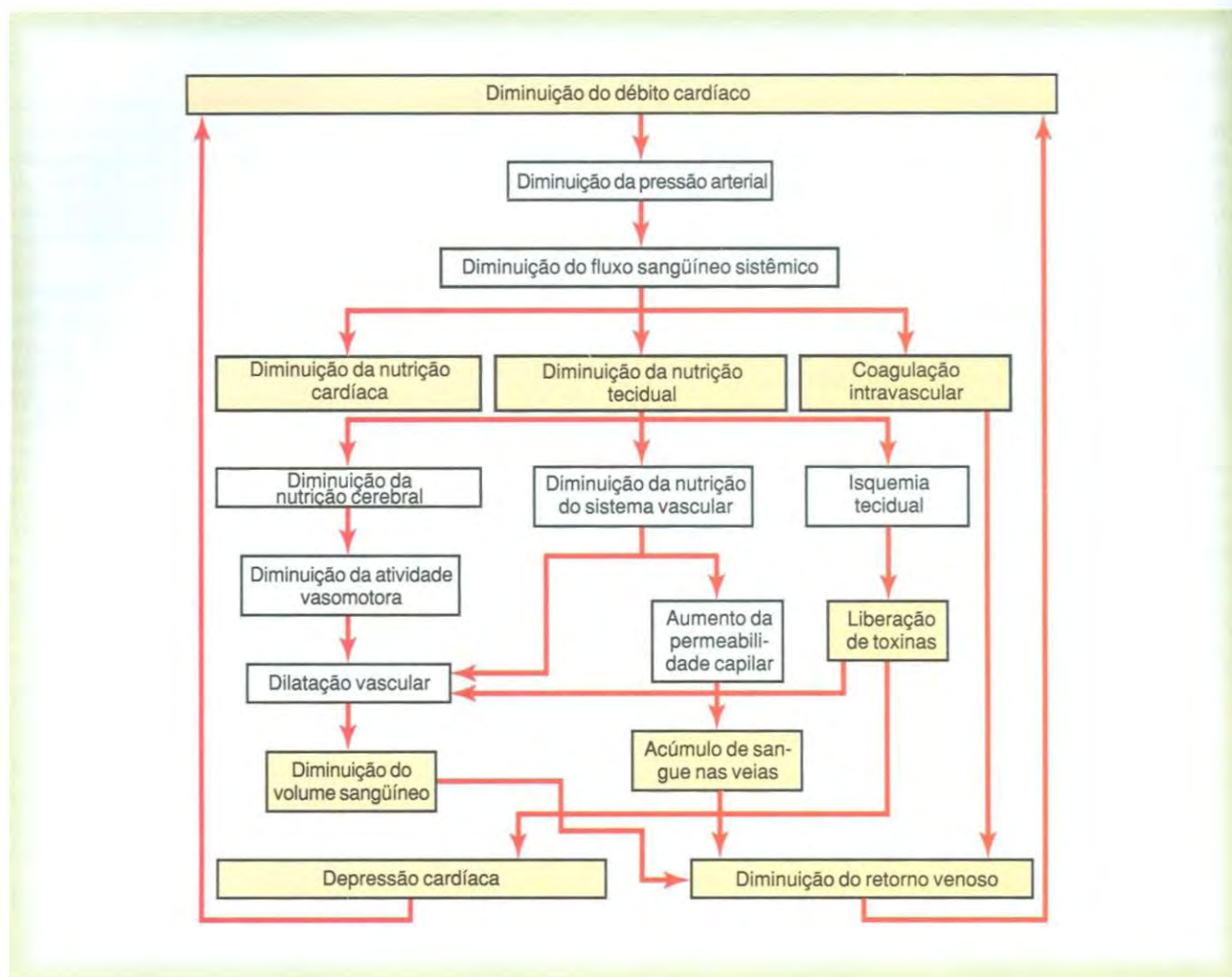


Figura 24-3

Diferentes tipos de “feedback positivo” que podem levar à progressão do choque.

carbônico e ácido lático continuam a ser lançadas nos vasos sanguíneos locais e aumentam, de modo acentuado, a acidez local do sangue. Todo esse ácido e mais outros produtos da deterioração dos tecidos isquêmicos produzem a aglutinação do sangue local, resultando em minúsculos coágulos sanguíneos que levam à formação de tampões muito pequenos nos vasos de pequeno calibre. Mesmo que não se formem tampões nos vasos, há uma tendência aumentada de as células sanguíneas se aderirem umas às outras, tornando mais difícil que o sangue flua pela microvasculatura, o que dá origem ao termo *sangue estagnado*.

