

Stresse, Catecolaminas e Risco Cardiovascular

Mafalda Costa Pereira¹, Laura Ribeiro²

RESUMO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade a nível mundial e prevê-se que o número de mortes aumente. Em determinados indivíduos, alguns factores de risco cardiovascular, como a resistência à insulina, obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, têm tendência a agregar-se numa entidade única, a denominada Síndrome Metabólica (SM). A prevalência dessa síndrome está a aumentar em todo o mundo, cada vez que mais pessoas adoptam o estilo de vida ocidental. Entre as principais características desse estilo de vida, além do balanço de energia positivo e dos comportamentos prejudiciais à saúde, destaca-se o stresse psicossocial. A resposta ao stresse leva à activação de dois importantes sistemas neurohumorais, o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e o sistema simpato-adreno-medular, que libertam cortisol e catecolaminas, respectivamente, exercendo uma acção crucial na função cardiovascular e no metabolismo energético. No entanto, esses sistemas, sob influência dos padrões de vida actual, nomeadamente quando repetidamente activados por longos períodos, podem deixar de ter uma acção adaptativa e conduzir a doença. Estudos recentes têm realçado o impacto do stresse psicossocial na DCV, sugerindo que o aumento da reactividade ao stresse, de forma sustentada, pode ser um factor preditivo da SM e eventos cardíacos adversos. Além disso, o aumento do tempo de recuperação após o evento stressor também se associa a risco cardiovascular. Estas evidências, podem ser úteis na prevenção e no tratamento da DCV. De facto, estudos recentes sugerem que intervenções a nível psicológico podem reduzir a recorrência e a mortalidade da DCV.

PALAVRAS-CHAVE: STRESSE PSICOSSOCIAL; CATECOLAMINAS; FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULAR; SÍNDROME METABÓLICA

STRESS, CATECHOLAMINES AND CARDIOVASCULAR RISK

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality worldwide and the number of deaths is expected to increase. In certain individuals, some cardiovascular risk factors such as insulin resistance, obesity, hypertension and dyslipidemia tend to cluster in a single entity, called Metabolic Syndrome (MS). The prevalence of this syndrome is increasing worldwide, as more people adopt the western lifestyle. Among the main features of this lifestyle, in addition to positive energy balance and adverse health behaviors, is psychosocial stress. The stress response leads to activation of two major neurohumoral systems, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal medulla system which, through the release of cortisol and catecholamines respectively, exert crucial roles upon both cardiovascular function and energy metabolism. However, these systems under the influence of current living standards, particularly when activated repeatedly for prolonged periods, may fail to have an adaptive action. Recent studies have highlighted the impact of psychosocial stress on cardiovascular disease, suggesting that increased reactivity to stress, in a sustained manner, can be a predictor of metabolic syndrome and adverse cardiac events. Furthermore, the increase in recovery time after the stressor event is also associated with cardiovascular risk. These evidences might be useful for both the prevention and treatment of CVD. In fact, recent studies suggest that psychological interventions reduce CVD recurrence and mortality.

KEY-WORDS: PSYCHOSOCIAL STRESS; CATECHOLAMINES; CARDIOVASCULAR RISK FACTORS; METABOLIC SYNDROME

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade a nível mundial.

Estima-se que em 2004 17,1 milhões de pessoas morreram por DCV, representando 29% de todas as causas de morte, e que em 2030 aproximadamente 23,6 milhões de pessoas morrerão, principalmente por doença cardíaca e acidente vascular cerebral.¹

Em alguns indivíduos, determinados factores de risco cardiovascular têm tendência a agregar-se. Uma dessas agregações é a designada Síndrome Metabólica (SM) em que há sobreposição entre resistência à insulina (RI), obesidade, hipertensão arterial (HTA) e dislipidemia.²

Embora a Organização Mundial de Saúde (OMS) considere que a resistência à insulina seja um factor central da SM, estudos mais recentes (e de acordo com a Federação Internacional de Diabetes) têm sugerido que a obesidade central/visceral é o componente mais importante e influente na patogénese dessa síndrome.³

A prevalência da SM é elevada (variando de 10-50%) e a sua incidência continua a aumentar em todo o mundo, à medida que mais pessoas adoptam o estilo de vida ocidental.^{4,5} As principais caracte-

rísticas desse estilo de vida incluem um balanço de energia positivo (excesso de ingestão alimentar e baixa actividade física), baixa qualidade dos alimentos (densamente energéticos e pobres em micronutrientes), alteração dos ritmos biológicos e o stresse (psicossocial, prolongado e continuado no tempo).⁶

Apesar do balanço de energia positivo, e dos comportamentos prejudiciais à saúde, serem frequentemente considerados os principais responsáveis pelas proporções actuais da obesidade, e dos restantes componentes da SM, estudos mais recentes têm realçado o impacto dos factores psicossociais, como o nível de stresse psicológico, nestas patologias.⁷⁻⁹

O termo *stresse* tem vindo a ser definido como um estado de ameaça à homeostasia corporal, após a exposição a forças adversas intrínsecas ou extrínsecas (imprevisíveis e/ou incontroláveis¹⁰), denominadas *stressores*, que mobilizam um complexo espectro de respostas fisiológicas e comportamentais, com o objectivo de restabelecer essa mesma homeostasia.¹¹

A resposta ao stresse leva à activação de dois importantes sistemas neurohumorais, o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA), em que o cortisol é o principal effector, e o sistema simpato-adreno-medular (SAM), que envolve a libertação das catecolaminas (CA), adrenalina (AD) e noradrenalina (NA), entre outros.¹¹

1. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

2. Departamento de Bioquímica e Centro de Educação Médica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

A cascata neuroendócrina clássica é iniciada pela secreção central da NA e de outros mediadores químicos, os quais estimulam a libertação da hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e vasopressina pelos neurónios dos núcleos paraventriculares do hipotálamo para o sistema portal hipofisário. A CRH induz o *locus ceruleus* ao nível da ponte e medula espinhal a segregar NA, que, conseqüentemente, leva à libertação de acetilcolina (ACh) pelas fibras simpáticas dos nervos esplâncnicos, estimulando a medula da suprarrenal (MSR) a produzir AD, que, por sua vez, potencia o eixo HPA e a actividade do sistema nervoso simpático (SNS). Em poucos segundos, a CRH induz igualmente a secreção de corticotrofina (ACTH) para a circulação que vai estimular o córtex suprarrenal a produzir cortisol, o effector final do eixo HPA.¹²

