

CORAÇÃO E REGULAÇÃO DOS LÍQUIDOS ORGÂNICOS

ELMIRO SANTOS RESENDE *, JOSÉ FRANCISCO FIGUEIREDO **, NELSON KASINSKI ***

A manutenção de volemia depende do conteúdo e do continente intravasculares. Além disso, o aparelho circulatório também desempenha papel importante na determinação de um meio interno estável, interagindo com a função renal.

A verificação da rica inervação autônoma existente a nível de átrios e sua distensibilidade despertaram a atenção para eventuais reflexos que poderiam ser gerados a partir de recursos situados nessa área, sensíveis ao estiramento, e com capacidade de captar flutuações do volume circulante ¹. Nonidez ² descreveu estruturas situadas ao nível da desembocadura das cavas e das veias pulmonares, que poderiam corresponder a esses sensores. Posteriormente, Paintal ³ estudou essas formações e sugeriu a existência de diferentes receptores, cujas respostas fisiológicas ainda são motivo de controvérsias ⁴.

Tomados em conjunto esses receptores, pode-se dizer que respostas cronotrópicas do fluxo urinário e hormonais têm sido obtidas quando a distensão atrial é promovida por diferentes técnicas.

Respostas Cronotrópicas

Consegue-se obter aumento da frequência cardíaca tanto pela distensão das junções das veias pulmonares com o átrio esquerdo ⁵, como da veia cava superior com o átrio direito ⁶. A via aferente desse reflexo é mediada pelo vago e a eferente através da inervação simpática dirigida ao coração ⁴.

Estudos em cães demonstraram, a partir de medidas da primeira derivada de pressão do ventrículo esquerdo, que nenhum efeito inotrópico pode ser atribuído a esse reflexo que não aquele provocado pela potencialização sistólica decorrente da própria taquicardia ⁷. Desconhecem-se, no entanto, as eventuais repercussões dessas alterações sobre a função renal.

Respostas do Fluxo Urinário

Em trabalho pioneiro, Henry e col.⁸ conseguiram desencadear uma resposta diurética ao promover a distensão do átrio esquerdo de cães por balão inflável,

alteração essa não obtida por embolização pulmonar ou pela obstrução das veias pulmonares próximo ao átrio esquerdo. Esses dados permitiram concluir que receptores localizados nessa câmara e sensíveis ao estiramento estariam envolvidos na resposta renal encontrada. Esse fato foi, posteriormente, confirmado por outros autores ^{9,13}.

A via aferente desse reflexo está localizada no vago ^{9,10,14}, sendo mediada por fibras cujas conexões, ao nível do sistema nervoso central, não são bem conhecidas. Parecem estar envolvidas a região supraóptica, responsável pela liberação do hormônio antidiurético, e uma área situada acima da região límbica, cuja destruição altera a secreção de aldosterona ¹.

A via eferente localiza-se, provavelmente, no sistema simpático renal ^{4,15}, sendo possível que essa inervação produza alterações no fluxo sanguíneo para esse órgão ¹⁶ e na reabsorção tubular de sódio a nível proximal ¹⁷. Dessa forma, vários autores têm confirmado que a denervação renal aumenta a natriurese ¹⁸⁻²⁰, tanto aguda como cronicamente ²¹. O estiramento dos átrios provocaria, também, inibição de impulsos adrenérgicos ²² e conseqüente aumento de diurese. Esses achados evidenciam que o sistema nervoso central está implicado na regulação dos líquidos orgânicos, permitindo interações do aparelho cardiovascular, especialmente a nível atrial, com os rins.

Tem sido observado, apesar desses fatos, que a distensão dos átrios provoca aumento da diurese e da natriurese em rins denervados e mesmo perfundidos isoladamente ²³. Da mesma forma, o estiramento atrial promove esse mesmo padrão de resposta renal em animais nos quais se pratica a denervação cardíaca ²⁴, ou quando se induz um bloqueio autonômico completo ²⁵.

A taquicardia atrial paroxística, por sua vez, provoca distensão atrial em gatos ²⁶, em cães ²⁷, e em humanos ^{28,29}, comprovada tanto por observação direta, como inferida a partir de curvas pressóricas atriais ou de capilar pulmonar, ao mesmo tempo em que freqüentemente se acompanha de poliúria.

No entanto, atribuir a resposta renal à taquicardia a um reflexo gerado pelo aumento de volume dos

* Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade Federal de Uberlândia.

