



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**FLÁVIA BARRETO GARCEZ**

**Estudo da relação entre o perfil ansioso e a elevação da  
pressão arterial induzida por L-NAME em ratos**

ARACAJU-SE  
2013

**FLÁVIA BARRETO GARCEZ**

**Estudo da relação entre o perfil ansioso e o  
desenvolvimento de hipertensão arterial em ratos**

Monografia apresentada ao colegiado do curso  
de Medicina da Universidade Federal de  
Sergipe, como requisito parcial para obtenção  
do grau de bacharel em Medicina.

Orientadora:

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Flávia Teixeira Silva

Co-orientador:

Prof. Dr. Márcio Roberto Viana dos Santos

ARACAJU-SE

2013

**FLÁVIA BARRETO GARCEZ**

**Estudo da relação entre o perfil ansioso e o  
desenvolvimento de hipertensão arterial em ratos**

Monografia apresentada ao colegiado do curso  
de Medicina da Universidade Federal de  
Sergipe, como requisito parcial para obtenção  
do grau de bacharel em Medicina.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Autor: \_\_\_\_\_  
FLÁVIA BARRETO GARCEZ

Orientadora: \_\_\_\_\_  
PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> FLÁVIA TEIXEIRA SILVA

*À Deus, meus pais e meu amor Lucas.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, o maior sentido da minha vida, Ele que permanece sempre ao meu lado, iluminando os passos que devo seguir e sendo a força que necessito para seguir adiante. A Ti, meu amado Senhor, dedico toda essa conquista!

A minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Flavia, agradeço por toda a dedicação que oferece aos seus alunos, por sempre estar disponível para ensinar e por fazer de cada um de nós um amigo. Obrigada por ter me ajudado tanto nesse período da monografia!

Ao Prof. Márcio Roberto, obrigada por compartilhar o seu tempo e o seus conhecimentos. Foi ótimo trabalhar com você!

À Lucas, meu esposo, o grande amor da minha vida, por toda a compreensão, apoio e por sempre me impulsionar a ser melhor.

Aos meus pais, João e Célia, por seu amor incondicional e por em todos os momentos dessa longa caminhada me acolherem e me incentivarem. Não tenho palavras para expressar a minha gratidão profunda e eterna a vocês!

Aos meus colegas do Laboratório de Fisiologia do Comportamento, agradeço por todos os momentos que dividimos juntos durante esses anos, tanto de descontração como também de trabalho. É sempre uma alegria estar com vocês.

Ao Laboratório de Farmacologia Cardiovascular, em especial Ana Paula, que me ajudou bastante durante toda a pesquisa, com dedicação e empenho.

Ao meu tio e professor José Augusto, por todas as contribuições científicas para esse trabalho e pelo exemplo que é para mim. Obrigada por abrir os meus olhos ao longo do curso e me fazer enxergar o verdadeiro sentido dessa profissão: a dedicação ao paciente.

À minha tia e professora Valéria Barreto, que se mostrou tão disponível para me ajudar na finalização e apresentação desse trabalho, agradeço por sempre se fazer presente em minha vida, com muito carinho e dedicação. Receba todo o meu amor e gratidão!

*"Por vezes sentimos que aquilo que fazemos  
não é senão uma gota no oceano.  
Mas o oceano seria menor  
se lhe faltasse uma gota"  
(Madre Teresa de Calcutá)*

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

FC: Frequência Cardíaca

GABA: Ácido Gama-Aminobutírico

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

MAPA: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

NO: Óxido Nítrico

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PAM: Pressão Arterial Média

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PEL: Paradigma da Exploração Livre

SCPD: Substância Cinzenta Periaquedutal

SHR: Rato Espontaneamente Hipertenso

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNS: Sistema Nervoso Simpático

VTC: Variabilidade da Frequência Cardíaca

## ÍNDICE

REVISÃO DE LITERATURA .....	9
1– INTRODUÇÃO.....	11
2– ANSIEDADE .....	12
2.1- Conceito e classificação .....	12
2.2- Bases neurobiológicas .....	12
2.3- Modelos animais de ansiedade .....	15
2.4- Paradigma da exploração livre: um modelo animal de ansiedade-traço .....	16
3– HIPERTENSÃO ARTERIAL .....	17
3.1- Aspectos gerais.....	17
3.2- Modelos de hipertensão e medida de pressão arterial em animais.....	18
3.3- Inibição da síntese de óxido nítrico como modelo animal de hipertensão arterial.....	20
4– ANSIEDADE E HIPERTENSÃO.....	21
4.1- Ansiedade e reatividade cardiovascular – Papel do sistema nervoso autônomo.....	21
4.2- Ansiedade vs. Hipertensão.....	22
5– REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	26
ARTIGO ORIGINAL.....	34
A INFLUÊNCIA DO PERFIL ANSIOSO NA ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL INDUZIDA POR L-NAME EM RATOS .....	44
Resumo .....	45
Abstract.....	46
Introdução .....	47
Material e Métodos .....	47
Resultados .....	49
Discussão .....	50



## 1- INTRODUÇÃO

Estudos indicam que pessoas com sintomas de ansiedade possuem maior risco de desenvolvimento de hipertensão (JONAS et al., 1997; JONAS E LANDO, 2000; ROY-BYRNE et al., 2008; GINTY et al., 2013), enquanto outros afirmam que a prevalência de transtornos de ansiedade em pacientes com hipertensão essencial é maior que na população geral (VETERE et al., 2007). No entanto, essa relação permanece inconclusiva, uma vez que estes estudos não se utilizaram de protocolos experimentais capazes de estabelecer uma causalidade bem definida. Além disto, devem-se citar trabalhos com resultados conflitantes, como o desenvolvido por Hildrum et al. (2008), que apresentou dados contrários, associando os sintomas de ansiedade à redução e não à elevação da pressão arterial; e um estudo de Yan et al. (2003), que não encontrou correlação entre ansiedade e risco de desenvolver hipertensão.

Tais achados contraditórios podem estar relacionados à dificuldade de se estudar a complexa interação entre ansiedade e hipertensão, uma vez que: (1) existe pouca concordância entre o que os vários estudiosos chamam de ansiedade (LADER, 1986); (2) a ansiedade não é sempre patológica, sendo adaptativa diante de situações de ameaça à sobrevivência ou ainda diante dos estressores da vida moderna (CLÉMENT, 2002); e (3) muitas vezes não se sabe quem veio primeiro, os sintomas hipertensivos ou ansiosos (RUTLEDGE et al., 2002).

