

Efeitos da Administração Crônica do Álcool sobre os Mecanismos Neurais de Regulação da Pressão Arterial

Marluce Siqueira Macieira, Silva EA, Almeida WG, Nakamura-Palacios EM, Vasquez EC

Vitória, ES

Objetivo - Avaliar o efeito do álcool e da sua abstinência sobre o barorreflexo (BR) e reflexo cardiopulmonar (RCP).

Métodos - Ratos Wistar machos (150-250g) foram distribuídos em três grupos (10-19 animais em cada): ETOH 0%, ETOH 5% e ETOH 20%, que receberam solução alcoólica no final do dia e à noite durante a semana, e continuamente no fim de semana por um período de 90 dias. A função BR foi avaliada analisando a resposta de bradicardia induzida pela fenilefrina e a resposta de taquicardia pelo nitroprussiato de sódio. O RCP foi avaliado através das respostas simultâneas de bradicardia e hipotensão induzidas pela serotonina (5-HT). Os testes foram realizados com os animais conscientes em condições de consumo ou abstinência de 48h do álcool.

Resultados - Os animais não abstinentes do grupo ETOH 5% mostraram significativo decréscimo da pressão arterial média comparado ao grupo ETOH 0% e um aumento da frequência cardíaca comparado aos grupos ETOH 0% e 20%. A sensibilidade (ganho) do reflexo barorreceptor foi significativamente atenuada nos animais abstinentes do grupo ETOH 5% e não abstinentes dos grupos ETOH 5% e 20%, devida, principalmente, à redução na faixa de atuação do barorreflexo e alterações no platô de taquicardia e bradicardia. Os animais não abstinentes do grupo ETOH 5% mostraram um maior efeito da 5-HT (em torno de 50%) na queda da pressão arterial diastólica.

Conclusão - Os resultados obtidos sugerem que o consumo de álcool produz alterações nos mecanismos neurais de regulação cardiovascular que poderiam resultar numa disfunção da regulação da pressão arterial.

Palavras-chave: álcool, reflexo cardiopulmar, barorreflexo

Effect of Chronic Administration of Alcohol and its Withdrawal on the Neural Mechanisms of Arterial Blood Pressure Regulation

Purpose - This study evaluated the effect of alcohol and its withdrawal on arterial baroreflex (BR) and cardiopulmonary reflex (CPR).

Methods - Male Wistar rats (150-250g) distributed in three groups (10-19 animals in each): ETOH 0%, ETOH 5% and ETOH 20%, received alcohol solution at the end of the day and at night over the week, and all day and night at the weekends for a 90 day period. The BR function was assessed analyzing the bradycardic response to phenylephrine-induced vasoconstriction and tachycardic response to sodium nitroprusside-induced vasodilatation. The CPR was evaluated through the simultaneous bradycardic and hypotensive responses to 5-hydroxytryptamine (5-HT). The tests were performed in conscious animals in conditions of alcohol intake or 48h alcohol withdrawal.

Results - The nonwithdrawn animals of ETOH 5% group showed significant decrease of mean arterial pressure compared to ETOH 0% and an increase of heart rate compared to ETOH 0% and 20% groups. The sensitivity (gain) of baroreceptor reflex was significantly attenuated in ETOH 5% withdrawn animals and in ETOH 5% and 20% animals nonwithdrawn. This was mainly due to the reduction of range of the baroreflex and changes in the bradycardia and tachycardia plateau. The nonwithdrawn ETOH 5% group showed a higher effect of 5-HT (around 50%) on the fall of diastolic arterial pressure.

Conclusion - These results suggest that alcohol intake produced significant alterations in the neural mechanisms of cardiovascular regulation that could result in a dysfunction of blood pressure regulation.

Key-words: alcohol, cardiopulmonary reflex, baroreflex

Arq Bras Cardiol, volume 68 (nº 3), 149-154, 1997

bedores severos, e 25% em bebedores muito severos. Esta questão retornou somente nas duas últimas décadas, através de evidências experimentais, epidemiológicas e clínicas, sugerindo que o consumo de álcool estava relacionado a fatores envolvidos na HA, como a obesidade e ingestão de sal².

Existem muitos relatos demonstrando que a hipertensão desenvolve-se após 48 a 72h da abstinência do álcool, sugerindo que a disfunção cardiovascular poderia ser um sinal da abstinência da droga^{3,4}. Entretanto, estudos experimentais e clínicos têm demonstrado resultados controversos a este respeito⁵⁻⁷.

Sabe-se que efeitos farmacológicos e fisiológicos do álcool são diversos, afetando direta e indiretamente muitos órgãos que participam na regulação da pressão arterial (PA) e volume sanguíneo, incluindo coração, vasos periféricos, fígado, medula óssea e sistema nervoso central. Na função cardiovascular os mecanismos que poderiam estar alterados pelo álcool, seriam o reflexo cardiopulmonar e o barorreflexo^{8,9}.