** Professor Adjunto de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina.

*** Professor Adjunto de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina.

átrios não parece assim tão simples. Existem dúvidas se o estiramento das paredes isoladamente, ou associado à hiperpulsatibilidade dessa câmara, representaria o real estímulo capaz de deflagrar reflexos a partir dos receptores atriais³⁰. A participação de uma resposta neuroreflexa é também questionada, pelo fato de a diurese e natriurese decorrentes da taquicardia atrial não serem abolidas pela denervação renal³¹.

Esses dados parecem indicar que substâncias circulantes com propriedades diuréticas sejam, eventualmente, liberadas em circunstâncias que determinem a distensão atrial.

Respostas Hormonais

De acordo com as observações de Anderson e col.³² e Brennan e col.³³, a distensão atrial induz à queda dos níveis circulantes de aldosterona. O estiramento dos átrios parece provocar esse efeito através de um arco reflexo, cujas vias aferentes estabelecem presumíveis conexões em uma área situada acima da região límbica¹.

Comportamento semelhante ao da concentração de aldosterona foi observado por Brennan e col.³³, em relação à atividade de renina plasmática após a distensão atrial. Segundo esses autores, tal fato poderia decorrer, também, da inibição reflexa a partir de receptores atriais.

Alguns autores têm afirmado que pode ocorrer redução da secreção do hormônio antidiurético, a partir de reflexos iniciados no átrio^{9,12}. Entretanto, alguns experimentos demonstraram a ocorrência de diurese e natriurese, em resposta à distensão atrial, na ausência de alterações plasmáticas deste hormônio^{10,16,34}. Nas mesmas condições, respostas diuréticas e natriuréticas ocorreram em animais nos quais foi realizada destruição da hipófise posterior³⁵, ou nos portadores de diabete insípido congênito³⁶.

Recentemente, foi descrita uma outra substância com propriedades diuréticas e natriuréticas. Os trabalhos de Sonnenberg e col.³⁷ e de Bold e col.³⁸ demonstraram, em ratos, que a administração de extrato atrial desencadeava uma rápida e potente natriurese. Essa alteração não se reproduziu quando extratos de ventrículo foram utilizados. Esse fato indicava a existência de um "fator natriurético atrial". Em suas observações, esses autores encontraram um incremento da excreção de sódio, presente aos dois minutos da infusão do extrato, que desapareceu decorridos 20 minutos após sua suspensão. Essa elevada natriurese foi acompanhada de aumento do volume urinário e da excreção de potássio, fatos que ocorreram, nessas experiências, sem aumento do ritmo de filtração glomerular.

Tais pesquisas foram repetidas, confirmando essas propriedades dos extratos atriais³⁹⁻⁴¹ e demonstrando uma curva logarítmica de padrão dose-resposta⁴².

O trabalho inicial de Bol e col.³⁸ levantava a hipótese de que grânulos específicos dos miócitos atriais, descritos por diversos autores⁴³⁻⁴⁶, contivessem uma

substância com propriedade natriurética. Esse fato foi demonstrado em estudos subseqüentes^{47,48} e vários peptídeos foram, então, isolados e purificados⁴⁹⁻⁵¹.

Embora existam algumas controvérsias, é lícito afirmar que as alterações hemodinâmicas renais induzidas pelo fator natriurético atrial contribuem, de forma importante, para suas ações diurética e natriurética⁵². Pode-se dizer, dessa forma, que um significativo aumento do ritmo de infiltração glomerular e da fração de filtração representa papel determinante no efeito renal do fator natriurético atrial. Essas modificações tanto podem dever-se ao incremento do tono da arteríola eferente^{41,53}, à redistribuição do fluxo sangüíneo para nefrons justamedulares⁴⁰, como o aumento do coeficiente de filtração (Kf)⁵⁴. Tais efeitos hemodinâmicos parecem independer dos sistemas catecolaminas, colinérgico, dopaminérgico ou histaminérgico⁵⁵ e também das prostaglandinas³⁹.

Além dessas ações, vários autores têm sugerido um efeito inibidor dos peptídeos atriais sobre os mecanismos reabsortivos de sódio nas porções distais do nefron^{53,56,57}. Nessa linha, Sonnenberg e col.⁵⁸ sugeriram uma ação inibidora sobre o túbulo coletor medular. Rocha e col.⁵⁹, trabalhando recentemente em túbulo coletor papilar de ratos, demonstraram que a diurese e natriurese produzidas pelo fator atrial decorrem, em parte, de aumento da secreção de sódio e da redução da reabsorção de água a esse nível, por inibição local do hormônio antidiurético.