Estudos clínicos prospectivos sobre os efeitos psicológicos nos níveis de pressão arterial, e destes no comportamento, são muito onerosos e, portanto, escassos (RUTLEDGE et al., 2002). Estudos com animais poderiam contornar este problema, além de trazerem a possibilidade do controle de diversas variáveis, como fatores genéticos, ambientais e nutricionais. Considerando-se que tanto a ansiedade quanto a hipertensão possuem características multifatoriais, esta abordagem torna-se fundamental.

Atualmente, os poucos estudos pré-clínicos que visam investigar a relação entre ansiedade e hipertensão focam na influência dos altos níveis pressóricos sobre o estado ansioso e vice-versa (SRINIVASAN et al., 2003; ROMAN et al., 2004). Até o momento, não há estudos sobre a relação entre o traço ansioso (traço de personalidade, que permanece estável ao longo do tempo) e a elevação dos níveis pressóricos, o que certamente seria de grande interesse científico e de aplicabilidade clínica. Será que indivíduos com maior traço ansioso teriam maior predisposição a desenvolver hipertensão, ou seriam os pacientes hipertensos mais frequentemente ansiosos?

## **2- ANSIEDADE**

### **2.1- Conceito e classificação**

A ansiedade é um fenômeno emocional comum nos seres humanos. É definida como um sentimento vago e desagradável de medo ou apreensão, derivado da antecipação de um perigo ou de algo desconhecido (CASTILLO et al., 2000). Por esta definição, pode ser separada do conceito do medo, que reflete a apreensão diante de um perigo real, conhecido (GRAEFF & GUIMARÃES, 2000). No âmbito experimental, pode-se definir ansiedade como a resposta de um sujeito a potenciais ameaças do ambiente, que afeta a sua homeostase. Dessa forma, pode-se avaliar a ansiedade com parâmetros fisiológicos (aumento de frequência cardíaca e/ou pressão arterial) e comportamentais (esquiva da fonte de perigo, inibição de ações), e são nestes aspectos que se baseiam os modelos experimentais de ansiedade (BELZUNG; GRIEBEL, 2001).

A ansiedade não é um fenômeno unitário, podendo ser dividida em diversas formas. A ansiedade é considerada “normal” na medida em que exerce uma função adaptativa, gerando respostas fisiológicas, psicológicas e sociológicas a diversos estressores. Quando esta resposta se apresenta excessiva ou desproporcional diante de um dado estímulo, a ansiedade torna-se “patológica” (BELZUNG; GRIEBEL, 2001). As reações exageradas diante de um estímulo ansiogênico estão vinculadas a uma predisposição neurobiológica herdada, sendo possível distinguir indivíduos mais ou menos propensos a desenvolvê-las (CASTILLO et al., 2000).

Assim, uma outra classificação determina a existência de dois tipos de ansiedade, vinculados ao perfil neurobiológico do indivíduo: a ansiedade-estado e a ansiedade-traço. A ansiedade-estado é a ansiedade que um indivíduo experimenta num momento específico, varia com o tempo e é proporcional à intensidade do estímulo ansiogênico oferecido; já a chamada ansiedade-traço não varia ao longo do tempo e é considerada uma característica individual permanente (SPIELBERGER et al., 1970; CLÉMENT et al., 2002). Num nível clínico, este último possui uma íntima relação com a ansiedade patológica, já que pacientes com diferentes transtornos de ansiedade apresentam um maior traço ansioso quando comparados a indivíduos saudáveis (KENNEDY et al., 2001).

### **2.2- Bases neurobiológicas**

Os circuitos neurais de ansiedade são organizados em diferentes níveis, refletindo as demandas cognitivas que são processadas. Apesar da sua diversidade, algumas regiões e

sistemas cerebrais merecem ser destacados, devido à sua importância na neurobiologia do medo e da ansiedade.

A substância cinzenta periaquedutal (SCP) age nas respostas de congelamento, bradicardia, hipotensão e analgesia (adaptação à injúria profunda), ou resposta de “luta-e-fuga”, acompanhadas de taquicardia e aumento do fluxo sanguíneo, desencadeadas de forma distinta, a depender da região da SCP que é ativada. O *locus coeruleus* é um núcleo noradrenérgico localizado próximo à SCP, fundamental para a orquestração da chamada “reação de alarme”. O hipotálamo coordena a resposta neuroendócrina da ansiedade, principalmente pela ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário/simpático-adrenal. A amígdala, componente do sistema límbico, tem sido uma das áreas de maior foco nos últimos anos. Ela possui um controle sobre as respostas locomotoras, neuroendócrinas, autonômicas e respiratórias da ansiedade. A amígdala não só detecta e organiza a resposta a perigos naturais, mas parece ser o centro de aprendizado para novas ameaças, o chamado condicionamento clássico (para revisão ver SANDFORD et al., 2000).

A região hipocampal é responsável pelo sistema de comparação entre os estímulos ambientais e auxilia na separação entre a ameaça de caráter familiar, que demanda uma resposta automática e condicionada, ou ameaça nova, que requer um processamento de ordem superior. Estudos demonstram que essa área cerebral pode inclusive ser estruturalmente afetada pelo estresse sustentado em determinados indivíduos, causado por níveis cronicamente elevados de glicocorticoides (SAPOLSKY, 1996). Trabalhos com veteranos de guerra do Vietnã, portadores de transtorno de estresse pós-traumático, apontam uma surpreendente redução volumétrica do hipocampo de até 8% (BREMNER et al., 1995), mostrando que níveis elevados de ansiedade podem gerar um verdadeiro dano estrutural ao cérebro.