Aumento da Permeabilidade Capilar. Após muitas horas de hipoxia capilar e de falta de outros nutrientes, a permeabilidade dos capilares aumenta gradualmente, e grandes quantidades de líquido começam a transudar para os tecidos. Isso diminui ainda mais o volume sanguíneo, com a conseqüente redução adicional do débito cardíaco, fazendo com que o choque fique ainda mais grave. A hipo-

xia capilar não causa aumento da permeabilidade capilar até os estágios avançados do choque prolongado.

Liberação de Toxinas pelo Tecido Isquêmico. Durante toda a história da pesquisa na área do choque, sugeriu-se que este fizesse com que os tecidos liberassem substâncias tóxicas, como histamina, serotonina e enzimas teciduais, que causam deterioração adicional do sistema circulatório. Os estudos quantitativos demonstraram a importância de pelo menos uma toxina, a *endotoxina*, em alguns tipos de choque.

Depressão Cardíaca Causada por Endotoxinas. A *endotoxina* é liberada pelas células mortas de bactérias gram-negativas nos intestinos. O fluxo sanguíneo diminuído para os intestinos causa, muitas vezes, a formação e a absorção intensas dessa substância tóxica. A toxina circulante, a seguir, causa aumento do metabolismo celular, apesar da nutrição inadequada das células; isso tem um efeito específico sobre o músculo cardíaco, produzindo *depressão cardíaca*. A endotoxina pode desempenhar o

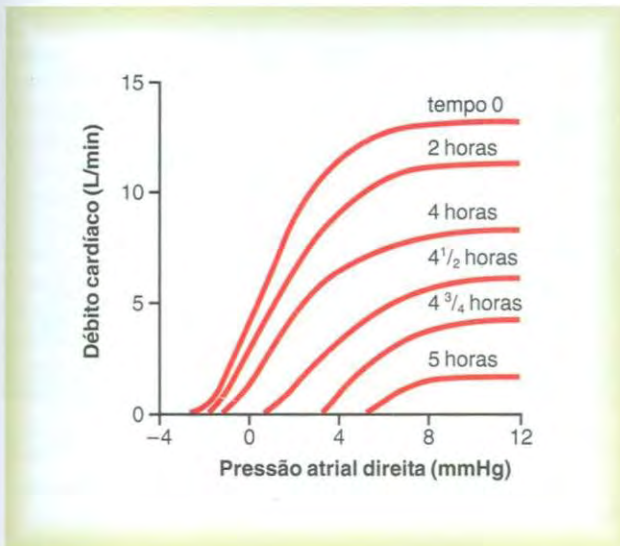


Figura 24-4

Curvas de débito cardíaco em momentos diferentes após o início do choque hemorrágico. (Essas curvas são extrapoladas para o coração humano dos dados obtidos dos experimentos em cães pelo Dr. J. W. Crowell.)

papel principal em alguns tipos de choque, especialmente no “choque séptico”, discutido adiante neste capítulo.

Deterioração Celular Generalizada. Enquanto o choque se agrava, ocorrem no corpo muitos sinais de deterioração celular generalizada. Um órgão afetado de modo especial é o *fígado*, como mostrado na Figura 24-5. Isso decorre, em grande parte, da falta de nutrientes suficientes para sustentar o metabolismo normalmente elevado das células hepáticas, mas também, em parte, devido à extrema exposição das células hepáticas a qualquer toxina vascular ou outro fator metabólico anormal que ocorra no choque.

Entre os efeitos celulares lesivos conhecidos que ocorrem na maioria dos tecidos orgânicos, estão os seguintes:

1. O transporte ativo de sódio e potássio, através da membrana celular, fica muito diminuído. Como resultado, sódio e cloreto se acumulam nas células, e o potássio é perdido pelas células. Além disso, as células começam a inchar.
2. A atividade mitocondrial nas células hepáticas, bem como em muitos outros tecidos do corpo, torna-se geralmente deprimida.
3. Os lisossomas das células em áreas dispersas do tecido começam a se romper, com liberação intracelular de *hidrolases*, que causam deterioração intracelular adicional.
4. O metabolismo celular dos nutrientes, como a glicose, é por vezes muito deprimido nos estágios avançados do choque. As ações de alguns hormônios são também deprimidas, incluindo depressão de quase 100% da ação da insulina.