Walter Cannon (1932) descreveu que perante uma ameaça o organismo responde através de uma activação do sistema SAM, que o prepara para “atacar” ou “fugir” (resposta “*fight or flight*”).^{6,13} Durante esta resposta, as funções cerebrais (do hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala) e a atenção elevam-se, bem como a frequência cardíaca (FC) e respi-

ratória.¹² Por outro lado, os vasos sanguíneos contraem na maioria dos leitos vasculares e dilatam a nível muscular, redireccionando o fluxo sanguíneo para proporcionar melhor perfusão e desempenho do cérebro, coração e músculos. De acordo com as necessidades energéticas, aumenta a mobilização de nutrientes, sobretudo glicose e lípidos, através da glicogenólise muscular, gliconeogénese e glicogenólise hepática e da lipólise nos adipócitos. Estes efeitos são ainda reforçados pelo estímulo da secreção de glicagina e inibição da secreção de insulina^{9,11,14} (Figura 1). Todas as funções que não são necessárias à sobrevivência imediata ao stress são diminuídas (apetite, função reprodutora, resposta à dor, função imunológica, etc.).¹¹

Anos mais tarde, Hans Selye descreveu que a resposta ao stress provoca os mesmos efeitos fisiológicos independentemente do estímulo aplicado, denominando-a de “Síndrome de Adaptação Geral”. Esta resposta desenvolve-se em três fases: fase de alarme (identificação do stressor), fase de resistência (tentativa de adaptação – *coping*) e uma fase de exaustão (os recursos são esgotados, havendo desregulação da resposta normal).¹⁵

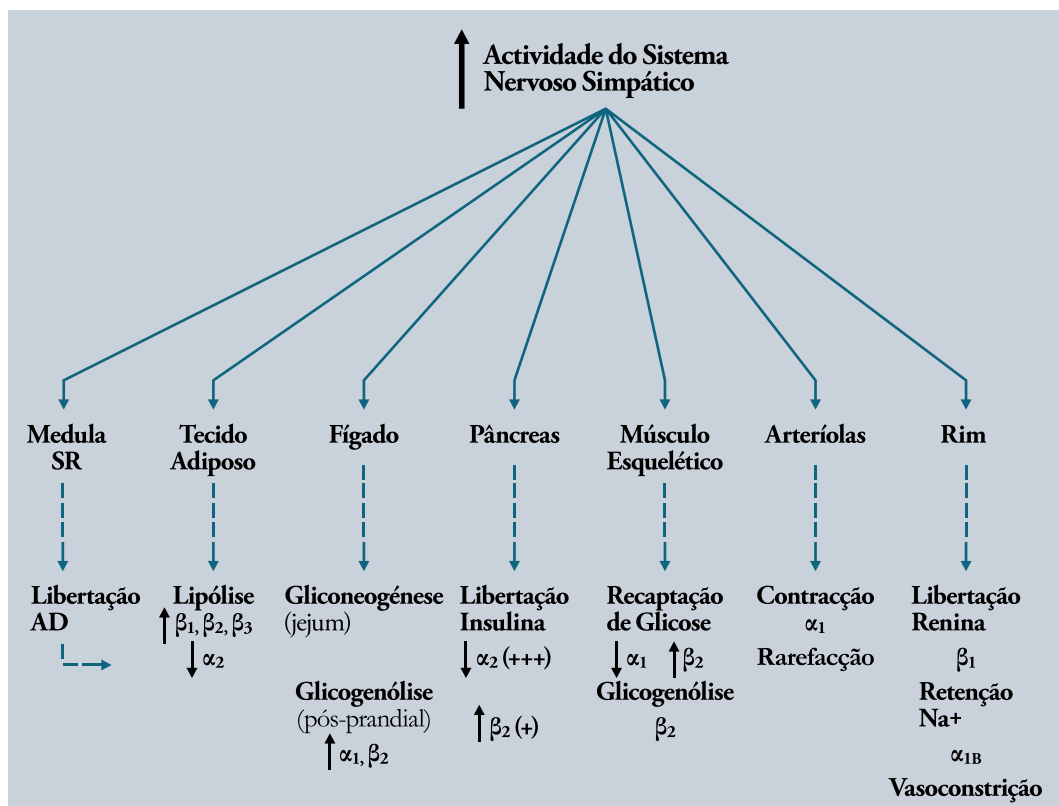


Figura 1: Efeitos da activação do Sistema Nervoso Simpático.

A activação do Sistema Nervoso Simpático (SNS) resulta na libertação de noradrenalina (NA) e conseqüente activação dos receptores adrenérgicos. As respostas dependem do local e dos receptores presentes, se o indivíduo está em jejum e da taxa de impulsos transmitidos pelas vias neuroniais. No pâncreas a inibição da libertação da insulina mediada pelos receptores α_2 predomina sobre a estimulação mediada pelos receptores β_2 . No rim ocorre uma resposta graduada, com libertação de renina e conseqüente vasoconstricção, que se verifica apenas para taxas elevadas de impulsos neuroniais. A estimulação simpática da glândula suprarrenal leva à libertação de adrenalina (AD) para a circulação. Este efeito é mediado por receptores colinérgicos.

AD - adrenalina; ↑ - aumento do efeito; ↓ - diminuição do efeito; +++ acção mais marcada; + acção menos marcada; α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 - receptores adrenérgicos através dos quais ocorre o efeito referido. (Adaptado com permissão de Lambert et al. 2010²⁹).

No entanto, actualmente, o stress é um conceito mais abrangente que engloba não só o estímulo mas também a resposta fisiológica, e que depende de um processo de avaliação individual (no qual o cérebro parece ser um órgão fundamental¹⁶), sendo modulado por múltiplos factores, incluindo características da personalidade que influenciam a noção de controlo da situação e o estilo de *coping*, factores sócio-ambientais, nomeadamente o suporte psicológico, e características orgânicas do indivíduo. Nesse sentido, cada indivíduo avalia um determinado stressor como um desafio (*eustresse*) ou ameaça (*distresse*).^{13,17}

Chrousos (1992) introduziu pela primeira vez o conceito de *desordens relacionadas com o stress*.¹⁸ Embora seja evidente que a activação destes sistemas teve um papel essencial para a sobrevivência humana e animal ao longo da evolução, sob influência dos padrões de vida actual, nomeadamente quando repetidamente activados por longos períodos, a sua acção pode deixar de ser adaptativa e, como tal, causar doença.^{6,9,19}

Mais recentemente, os termos alostase e carga alostática foram propostos para explicar mais adequadamente a resposta fisiológica ao stress e ultrapassar a ambiguidade desse conceito.^{10,20}

Sterling e Eyer (1988)²¹ introduziram o termo alostase, isto é, a permanência de estabilidade após a mudança, através da acção de um sistema biológico dinâmico, que permite a adaptação a novas situações (físicas, psicológicas e ambientais), restabelecendo a homeostasia.^{13,20} Actualmente acredita-se que essa adaptação define um novo estado de equilíbrio, que não retorna ao nível prévio, e que, por isso, se a ameaça for contínua, pode ter efeitos prejudiciais para o organismo.²²

McEwen descreveu quatro situações de carga alostática: stressores frequentes ou contínuos; incapacidade de inactivação das respostas de alostase após cessação do evento stressor; resposta adaptativa inadequada, levando à activação de outros sistemas contra-reguladores, e ausência de habituação em resposta à exposição repetida dos mesmos estímulos.²³

A carga alostática por si só não resulta em dano para o organismo e o stress não é uma doença, mas quando se eleva a níveis em que os próprios mediadores da resposta alostática (insulina, cortisol, CA, etc.) começam a alterar a função normal, pode causar doença, designando-se nesse caso por sobrecarga alostática.^{13,16} A hiperestimulação dessa resposta pode ser entendida como *stress crónico*.¹⁰ O stress crónico pode assim ter efeitos prejudiciais à saúde. O cortisol e as CA são mediadores importantes desses efeitos ao longo do tempo, levando progressivamente, por exemplo, ao desenvolvimento de várias manifestações da SM e a eventos cardiovasculares^{11,19,24} (Figura 2).