Os diversos tipos de ansiedade e de medo podem ser amplamente subdivididos em diferentes sistemas. O chamado *sistema cerebral de defesa* está direcionado para respostas imediatas diante de estímulos internos e externos, análogo à reação de luta-e-fuga (SANDFORD et al., 2000). As primeiras observações a respeito desse sistema estão descritas nos estudos desenvolvidos por Darwin, que relatou um caráter evolutivo no comportamento emocional do homem (BRANDÃO et al, 2003), e afirmou que os movimentos usados para a expressão das emoções estão sujeitos às leis de hereditariedade, ao longo das gerações. O sistema de defesa, composto pela amígdala, pelo hipotálamo medial e pela porção dorsal da SCP, está relacionado ao medo incondicionado ou inato, que representa um conjunto de alterações

comportamentais e fisiológicas de natureza filogenética desenvolvidas em resposta a perigos que uma determinada espécie animal é exposta em seu ambiente (GRAEFF & GUIMARÃES, 2000). O padrão de resposta típico desse sistema é gerado pela SCP e caracterizado por atividade motora intensa, reações neurovegetativas, como aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca, da respiração, piloereção, micção, defecação e exoftalmia (BRANDÃO et al, 2003) e reações de luta e fuga, imobilidade ou analgesia, em outras situações (GRAEFF & GUIMARÃES, 2000),

O outro sistema, denominado *sistema de inibição comportamental*, está envolvido em suprimir comportamentos que possam representar aumento do perigo, incluindo a supressão do próprio sistema de defesa, em alguns momentos (SANDFORD et al., 2000). O seu substrato anatomofisiológico é o sistema septohipocampal, que desempenha um papel de detecção e avaliação dos estímulos que chegam. Ele é capaz de conferir a natureza e o grau de conflito de determinado estímulo, baseado num balanço entre a predição do risco e a situação apresentada na realidade. Quando ocorre um desequilíbrio entre predição e realidade, o sistema septohipocampal passa a controlar os mecanismos de memória daquele estímulo e atribui um valor negativo ao mesmo, o que faz com que seja percebido como mais ameaçador do que é na verdade (BRANDÃO et al, 2003). Dessa forma, ele está relacionado ao medo condicionado, antecipando os perigos e promovendo alterações mnemônicas, emocionais e cognitivas características da ansiedade, como a inibição comportamental, o aumento da vigilância e o aumento da atenção seletiva (GRAEFF & GUIMARÃES, 2000).

Quanto aos componentes neuroquímicos da ansiedade, os principais neurotransmissores e marcadores são a noradrenalina, a serotonina e o complexo receptor GABA-benzodiazepínico (CLEMENT; CHAPOUTHIER, 1998). Através deles houve a formulação de diversas teorias para explicar os componentes fisiológicos e farmacológicos da ansiedade.

A teoria noradrenérgica tem por ideia central que a ansiedade surge de uma liberação aumentada de noradrenalina, por meio da chamada excitação excessiva ou disfuncional. Existem evidências que fundamentam essa teoria, como: (1) o efeito ansiogênico de drogas que aumentam a disponibilidade da noradrenalina, como as anfetaminas e a cocaína; (2) o papel central do locus coeruleus, que é um núcleo noradrenérgico, no controle da excitação e da ansiedade; (3) o aumento da atividade simpática, correlacionada aos níveis de ansiedade em paradigmas de exposição e (4) as propriedades ansiogênicas e ansiolíticas de drogas noradrenérgicas seletivas de ação central (para revisão, ver SANDFORD et al., 2000). Em relação a este último fato, existem trabalhos que sugerem uma responsividade exagerada de

receptores alfa2-adrenérgicos em indivíduos com transtornos ansiosos como a síndrome do pânico (NUTT et al., 1989), gerando a possibilidade de que tais indivíduos poderiam apresentar uma maior sensibilidade e uma resposta fisiológica mais intensa a descargas adrenérgicas e noradrenérgicas.

As evidências do papel da serotonina apresentam-se menos elucidativas e mais contraditórias, em diversos trabalhos. Assim como os simpaticomiméticos periféricos, a resposta ansiosa aos agonistas serotoninérgicos pode ser simplesmente uma má interpretação cognitiva dos seus efeitos adversos (KAHN et al., 1988). Apesar das controvérsias, existe uma noção clássica do papel dual da serotonina na ansiedade, a depender do circuito neuronal e dos receptores a que se dirige. Por exemplo, a via serotoninérgica do núcleo dorsal da rafe até a SCP está relacionada ao medo incondicionado (pânico), e o aumento dos níveis de serotonina nessa região geram uma resposta de inibição do pânico. Já a via que percorre do núcleo dorsal da rafe até a amígdala e o córtex frontal está envolvida na ansiedade antecipatória e no medo condicionado (*avoidance* - ato de evitar) e o aumento de serotonina nos receptores dessa via exercem um efeito ansiogênico (GRAEFF et al., 1996).

Já a teoria gabaérgica baseia-se no fato de o ácido gama-amino-butírico (GABA) ser o mais importante e ubíquitário neurotransmissor inibitório do sistema nervoso. Assim, enquanto o aumento da transmissão gabaérgica pode levar à sedação, ataxia e amnésia; sua diminuição pode levar à agitação, insônia e, principalmente, ansiedade. Evidências da disfunção do sistema gabaérgico como base para o desenvolvimento de transtornos ansiosos surgiram de estudos clínicos e pré-clínicos com benzodiazepínicos e de estudos de neuroimagem com o receptor GABA. Os resultados sugerem haver uma deficiência na transmissão gabaérgica em indivíduos ansiosos (para revisão ver NEMEROFF, 2003).

### **2.3- Modelos animais de ansiedade**

Um modelo animal de comportamento é definido como uma preparação experimental desenvolvida para uma espécie com o propósito de estudar um fenômeno que ocorre numa espécie diferente. Ele precisa ter a mesma estrutura do comportamento ou patologia humana, isto é, sempre que existir uma relação entre dois elementos no modelo animal, uma relação correspondente deve haver entre os mesmos elementos do comportamento humano (BELZUNG; GRIEBEL, 2001).

A pesquisa experimental ou pré-clínica na Psiquiatria é de grande relevância e tem sido utilizada com o objetivo de pesquisar novas drogas, contribuindo de forma decisiva para

desenvolvimento da terapêutica nesta área, e para elucidar os mecanismos neurobiológicos dos transtornos mentais (ANDREATINI, 2002). Apesar de sua principal limitação, que é a observação apenas de parâmetros comportamentais e fisiológicos, sem incluir as características subjetivas e introspectivas encontradas nos humanos (RODGERS et al., 1997), a sua importância não pode ser diminuída, ao se constatar a relação paralela entre o aumento deste tipo de abordagem experimental e os notáveis avanços do conhecimento médico visualizados ao longo do tempo (ANDREATINI, 2002).