Todos esses efeitos contribuem para a deterioração adicional de muitos órgãos do corpo, incluindo especialmente (1) o *fígado*, com depressão de suas muitas funções metabólicas e de desintoxicação; (2) os *pulmões*, com desenvolvimento eventual de edema pulmonar e pouca ca-

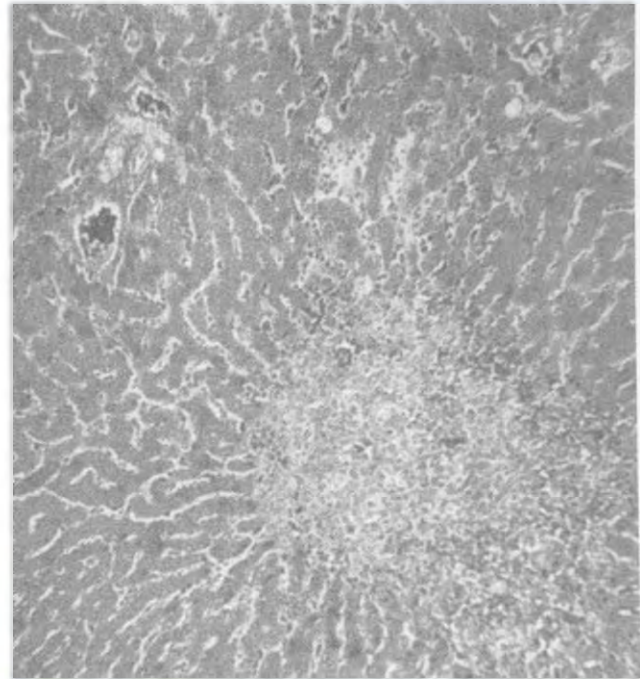


Figura 24-5

Necrose da porção central de lóbulo hepático no choque circulatório grave. (Cortesia do Dr. J. W. Crowell.)

pacidade de oxigenar o sangue; e (3) o *coração*, por conseguinte deprimindo ainda mais a sua contratilidade.

Necrose Tecidual no Choque Grave — Ocorrência de Áreas Focais de Necrose Provocada por Fluxos Sangüíneos Focais em Diferentes Órgãos. Nem todas as células do sangue são igualmente lesadas pelo choque, pois alguns tecidos têm melhor oferta sangüínea que outros. Por exemplo, as células adjacentes às extremidades arteriais recebem mais nutrientes que as adjacentes às extremidades venosas dos mesmos capilares. Por conseguinte, espera-se maior deficiência nutricional em torno das terminações venosas dos capilares do que em outro lugar. Esse é, precisamente, o efeito descoberto por Crowell, ao estudar diferentes áreas teciduais em muitas partes do corpo. Por exemplo, a Figura 24-5 mostra a necrose no centro de um lóbulo hepático, a porção do lóbulo que é a última a ser exposta ao sangue enquanto passa pelos sinusóides hepáticos.

Lesões puntiformes similares ocorrem no músculo cardíaco, embora aqui um padrão repetitivo definido, como o que ocorre no fígado, não possa ser demonstrado. Todavia, as lesões cardíacas têm um papel importante na condução ao estágio irreversível final do choque. Lesões deteriorativas também ocorrem nos rins, especialmente no epitélio dos túbulos renais, levando à insuficiência renal e, por vezes, à morte urêmica, alguns dias depois. A deterioração dos pulmões também leva muitas vezes à angústia respiratória e à morte, após vários dias — o que é referido como *síndrome do pulmão de choque*.

Acidose no Choque. A maior parte dos distúrbios metabólicos que ocorrem nos tecidos em choque pode levar à acidose sangüínea em todo o corpo. Isso resulta da má distribuição do oxigênio para os tecidos, que diminui, de forma

acentuada, o metabolismo oxidativo dos produtos alimentícios. Quando isso ocorre, as células obtêm a maior parte de sua energia pelo processo anaeróbico da glicólise, o que leva a quantidades imensas de *ácido lático em excesso* no sangue. Além disso, o fluxo sanguíneo reduzido, através dos tecidos impede a remoção normal do dióxido de carbono. O dióxido de carbono reage localmente nas células com a água para formar altas concentrações de ácido carbônico intracelular; este, por seu turno, reage com várias substâncias químicas teciduais para formar muitas outras substâncias ácidas intracelulares. Desse modo, outro efeito deteriorante do choque consiste no desenvolvimento de acidose tecidual, tanto generalizada como local, levando à progressão adicional do próprio choque.

Deterioração por “Feedback” Positivo dos Tecidos em Choque e o Círculo Vicioso do Choque Progressivo

Todos os fatores já discutidos que podem levar à progressão adicional do choque são tipos de *feedback positivo*. Isto é, cada aumento de grau do choque causa aumento adicional do próprio choque.

Todavia, o *feedback* positivo não leva necessariamente ao círculo vicioso. Se um círculo vicioso é ou não desenvolvido, depende da intensidade do *feedback* positivo. Nos graus brandos de choque, os mecanismos de *feedback* negativo da circulação — reflexos simpáticos, mecanismo de relaxamento reverso por estresse dos reservatórios de sangue, absorção de líquido pelo sangue dos espaços intersticiais, e outros — podem facilmente superar as influências do *feedback* positivo e, por conseguinte, levar à recuperação. Porém, nos graus graves do choque, os mecanismos deteriorantes do *feedback* positivo ficam cada vez mais potentes, levando à rápida deterioração da circulação, de modo tal que todos os sistemas de *feedback* negativo do controle da circulação, atuando em conjunto, não conseguem normalizar o débito cardíaco.