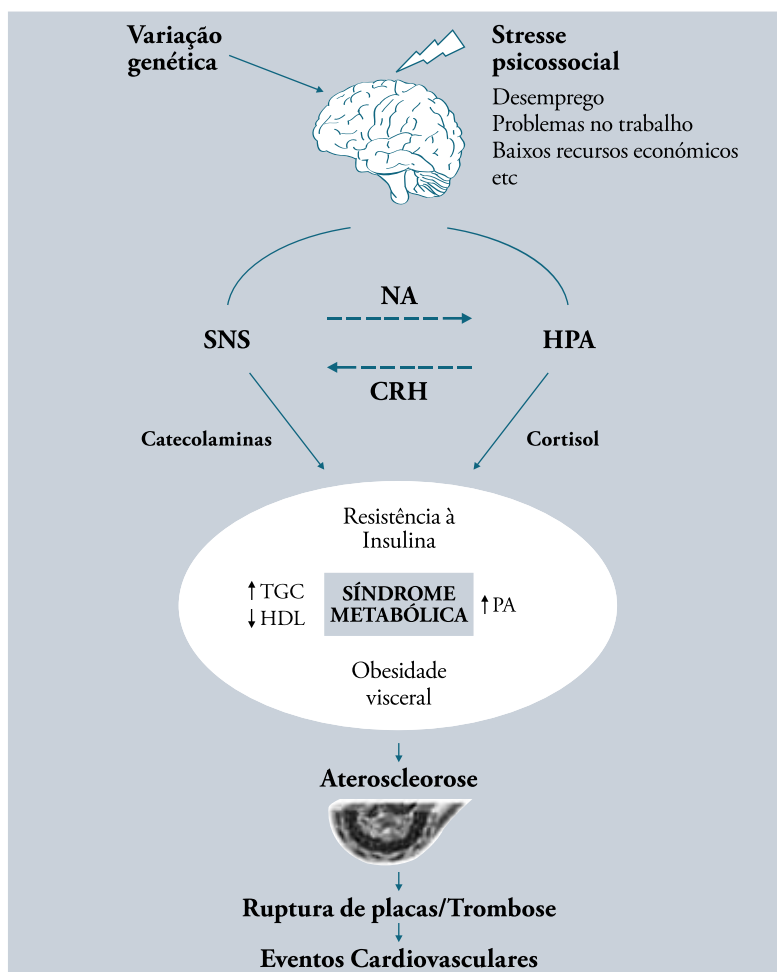


Figura 2: Papel do stress na Síndrome Metabólica.

A resposta ao stress é mediada pelo Sistema Nervoso Simpático (SNS) e pelo eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA), sendo regulada pelos núcleos paraventriculares do hipotálamo, cujos neurónios segregam a hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e pelo *locus ceruleus* do tronco cerebral e da medula espinhal cujas células nervosas segregam noradrenalina (NA). Os efectores finais do SNS e do eixo HPA, respectivamente as catecolaminas e o cortisol, conduzem ao desenvolvimento dos diferentes componentes da Síndrome Metabólica e consequentemente a eventos cardiovasculares.

TGC – triglicerídeos; HDL – lipoproteínas de alta densidade; PA – pressão arterial. (Adaptado com permissão de Rosmond R. 2005⁸⁶).

CATECOLAMINAS E SUAS ACÇÕES

A AD e a NA são as principais CA envolvidas na regulação da resposta ao stress, exercendo efeitos marcados na função cardiovascular, no metabolismo energético e em muitos outros processos fisiológicos.¹¹⁻¹² A NA é a principal CA libertada pelos neurónios pós-ganglionares do sistema simpático e a AD constitui a principal CA libertada pela MSR.

A síntese das CA inicia-se no citoplasma dos nervos simpáticos, ou de células cromafins, pela hidroxilação do carbono 3 de uma molécula de tirosina, através da acção da hidroxilase da tirosina (passo limitante), para formar dihidroxifenilalanina (DOPA). Esta, por sua vez, é descarboxilada para formar dopamina (DA), pela descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos, sendo depois transportada para vesículas secretoras, onde é posteriormente β -hidroxilada pela

β -hidroxilase da dopamina (D β H) para dar origem à NA. A NA em grande parte é N-metilada pela N-metiltransferase da feniletanolamina (PNMT), uma enzima citoplasmática presente sobretudo na MSR, dando origem a AD, que é transportada para as vesículas, onde é armazenada juntamente com a NA.

A libertação de CA nas terminações nervosas simpáticas ocorre pela acção da ACh, oriunda de neurónios pré-ganglionares. Nas células cromafins da MSR a ACh liga-se a receptores nicotínicos ou muscarínicos e permite o aumento da concentração intracelular de cálcio (através do seu influxo por canais dependentes da voltagem e da libertação a partir de reservas intracelulares), promovendo a fusão das membranas das vesículas com a membrana celular e subsequente exocitose das CA.

As reservas de CA são repostas, além da síntese de novo, por transporte activo, através do transportador da NA (NET), que remove a maioria das CA previamente libertadas. O restante é captado pelo transportador extraneuronal (ENT) ou sofre difusão para a circulação. A maioria das CA recaptadas é sequestrada nas vesículas de armazenamento pelo transportador vesicular de monoaminas (VMAT).¹⁴

As duas principais enzimas envolvidas na degradação das CA são a monoaminoxidase (MAO) e a catecol-O-metiltransferase (COMT).²⁵

A AD e NA exercem os seus efeitos fisiológicos através da ligação a receptores membranares específicos. Os receptores adrenérgicos são classificados em três grupos - α_1 , α_2 e β - que, por sua vez, se subdividem em $\alpha_{1A,B,D}$, $\alpha_{2A,B,C}$ e $\beta_{1,2,3}$, respectivamente. Estes receptores estão acoplados a proteínas G.²⁶

A nível vascular, as CA provocam contracção do músculo liso, principalmente via receptores α_1 mas também α_2 e vasodilatação via receptores β_2 . A nível cardíaco aumentam a FC e a força de contracção, aumentando o volume e a fracção de ejeção e finalmente o débito cardíaco (DC), sobretudo via receptores β_1 , mas também β_2 e α_1 . Além disso, as CA têm importantes efeitos a nível metabólico. Estas aminas, via receptores α_1 e β_2 aumentam a glicogenólise e gliconeogénese hepática. No músculo esquelético, as CA promovem a glicogenólise via receptores β_1 , diminuem a recaptção de glicose via receptores α_1 e aumentam-na via receptores β_2 . A lipólise, e consequente libertação de ácidos gordos livres (AGL), aumenta no tecido adiposo via receptores $\beta_{1,2,3}$ e diminui via receptores α_2 . No pâncreas, as CA estimulam a produção de glicagina, e alteram a secreção de insulina, diminuindo-a ou aumentando-a via receptores α_2 e β_2 , respectivamente. No rim aumentam a secreção de renina via receptores β_1 e

aumentam a vasoconstricção e a retenção de sódio, via receptores α_1 (Figura 1).