A participação do fator natriurético atrial na fisiologia orgânica tem sido progressivamente investigada. Com o desenvolvimento de técnicas de radioimunoensaio para dosagem dessa substância⁶⁰, foi observada, em ratos, uma redução dos níveis do fator atrial no hipotálamo, acompanhada de aumento da concentração nos átrios e no plasma, após ingestão de dieta rica em sódio⁶¹. Essa eventual integração de funções entre o sistema nervoso central e miócitos atriais pode ser inferida por Rocha⁶² que, usando estimulação colinérgica da área septal medial do sistema nervoso central de ratos, encontrou alterações no miocárdio atrial, caracterizadas pelo aumento das vesiculações do complexo de Golgi e figuras de extrusão. Tal fato poderia caracterizar essa região do sistema nervoso central como possuidora de funções endócrimas, tendo como provável órgão efector o miocárdio atrial.

Em resumo, poder-se-ia dizer que a complexa interação existente entre o coração e a regulação da volemia precisam ser melhor investigadas e compreendidas. Conhecimentos nessa área seriam de enorme aplicação no tratamento de situações como a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

1. Gauer, O. H.; Reny, J. P.; Sieker, H. O. - Cardiac receptors and fluid volume control. *Progres. cardiovasc. Dis.* 4: 1, 1961.
2. Nonidez, J. F. - Identification of the receptor areas in the venae cavae and pulmonary veins which initiate reflex cardiac acceleration (Bainbridge's reflex). *Am. J. Anat.* 61:203, 1937.