Algumas substâncias, como a veratridina, capsaína, fenilbiguanida e 5-hidroxitriptamina (5-HT) podem induzir simultaneamente respostas de bradicardia e hipotensão¹⁰. Esta resposta cardiovascular foi bem estudada por Bezold-Jarisch¹¹ e caracteriza o reflexo cardiopulmonar - uma reação vascular à estimulação de receptores serotoninérgicos (5-HT₃), ativando o sistema neurotransmissor que medeia a função das aferências das fibras não mielinizadas do nervo vago. Estes receptores estão localizados em diferentes estruturas da região cardiopulmonar, incluindo átrios, ventrículos, vasos e parênquima pulmonares e participa da regulação cardiovascular, notadamente na homeostase do volume sanguíneo¹¹.

Os barorreceptores, ao serem estimulados pelo estiramento da parede arterial a cada sístole, desencadeiam mecanismos rápidos de regulação reflexa da frequência cardíaca (FC), contratilidade miocárdica, débito cardíaco, vasoatividade e da distribuição do fluxo sanguíneo, além da manutenção do equilíbrio da PA dentro de uma faixa de normalidade, sob diferentes condições físicas e comportamentais^{10,12}.

O presente estudo pretendeu investigar as respostas cardiovasculares da administração crônica do etanol em animais, na condição com e sem abstinência de 48h, através das medidas de pressão arterial média (PAM), FC, reflexo cardiopulmonar e barorreflexo, utilizando um modelo experimental de dependência no qual a droga é oferecida em diferentes concentrações no final do dia e à noite durante a semana e continuamente no final de semana por um longo período.

Métodos

Foram utilizados ratos Wistar, machos, normotensos, com dois meses de idade e pesos corporais entre 150 e 250g no início do experimento, proveniente de nossa colônia (PPG-CF-CBM-UFES). Os animais foram mantidos em gaiolas individuais em ambiente com temperatura contro-

lada (25°C) e com ciclo claro-escuro natural de 12h.

Álcool etílico (ETOH) absoluto (ISOVAR, RJ, Brasil) diluído em água (v/v), em concentrações de 5% e 20%, concentrações que se aproximam daquelas usualmente encontradas na cerveja e no vinho enriquecido, respectivamente.

Os animais foram alocados em gaiolas individuais, mantidos com alimento *ad libitum*, e distribuídos nos seguintes grupos: ETOH 0% (n=10), ETOH 5% (n=19) e ETOH 20% (n=19). As soluções alcoólicas foram oferecidas através de ingestão espontânea e intermitente, como parte da dieta líquida, isto é, os animais recebiam as soluções no final do dia e mantida durante a noite por um período de 12-14h. Somente nos finais de semana a solução alcoólica era mantida dia e noite. O volume de líquido ingerido era medido pela manhã e o peso corporal duas vezes por semana.

Após 90 dias do tratamento, metade dos grupos ETOH 5% e ETOH 20% foi submetida a abstinência de 48h (animais abstinentes) e a outra metade continuou recebendo soluções alcoólicas (animais não abstinentes), e as avaliações cardiovasculares efetuadas.

Os cateteres utilizados para as avaliações cardiovasculares e administração de drogas foram confeccionados através da conexão de duas cânulas de polietileno, PE 10 e PE 50 (Clay Adams, NJ, USA). Os registros dos valores basais da PAM e FC, por meio da pressão arterial pulsátil (PAP), foram realizados nos animais acordados, usando um transdutor de pressão (1280C *Hewlett-Packard Co*, Palo Alto, CA, USA) conectado a um polígrafo (*Hewlett-Packard*, 7754B), 8-12h após a cirurgia de canulação da artéria e veia femorais nos animais sob breve anestesia com éter.

A PAM foi elevada ou diminuída na variação de 5 a 50mmHg, em faixas de aproximadamente 5 a 10mmHg, utilizando-se um vasoconstrictor (fenilefrina, nas doses de 0,3 a 5µg/kg, i.v.) e um vasodilatador (nitroprussiato de sódio, nas doses de 1,5 a 50µg/kg, i.v.) para induzir respostas de taquicardia e bradicardia reflexas, respectivamente. O pico de taquicardia e bradicardia máximos, o range e a sensibilidade do barorreflexo, foram avaliados para cada animal.

Os resultados foram analisados através de programa de computador específico, o que permitiu a obtenção de curvas sigmoidais de acordo com o modelo matemático¹³, adaptado por Head e McCarty¹⁴ e previamente usado em nosso laboratório¹⁵, conforme a fórmula: $FC = (Pb + (Pt - Pb) / (1 + \exp((-4,56 \cdot G) / (Pt - Pb)))) \cdot (PA_{50} - PAM)$ onde: Pb - platô de bradicardia; Pt - platô de taquicardia; (Pt-Pb) - faixa de atuação do reflexo barorreceptor; G - ganho médio ou sensibilidade do reflexo; PA₅₀ - valor da PA no ponto médio de atuação do reflexo.