Por outro lado, a libertação das CA, e a amplitude das suas acções, pode ser regulada por *feedback* negativo e positivo através de receptores pré-sinápticos, α_2 e β_2 , respectivamente.

De forma geral, a AD tem maior afinidade para os receptores β e a NA para os receptores α , por ex., relativamente aos receptores β_2 a afinidade da AD é 10-50 vezes superior à da NA. Contudo, a afinidade da AD para os receptores α_1 é superior na maioria dos órgãos e a NA tem maior afinidade (cerca de 10 vezes mais) para os β_3 do que a AD. A afinidade para os receptores β_1 é idêntica para as duas CA.¹⁴

STRESSE E SÍNDROME METABÓLICA

Vários estudos nas últimas duas décadas demonstraram de forma inequívoca que os principais componentes da SM se associam a uma hiperactivação do sistema simpático.^{9,19,27} Além disso, várias evidências sugerem que a activação do sistema SAM, em resposta ao stress psicosocial, pode predispor ao desenvolvimento de várias componentes que constituem essa síndrome.^{9,28-29} (Figura 2).

OBESIDADE

Alguns autores sugerem que a obesidade visceral é o principal preditor da ocorrência da SM, mesmo quando comparada com a RI.³

Embora actualmente se saiba que o SNS está cronicamente activado nos indivíduos obesos³⁰ (ao contrário do que propuseram Bray et al. em 1989³¹), ainda está por esclarecer se a activação simpática é causa ou consequência da obesidade.^{29,32} Segundo Julius et al. (2000) o aumento da actividade simpática predispõe ao aumento do peso.³³ Por outro lado, outros autores³⁴⁻³⁶ defendem que a obesidade é uma das causas de hiperactivação do SNS. Curiosamente, vários estudos demonstram que na obesidade a actividade do SNS está aumentada mas a actividade da MSR está diminuída. Além disso, indivíduos que apresentam mais componentes da SM excretam níveis progressivamente mais elevados de NA na urina, mas mais baixos de AD.^{27,29} De facto, na SM, a AD e NA parecem comportar-se de maneira diferente: enquanto que os níveis de NA se relacionam de forma positiva com a obesidade e o risco cardiovascular, a AD parece associar-se de forma inversa.^{27,32,37} Os mecanismos que controlam a diferente libertação das duas CA na obesidade são ainda mal conhecidos.⁶

Um estudo em indivíduos caucasianos, após 18 anos de seguimento, mostrou que os níveis de AD

associados ao stresse mental se relacionam negativamente com o índice de massa corporal (IMC) e o perímetro abdominal.³² Por outro lado, esse estudo demonstrou que os níveis de NA se relacionam positivamente, embora de forma menos marcada, com o IMC.³² A diminuição da actividade da MSR e dos níveis de AD podem ter assim um papel preditor importante no aumento do peso corporal. Isto verifica-se mesmo após correcção para possíveis confundidores, como o nível de exercício físico, uma vez que a actividade da MSR aumenta com a melhor performance física e os indivíduos obesos são geralmente mais sedentários.^{27,32}

A gordura corporal parece relacionar-se com os níveis de AD associados ao stresse e não com os níveis em repouso, sugerindo que a predisposição individual para responder ao stresse mental é um determinante importante no aumento do peso corporal.³² Além disso, uma quantidade crescente de evidências sugere que os receptores β -adrenérgicos têm um papel importante no desenvolvimento da obesidade.³² Ratinhos *knockout* para os receptores $\beta_{1,2,3}$ desenvolvem obesidade maciça com dieta rica em gordura, comparativamente aos controlos.³⁸ Por outro lado, polimorfismos dos receptores adrenérgicos β_2 e β_3 em humanos associam-se a um aumento de peso.^{32,39-40} Em resposta ao stresse, a libertação de níveis baixos de AD (com afinidade sobretudo para os receptores β , activados em resposta ao stresse⁴¹), também pode levar ao aumento de peso.³² De acordo com isto, os índios Pima têm uma das mais altas prevalências de obesidade em todo o mundo e têm menor actividade simpática a nível muscular⁴² e menor sensibilidade cronotrópica à activação β adrenérgica⁴³ do que os indivíduos caucasianos.

DISLIPIDEMIA

Os mecanismos patofisiológicos através dos quais o sistema SAM pode contribuir para o desenvolvimento da dislipidemia na SM estão bem estabelecidos. Nos humanos, as CA regulam a lipólise através do balanço entre o efeito lipolítico dos receptores adrenérgicos β e do efeito antilipolítico dos receptores adrenérgicos α_2 ²⁹ (Figura 1). O aumento dos níveis circulantes de CA induz a libertação de AGL a partir do tecido adiposo, que, por sua vez, servem de substrato para a síntese de novo de triglicéridos e produção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).^{9,28,41} Por outro lado, evidências revelam que os níveis de colesterol total (CT) e das suas fracções aumentam em resposta ao stresse psicossocial.^{32,41,44-45} Isto reforça a ideia que um melhor perfil cardiovascular em parte pode ser explicado pela manutenção de níveis mais baixos de CA.⁴⁵⁻⁴⁶

Um estudo demonstrou que o aumento da NA em resposta ao stresse se associa de forma significativa com aumento do CT e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), independentemente da idade, do IMC e da pressão arterial média.⁴⁵ Contudo, a AD parece estar associada a um perfil lipídico mais benéfico. Reaven et al. postularam que a baixa actividade da MSR e dos níveis de AD contribuem para anormalidades lipídicas; por sua vez, níveis elevados de AD relacionam-se negativamente com os níveis de triglicéridos e positivamente com os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL), independentemente do IMC, níveis de insulina e actividade física.⁴⁷ De acordo com isto, o bloqueio dos receptores adrenérgicos β (para os quais a AD tem maior afinidade) diminui os níveis de HDL e aumenta os níveis de triglicéridos.²⁷