Considerando-se mais uma vez os princípios do *feedback* positivo e do círculo vicioso, discutidos no Capítulo 1, pode-se compreender de pronto porque existe um nível crítico de débito cardíaco acima do qual o indivíduo em choque se recupera e abaixo do qual o indivíduo entra em círculo vicioso de deterioração circulatória que continua até a morte.

Choque Irreversível

Após o choque ter progredido até certo estágio, a transfusão, ou qualquer outro tipo de terapia, passa a ser incapaz de salvar a vida do indivíduo. Então, é dito que a pessoa está no *estágio irreversível do choque*. Ironicamente, mesmo nesse estágio irreversível, a terapia pode, em raras ocasiões, restabelecer a pressão arterial e até mesmo o débito cardíaco a seus valores normais ou próximos aos normais por curtos períodos, porém o sistema circulatório continua a se deteriorar, com a morte sobrevindo dentro de poucos minutos a algumas horas.

A Figura 24-6 demonstra este efeito, mostrando que a transfusão, durante esse estágio irreversível, pode fazer com que algumas vezes o débito cardíaco (bem como a pressão arterial) retorne ao normal. Todavia, o débito cardíaco logo começa a cair novamente, e as transfusões sub-

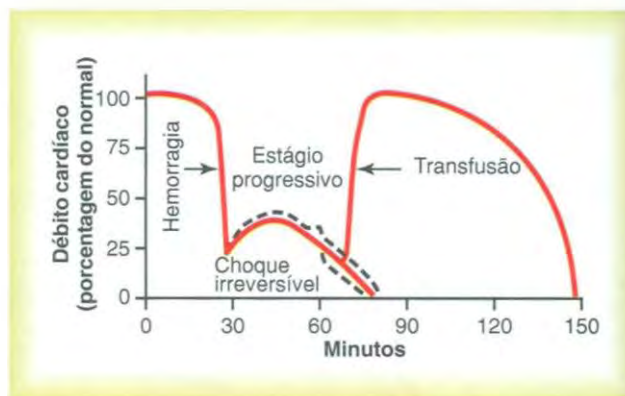


Figura 24-6

Incapacidade da transfusão para evitar a morte no choque irreversível.

seqüentes têm cada vez menos efeito. Nesse ponto do quadro clínico ocorreram múltiplas alterações deteriorativas nas células musculares do coração que não necessariamente afetam a capacidade *imediata* do coração de bombear o sangue, mas que, por longos períodos, deprimem essa capacidade o suficiente para levar à morte. Além de certo ponto, ocorreram extensa lesão tecidual, liberação de numerosas enzimas destrutivas nos líquidos corporais, desenvolvimento de acidose acentuada e de tantos outros fatores destrutivos em curso, que, até mesmo o débito cardíaco normal, por poucos minutos, não pode reverter a deterioração continuada. Por conseguinte, no choque grave, o indivíduo atinge eventualmente um estágio no qual ele morrerá mesmo que a utilização de terapia vigorosa ainda pudesse normalizar o débito cardíaco por curtos períodos de tempo.

Depleção das Reservas Celulares de Fosfato de Alta Energia no Choque Irreversível.

As reservas de fosfato de alta energia nos tecidos corporais, em especial no fígado e no coração, são, de forma intensa, diminuídas nos graus mais profundos do choque. Basicamente, todo o *fosfato de creatina* já foi degradado, e quase todo o *trifosfato de adenosina* é degradado a *difosfato de adenosina*, *monofosfato de adenosina* e, na sua maior parte, a *adenosina*. A seguir, muito dessa adenosina se difunde das células para o sangue circulante, onde é convertida em ácido úrico, uma substância que não pode entrar de novo nas células para reconstituir o sistema do fosfato de adenosina. Nova adenosina pode ser sintetizada a uma taxa de cerca de 2% da quantidade celular normal, em uma hora, significando que uma vez que os estoques de fosfato de alta energia as células, foram depletados, eles dificilmente podem ser repostos.

Assim, um dos resultados finais mais devastadores da deterioração no choque, e talvez o mais significativo para o desenvolvimento do estado final de irreversibilidade, seja a depleção celular desses componentes de alta energia.