O reflexo Bezold-Jarisch foi avaliado experimentalmente através da ativação de aferências vagais pela injeção intravenosa de 5-HT nas doses de 4,8, 16 e 32µg/kg. A duração da administração das doses foi fixada em 6s para não interferir na resposta reflexa dada pelas quedas simultâneas da pressão arterial diastólica (PAD) e FC.

Os resultados foram apresentados como média

(±EPM) e avaliados através análise de variância 2-vias (ANOVA) com medidas repetidas, seguidos do teste de Tukey. Em todas as análises foi empregado um nível de significância de $p < 0,05$. Na análise estatística e apresentação gráfica dos resultados foram empregados os softwares *GB-Stat* (S.N.4001181) e *Slide Write Plus* (S.N.WSWP-E 028760).

Resultados

O volume médio diário (±EPM) ingerido pelos animais durante o tratamento crônico (14 semanas) foi respectivamente 25,4±0,4; 23,8±0,6 e 17,6±0,7ml para os grupos ETOH 0%, 5% e 20%. O volume ingerido pelo grupo ETOH 20% foi significativamente menor comparado aos dos grupos ETOH 0% e 5% ($P < 0,05$), em decorrência da maior concentração de etanol na solução de ETOH 20%.

O peso corporal dos animais no início do experimento foi (média ±EPM): ETOH 0% = 192,2±17,6; ETOH 5% = 180,5±14,8 e ETOH 20% = 218,2±13,6 e no final do experimento: ETOH 0% = 395,5±14,1; ETOH 5% = 328±15,2 e ETOH 20% = 354,2±11,4.

Na análise da quantidade em gramas de ETOH por kg de peso consumidos por dia, calculada a partir do volume diário ingerido, da concentração da solução alcoólica ofertada e do peso corporal dos animais, ingerindo uma média ±EPM de 4,4±0,2 para o grupo ETOH 5% e 10,3±0,3 para o grupo ETOH 20%.

Para avaliar se as soluções alcoólicas foram de fato ingeridas pelos animais, foram colhidas duas amostras de sangue da cauda de animais (n= 5-6 em cada grupo) tratados por 30 dias nas mesmas condições mencionadas, estando os mesmos sob anestesia com éter etílico: 2-4h (1ª amostra) e 10-12h (2ª amostra) após a oferta das soluções. O álcool foi quantificado através da espectrofotometria (*Gilford Instruments*, 250, USA) por determinação enzimática no plasma usando um reagente da Sigma (*Sigma Diagnostics Alcohol Reagent*, USA). Foi observado que um animal do grupo ETOH 20% (17%) apresentou 77mg/dl de concentração plasmática de etanol na 1ª amostra. Na 2ª amostra, um animal do grupo ETOH 5% (17%) mostrou 13,3mg/dl, um animal do grupo ETOH 20% (17%) apresentou 10,6mg/dl. Os demais animais destes grupos, inclusive os do grupo

controle (ETOH 0%), apresentaram valores inferiores a 10mg/dl, considerado como negativos de acordo com os critérios de diagnóstico comumente utilizados. Apesar de termos analisados duas amostras, é importante ressaltar que as soluções foram ingeridas espontaneamente, sendo difícil predizer o período de maior ingestão das soluções para cada animal. É interessante mencionar que nas administrações agudas (intraperitoneal) de 0,5g/kg e 1g/kg de ETOH, as concentrações plasmáticas de etanol foram de 50mg/dl e 107mg/dl, respectivamente, em amostras sanguíneas colhidas 15min após a administração da droga. Estes resultados estão de acordo com vários estudos na literatura¹⁶⁻¹⁸.

A PAM basal, foi significativamente diminuída ($P < 0,05$) nos animais não abstinentes do grupo ETOH 5% comparado ao grupo controle (ETOH 0%) (tab. I). A FC foi significativamente aumentada ($P < 0,05$) nos animais não abstinentes do grupo ETOH 5% comparado ao grupo ETOH 0% e 20% (tab. I).