3. Paintal, A. S. - A study of right and left atrial receptors. *J. Physiol. (Lond.)* 120: 596, 1953.
4. Linden, R. J. - Reflexes from the heart. *Prog. cardiovasc. Dis.* 18:201, 1975.
5. Ledsome, J. R.; Linden, R. J. - A reflex increase in heart rate from distension of the pulmonary-vein-atrial junctions. *J. Physiol. (Lond.)* 170: 456, 1964.
6. Kappagoda, C. T.; Linden, R. J.; Snow H. M. - A reflex increase in heart rate from distension of the junction between the superior vena cava and the right atrium. *J. Physiol. (Lond.)*, 220: 177, 1972.
7. Furnival, C. M.; Linden, R. J.; Snow, H. M. - Inotropic changes in the left ventricle the effect of changes in heart rate, aortic pressure and end-diastolic pressures. *J. Physiol. (Lond.)*, 211: 359, 1970.
8. Henry, J. O.; Gauer, O. H.; Reeves, J. L. - Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ. Res.* 4: 85, 1956.
9. Baissette, A.; Montastruc, P. - Polyurie par distension auriculaire chez le chien: rôle de l'hormone antidiurétique. *J. Physiol. (Paris)*, 49: 33, 1957.
10. Ledsome, J. R.; Linden, R. J.; O. Connor, W. J. - The mechanism by which distension of the left atrium produces diuresis in anaesthetized dogs. *J. Physiol. (Lond.)* 159: 87, 1961.
11. Arndt, J. O.; Heinecke, J.; Gauer, O. H. - Ausscheidungsfunktion und hämodynamik der nieren bei dehnung des linken vorhofes am narkotisierten hund. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 277: 1, 1963.
12. Johnson, J. A.; Moore, W. W.; Segar, W. E. - Small changes in left atrial pressure and plasma antidiuretic hormone titers in dogs. *Am. J. Physiol.* 217: 210, 1969
13. Kinney, M. J.; Discala, V. A. - Renal clearance studies of effect of left atrial distension in the dog. *Am. J. Physiol.* 222: 1000, 1972.
14. Shu'Ayb, W. A.; Moran, W. H.; Zimmermann, B. - Studies of the mechanism of antidiuretic hormone secretion and the postcomissurotomy dilutional syndrome. *Ann. Surg.* 162: 690, 1965.
15. Gauer, O. H.; Henry, J. P. - Circulatory basis of fluid volume control. *Physiol. Ver.* 43:423, 1963.
16. Mason, J. M.; Ledsome, J. R.; Effects of obstruction of the mitral orifice or distension of the pulmonary vein-atrial junctions on renal and hind-limb vascular resistance in the dog. *Circ. Res.* 35: 24, 1974.
17. Prosnitz, E. H.; Dobona, G. F. - Effect of decreased renal sympathetic nerve activity on renal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* 235: F557, 1978.
18. Kriss, J. P.; Futcher, P. H.; Goldman, M. L. - Unilateral adrenalectomy, unilateral splanchnic nerve resection and homolateral renal function. *Am. J. Physiol.* 154: 229, 1948.
19. Kaplan, S. A.; Rapoport, S. - Urinary excretion of sodium and chloride after splanchnicotomy; effect on the proximal tubule. *Am. J. Physiol.* 164: 175, 1951.
20. Dibona, O. F. - Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* 233: 73, 1977.
21. Kaplan, S. A.; Weste, C. D.; Fomon, S. J. - Effects of unilateral division of splanchnic nerve on the renal excretion of electrolytes in unanesthetized and anesthetized dogs: the mechanism of "crossed stimulation". *Am. J. Physiol.* 175: 363, 1953.
22. Karim, F.; Kidd, C.; Malpas, C. M.; Pennae, P. E. - The effects of stimulation of the-left atrial receptors on sympathetic efferent nerve activity. *J. Physiol. (Lond.)*, 227 243, 1972.
23. Carswell, F.; Hainsworth, R.; Ledsome, J. R. - The effects of left atrial distension upon urine flow from the isolated perfused kidney. *Quart. J. exp. Physiol.* 55: 173, 1970.
24. Gilmore, J. P. - Contribution of cardiac nerves to the control of body salt and water. *Fed. Proc.* 27: 1156, 1968.
25. Linden, R. J. - Atrial reflexes and renal function. *Am. J. Cardiol.* 44:879, 1979.
26. Mersch, F. D.; Arndt, J. O. - Der dehnungszustand der herzhöhlen unter dem einfluss künstlicher herzfrequenzänderungen bei narkotisierten katzen. *Pflügers Arch.* 311: 55, 1969.
27. Nakano, J.; Mecloy Jr., R. B. - Effects of atrial and ventricular tachycardia on systemic and coronary circulation, and myocardial oxygen consumption in control dogs and in dogs with adrenergic blockade. *Cardiovasc. Res.* 4: 180, 1970.
28. Wood, P. - Polyuria in paroxysmal tachycardia and paroxysmal atrial flutter and fibrillation. *Br. Heart. J.* 25: 273, 1963.
29. Canepa-Anson, R.; Williams, M.; Marshall, J.; Mitsuoka, T.; Lightman, S.; Sutton, R. - Mechanism of polyuria and natriuresis in atrioventricular nodal tachycardia. *Br. med. J.* 289: 866, 1984.
30. Eliahou, H. E.; Clarke, S. D.; Bull, G. M. - Atrial pulsation during acute distension and its possible significance in the regulation of blood volume. *Clin. Sci.* 19: 377, 1960.
31. Boykin, J.; Cadnapaphornchai, P.; McDonald, K. M.; Schrier, R. W. - Mechanism of diuretic response associated with atrial tachycardia. *Am. J. Physiol.* 229: 1486, 1975.
32. Andersone, C. H.; McCally, M.; Farrell, G. L. - The effects of atrial stretch on andosterone secretion. *Endocrinology*, 64: 202, 1959.
33. Brennan, Jr., L. A.; Malvin, R. L.; Jochim, K. E.; Roberts, D. E. - Influence of right and left atrial receptors on plasma concentrations of ADH and renin. *Am. J. Physiol.* 221: 273, 1971.
34. Goetz, K. L.; Bond, G. C. - Reflex diuresis during tachycardia in the dog. *Circ. Res.* 32: 434, 1973.
35. Kappagoda, C. T.; Linden, R. J.; Snow, H. M.; Whitaker, E. M. - Effect of destruction of the posterior pituitary on the diuresis from left atrial receptors. *J. Physiol. (Lond.)*, 244:757, 1975.
36. Kaufman, S. - The role of the heart in body fluid and electrolyte homeostasis. *J. Physiol. (Paris)*, 79: 542, 1984.
37. Sonnenberg, H.; Veress, A. T.; Borenstein, H. B.; De Bold, A. J. - Rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Physiologist*, 23:13, 1980. (abstract).
38. De Bold, A. J.; Borenstein, H. B.; Veress, A. T.; Sonnenberg, H. - A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 28:29, 1981.
39. Keeler, R. - Atrial natriuretic factor has a direct, prostaglandin-independent action on kidneys. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 60: 1978, 1982.
40. Borenstein, H. B.; Cupples, W. A.; Sonnenberg, H.; Veress, A. T. - The effect of a natriuretic atrial extract on renal haemodynamics and urinary excretion in anaesthetized rats. *J. Physiol. (Lond.)* 334:133, 1983.
41. Camargo, M. J. F.; Kleiner, H. D. - Atlas, S. A.; Sealey, J. E.; Laragh, J. H.; Maack, T. - Ca-dependent hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract in isolated rat kidney. *Am. J. Physiol.* 246: F447, 1984.
42. Trippodo, N. C.; Macphree, A. A.; Blakesley, H. L.; Cole, F. E. - Standardization of biological assay of atrial natriuretic factor (ANF). *The ANF unit. Fed. Proc.* 42: 494, 1983.
43. Kisch, B. - Electron microscopy of the atrium of the heart. *Exp. Med. Surg.* 14: 99, 1956.
44. Poche, H. - Elektronenmikroskopische untersuchungen des lipofuscin in herzmuskel des menschen. *Zbl. allg. Path. path Anat.* 96: 395, 1957.
45. Bompiani, G. D.; Rouiller, C.; Hatt, P. Y. - Le tissu de conduction du coeur chez le rat. *Étude au microscope électronique.* *Arch. Mal. Couer*, 52: 1257, 1959.
46. Jamieson, J. D.; Palade, G. E. - Specific granules in atrial muscle cells. *J. Cell. Biol.* 23: 151, 1964.
47. De Bold, A. J. - Tissue fractionation studies on the relationship between an atrial natriuretic factor and specific atrial granules. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 60: 324, 1982.
48. Garcia, R.; Cantin, M.; Thibault, G.; Ong, H.; Genest, J. - Relationship of specific granules to the natriuretic and diuretic activity of rat atria. *Experientia (Basel)*, 38: 1071, 1982.
49. Kangawa, K.; Matsuo, H. - Purification and complete amino acid sequence of a human atrial natriuretic polypeptide (a-h-ANP). *Biochem. biophys. Res. Commun.* 118: 131, 1984.
50. Atlas, S. A.; Kleinert, H. D.; Camargo, M. J.; Januszewicz, A.; Sealey, J. E.; Laragh, J. H.; Schilling, J. W.; Lewicki, J. A.; Johnson, L. K.; Maack, T. - Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. *Nature*, 309: 717, 1984.
51. Yukimura, R.; Ito, K.; Takenaga, T.; Yamamoto, K.; Kangawa, K.; Matsuo, H. - Renal effects of a synthetic a-h human atrial natriuretic polypeptide (a-h ANP) in anesthetized dogs. *Europ. J. Pharmacol.* 103: 363, 1984.
52. Maack, T.; Camargo, M. J. F.; Kleinert, H. D.; Laragh, J. H.; Atlas S. A. - Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. *Kidney Int.* 27: 607, 1985.
53. Keeler, R.; Azzarolo, A. M. - Effects of atrial natriuretic factor on renal handling of water and electrolytes in rats. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 61: 996, 1983.