Para ser adequado, um modelo animal de comportamento deve preencher os critérios de validade preditiva (correlação farmacológica), validade de face (isomorfismo) e validade de construção (homologia e similaridade dos mecanismos neurobiológicos envolvidos; RODGERS et al., 1997). A validade preditiva refere-se ao conceito de que efeitos farmacológicos observados no âmbito clínico devem se comportar da mesma maneira quando utilizados no modelo animal (CLEMENT; CHAPOUTHIER, 1998). Já a validade de face implica na similaridade fenotípica entre as expressões emocionais entre as espécies, exigindo uma resposta comportamental e fisiológica à ansiedade semelhante (BELZUNG; GRIEBEL, 2001). Por fim, a validade de construção relaciona-se ao raciocínio teórico desenvolvido para o modelo animal e o comportamento humano, devendo estes possuir fatores biológicos e comportamentos similares em relação à sua etiologia (BOURIN et al., 2007).

No estudo da ansiedade experimental, existem vários modelos animais utilizados para medir objetivamente o comportamento ansioso. A maior parte desses modelos coloca os animais numa situação eliciadora de ansiedade, configurando o que se chama ansiedade-estado (GOES et al., 2009). Estes se subdividem em testes de resposta condicionada ao estresse que, frequentemente, provocam eventos dolorosos, como por exemplo a exposição ao choque elétrico, e em testes não-condicionados, baseados em paradigmas etológicos, que envolvem as reações naturais ou espontâneas do animal ao estresse (esquiva, congelamento), sem agregar desconforto ou dor (BELZUNG; GRIEBEL, 2001).

#### **2.4- Paradigma da exploração livre: um modelo animal de ansiedade-traço**

Para acessar a ansiedade-traço, que seria o tipo correspondente ao comportamento ansioso permanente, como característica individual, o único modelo proposto até o momento, além daqueles por biotecnologia e genética, foi o paradigma da exploração livre (HUGHES, 1968; GRIEBEL et al., 1993).

Neste modelo, os animais são colocados numa caixa de exploração dividida em dois ambientes: um familiar, onde o animal passa vinte e quatro horas, e outro novo, com uma partição que será removida durante a observação experimental. Os animais podem deambular livremente entre os ambientes no momento do experimento e são ofertadas água e comida à vontade em ambos os lados. Esta situação gera um conflito no animal: de um lado está o comportamento curioso e explorador natural do roedor, e de outro uma possível apreensão em relação ao desconhecido (ou neofobia; HUGHES, 1968).

Sendo assim, tem-se como parâmetro que animais com menor perfil ansioso mostrem preferência pelo ambiente novo, e animais com alta ansiedade-traço permaneçam no ambiente familiar a maior parte do tempo, exibindo um comportamento predominantemente neofóbico (GRIEBEL et al., 1993).

Os indivíduos não são forçados a enfrentar uma situação estressora (BELZUNG & BERTON, 1997), como ocorre nos modelos de ansiedade-estado, já que a visita ao ambiente novo é opcional. Além disto, para minimizar o efeito ambiental, a caixa de observação localiza-se na mesma sala onde os animais são normalmente mantidos, sob as mesmas condições de iluminação e temperatura (HUGHES, 1968).

O paradigma da exploração livre já foi validado farmacologicamente (BELZUNG & BERTON, 1997) e mostrou-se estável ao longo do tempo num estudo que comprova a sua confiabilidade teste-reteste (TEIXEIRA-SILVA et al., 2009).

### **3– HIPERTENSÃO ARTERIAL**

#### **3.1- Aspectos gerais**

A hipertensão arterial, definida pela elevação persistente dos níveis de pressão arterial sistólica (PAS) acima de 140 mmHg e de pressão arterial diastólica (PAD) acima de 90mmHg, constitui uma das principais causas de morte entre adultos. Ela é diretamente responsável por cerca de 12,8% dos óbitos por doença cardiovascular no Brasil (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). É também considerada como um fator de risco primário para doenças cardíacas e cerebrovasculares, explicando 25% das mortes por doença isquêmica do coração e 40% daquelas por acidente vascular encefálico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007), e é uma doença que pode ocorrer em todas as idades e em ambos os sexos (STAMLE et al., 1990; MACMAHON et al., 1993).

O estado hipertenso está associado com anomalias estruturais no sistema cardiovascular (FOLKOW, 1987). Estas anomalias incluem aumento na relação parede *versus* luz das artérias, aumento na resistência periférica, diminuição da complacência venosa (TAKESHITA e MARK, 1979), aumento da quantidade da massa cardíaca e muscular vascular lisa (FOLKOW, 1979; FOLKOW, 1987), além de anomalias intrínsecas na função renal (COLEMAN et al., 1975).

A forma mais comum da hipertensão é a essencial que se caracteriza por uma elevação da pressão sanguínea sem causa aparente. Esta forma de hipertensão arterial está associada a vários fatores de risco como obesidade, consumo elevado de álcool e sal, inatividade física (PAGE et al., 1999), idade, sexo, etnia, fatores econômicos e psicossociais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Estudos demonstram que dentre os fatores psicossociais que mais contribuem para a elevação da pressão arterial parece estar a ansiedade (RUTLEDGE et al., 2002; FONSECA et al., 2009; GINTY et al., 2013)

A hipertensão arterial, portanto, é uma condição de etiologia multifatorial, envolvendo fatores genéticos, biológicos e psicossociais (YAN et al., 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010), que interagem entre si e com o ambiente ao redor de forma bastante complexa. Por causa desta origem multifatorial, houve uma busca extenuante de um modelo experimental que melhor representasse esta doença de grande importância e prevalência na população (PINTO et al., 1998; FAZAN JR et al., 2001).

### **3.2- Modelos de hipertensão e medida de pressão arterial em animais**

O primeiro modelo animal de hipertensão foi desenvolvido por Henry Goldblatt, em estudo publicado no ano de 1934, no qual foi realizada a aplicação de *clip* na artéria renal de um cachorro e houve o desenvolvimento de uma forma secundária de HAS (GOLDBLATT, 1934). Por sua etiologia multifatorial, a HAS torna-se complexa e existe uma grande dificuldade de representá-la num único tipo de modelo experimental (LERMAN et al., 2005).