O platô de taquicardia (Pt), que indica o máximo de aumento reflexo da FC frente a quedas de PA, foi significativamente menor nos animais não abstinentes dos grupos ETOH 5% ($P < 0,05$) e 20% ($P < 0,01$) quando comparados ao grupo ETOH 0% (fig. 1B, painel da esquerda). O platô de bradicardia (Pb), que indica o máximo de queda reflexa da FC frente a aumentos de PA, foi significativamente maior em animais não abstinentes do grupo ETOH 5% ($P < 0,01$) comparado aos grupos ETOH 0% e 20% (fig. 1B, painel central). A faixa de atuação do barorreflexo, que indica limites máximos e mínimos da resposta cronotrópica reflexa, diminuiu significativamente ($P < 0,05$) nos animais não abstinentes dos grupos ETOH 5% e 20% (fig. 1B, painel da

| Treatamento | | PAM (mmHg) | FC (bpm) |
|--------------------|----------|------------|-------------|
| Abstinência de 48h | ETOH 0% | 114,1±2,1 | 354,8±9,3 |
| | ETOH 5% | 114,0±2,2 | 367,±13,8 |
| | ETOH 20% | 113,7±2,5 | 351,8±6,4 |
| Não abstinência | ETOH 5% | 105,6±3,1* | 380,7±9,6** |
| | ETOH 20% | 107,1±1,3 | 348,2±5,8 |

* $P < 0,05$ comparado ao grupo ETOH 0%; ** comparado aos grupos ETOH 0% e 20% (teste de Tukey)

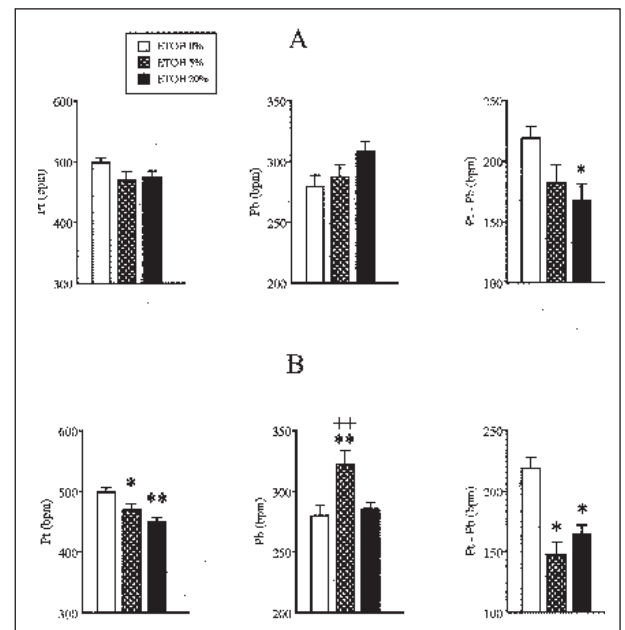


Fig. 1 - Platô de taquicardia (Pt), platô de bradicardia (Pb) e faixa de atuação do barorreflexo (Pt-Pb) (média ± EPM) dos grupos controle (ETOH 0%), ETOH 5% e ETOH 20% de animais em abstinência de 48h do álcool (A) e não abstinentes (B). * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ comparado ao grupo ETOH 0%, ++ $P < 0,01$ comparado ao grupo ETOH 20%.

direita) e nos animais abstinentes do grupo ETOH 20% comparado ao grupo ETOH 0% (fig. 1A, painel da direita).

A sensibilidade (ou ganho) do barorreflexo permite avaliar a capacidade do sistema neural ajustar a PA para níveis de normalidade, indicando o número de batimentos cardíacos que são adicionados ou subtraídos da FC basal para cada mmHg, que é alterado na PA basal. A sensibilidade do barorreflexo foi significativamente reduzida em animais não abstinentes dos grupos ETOH 5% e 20% ($P < 0,05$) comparado ao grupo controle (fig. 2, painel da direita) e em animais abstinentes do grupo ETOH 5% comparado ao grupo ETOH 20% ($P < 0,01$) (fig. 2, painel da esquerda). A PA no ponto médio de atuação dos barorreceptores (PA_{50} em mmHg) foi semelhante em todos os grupos e, portanto, as diferenças na sensibilidade do barorreflexo não seriam devidas a um deslocamento do funcionamento deste para diferentes faixas de PA.

As curvas sigmoidais representadas na figura 3 sumarizam a atividade do barorreflexo nos animais abstinentes (fig. 3A) e não abstinentes (fig. 3B). Pode-se observar uma redução no platô de bradicardia em animais abstinentes do grupo ETOH 20% e, conseqüentemente, um estreitamento na faixa de atuação do barorreflexo, principalmente no grupo ETOH 20%, sendo menor no grupo ETOH 5% (fig. 3A). Os animais não abstinentes (fig. 3B) apresentaram uma significativa redução do platô de taquicardia nos grupos ETOH 5% e 20% e uma atenuação significativa na resposta de bradicardia no grupo ETOH 5%, e, conseqüentemente, um estreitamento significativo na faixa de atuação do barorreflexo.

As inclinações das curvas sigmoidais representam a sensibilidade (ou ganho) do barorreflexo, sendo significativamente reduzidas em animais não abstinentes dos grupos ETOH 5% e 20% ($P < 0,05$) e nos animais abstinentes do grupo ETOH 5% comparado aos do grupo ETOH 20% ($P < 0,01$).