Choque Hipovolêmico Causado pela Perda de Plasma

A perda de plasma pelo sistema circulatório, mesmo sem a perda de hemácias, pode algumas vezes ser grave o sufi-

ciente para reduzir de forma acentuada o volume total de sangue, causando choque hipovolêmico típico, semelhante, em quase todos os detalhes, ao causado por hemorragia. A perda grave de plasma ocorre nas seguintes condições:

1. A *obstrução intestinal* é, muitas vezes, causa de volume plasmático muito reduzido. A distensão do intestino, na obstrução intestinal, bloqueia parcialmente o fluxo sanguíneo venoso nas paredes intestinais, aumentando a pressão capilar intestinal. Isso, por seu turno, faz com que líquido extravase dos capilares para as paredes intestinais e também para o lúmen intestinal. Como a perda de líquido tem elevado conteúdo protéico, o resultado é a redução total da proteína plasmática, bem como a redução do volume plasmático.
2. Em quase todos os pacientes com *queimaduras graves* ou outras condições desnudantes da pele, muito plasma é perdido pelas áreas de pele desnuda, de modo que o volume plasmático fica muito reduzido.

O choque hipovolêmico resultante da perda de plasma tem quase as mesmas características do choque causado por hemorragia, exceto por um fator complicador adicional: a viscosidade do sangue aumenta de forma muito acentuada, como resultado do aumento da concentração das hemácias no restante do sangue, o que exacerba a lentidão do fluxo sanguíneo.

A perda de líquido de todos os compartimentos líquidos do corpo é referida como *desidratação*; isto também pode reduzir o volume sanguíneo e causar choque hipovolêmico semelhante ao resultante de hemorragia. Algumas das causas deste tipo de choque são (1) sudorese excessiva, (2) perda hídrica na diarreia grave ou por vômitos, (3) excesso de perda de líquido por rins nefróticos, (4) ingestão inadequada de líquido e de eletrólitos, ou (5) destruição dos córtices adrenais, com perda da secreção de aldosterona e conseqüente insuficiência renal para reabsorver sódio, cloreto e água, como ocorre na ausência do hormônio adrenocortical aldosterona.

Choque Hipovolêmico Causado por Traumatismo

Uma das causas mais comuns do choque circulatório é o traumatismo corporal. Com frequência, o choque resulta simplesmente da hemorragia causada por esse trauma, mas também pode ocorrer mesmo sem hemorragia, pois a contusão extensa do corpo pode produzir lesão suficiente dos capilares, permitindo a perda excessiva de plasma para os tecidos. Essa perda de plasma resulta em grande redução do volume plasmático com choque hipovolêmico resultante.

Foram feitas muitas tentativas para implicar os fatores tóxicos liberados pelos tecidos traumatizados como uma das causas do choque após o trauma. Todavia, os experimentos de transfusão cruzada em animais normais falharam em evidenciar elementos tóxicos significativos.

Em resumo, o choque traumático parece resultar, na maior parte, da hipovolemia, embora também possa existir um grau moderado de choque neurogênico concomitante causado pela perda do tônus vasomotor, como discutido a seguir.

Choque Neurogênico — Aumento da Capacidade Vascular

O choque, ocasionalmente, ocorre sem ter havido qualquer redução do volume sanguíneo. Em vez disso, a *capacidade vascular* aumenta de modo tal que mesmo a quantidade normal de sangue é insuficiente para encher adequadamente o sistema circulatório. Uma das causas principais dessa condição é a *perda súbita do tônus vasomotor* por todo o corpo, resultando de modo especial na dilatação maciça das veias. A condição resultante é referida como *choque neurogênico*.

O papel da capacidade vascular na regulação da função circulatória foi discutido no Capítulo 15, onde foi indicado que tanto o aumento na capacidade vascular quanto a diminuição do volume sanguíneo *reduzem a pressão média de enchimento sistólico*, diminuindo o retorno venoso para o coração. A diminuição do retorno venoso causada por dilatação vascular é denominada *acúmulo venoso* do sangue.

Causas do Choque Neurogênico. Alguns fatores neurogênicos capazes produzir perda do tônus vasomotor, incluem o seguinte:

1. A *anestesia geral profunda* muitas vezes deprime o centro vasomotor o suficiente para causar paralisia vasomotora, com choque neurogênico resultante.
2. A *anestesia espinal*, especialmente quando se estende por todo o trecho acima da medula espinal, bloqueia a descarga nervosa simpática do sistema nervoso e pode ser uma causa potente de choque neurogênico.
3. A *lesão cerebral* é muitas vezes a causa da paralisia vasomotora. Muitos pacientes com concussão ou contusão das regiões basais do cérebro desenvolvem choque neurogênico profundo. Dessa forma, mesmo a isquemia cerebral por poucos minutos quase sempre provoca extrema estimulação vasomotora, e a isquemia prolongada (não durando mais que 5 a 10 minutos) pode causar o efeito contrário — inativação total dos neurônios vasomotores no tronco encefálico, com conseqüente desenvolvimento de choque neurogênico grave.