RESISTÊNCIA À INSULINA

A ligação entre activação do SNS, hiperinsulinemia e RI é complexa. Por um lado, verifica-se que níveis elevados de insulina podem promover a activação do SNS,³⁴⁻³⁵ por outro, o SNS pode predispor a RI,^{33,48} havendo um reforço recíproco.⁴¹ Deste modo, ainda se desconhece se a RI é causa ou efeito da activação do SNS, apesar de alguns autores já terem proposto alguns mecanismos através dos quais ocorre esta ligação.²⁹⁻³⁰

Está bem estabelecido que as CA aumentam a glicogenólise e a gliconeogénese hepática e diminuem a sensibilidade à insulina e a recaptação de glicose pelo músculo esquelético, conduzindo consequentemente à diminuição da tolerância à glicose e a RI. Por outro lado, as CA inibem a secreção de insulina e estimulam a de glicagina, o que também contribui para o aumento dos níveis de glicose no sangue.¹⁴ Além disso, em adipócitos isolados a estimulação adrenérgica β induz dessensibilização dos receptores da insulina.⁴⁹ De acordo com isso, alguns estudos revelam que os indivíduos mais reactivos ao stresse do dia-a-dia têm aumento da libertação de CA e, consequentemente, níveis mais elevados de glicose em circulação.⁴⁶ Curiosamente, Reaven et al. postularam que os níveis de AD se associam negativamente com a RI.⁴⁷

A actividade do SNS, por outro lado, através da libertação de NA causa vasoconstrição dos capilares e diminui o fluxo sanguíneo, dificultando a captação de glicose pelo músculo esquelético, local de maior RI.⁵⁰⁻⁵² Confirmando esta hipótese, um estudo em indivíduos caucasianos revelou que a activação dos receptores adrenérgicos α pela NA, em resposta a um teste de stresse induzido pelo frio, se associa positivamente com os níveis de glicose em jejum e com a RI, após 18 anos de segui-

mento. Por sua vez, não se verificaram associações significativas com os níveis das CA plasmáticas em repouso ou em resposta a um teste de stress mental (por activação β).⁴¹ Outro estudo longitudinal, realizado em indivíduos japoneses, demonstrou, após 10 anos de seguimento, que o aumento da actividade simpática é um factor preditivo de hiperinsulinemia.⁵³ Estes achados sugerem que a hiperactivação simpática pode ser um factor predisponente para RI.⁴¹

Além dos mecanismos referidos, os AGL, libertados em resposta à acção das CA, podem competir com a glicose para a captação e metabolismo celular no músculo esquelético, podendo potenciar a redução da sensibilidade à insulina.^{30,54}

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Dado o papel central do sistema SAM na regulação da pressão arterial (PA), tem sido sugerido que a hiperestimulação simpática seja um factor etiológico para a HTA.^{19,55-56}

A activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pelas CA aumenta a renina circulante, levando à formação de angiotensina II (AgII) e aldosterona. Estas hormonas, em conjunto com a vasopressina, aumentam o volume sanguíneo e consequentemente a pressão venosa central e o DC, através de efeitos renais como o aumento da vasoconstrição (e consequente diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG)) e da reabsorção de sódio e água.³⁰ A AgII, além de provocar vasoconstrição, pode promover remodelação cardiovascular, levando a hipertrofia e apoptose celular.⁵⁶ O aumento das CA circulantes reforça ainda esses efeitos na PA, através da sua acção no coração e nos vasos sanguíneos. No coração, as CA, sobretudo a AD,⁵⁷ através dos receptores β_1 , exercem uma acção estimulante directa (inotropismo, cronotropismo, dromotropismo e batmotropismo positivos), aumentando o DC e consequentemente a PA. Os receptores α_1 , embora presentes em menor densidade, têm um papel importante no aumento da sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio. Por outro lado, níveis elevados de CA circulantes promovem vasoconstrição, especialmente nos vasos de resistência pré-capilares (da pele, mucosa e rins) juntamente com marcada constrição venosa, mediada pelos receptores α (sobretudo α_1). Consequentemente, a resistência vascular periférica (RVP) aumenta, o que contribui para o aumento da PA. A nível renal, o aumento da resistência vascular traduz-se ainda em diminuição da TFG e da excreção de sódio, potássio e cloro, contribuindo adicionalmente para o aumento da PA.¹⁴

Vários estudos revelam que em resposta a testes de stress mental, há uma hiperactivação do SNS, com

aumento da libertação de CA e aumento dos níveis de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e FC. Nos indivíduos mais reactivos, as respostas cardiovasculares são mais intensas e o retorno da PAD aos níveis basais parece ser mais lento, quando comparado com os indivíduos menos reactivos.^{19,45-46} Além disso, os indivíduos que apresentam maior reactividade ao stress têm níveis de PA mais elevados em repouso, que se associam proporcionalmente a aumentos da actividade da MSR e do SNS e consequentemente dos níveis de AD e NA, em comparação com os indivíduos menos reactivos que apresentam valores normais ou mesmo baixos de PA.^{27,45-46,58} Mais interessante é que num estudo realizado em jovens saudáveis, que foram seguidos durante 18 anos, ficou demonstrada uma associação entre hiperreactividade cardiovascular ao stress e o desenvolvimento de HTA.⁴⁴

Uma das explicações do papel do SNS no desenvolvimento de HTA foi avançada já em 1981 por Rand e Majewski, sendo designada por “Hipótese da AD”. Segundo esta hipótese, o aumento da AD na fenda sináptica activa os receptores adrenérgicos β_2 pré-juncionais e desencadeia o aumento da libertação de NA pelos terminais simpáticos, o que pode representar uma etapa precoce no desenvolvimento de vasoconstrição sustentada e HTA.⁵⁹ De facto, experiências com ratos espontaneamente hipertensos demonstraram que a remoção da MSR atenuou o desenvolvimento de HTA. Além disso, o efeito pró-hipertensivo da AD foi abolido através do tratamento com antagonistas β_2 .⁶⁰ Contudo, a atenuação da HTA só ocorreu com a remoção da MSR numa fase precoce da vida, indicando que pode existir um período crítico de sensibilização dos receptores β_2 pré-sinápticos.⁶¹ Em humanos, a elevação dos níveis de AD plasmática, libertados pela estimulação repetida da MSR em resposta ao stress, pode facilitar a libertação de NA, levando à activação cardiovascular e possivelmente ao desenvolvimento de HTA.^{26,62-64} Alguns estudos demonstram a libertação de NA em níveis proporcionais aos de AD na hipertensão e também em resposta ao stress, corroborando o papel estimulante da AD, de acordo com a “Hipótese da AD”.^{27,64}

Em 1982, Björn Folkow propôs que a HTA estaria relacionada com um aumento anormal da resistência ao fluxo sanguíneo secundário a alterações da estrutura dos vasos da microcirculação, não sendo necessário que o tónus vascular estivesse aumentado.⁶⁵