A queda dose-resposta da PAD em resposta às doses crescentes da 5-HT são apresentadas na figura 4 (painéis da esquerda). Estes parâmetros foram significativamente di-

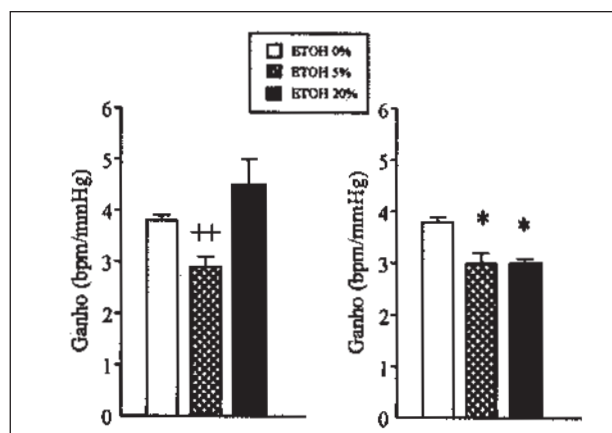


Fig. 2 - Sensibilidade do reflexo (ganho) dos grupos controle (ETOH 0%), ETOH 5% e ETOH 20% de animais em abstinência de 48h do álcool (painel da esquerda) e não abstinentes (painel da direita). $P < 0,05$ comparado ao grupo ETOH 0%; ++ $P < 0,01$ comparado ao grupo ETOH 20%.

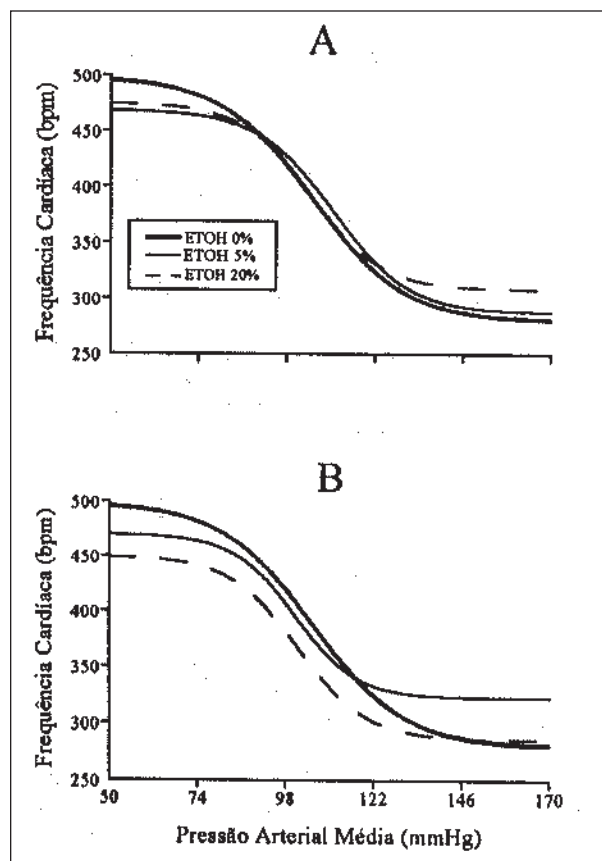


Fig. 3 - Curvas sigmoidais do barorreflexo, representando o controle reflexo da frequência cardíaca dos grupos controle (ETOH 0%), ETOH 5% e ETOH 20% de animais em abstinência de 48h do álcool (A) e não abstinentes (B).

minuídos ($P < 0,01$) pelas doses de 4, 8, 16 e 32 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de 5-HT em todos os grupos comparados ao grupo controle (salina). As respostas dos animais abstinentes de todos os grupos tratados com soluções alcoólicas foram de magnitude semelhante ao grupo controle (ETOH 0%) (fig. 4A, painel da esquerda). Os animais não abstinentes do grupo ETOH 5% apresentaram quedas dose-dependentes de PAD em resposta a todas as doses de 5-HT, significativamente mais pronunciadas ($P < 0,01$), comparadas às respostas do grupo ETOH 0% e para as doses de 8 e 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de 5-HT com relação ao grupo ETOH 20% (fig. 4B, painel da esquerda). Os animais não abstinentes do grupo 20% não diferiram do grupo controle.

A bradicardia reflexa também foi dose-dependente em resposta à 5-HT (fig. 4, painéis da direita), sendo que esta foi significativamente diminuída ($P < 0,01$) pelas doses de 4, 8, 16 e 32 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de 5-HT em todos os grupos comparados ao controle (salina), e de forma bastante similar nos grupos abstinentes e não abstinentes nas diferentes concentrações alcoólicas.