Choque Anafilático e Choque Histamínico

A *anafilaxia* é uma condição alérgica na qual o débito cardíaco e a pressão arterial muitas vezes diminuem drasticamente. Essa reação é discutida no Capítulo 34. Ela resulta, em grande parte, da reação antígeno-anticorpo que ocorre imediatamente após um antígeno, a que a pessoa é sensível, entrar na circulação. Um dos efeitos principais é fazer com que os *basófilos* no sangue, e os *mastócitos* nos tecidos pericapilares liberem *histamina* ou uma *substância semelhante à histamina*. A histamina produz (1) aumento da capacidade vascular devido à dilatação venosa, causando, dessa forma, diminuição acentuada do retorno venoso; (2) dilatação das arteríolas, resultando em grande redução da pressão arterial; e (3) grande aumento da permeabilidade capilar, com rápida perda de líquido e de proteína para os espaços teciduais. O resultado é uma

grande redução do retorno venoso e, algumas vezes, choque tão grave que a pessoa morre em minutos.

A injeção intravenosa de grandes quantidades de histamina causa “choque histamínico”, que tem características quase idênticas às do choque anafilático.

Choque Séptico

Uma condição que em outros tempos era conhecida pelo nome popular de “envenenamento do sangue”, agora é chamada de *choque séptico* pela maioria dos clínicos. Isto se refere à infecção bacteriana amplamente disseminada para muitas áreas do corpo, sendo essa infecção transmitida pelo sangue de um tecido para outro, causando lesões extensas. Existem muitas variedades de choque séptico devido aos muitos tipos de infecções bacterianas capazes de causá-lo e porque as infecções, nas diferentes partes do corpo, produzem efeitos diferentes.

O choque séptico é extremamente importante para o clínico, porque, entre os demais choques — que não o cardiogênico —, o choque séptico é a causa mais freqüente de morte relacionada a choque nos hospitais modernos.

Algumas das causas típicas de choque séptico incluem as seguintes:

1. Peritonite causada por infecção disseminada do útero e das trompas de Falópio, resultando, algumas vezes, de aborto instrumental realizado sob condições não-estéreis.
2. Peritonite resultante de ruptura do sistema gastrointestinal causada, por vezes, por doença gastrointestinal e, por vezes, por ferimentos.
3. Infecção corporal generalizada resultante da disseminação de infecção cutânea, como a infecção estreptocócica ou estafilocócica.
4. Infecção gangrenosa generalizada resultante especificamente de gangrena gasosa bacilífera, disseminando-se primeiro pelos tecidos periféricos, e, por fim, pela via hematogênica para os órgãos internos, em especial, o fígado.
5. Disseminação de infecção para o sangue dos rins ou do trato urinário, causada, muitas vezes, por bacilos colônicos.

Aspectos Especiais do Choque Séptico. Devido aos múltiplos tipos de choque séptico, é difícil categorizar essa condição. Alguns aspectos observados com certa freqüência são os seguintes:

1. Febre alta.
2. Vasodilatação muitas vezes acentuada em todo o corpo, especialmente nos tecidos infectados.
3. Débito cardíaco elevado em talvez metade dos pacientes, resultante da dilatação arteriolar nos tecidos infectados e pela alta taxa metabólica e vasodilatação em outros pontos do corpo, resultante da estimulação pela toxina bacteriana do metabolismo celular e da alta temperatura corporal.
4. Estagnação do sangue causada pela aglutinação das hemácias.
5. Desenvolvimento de microcoágulos de sangue em áreas dispersas do corpo, uma condição referida como *coagulação intravascular disseminada*. Além disso, essa condição faz com que os fatores da coagulação do sangue sejam depletados, de modo que ocorre hemorragia

em muitos tecidos, especialmente, na parede do intestino do trato digestivo.

Nos estágios iniciais do choque séptico, o paciente geralmente não tem sinais de colapso circulatório, mas apenas sinais de infecção bacteriana. Conforme a infecção se agrava, o sistema circulatório usualmente torna-se envolvido devido à extensão direta da infecção ou secundariamente como resultado das toxinas bacterianas, com a resultante perda de plasma para os tecidos infectados através das paredes em deterioração dos capilares sangüíneos. Por fim, chega-se ao ponto em que a deterioração circulatória passa a ser progressiva do mesmo modo como ocorre em todos os outros tipos de choque. Os estágios finais do choque séptico não são muito diferentes dos estágios finais do choque hemorrágico, mesmo que os fatores desencadeantes sejam acentuadamente diferentes nas duas condições.

Fisiologia do Tratamento do Choque

Terapia de Reposição

Transusão de Sangue e de Plasma. Se uma pessoa está em choque causado por hemorragia, a melhor terapia possível é usualmente a transusão de sangue total. Se o choque for causado por perda plasmática, a melhor terapia é a administração de plasma; quando a desidratação for a causa, a administração de solução eletrolítica apropriada pode corrigir o choque.