Portanto, vários modelos animais de hipertensão arterial têm sido propostos nas últimas décadas, cada um com abordagem etiológica específica, como hipertensão genética (SHR – *spontaneously hypertensive rats*, Dahl – ratos geneticamente sensíveis à ingestão de sódio), hipertensão neurogênica (deservação sinoaórtica), hipertensão renovascular, hipertensão dependente de mineralocorticóides ou DOCA Sal e a hipertensão induzida farmacologicamente (inibição crônica do óxido nítrico; FAZAN JR et al., 2001). Destes modelos, o mais encontrado nos estudos é o SHR, seguido pelo DOCA Sal e o Dahl, sendo

que os ratos representam a espécie mais comumente utilizada na pesquisa da hipertensão experimental (PINTO et al., 1998). Apesar de serem mais frequentemente utilizados, os modelos de hipertensão genética não se assemelham de forma total à hipertensão essencial (ou primária), a forma mais comum de HAS em humanos, pois esta não segue o padrão de herança mendeliana, o que é observado nos modelos genéticos como o SHR (PINTO et al., 1998).

Vários métodos de medida da pressão arterial também foram desenvolvidos, paralelamente ao estudo da indução da hipertensão. Esses métodos podem ser divididos em diretos ou indiretos e a escolha por determinada técnica depende do objetivo particular de cada investigação (KURTZ et al., 2005). Independentemente do método de escolha, deve-se atentar para o uso de anestésicos, os quais devem ser evitados sempre que possível, por seu conhecido efeito na função cardiovascular (VATNER, 1978).

Dentre os modelos indiretos, o mais utilizado é o desenvolvido por Byrom & Wilson (1938), no qual a aferição da PA é realizada através de um esfigmomanômetro acoplado à cauda do animal, com a determinação dos níveis pressóricos realizada pelas mudanças no fluxo sanguíneo durante a insuflação ou desinsuflação do manguito. Diversos métodos de registro de PA já foram divulgados, através de sensores de fluxo por meio de pletismografia (BYROM & WILSON, 1938), pulsos fotoelétricos e oscilométricos (POSEY et al., 1969; YAMAKOSHI et al., 1982) ou doppler ultrassônico (ROWBERG et al., 1969).

Ao utilizar os métodos indiretos, várias vantagens e desvantagens podem ser encontradas, similares àquelas citadas para as aferições ambulatoriais em humanos. Dentre as principais vantagens estão (KREGGE et al., 1995; VAN VLIET et al., 2000): (1) ausência de procedimentos invasivos; (2) possibilidade de medidas repetidas da PAS em animais conscientes, em estudos de curta ou longa duração; (3) baixo custo com equipamentos e com a execução. Por outro lado, existem as desvantagens de fornecer pequeno número de medidas, sem refletir a verdadeira média de PA do animal – uma vez que são realizadas aferições em um único momento do dia, da possível interferência nos valores medidos por conta do estresse ocasionado pela contenção física e pelo aquecimento (BUNAG & BUTTERFIELD, 1982; IRVINE et al., 1997; GROSS & LUFT, 2003), e da ausência de correlação dos valores de PA com métodos diretos e mais acurados mostrada em trabalhos considerados adequados em sua abordagem analítica (JAMIESON et al., 1997; REDDY et al., 2003; KURTZ et al., 2005). Em relação à contenção física, apesar da recomendação de treinamento ou adaptação dos animais por cerca de 5 a 14 dias antes de iniciar as medidas, alguns investigadores mostraram falha

mesmo com vários dias de condicionamento (GROSS & LUFT, 2003). Ainda assim, apontam-se dicas para reduzir o estresse e aumentar a confiabilidade dos resultados, como: realizar as medidas no mesmo horário do dia, manter uma mesma pessoa na execução das medidas, utilizar equipamentos higienizados, dentro outros (BUNAG, 1973; KURTZ et al., 2005).

As principais recomendações para o uso de métodos não invasivos de aferição da PA em animais são a detecção ou rastreamento não invasivo de: hipertensão sistólica franca, diferenças substanciais de PAS entre grupos, alterações relevantes de PAS ao longo do tempo e alterações de PAS em um grande número de animais (KURTZ et al., 2005).

### **3.3- Inibição da síntese de óxido nítrico como modelo animal de hipertensão arterial**

A inibição crônica da síntese de óxido nítrico (NO) consagrou-se como modelo de hipertensão em 1992, quando foi feita a descrição de uma hipertensão sustentada, tempo- e dose-dependente, alcançada através do uso deste método de indução (RIBEIRO et al., 1992; BAYLIS et al., 1992). Ambos os grupos de pesquisadores mostraram que a administração crônica diária de um inibidor da NO sintase, o L-nitro-arginina-metil-éster (L-NAME), gerava uma hipertensão persistente, desde os primeiros dias de indução; e, após cerca de 4 a 6 semanas, havia comprometimento renal com lesão plenamente estabelecida do aparelho glomerular.

As doses utilizadas foram bastante elevadas, de até 60mg/kg/dia, e com duração de aplicação superior a 4 semanas em um dos trabalhos pioneiros (RIBEIRO et al., 1992), ou foram menores (5gm/kg/dia), com tempo de indução prolongado de 2 meses (BAYLIS et al., 1992). Mas estudos posteriores mostram a indução de HAS com valores bem inferiores, de 10mg/kg, e tempo de aplicação mais curto, desde os primeiros sete dias de uso (FARIA et al., 1997).

Com a NO sintase inibida, há uma diminuição na produção de NO, um mediador químico que possui um papel importantíssimo na proteção do vaso sanguíneo. Além de ser um potente vasodilatador, mantendo o tônus vascular, o NO auxilia na prevenção da agregação plaquetária, na inibição da adesão de monócitos e neutrófilos ao endotélio vascular, exerce efeito antiproliferativo, dentre outras funções protetoras (DUSSE et al., 2003). Portanto, o efeito direto do L-NAME impedindo a síntese endotelial do NO e, por consequência, atenuando a vasodilatação tônica, é um importante mecanismo na gênese da hipertensão no modelo experimental descrito, principalmente nas fases iniciais de elevação da pressão (RIBEIRO et al., 1992).

Outros mecanismos fisiopatológicos propostos para este modelo são a hiperatividade simpática periférica e ação simpático-excitatória central, além da participação do sistema renina-angiotensina (RIBEIRO et al., 1992; QADRI, F et al., 1999; FAZAN JR et al., 2001).