Discussão

Os efeitos do consumo de álcool sobre a PA têm sido tema de controvérsia na literatura científica, a qual mostra evidências, tanto de hipotensão, quanto HA¹⁶. Nossos da-

dos indicam que o consumo crônico de uma concentração baixa de álcool (5%) produziu uma redução discreta, porém significativa na PA basal, em animais acordados. Estes resultados são concordantes com aqueles que mostram redução na PA, após exposição crônica ao álcool em animais⁵, em pacientes alcoolistas hospitalizados¹⁷ e, também, em pacientes normotensos e hipertensos submetidos à restrição de álcool^{6,18,19}.

Vários estudos têm mostrado que o álcool tem um efeito bifásico sobre a PA, caracterizando uma curva em "J" ou "U", na qual baixas doses podem produzir nenhum efeito ou efeitos hipertensivos, doses moderadas podem produzir hipotensão e altas doses um efeito hipertensivo¹⁶. É possível que tenhamos observado em nossos resultados o efeito descendente desta curva, equivalente ao efeito hipotensivo na ação bifásica do álcool sobre a PA, o que poderia ser atribuído ao método e a forma de administração da droga empregados no presente estudo. Entretanto, estudos mais detalhados serão necessários para confirmar esta possibilidade.

Os barorreceptores, conhecidos também como receptores de alta pressão, são responsáveis pela regulação contínua da PA, visando seu equilíbrio por meio do estiramento da parede arterial do seio carotídeo e arco aórtico a cada onda sistólica, permitindo, através de suas eferências, uma interação entre coração e centro bulbares e supra bulbares específicos^{10,12}. Esta função, usualmente, encontra-se prejudicada em pacientes²⁰ e em animais experimentais¹⁵ com alterações cardiovasculares.

No presente estudo foi observado um prejuízo na função barorreflexa arterial em animais cronicamente tratados com álcool, nas condições de abstinência e não abstinência. Estes resultados estão de acordo com vários estudos com administração aguda e crônica do etanol, que demonstram uma redução na sensibilidade barorreflexa^{8,21}. Entretanto, em nosso estudo a PA foi reduzida na condição de repouso.

É importante considerar que em nosso estudo a função barorreceptora foi testada usando a análise da barocurva sigmoidal, a qual é baseada nos estudos matemáticos de Marquardt¹³ adaptado por Head e McCarty¹⁴ que consideramos mais apropriada^{15,22-25} comparada ao método de regressão linear^{8,9,21,26,27}. Além disso na análise da sensibilidade barorreflexa, este tipo de análise leva em consideração parâmetros importantes, tais como, faixa de atuação do barorreflexo e respostas reflexas máximas de bradicardia e taquicardia.

As alterações na faixa de atuação do barorreflexo contribuíram principalmente para a evidência de prejuízos da resposta barorreflexa em animais que consumiram álcool. No grupo cuja concentração alcoólica foi de 5%, a faixa de atuação foi afetada pelo decréscimo significativo na taquicardia reflexa (menor atividade simpática e/ou menor retirada da atividade vagal) e na bradicardia reflexa (menor atividade vagal) em resposta à hipotensão induzida pelo nitroprussiato de sódio e hipertensão induzida pela fenilefrina, respectivamente. Naqueles animais tratados com moderadas (20%) concentrações de álcool, a faixa de atuação encontrou-se reduzida principalmente devido à atenuação da taquicardia reflexa.

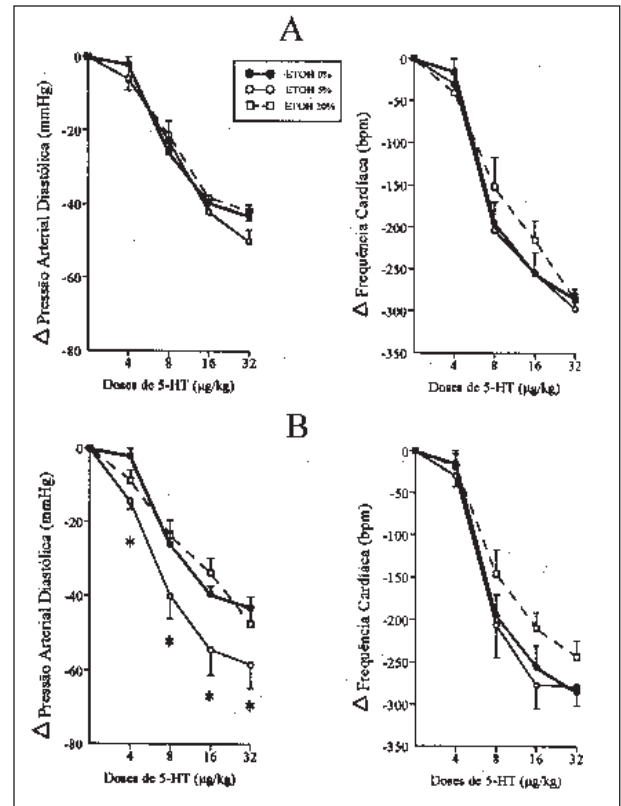


Fig. 4 - Média ± EPM de alterações na pressão arterial diastólica e frequência cardíaca em resposta a diferentes doses de 5-HT (µg/kg, i.v.) dos grupos controle (ETOH 0%), ETOH 5% e ETOH 20% de animais em abstinência de 48h do álcool (A) e não abstinentes (B). ** P<0,01 comparado ao grupo ETOH 0% ++ P<0,01 comparado ao grupo ETOH 20%.