Nem sempre sangue total está disponível, como nas condições do campo de batalha. Em geral, o plasma pode substituir adequadamente o sangue total por aumentar o volume sangüíneo e restaurar a hemodinâmica normal. O plasma não pode restaurar o hematócrito normal, mas o corpo humano pode, em geral, suportar a diminuição do hematócrito até cerca da metade do normal antes que ocorram consequências graves, se o débito cardíaco estiver adequado. Portanto, em condições de emergência, é razoável utilizar o plasma em lugar de sangue total no tratamento do choque hemorrágico ou de muitos outros tipos de choque hipovolêmico.

Algumas vezes o plasma não está disponível. Para esses casos, desenvolveram-se vários *substitutos do plasma* que desempenham quase exatamente as mesmas funções hemodinâmicas que o plasma. Um deles é a solução de dextrana.

Solução de Dextrana como Substituto do Plasma. O principal requisito para um substituto de plasma verdadeiramente eficaz é que ele permaneça no sistema circulatório — ou seja, que não seja filtrado através dos poros capilares para os espaços teciduais. Além disso, a solução deve ser atóxica e deve conter eletrólitos apropriados para impedir transtornos eletrolíticos do líquido extracelular do corpo, ao ser administrada.

Para permanecer na circulação, o substituto do plasma deve conter alguma substância que tenha tamanho molecular suficientemente grande para exercer pressão coloidosmótica. Uma das substâncias mais satisfatórias desenvolvidas para esse e propósito é a *dextrana*, um grande polímero polissacarídeo de glicose. Certas bactérias se-

cretam dextrana como subproduto de seu crescimento, e a dextrana comercial pode ser fabricada utilizando-se um método de cultura bacteriana. Ao variar as condições de crescimento da bactéria, o peso molecular da dextrana pode ser controlado até o valor desejado. As dextranas com dimensões moleculares apropriadas não passam através dos poros capilares e, portanto, podem substituir as proteínas plasmáticas como agentes coloidosmóticos.

Poucas reações tóxicas foram observadas com a utilização da dextrana purificada para produzir pressão coloidosmótica; assim, as soluções contendo essa substância provaram ser um substituto satisfatório do plasma na maioria das terapias de reposição de líquido.

Tratamento do Choque com Fármacos Simpatomiméticos — Algumas Vezes Úteis, Outras Não

Um fármaco *simpatomimético* é uma substância que imita a estimulação simpática. Esses fármacos incluem *norepinefrina*, *epinefrina* e um grande número de substâncias de ação prolongada que têm os mesmos efeitos da epinefrina e da norepinefrina.

Em dois tipos de choque, os fármacos simpatomiméticos provaram ser especialmente benéficos. O primeiro é o *choque neurogênico*, no qual o sistema nervoso simpático está seriamente deprimido. A administração de uma substância simpatomimética substitui a atividade simpática diminuída e pode muitas vezes restaurar a função circulatória de modo completo.

O segundo tipo de choque para o qual as substâncias simpatomiméticas têm valor é o *choque anafilático*, no qual o excesso de histamina tem um papel proeminente. As substâncias simpatomiméticas têm efeito vasoconstritor que se opõe ao efeito vasodilatador da histamina. Assim, tanto a norepinefrina como outra substância simpatomimética são muitas vezes utilizadas para salvar vidas.

Os fármacos simpatomiméticos não demonstraram ser de muito valor no choque hemorrágico. A razão é que, nesse tipo de choque, o sistema nervoso simpático já está quase sempre maximamente ativado pelos reflexos circulatórios; tanto a norepinefrina como a epinefrina já estão circulantes no sangue em tão alta concentração que os fármacos simpatomiméticos praticamente não exercem qualquer efeito benéfico adicional.

Outras Terapias

Tratamento pela Posição Baixa da Cabeça. Quando a pressão cai de modo muito acentuado na maioria dos tipos de choque, especialmente nos choques hemorrágico e neurogênico, a colocação do paciente com a cabeça a pelo menos 30 cm mais baixa que os pés ajuda muito na promoção do retorno venoso, aumentando também o débito cardíaco. Essa posição baixa da cabeça é o primeiro passo essencial no tratamento de muitos tipos de choque.

Oxigenoterapia. Como os principais efeitos deletérios dos diversos tipos de choque é a baixa distribuição de oxigênio aos tecidos, a administração de oxigênio ao paciente pode ser benéfica em muitos casos. Todavia, essa medida é, com frequência, menos benéfica do que se esperaria, pois o pro-

blema, em muitos tipos de choque, não é a oxigenação inadequada do sangue pelos pulmões mas o transporte inadequado do sangue após ser oxigenado.