Neste modelo, a HAS gerada mostrou-se reversível, pois após a suspensão do uso de L-NAME por cerca de 2 semanas, os valores de pressão arterial praticamente normalizam em todos os indivíduos (RIBEIRO et al., 1992). No entanto, as alterações estruturais não são revertidas de forma completa, permanecendo algumas evidências de lesão remanescente, mesmo após a descontinuação da substância (RIBEIRO et al., 1992; BAYLIS et al., 1992).

A grande vantagem desse modelo consiste na facilidade de execução, na ausência de fatores estressantes para o animal, sem necessidade de manipulação invasiva, como observado em outros modelos (KRIEGER, 1964; LUPU et al., 1972; PINTO et al., 1998). Até a manipulação genética do modelo animal mais utilizado (SHR) poderia ser prejudicial para alguns tipos de pesquisa, como a de comportamento animal, uma vez que esses ratos possuem alterações comportamentais intrínsecas, quando comparados aos outros da mesma espécie (CALZAVARA et al., 2004)

## **4- ANSIEDADE E HIPERTENSÃO**

### **4.1- Ansiedade e reatividade cardiovascular – Papel do sistema nervoso autônomo**

Situações que se apresentam num contexto ansiogênico, ou que despertam medo, estão associadas a intensas respostas autonômicas em humanos e também em animais (BERNTSON et al., 1998). O papel do sistema nervoso autônomo nas situações de medo, que geram a resposta de “luta-e-fuga”, foi estudado por Cannon, em 1929, que descreveu um aumento global na atividade simpática para otimizar o fluxo sanguíneo e o metabolismo, gerando alterações cardiovasculares, como aumento da frequência cardíaca (FC) e da PA (CANNON, 1929 apud BERNTSON, 2001). Por sua proximidade com o sentimento de medo, o estado ansioso também estaria associado a este de padrão de resposta do sistema nervoso autônomo (SNA), de forma aguda, e alguns pesquisadores têm buscado demonstrar que tipo de ação este sistema exerceria na ansiedade crônica, ou seja, nos indivíduos com elevado traço ansioso (FRIEDMAN, 2006).

Estudos já realizados demonstram que pacientes com transtornos ansiosos possuem disfunção do sistema nervoso simpático (SNS), evidenciada por descargas simpáticas periódicas decorrentes de sensibilidade emocional exagerada, concentração aumentada de epinefrina na periferia, hiperexcitação simpática tônica, hiperresponsividade simpática e

labilidade excessiva (BREGGIN, 1964; STEIN et al., 1992; BLECHERT et al., 2007). Dessa forma, percebe-se que na ansiedade patológica há uma mudança no balanço autonômico que gera uma dominância simpática, e isso pode ser evidenciado pela FC basal, condutância da pele e outros índices autonômicos (BERNTSON et al., 1998), assim como pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC; STEIN et al., 1994).

A VFC é um índice eletrocardiográfico não invasivo que representa o controle autonômico do coração, e tem sido extensamente estudado no contexto da ansiedade e dos distúrbios afetivos (FRIEDMAN & THAYER, 1998; GORMAN & SLOAN, 2000; COHEN & BENJAMIN, 2006). Essa variabilidade resulta da dinâmica ou interação homeostática das aferências simpáticas e parassimpáticas para o nó sinoatrial (BRAUN et al., 1998) e tem se tornado um importante marcador da regulação autonômica, uma vez que fornece informações qualitativas e quantitativas do controle cardiovascular por ambos os componentes simpático e parassimpático do SNA (PIEPER & HAMMIL, 1995).

A redução da VFC na ansiedade e nos transtornos afetivos tem sido apoiada tanto empiricamente quanto experimentalmente, e diversos estudos propuseram-se a buscar essa relação (YERAGANI et al., 1995; AGELINK et al., 2001; SRINIVASAN et al., 2002). Dentre eles, foi demonstrado que pacientes com queixa de ataques de pânico frequentes apresentavam uma VFC reduzida, com uma dominância simpática e uma redução no tônus vagal (YERAGANI et al., 1995; FRIEDMAN et al., 1998).

Em relação ao traço ansioso, que reflete uma diferença individual na sensibilidade às ameaças, diversos estudos demonstram uma redução no tônus vagal e uma relação inversa entre o componente de alta frequência da VFC (HF – *high frequency*, marcador da função vagal) e o grau de ansiedade dos indivíduos (FULLER, 1992; WATKINS et al., 1998), além de uma alteração no controle barorreflexo no grupo de alto traço ansioso (WATKINS et al., 1998). Resultado semelhante foi alcançado em pesquisas experimentais (GABURRO et al., 2011; SÉVOZ-COUCHE et al., 2013), por exemplo um estudo que demonstrou a utilidade da VFC como um indicador de ansiedade patológica num modelo animal de alta ansiedade inata (camundongo HAB – *high anxiety behaviour*; GABURRO et al., 2011). Um achado interessante de um trabalho realizado por outros pesquisadores mostra ainda que o traço ansioso influencia a VFC de forma independente do estado de estresse em que o indivíduo se encontra (MIU et al., 2009), o que evidencia uma alteração autonômica intrínseca da ansiedade-traço.

#### **4.2- Ansiedade vs. Hipertensão**

A crença de que fatores psicológicos ou comportamentais contribuem efetivamente para o desencadeamento e manutenção de elevados níveis pressóricos no organismo existe desde o início do século XX. Um dos primeiros cientistas a apresentar esta hipótese foi Alexander (1939), o qual defendia que a hipertensão poderia resultar da inibição de emoções intensas como a raiva.

Desde então, diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de melhor compreender e estabelecer a relação entre fatores psicológicos de um indivíduo, com a ansiedade, e o desenvolvimento de hipertensão arterial (JONAS et al., 1997; RUTLEDGE et al., 2002; YAN et al., 2003; HILDRUM et al., 2008; GINTY et al., 2013) ou, de forma inversa, entre a hipertensão e a presença de sintomas ansiosos (VLACHAKIS et al., 1974; BOUTELLE et al., 1987; WEI et al., 2006; GRIMSRUD et al., 2009). Os fatores psicológicos mais comumente estudados são a raiva, hostilidade, depressão, comportamento impulsivo e ansiedade (RAIKKONEN et al., 2001; YAN et al., 2003; FONSECA et al., 2009).