Por um lado, a activação repetida ou exagerada do SNS em resposta ao stress, pode causar aumentos intermitentes da PA, levando finalmente a remodelagem da estrutura microvascular, crescimento da

túnica média dos grandes vasos e consequentemente a HTA sustentada e irreversível.^{44,55-56} Contudo, estudos realizados em cães, na tentativa de reproduzir aumentos sustentados e irreversíveis da PA como consequência de aumentos transitórios da PA, não foram bem sucedidos.⁴⁴ Por outro lado, embora a remodelação vascular possa ser dependente dos níveis de PA, a estimulação simpática pode ser, por si só, um factor trófico para a hipertrofia vascular, independentemente da PA. Assim os indivíduos hiperreactivos ao stress com episódios frequentes de aumento da actividade simpática podem desenvolver aumentos sustentados da RVP total e consequentemente HTA.^{44,56} De acordo com isso, num estudo recente os níveis de AD e NA atingidos durante um teste de stress psicológico, permitiram explicar 12,7% da variação da PAS após 18 anos de seguimento. Este estudo reforça a hipótese de que a actividade do SNS e concretamente a libertação de CA pode ter implicações no desenvolvimento de HTA, independentemente dos níveis de PA.⁴⁴ No entanto, não há estudos conclusivos que suportem que a activação simpática tenha um papel independente na patogénese da remodelação vascular. Além disso, os bloqueadores β não parecem influenciar a estrutura vascular nos indivíduos hipertensos.⁶⁶⁻⁶⁷ Por sua vez, os antagonistas dos receptores da aldosterona, e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, parecem diminuir significativamente a resistência vascular.⁶⁷⁻⁶⁸ Assim, o efeito vasodilatador de alguns fármacos, especialmente os que interferem com o SRAA, parece influenciar a estrutura vascular.⁶⁶

Considerando todos os mecanismos acima mencionados, entende-se facilmente como o stress crónico, caracterizado por uma hiperactivação do sistema SAM e libertação maciça de CA, se relaciona com o aumento da incidência de SM. Vários estudos prospectivos confirmam que o stress crónico pode ser um factor preditivo dessa síndrome.^{28,69}

STRESSE E FUNÇÃO CARDÍACA

A hiperactivação do sistema SAM de forma sustentada em resposta ao stress⁷⁰ parece ter importantes efeitos a nível cardíaco.^{19,57} Dependendo da predisposição individual, o stress pode levar ao desenvolvimento de doença cardíaca isquémica, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias e em última instância à morte súbita.⁷¹

Um dos mecanismos subjacente aos efeitos das CA no coração parece ser dependente do aumento de cálcio nos cardiomiócitos, sobretudo através da activação dos receptores β_1 acoplados à proteína G

estimulatória (Gs), que leva à estimulação da adenilciclase (AC), aumento de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) e finalmente à activação da fosfocinase A (PKA).⁷²

As CA, sobretudo a AD, aumentam a frequência e a força de contracção do coração (via receptores β_1 e α_1) e consequentemente o trabalho cardíaco, o que aumenta as necessidades de oxigénio, podendo levar a hipóxia. Por outro lado, sobretudo a NA, através dos receptores α_1 , pode provocar espasmo das artérias coronárias, diminuição do fluxo sanguíneo e da perfusão do miocárdio e consequentemente do fornecimento de oxigénio, podendo levar a isquemia. Além disso, o consumo das reservas de energia do miocárdio, sob a forma de adenosina trifosfato (ATP) (pelo aumento da actividade cardíaca em resposta às CA), pode levar a alterações bioquímicas (alteração do metabolismo lipídico e da glicose e consequente depleção de glicogénio e deposição lipídica no tecido cardíaco), alterações eléctricas (disfunção de proteínas transportadoras), aumento da permeabilidade membranar e alterações estruturais (edema e inflamação intersticial, ruptura e necrose de fibras miocárdicas, tumefacção das mitocôndrias, hemorragia subendocárdica, entre outras), que podem causar danos celulares irreversíveis.^{57,73}

Outro aspecto importante do efeito das CA a nível cardíaco é a diminuição dos níveis de magnésio, um importante activador de enzimas envolvidas na transferência de cálcio⁷⁴ e de fosfato⁷⁵ para a mitocôndria para produzir ATP. Além disso, através da oxidação das CA, pode haver, por um lado “desgaste de oxigénio”⁷⁶ e consequentemente desacoplamento da fosforilação oxidativa e insuficiência coronária anóxica e, por outro, produção de espécies reactivas de oxigénio, que se associam a alterações membranares no sarcolema, retículo sarcoplasmático (RS) e mitocôndrias. A diminuição da actividade do trocador sódio-cálcio no sarcolema e da bomba de cálcio no sarcolema e RS contribuem para o aumento do cálcio intracelular. O stress oxidativo pode também causar danos directos na membrana dos cardiomiócitos, havendo perda do conteúdo celular. As alterações associadas à sobrecarga de cálcio e à diminuição dos níveis de ATP associam-se naturalmente a disfunção da contractilidade cardíaca. Além dos efeitos referidos, o aumento do cálcio intracelular, pode levar por si só a arritmias.⁵⁷ Confirmando estes mecanismos, verifica-se que o bloqueio dos canais de cálcio parece prevenir lesões de necrose do miocárdio em resposta à administração de CA.⁷⁷

Por outro lado, os receptores α , através da activação das cínases de proteínas activadas por mitogénios (MAPK),¹⁴ podem levar a proliferação, hipertrofia

e migração de células musculares lisas e de fibroblastos, levando conseqüentemente à remodelação do tecido cardíaco.⁷⁸ Os receptores β , através da produção de AMPc⁷⁹ e de factores de crescimento que actuam de forma autócrina,⁸⁰ podem ter efeitos semelhantes. Além disso, através do aumento do cálcio, a estimulação dos receptores β_1 activa a cínase de proteínas II dependente de cálcio/calmodulina (CaMKII),⁸¹ levando à apoptose das células cardíacas. Pelo contrário, os receptores β_2 , acoplados à proteína G inibitória (Gi), podem, por um lado proteger o miocárdio da apoptose, inibindo o sistema AC-AMPc-PKA,⁸² e, por outro, promover a sobrevivência celular,²² por activação da cínase 3 de fosfoinositídeos (PI3K), que estimula a fosfocínase B (PKB).