54. Maack, T.; Marion, D. N.; Camargo, M. J. F.; Kleinert, H. D.; Laragh, J. H.; Vaughan, E. D.; Atlas S. A. - Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am. J. Med.* 77: 1069, 1984.
55. Oshima, T.; Currie, M. G.; Geller, D. M.; Needleman, R. - An atrial peptide is a potent renal vasodilator substance. *Circ. Res.* 54:612. 1984.
56. Briggs, J. P.; Steipe, B.; Schubert, G.; Schnermann, J. - Micropuncture studies of the renal effects of atrial natriuretic substance. *Pflügers Arch.* 395: 271. 1982.
57. Pollock, D. M.; Banks, R. O. - Effect of atrial extract on renal function in the rat. *Clin. Sci.* 65: 47, 1983.
58. Sonnenberg, H.; Cupples, W. A.; De Bold, A. J.; Veress, A. T. - Intrarenal localization of the natriuretic effect of cardiac atrial extract. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 60: 1149, 1982.
59. Rocha, A. S.; Kudo, L. H.; Maack, T. - Ação do fator atrial na absorção de NaCl e água do ducto coletor papilar (DCP). In: Congresso Latino-Americano de Nefrologia, 6, Rio de Janeiro, 1985. Resumo de temas oficiais, temas livres, posters. (abstract n.º 236).
60. Gutkowska, J.; Thibault, G.; Milne, R. W.; Schiller, P. W.; Januszewicz, P.; Cantin, M.; Genest, J. - Radioimmunoassay of atrial natriuretic factor (ANF) in rat atria. In: Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. 10, Interlaken, Switzerland, 1984 (Abstracts).
61. Tanaka, I.; Misone, K. S.; Inagami, T. - Atrial natriuretic factor in rat hypothalamus, atria and plasma: determination by specific radioimmunoassay. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 124: 663, 1984.
62. Rocha, M. J. A. - Participação da área septal medial em um mecanismo cerebral sensível as variações de sódio e na atividade endócrina do miocárdio atrial de ratos. Ribeirão Preto, 1985. (Tese - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).