No âmbito da ansiedade, os resultados encontrados são contraditórios e os estudos apresentam, entre si, variações metodológicas na aferição e análise dos dados que podem comprometer a sua validade. Os estudos prospectivos sobre os efeitos da ansiedade nos níveis pressóricos são os que apresentam maior capacidade de superar as variáveis de confusão temporais e permitem um acompanhamento mais consistente da população em estudo (RUTLEDGE et al., 2002).

Rutledge e colaboradores (2002) apresentaram a primeira revisão de 15 estudos prospectivos sobre a influência de fatores psicossociais na hipertensão, todos com mais de 1 ano de seguimento dos participantes, os quais, a princípio, não possuíam diagnóstico ou tratamento para hipertensão no início do acompanhamento. A análise geral dos resultados mostrou suporte estatístico para a relação proposta entre perfil psicológico e aumento no risco de desenvolvimento de hipertensão arterial no futuro, principalmente para as variáveis relacionadas à raiva, ansiedade e depressão. No entanto, esses trabalhos apresentaram diversas limitações que impossibilitam a conclusão universal sobre os achados. Primeiro, os estudos variaram bastante em: tempo de seguimento, com alguns durando apenas 2 a 3 anos; tamanho amostral; definição de HAS; técnica de medida da PA - apenas um trabalho utilizou o aparelho da monitorização ambulatorial da PA (MAPA); aspecto psicológico estudado; e maneira de realizar as medidas psicológicas (MARKOVITZ et al., 1990; PERINI et al., 1991).

Dentre os trabalhos citados na revisão acima, o estudo prospectivo desenvolvido por Jonas et al. (1997), com a finalidade de investigar a ansiedade e a depressão como fatores de

risco para HAS, foi o menos criticado em termos metodológicos. Com tempo médio de seguimento de 9 anos, ajuste para covariáveis e medidas seriadas de PA, o estudo citado demonstrou que o alto traço ansioso prediz o posterior aparecimento de HAS e a prescrição de medicação antihipertensiva. Jonas e Lando (2000) apresentaram resultados semelhantes, mas não houve separação entre ansiedade e depressão nesse trabalho, pois elas foram consideradas como uma variável única (emoção negativa). Neste caso, não há como afirmar a contribuição individual de cada uma delas no desenvolvimento da hipertensão arterial encontrada no referido estudo.

Em oposição à hipótese da ansiedade como fator de risco para elevação dos níveis pressóricos, Yan et al. (2003) apresentaram uma coorte de 3.156 indivíduos que foram acompanhados por 10 anos dentro do estudo CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). Foram avaliados cinco fatores psicossociais: urgência/impaciência, competitividade, hostilidade, depressão e ansiedade. Dentre estes, apenas os três primeiros provocaram um aumento dose-resposta no risco de desenvolvimento de hipertensão arterial, não havendo associação consistente entre o desfecho considerado e o alto estado ansioso prévio. Outra coorte de indivíduos normotensos sem morbidade psiquiátrica anterior, acompanhados por 4 anos, também não mostrou correlação significativa para as variáveis em questão (SHINN et al., 2001).

O estudo clínico mais recente sobre o tema, publicado em 2013 por Ginty e colaboradores, aborda a associação de sintomas de ansiedade e depressão com o estado de hipertensão no futuro. O resultado encontrado foi consistente com as referências já citadas (MARKOVITZ et al., 1991; JONAS et al., 1997; RUTLEDGE et al., 2002) e mostrou que ambas as condições, em modelos de ajuste de covariáveis, estiveram associadas ao desenvolvimento de hipertensão arterial após 5 anos. Além disso, quanto maior número de sintomas ansiosos ou depressivos, maior era a probabilidade do indivíduo desenvolver a doença hipertensiva.

Apesar dos resultados favoráveis à relação entre ansiedade e HAS, os vieses inerentes aos estudos em humanos como perda do seguimento, perda de dados, aferições discrepantes da PA, procura do serviço de saúde por parte dos pacientes ansiosos e depressivos, amostras selecionadas que não representam a população em geral, além de variáveis de confusão não medidas, também compõem o rol de limitações de todos os trabalhos citados (JONAS et al., 1997; GINTY et al., 2013). Sendo assim, uma abordagem adicional para melhor esclarecer o fato em questão poderia dar-se de duas formas: ensaios clínicos com intervenção nos fatores psicológicos que mostrasse uma redução no risco prospectivo de HAS (RUTLEDGE et al.,

2002), ou estudos experimentais com modelos animais, pois estes ocupam um lugar cada vez mais relevante nas pesquisas comportamentais por reduzirem a níveis mínimos o número de vieses, permitirem um controle mais eficaz sobre as variáveis de confusão ambientais e individuais e favorecerem um caminho mais curto entre o início do estudo e o seu desfecho (ANDREATINI, 2002).

Estudos com modelos animais que buscam uma relação de causalidade entre ansiedade-traço e hipertensão são inexistentes na literatura revisada. Por outro lado, alguns pesquisadores procuraram investigar o efeito da elevação dos níveis pressóricos na ansiedade, como o realizado por Faria e colaboradores (1997). O modelo utilizado foi de ansiedade-estado (labirinto em cruz elevado), junto com a inibição aguda e crônica de óxido nítrico, através do uso de L-NAME, para desenvolvimento de hipertensão arterial. Os resultados encontrados demonstraram um efeito ansiolítico para as doses de L-NAME de 10 e 60mg/kg administradas de forma aguda para os animais. A indução de hipertensão com uso crônico de L-NAME, no entanto, não alterou o nível de ansiedade em nenhuma das doses testadas. Achados semelhantes foram relatados para ratos SHR (espontaneamente hipertensos), nos quais a hipertensão *per se* não alterou a resposta no labirinto em cruz elevado (ROSA et al., 1994). É interessante lembrar que todos os estudos experimentais relatados acima utilizaram modelos de ansiedade-estado, e não de traço ansioso.

Diante da diversidade dos achados relatados acima, percebe-se que a importante relação entre ansiedade como característica permanente (ansiedade-traço) e a hipertensão permanece incompreendida, merecendo, portanto, ser melhor investigada por métodos experimentais que permitam um resultado mais consistente e com menos vieses.