A ativação de receptores cardiopulmonares, também referidos como receptores de baixa pressão²⁸⁻³⁰, está envolvida na regulação tônica e reflexa rápida da PA, do volume sanguíneo, da liberação de renina e vasopressina, por meio de uma influência inibitória sobre o centro vasomotor, no sistema nervoso central^{31,32}, modulado pelo vago, notadamente as suas fibras aferentes amielínicas³³. Este reflexo parecer estar alterado em diversas situações fisiopatológicas, como: isquemia miocárdica, infarto do miocárdio, síncope vagal, bradicardia após arteriografia coronária.

O álcool inibe a secreção do hormônio antidiurético^{34,35}, que poderia promover uma constrição volumétrica e, portanto, modificar o estado de ativação de receptores de volume. Conseqüentemente, o álcool poderia alterar o reflexo cardiopulmonar.

Observamos uma potenciação considerável na resposta hipotensora a diferentes doses de 5-HT, em animais não abstinentes que receberam a menor concentração do álcool (5%), sugerindo uma maior retirada da ação simpática vascular. Estes mesmos animais não apresentaram alterações da FC, sugerindo que o efeito de maior reatividade à vasoconstrição dever-se-ia a uma ação estrita nos vasos sanguíneos e não tanto a uma ação cardiovagal. A ação vasodilatadora do álcool é conhecida^{36,37} e, neste caso, poderia

estar ocorrendo uma somação de efeitos de álcool, em baixas concentrações, aos efeitos da serotonina.

Este efeito já não foi observado na concentração maior de álcool (20%), talvez pela ocorrência de tolerância farmacológica ao efeito vasodilatador do álcool nos animais expostos a uma concentração mais elevada da droga³⁶.

As respostas do barorreflexo e do reflexo cardiopulmonar foram significativamente alteradas, principalmente, em animais não abstinentes tratados com baixa concentração de etanol. Estes resultados sugerem que o álcool produz significativas alterações dos mecanismos neurais de regulação cardiovascular, especialmente observadas quando a droga é mantida. Todavia, como já mencionamos, os

animais abstinentes do álcool também demonstram alterações em alguns parâmetros da resposta barorreflexa. Portanto, ainda não podemos descartar os possíveis efeitos prejudiciais que o etanol pode produzir, particularmente em sua abstinência e, especialmente, em indivíduos propensos à HA e, ainda, naqueles já hipertensos e propensos à isquemia cerebral³⁸.

Agradecimentos

À Simone Maria Bazzarella e Jozué Moreira de Sousa pela assistência técnica e ao bioquímico Prof Adércio João Marquezzini pela dosagem do álcool. Ao CNPq e FINEP.