Alguns estudos sugerem que os receptores β_3 , via proteína Gi, ou por activação da síntase do óxido nítrico endotelial, ambos conduzindo a uma diminuição do cálcio, podem contrabalançar os efeitos pró-arritmico, cronotrópico, inotrópico e dromotrópico positivos dos receptores β_1 , estando envolvidos numa resposta adaptativa que protege o miocárdio dos efeitos prejudiciais da activação do SNS, durante condições extremas de stresse. Contudo esta hipótese necessita de uma investigação mais vasta e aprofundada.^{57,83}

Recentemente, uma metanálise que incluiu estudos prospectivos publicados entre 1986 e 2009 quantificou a associação entre a reactividade a testes laboratoriais de stresse mental e o conseqüente risco cardiovascular.⁸⁴ Esta metanálise demonstrou que a hiperreactividade ao stresse se associa a efeitos cardíacos adversos, incluindo aumento dos níveis de PAS/PAD e HTA. As associações referidas foram mais pronunciadas no sexo masculino, em indivíduos mais jovens (≤ 18 anos) e naqueles seguidos por longos períodos de tempo (≥ 3 anos). Além do au-

mento da reactividade ao stresse, o aumento do tempo de recuperação após o evento stressor (sobretudo pela elevação sustentado da PAS e FC), também se associa a risco cardiovascular, nomeadamente com o aumento da espessura da íntima das artérias carótidas, além do aumento da PAS/PAD. Entre os diferentes tipos de stressores (tarefas cognitivas, entrevistas, falar em público, indução de emoções ou tarefas combinadas), apenas as tarefas que envolvem a cognição (testes aritméticos) se associaram significativamente a um maior risco cardiovascular.⁸⁴ Por outro lado, outra metanálise recente confirmou que intervenções a nível psicológico (através de técnicas de relaxamento, terapias cognitivo-comportamentais e alteração do ambiente social) podem ser úteis na presença de DCV.⁸⁵ Esta metanálise mostrou que essas intervenções se associam a redução da FC, do CT, melhoria da depressão e do *distresse*, da qualidade de vida e da percepção de suporte, reduzindo dessa forma a recorrência de DCV e a mortalidade nesses indivíduos.⁸⁵

CONCLUSÃO

Os mecanismos através dos quais o stresse crónico pode conduzir ao desenvolvimento de SM e conseqüentemente a um maior risco cardiovascular são vários. Nesse contexto, o número crescente de evidências do papel preditivo do stresse na DCV pode ser útil tanto na prevenção como no tratamento dessa patologia. Por isso, é importante que na prática clínica os médicos tenham em consideração os níveis de stresse, não só em doentes em risco, mas também nos indivíduos com doença cardíaca, e uma das formas de o fazer é incluir questões relacionadas com os níveis de stresse nas suas histórias clínicas.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Fact sheet on Cardiovascular diseases. Geneva: WHO; 2011 [Citado em 2011 30 Março] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
2. Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1986;6:123-30.
3. Tong J, Boyko EJ, Utzschneider KM, et al. Intra-abdominal fat accumulation predicts the development of the metabolic syndrome in non-diabetic Japanese-Americans. *Diabetologia* 2007;50:1156-60.
4. Carnethon MR, Loria CM, Hill JO, Sidney S, Savage PJ, Liu K. Risk factors for the metabolic syndrome: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001. *Diabetes Care* 2004;27:2707-15.
5. Wilsgaard T, Jacobsen BK. Lifestyle factors and incident metabolic syndrome: The Tromso Study 1979-2001. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:217-24.
6. Azevedo A, Santos AC, Ribeiro L, Azevedo I. The metabolic syndrome. In: Soares R, editor. *Oxidative stress, inflammation and angiogenesis in the metabolic syndrome*. New York: Springer; 2009. p. 1-19.
7. Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, et al. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1585-94.
8. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007;132:2169-80.
9. Vaccarino V, Bremner JD. Stresse response and metabolic syndrome. *The Hospital Physician Board Review Manual: Cardiology* 2005;11:1-12.
10. Romero LM, Dickens MJ, Cyr NE. The Reactive Scope Model - a new model integrating homeostasis, allostasis, and stress. *Horm Behav* 2009;55:375-89.
11. Kyrou I, Tsigos C. Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:787-93.
12. Innes KE, Vincent HK, Taylor AG. Chronic stress and insulin resistance-related indices of cardiovascular disease risk, part I: neurophysiological responses and pathological sequelae. *Altern Ther Health Med* 2007;13:46-52.
13. McEwen BS, Wingfield JC. What is in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. *Horm Behav* 2010;57:105-11.
14. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gilman - The pharmacological basis of therapeutics. 11 ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 158-170; 237-50.
15. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:230-1.
16. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1186:190-222.
17. LeBlanc VR. The effects of acute stress on performance: implications for health professions education. *Acad Med* 2009;84:S25-33.
18. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267:1244-52.
19. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet* 2007;370:1089-100.
20. Logan JG, Barksdale DJ. Allostasis and allostatic load: expanding the discourse on stress and cardiovascular disease. *J Clin Nurs* 2008;17:201-8.

21. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S, Reason J, editors. *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. New York: J. Wiley & Sons; 1988. p. 629-49.
22. Santos IN, Spadari-Bratfisch RC. Stress and cardiac beta adrenoceptors. *Stress* 2006;9:69-84.
23. McEwen BS. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging* 2002;23:921-39.
24. Figueredo VM. The time has come for physicians to take notice: the impact of psychosocial stressors on the heart. *Am J Med* 2009;122:704-12.
25. Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. Clinical catecholamine neurochemistry: a legacy of Julius Axelrod. *Cell Mol Neurobiol* 2006;26:695-702.
26. Guimaraes S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev* 2001;53:319-56.
27. Reims HM, Sevre K, Fossum E, Mellem H, Eide IK, Kjeldsen SE. Adrenaline during mental stress in relation to fitness, metabolic risk factors and cardiovascular responses in young men. *Blood Press* 2005;14:217-26.
28. Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG. Prospective effect of job strain on general and central obesity in the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol* 2007;165:828-37.
29. Lambert GW, Straznicki NE, Lambert EA, Dixon JB, Schlaich MP. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome—causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2010;126:159-72.
30. Chapman MJ, Sposito AC. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacol Ther* 2008;117:354-73.
31. Bray GA, York DA, Flier JS. Experimental obesity: a homeostatic failure due to defective nutrient stimulation of the sympathetic nervous system. *Vitam Horm* 1989;45:1-125.
32. Flaa A, Sandvik L, Kjeldsen SE, Eide IK, Rostrup M. Does sympathoadrenal activity predict changes in body fat? An 18-y follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1596-601.
33. Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and hypertension: a 2-way street? *Hypertension* 2000;35:807-13.
34. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986;61:1081-90.
35. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition* 1997;13:65.
36. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:267-82.
37. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42:474-80.
38. Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, et al. betaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002;297:843-5.
39. Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation* 2005;111:3429-34.
40. Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to insulin resistance and sympathetic overactivity as early markers of metabolic disease in nonobese, normotensive individuals. *Am J Hypertens* 2005;18:1009-14.
41. Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE, Eide I, Rostrup M. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism* 2008;57:1422-7.
42. Spraul M, Ravussin E, Fontvieille AM, Rising R, Larson DE, Anderson EA. Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain. *J Clin Invest* 1993;92:1730-5.
43. Tataranni PA, Christin L, Snitker S, Paolisso G, Ravussin E. Pima Indian males have lower beta-adrenergic sensitivity than Caucasian males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1260-3.
44. Flaa A, Eide IK, Kjeldsen SE, Rostrup M. Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure: an 18-year follow-up study. *Hypertension* 2008;52:336-41.
45. Wirtz PH, Ehlert U, Bartschi C, Redwine LS, von Kanel R. Changes in plasma lipids with psychosocial stress are related to hypertension status and the norepinephrine stress response. *Metabolism* 2009;58:30-7.
46. Flaa A, Mundal HH, Eide I, Kjeldsen S, Rostrup M. Sympathetic activity and cardiovascular risk factors in young men in the low, normal, and high blood pressure ranges. *Hypertension* 2006;47:396-402.
47. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-81.
48. Mancía G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007;25:909-20.
49. Lonroth P, Smith U. beta-Adrenergic dependent downregulation of insulin binding in rat adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;112:972-9.
50. Rocchini AP, Moorehead C, Katch V, Key J, Finta KM. Forearm resistance vessel abnormalities and insulin resistance in obese adolescents. *Hypertension* 1992;19:615-20.
51. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension* 1993;21:618-23.
52. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Quarti Trevano F, Bolla GB, Mancía G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens* 2004;22:2363-9.
53. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens* 1997;10:77-83.
54. Egan BM. Neurohumoral, hemodynamic and microvascular changes as mechanisms of insulin resistance in hypertension: a provocative but partial picture. *Int J Obes* 1991;15 Suppl 2:133-9.
55. Mancía G. Bjorn Folkow Award Lecture. The sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1997;15:1553-65.
56. Feihl F, Liaudet L, Levy BI, Waerber B. Hypertension and microvascular remodeling. *Cardiovasc Res* 2008;78:274-85.
57. Adameova A, Abdellatif Y, Dhalla NS. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2009;87:493-514.
58. Belin LJ, Vandongen R, Arkwright PD, Davidson L. Adrenal and sympathetic nervous activity in subjects with 'low' and 'high' normal blood pressure. *J Hypertens* 1983;1:13-8.
59. Majewski H, Rand MJ, Tung LH. Activation of prejunctional beta-adrenoceptors in rat atria by adrenaline applied exogenously or released as a co-transmitter. *Br J Pharmacol* 1981;73:669-79.
60. Borkowski KR, Quinn P. Adrenaline and the development of spontaneous hypertension in rats. *J Auton Pharmacol* 1985;5:89-100.
61. Borkowski KR. Effect of adrenal demedullation and adrenaline on hypertension development and vascular reactivity in young spontaneously hypertensive rats. *J Auton Pharmacol* 1991;11:1-14.
62. Brown MJ, Macquin I. Is adrenaline the cause of essential hypertension? *Lancet* 1981;2:1079-82.
63. Blankstijn PJ, Man in't Veld AJ, Tulen J, et al. Support for adrenaline-hypertension hypothesis: 18 hour pressor effect after 6 hours adrenaline infusion. *Lancet* 1988;2:1386-9.
64. Rumantir MS, Jennings GL, Lambert GW, Kaye DM, Seals DR, Esler MD. The 'adrenaline hypothesis' of hypertension revisited: evidence for adrenaline release from the heart of patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2000;18:1717-23.
65. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982;62:347-504.
66. Christensen KL, Mulvany MJ. Vasodilatation, not hypotension, improves resistance vessel design during treatment of essential hypertension: a literature survey. *J Hypertens* 2001;19:1001-6.
67. Mathiasen ON, Buus NH, Larsen ML, Mulvany MJ, Christensen KL. Small artery structure adapts to vasodilatation rather than to blood pressure during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2007;25:1027-34.
68. Buus NH, Botcher M, Jorgensen CG, et al. Myocardial perfusion during long-term angiotensin-converting enzyme inhibition or beta-blockade in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2004;44:465-70.
69. Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1083:77-110.
70. Hasselund SS, Flaa A, Sandvik L, Kjeldsen SE, Rostrup M. Long-term stability of cardiovascular and catecholamine responses to stress tests: an 18-year follow-up study. *Hypertension* 2010;55:131-6.
71. Davis AM, Natelson BH. Brain-heart interactions. The neurocardiology of arrhythmia and sudden cardiac death. *Tex Heart Inst J* 1993;20:158-69.
72. Gerhardstein BL, Puri TS, Chien AJ, Hosey MM. Identification of the sites phosphorylated by cyclic AMP-dependent protein kinase on the beta 2 subunit of L-type voltage-dependent calcium channels. *Biochemistry* 1999;38:10361-70.
73. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:291-306.
74. Sordahl LA, Silver BB. Pathological accumulation of calcium by mitochondria: modulation by magnesium. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1975;6:85-93.
75. Taam GM, Takeo S, Ziegelhoffer A, Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Effect of adrenochrome on adenine nucleotides and mitochondrial oxidative phosphorylation in rat heart. *Can J Cardiol* 1986;2:88-93.
76. Raab W. Adreno-sympathogenic heart disease; neurohormonal factors in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1948;28:1010-39.
77. Fleckenstein A, Frey M, Fleckenstein-Grun G. Consequences of uncontrolled calcium entry and its prevention with calcium antagonists. *Eur Heart J* 1983;4 Suppl H:43-50.
78. Faber JE, Szymczek CL, Cotechia S, et al. Alpha1-adrenoceptor-dependent vascular hypertrophy and remodeling in murine hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H2316-23.
79. Leicht M, Greipel N, Zimmer H. Comitogenic effect of catecholamines on rat cardiac fibroblasts in culture. *Cardiovasc Res* 2000;48:274-84.
80. Turner NA, Porter KE, Smith WH, White HL, Ball SG, Balmforth AJ. Chronic beta2-adrenergic receptor stimulation increases proliferation of human cardiac fibroblasts via an autocrine mechanism. *Cardiovasc Res* 2003;57:784-92.
81. Zhu WZ, Wang SQ, Chakir K, et al. Linkage of beta1-adrenergic stimulation to apoptotic heart cell death through protein kinase A-independent activation of Ca2+/calmodulin kinase II. *J Clin Invest* 2003;111:617-25.
82. Communal C, Colucci WS. The control of cardiomyocyte apoptosis via the beta-adrenergic signaling pathways. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98:236-41.
83. Krizanova O, Mysliveček J, Tillinger A, Jurkovicova D, Kubovcakova L. Adrenergic and calcium modulation of the heart in stress: from molecular biology to function. *Stress* 2007;10:173-84.
84. Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension* 2010;55:1026-32.
85. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2972-84.
86. Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:1-10.

Correspondência:

Laura Ribeiro
Departamento de Bioquímica
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Alameda Professor Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

Email:

lribeiro@med.up.pt