Tratamento com Glicocorticóides (Hormônios do Córtex Adrenal que Controlam o Metabolismo da Glicose). Os glicocorticóides são administrados com frequência aos pacientes em choque grave, por várias razões: (1) experimentos têm mostrado, empiricamente, que os glicocorticóides aumentam muitas vezes a força do coração nos estágios avançados do choque; (2) os glicocorticóides estabilizam os lisossomos nas células teciduais e, por isso, impedem a liberação de enzimas lisossômicas no citoplasma das células, impedindo, desse modo, a deterioração dessa fonte; e (3) os glicocorticóides poderiam ajudar no metabolismo da glicose pelas células com lesões graves.

Parada Circulatória

Uma condição intimamente aliada ao choque circulatório é a parada circulatória, na qual o fluxo sanguíneo é interrompido. Essa condição ocorre com frequência na mesa de cirurgia, como resultado de *parada cardíaca* ou de *fibrilação ventricular*.

A fibrilação ventricular pode, na maioria das vezes, ser interrompida por forte eletrochoque no coração, cujos princípios básicos são descritos no Capítulo 13.

A parada cardíaca resulta, muitas vezes, de pouca oxigenação da mistura gasosa anestésica ou de um efeito depressor da própria anestesia. O ritmo cardíaco normal pode em geral ser restabelecido pela retirada do anestésico e aplicação imediata de procedimentos de ressuscitação cardiopulmonar, enquanto, ao mesmo tempo, os pulmões do paciente recebem quantidades adequadas de oxigênio ventilatório.

Efeito da Parada Circulatória sobre o Cérebro

Um problema especial na parada circulatória é impedir a ocorrência de efeitos prejudiciais no cérebro em consequência da parada. Em geral, mais que 5 a 8 minutos da parada circulatória total podem causar pelo menos, algum grau de dano cerebral permanente em mais da metade dos pacientes. A parada circulatória por mais de 10 a 15 minutos quase sempre destrói, de modo permanente, quantidades significativas dos poderes mentais.

Por muitos anos, pensou-se que esse efeito prejudicial sobre o cérebro fosse causado pela hipoxia cerebral aguda que ocorre durante a parada circulatória. Todavia, experimentos têm mostrado que, se coágulos de sangue são impedidos de ocorrer nos vasos sanguíneos do cérebro, isso também impedirá a maior parte da deterioração inicial do cérebro durante a parada circulatória. Por exemplo, nos experimentos animais realizados por Crowell, todo o sangue foi removido dos vasos sanguíneos desses animais no início da parada circulatória, e depois, ao final dessa parada, foi recolocado, de modo que nenhum coágulo de sangue intravascular pudesse ocorrer. Nesses experimentos, o cérebro foi capaz de suportar até 30 minutos de parada circulatória sem a ocorrência de lesão cerebral

permanente. Além disso, a administração de heparina ou de estreptoquinase (para impedir a coagulação sanguínea) antes da parada cardíaca mostrou aumentar a sobrevivência do cérebro por até duas a quatro vezes que a usual.

É provável que a lesão cerebral grave que ocorre na parada circulatória seja causada, em grande parte, pelo bloqueio permanente de muitos vasos sanguíneos menores por sangue coagulado, causando desse modo isquemia prolongada e morte dos neurônios.

Referências

- Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862, 2002.
- Burry LD, Wax RS: Role of corticosteroids in septic shock. *Ann Pharmacother* 38:464, 2004.
- Creteur J, Vincent JL: Hemoglobin solutions. *Crit Care Med* 31(12 Suppl):S698, 2003.
- Crowell JW, Guyton AC: Evidence favoring a cardiac mechanism in irreversible hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 201: 893, 1961.
- Crowell JW, Smith EE: Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 206:313, 1964.
- de Jonge E, Levi M: Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 29:1261, 2001.
- Goodnough LT, Shander A: Evolution in alternatives to blood transfusion. *Hematol J* 4:87, 2003.
- Granger DN, Stokes KY, Shigematsu T, et al: Splanchnic ischaemia-reperfusion injury: mechanistic insights provided by mutant mice. *Acta Physiol Scand* 173:83, 2001.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- Ledgerwood AM, Lucas CE: A review of studies on the effects of hemorrhagic shock and resuscitation on the coagulation profile. *J Trauma* 54(5 Suppl):S68, 2003.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546, 2003.
- McLean-Tooke AP, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP: Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 327:1332, 2003.
- Proctor KG: Blood substitutes and experimental models of trauma. *J Trauma* 54(5 Suppl):S106, 2003.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: The Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368, 2001.
- Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ* 327:974, 2003.
- Wernly JA: Ischemia, reperfusion, and the role of surgery in the treatment of cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction: an interpretative review. *J Surg Res* 117:6, 2004.
- Wilson M, Davis DP, Coimbra R: Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. *J Emerg Med* 24:413, 2003.