Referências

1. Lian C - L'alcoolisme, cause d'hypertension arterielle. Bull Acad Natl Med 1915; 74: 525-8.
2. Wallace RB, Lynch CF, Pomrehn PR, Criqui MH, Heiss G - Alcohol and hypertension: epidemiologic and experimental considerations the Lipid Research Clinics Program. Circulation 1981; 64(III): 41-7.
3. Macmahon S - Alcohol consumption and hypertension. Hypertension 1987; 9: 111-21.
4. Crandall DL, Ferraro GD, Lozito RJ, Cervoni P, Clark LT - Cardiovascular effects of intermittent drinking: assessment of a novel animal model of human alcoholism. J Hypertens 1989; 7: 683-7.
5. Maines JE, Aldinger EE - Myocardial depression accompanying chronic consumption of alcohol. Am heart J 1967; 73: 55-63.
6. Howes LG - Pressor effect of alcohol. Lancet 1985; 2: 835.
7. Bulpitt CJ, Shipley MJ, Semmence A - The contribution of a moderate intake of alcohol to the presence of hypertension. J Hypertens 1987; 5: 85-91.
8. Abdel-Rahman A-RA, Dar MS, Wooles WR - Effect of chronic ethanol administration on arterial baroreceptor function and pressor and depressor responsiveness in rats. J Pharmacol Exp Ther 1985; 232: 194-201.
9. Abdel-Rahman A-RA, Wooles WR - Ethanol-induced hypertension involves impairment of baroreceptors. Hypertension 1987; 10: 67-73.
10. Vasquez EC - Contribution of the cardiopulmonary reflex to the cardiovascular regulation in normal and pathophysiological states. Braz J Med Biol Res 1994; 27: 1049-64.
11. von Bezold A, Hirt L - Uber die physiologischen wirkungen des essigsuren veratrin. Untersuchungen aus dem Physiologischen Laboratorium Wurzburg 1867; 1: 75-156.
12. Cowley Jr AW - Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 1992; 72: 231-300.
13. Marquardt DW - An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. J Soc Indust Appl Math 1964; 11: 431-41.
14. Head GA, McCarty R - Vagal and sympathetic components of the heart rate range and gain of the baroreceptor-heart rate reflex in conscious rats. J Auton Nerv Syst 1987; 21: 203-13.
15. Moyses MR, Cabral AM, Vasquez EC - Time course changes in cardiac baroreflex in conscious renovascular hypertensive rats. Hypertension 1994; 23(suppl I): 180-4.
16. Klatsky AL - Blood pressure and alcohol intake. In: Laragh JH, Brenner BM, eds - Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York: Raven Press 1995; 2649-67.
17. Saunders JB, Beevers DG, Paton A - Alcohol-induced hypertension. Lancet 1981; 2: 653-6.
18. Potter JF, Beevers DG - Pressor effect of alcohol in hypertension. Lancet 1984; 21: 119-22.
19. Puddey JB, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse IL, Rogers P - Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men. A randomized controlled trial. Hypertension 1985; 7: 707-13.
20. Goldstein DS - Arterial baroreflex sensitivity, plasma catecholamines, and pressor responsiveness in essential hypertension. Circulation 1983; 68: 234-40.
21. Abdel-Rahman A-RA, Strickland JA, Dar MS, Wooles WR - Modification by ethanol of arterial baroreceptor function. Pharmacologist 1983; 25: 42.
22. Moyses MR, Cabral AM, Marçal D, Vasquez EC - Sigmoidal curve-fitting of baroreceptor sensitivity in renovascular 2K1C hypertensive rats. Braz J Med Biol Res 1994; 27: 1419-24.
23. Vasquez EC, Cunha RS, Cabral AM - Baroreceptor reflex function in rats submitted to chronic inhibition of nitric oxide synthesis. Braz J Med Biol Res 1994; 27: 767-74.
24. Korner PI - Baroreceptor resetting and other determinants of baroreflex properties in hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 1989; 15(suppl): 45-64.
25. Head GA - Cardiac baroreflexes and hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 1994; 21: 791-802.
26. Russ R, Abdel-Rahman A-RA, Wooles WR - Role of the sympathetic nervous system in ethanol-induced hypertension in rats. Alcohol 1991; 8: 301-7.
27. Abdel-Rahman A-RA, Merrill RH, Wooles WR - Effect of acute ethanol administration on the baroreceptor reflex control of heart rate in normotensive humans volunteers. Clin Sci 1987; 72: 113-22.
28. Mark AL, Kerber RE - Augmentation of cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance in borderline hypertensive. Hypertension 1982; 4: 39-46.
29. Ferrari AV, Gordon FJ, Mark AL - Impairment of cardiopulmonary baroreflex in Dahl salt-sensitive rats fed low salt. Am J Physiol 1984; 247: H119-H23.
30. Mark AL - Sensitization of cardiac vagal afferent reflexes at the sensory receptor level: an overview. Fed Proceedings 1987; 46: 36-40.
31. Vasquez EC, Lewis SJ, Varner KJ, Brody MJ - Lesions of the rostral ventrolateral (RVLM) but not rostral ventromedial medulla (RVMM) attenuates 5-HT induced reflex tachycardia. Faseb J 1991; 5: A743.
32. Varner KJ, Rutherford DS, Vasquez EC, Brody MJ - Locations cardiovascular responsive sites in rostral ventromedial medulla (RVMM). Faseb J 1991; 5: A743.
33. Thorén P - Role of cardiac vagal C fibers in cardiovascular control. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1979; 86: 1-94.
34. Kleeman CR, Rubini ME, Lambin E, Epstein FH - Studies on alcohol diuresis. II. The evaluation of ethyl alcohol as a inhibitor of the neurohypophysis. J Clin Invest 1955; 34: 448-55.
35. Hays RM - Agents affecting the renal conservation of water. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds - The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. New York: MacGraw-Hill, 1993; 732-42.
36. Altura BM, Albura BT - Microvascular and vascular smooth muscle actions of ethanol, acetaldehyde, and acetate. Federation Proc 1982; 41: 2447-51.
37. Rall TW - Hypnotics and sedatives: Ethanol. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds - The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. New York: MacGraw-Hill, 1993; 345-82.
38. Taylor JR, Combs-Orme T, Anderson D, Taylor DA, Koppenol C - Alcohol, hypertension, and stroke. Alcoholism Clin Exp Res 1984; 8: 283-6.
39. Vasquez EC, Meyrelles SS, Cabral AM - Regulação neural periférica da pressão arterial. Hiperativo (Revista Brasileira de Hipertensão) 1995; 2: 34-44.