## 5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGELINK, M.W.; MAJEWSKI, T.; WURTHMANN, C.; POSTERT, T.; LINKA, T.; ROTTERDAM, S.; KLIESER, E. Autonomic neurocardiac function in patients with major depression and effects of antidepressive treatment with nefazodone. **Journal Affective Disorders**, v. 62, n. 3, p. 187-198, 2001.

ALEXANDER, F. Emotional factors in essential hypertension: presentation of a tentative hypothesis. **Psychosomatic Medicine**, v. 1, n. 1, p. 173-179, 1939.

ANDREATINI, R. A importância dos modelos animais em psiquiatria. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 24, n. 4, p. 164, 2002.

BAYLIS, C.; MITRUKA, B.; DENG, A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. **Journal of Clinical Investigation**, v. 90, n.1, p. 278-281, 1992.

BELZUNG, C.; BERTON, F. Further pharmacological validation of the BALB/c neophobia in the free exploratory paradigm as an animal model of trait anxiety. **Behavioural Pharmacology**, v. 8, n. 6-7, p. 541-548, 1997.

BELZUNG, C.; GRIEBEL, G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. **Behavioural Brain Research**, v. 125, n. 1, p. 141-149, 2001.

BERNTSON, G.G.; SARTER, M.; CACIOPPO, J.T. Anxiety and cardiovascular reactivity: the basal forebrain cholinergic link. **Behavioural Brain Research**, v. 94, n. 2, p. 225-248, 1998.

BOURIN, M.; PETIT-DEMOULIÈRE, B.; DHONNCHADHA, B.N.; HASCÖET, M. Animal models of anxiety in mice. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 21, n. 6, p. 567-574, 2007.

BOUTELLE, R. C.; EPSTEIN, S.; RUDDY, M. C. The relation of essential hypertension to feelings of anxiety, depression and anger. **Psychiatry**, v. 50, n. 3, p. 206-217, 1987.

BRANDÃO, M.L.; VIANNA, D.M.; MASSON, S.; SANTOS, J. Organização neural de diferentes tipos de medo e suas implicações na ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, suppl. 2, p. 36-41, 2003. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462003000600009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462003000600009&script=sci_arttext)>. Acesso em: 06 julho 2013.

BRAUN, C.; KOWALLIK, P.; FREKING, A.; HADELER, D.; KNIFFKI, K.D.; MEESMANN, M. Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. **The American Journal of Physiology**, v. 275, n. 5, p. H1577-H1584, 1998.

BREGGIN, P.R. The psychophysiology of anxiety; with a review of the literature concerning adrenaline. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 139, n. 1, p. 558-568, 1964.

BREMNER, J. D.; RANDALL, P.; SCOTT, T. M.; BRONEN, R. A.; SEYBIL, J. P.; SALBWICK, S. M.; DELANEY, C. R.; MCCARTHY, C.; CHARNEY, D. S.; INNIS, R. B. MRI based measurement of

hippocampal volume in patients with combat related post traumatic stress disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 152, n. 7, p.973-981, 1995.

BYROM, F.B.; WILSON, C. A plethysmographic method for measuring systolic blood pressure in the intact rat. **The Journal of Physiology**, v. 93, n. 3, p. 301-304, 1938.

CALZAVARA, M.B.; LOPEZ, G.B.; ABÍLIO, V.C.; SILVA, R.H.; FRUSSA-FILHO, R. Role of anxiety levels in memory performance of spontaneously hypertensive rats. **Behavioural Pharmacology**. v. 15, n. 8, p. 545-553, 2004.

CASTILLO, A. R. G. L.; RECONDO, R.; ASBAHR, F. R.; MANFRO, G. G. Transtornos de ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 1, suppl. 2, p. 20-23, 2000.

CLÉMENT, Y.; CALATAYUD, F.; BELZUNG, C. Genetic basis of anxiety-like behaviour: a critical review. **Brain Research Bulletin**, v. 57, n. 1, p. 57-71, 2002.

CLEMENT, Y.; CHAPOUTHIER, G. Biological bases of anxiety. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v.22, n.5, p. 623-633, 1998.

COLEMAN, T. G.; MANNING, R. D. JR.; NORMAN, R. A. JR.; DECHEE, J. The role of the kidney in spontaneous hypertension. **American Heart Journal**, v. 89, n. 1 p. 94-98, 1975.

DEL BEL, E. A.; GUIMARÃES, F. S.; BERMÚDEZ-ECHEVERRY, M.; GOMES, M. Z.; SCHIAVETO-DE-SOUZA, A.; PADOVAN-NETO, F. E.; TUMAS, V.; BARION-CAVALCANTI, A. P.; LAZZARINI, M.; NUCCI-DA-SILVA, L. P.; DE PAULA-SOUZA, D. Role of nitric oxide on motor behavior. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 25, n. 2, p. 371-392, 2005.

DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. ed. Washington, DC: **American Psychiatric Association**, 1994.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.

FARIA, M. S.; MUSCARÁ, M. N.; MORENO JÚNIOR, H.; TEIXEIRA, S. A.; DIAS, H. B.; DE OLIVEIRA, B.; GRAEFF, F. G.; DE NUCCI, G. Acute inhibition of nitric oxide synthesis induces axiolysis in the plus maze test. **European Journal of Pharmacology**, v. 323, n. 1, p. 37-43, 1997.

FAZAN JR, R.; DA SILVA, V. J. D.; SALGADO, H. C. Modelos de hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n.1, p. 19-29, 2001.

FIEDOROWICZ, J. G.; HE, J.; MERIKANGAS, K. R. The association between mood and anxiety disorders with vascular diseases and risk factors in a nationally representative sample. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 70, n.2, p. 145-154, 2011.

FOLKOW, B. Relationship between vessel design and hemodynamics along the precapillary resistance compartment in normo and hypertension. **Blood Vessels**, v.16, n.5, p. 277-280, 1979.

FOLKOW, B. Structure and function of the arteries in hypertension. **American Heart Journal**, v. 114, n. 4, p. 938-948, 1987.

FONSECA, F. C. A.; COELHO, R. Z.; NICOLATO, R.; MALLOY-DINIZ, L. F.; FILHO, H. C. S. A influência de fatores emocionais sobre a hipertensão arterial. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 58, n. 2, p. 128-134, 2009.

FRIEDMAN, B.H. An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. **Biological Psychology**, v. 74, n. 2, p. 185-199, 2007.

FRIEDMAN, B.H.; THAYER, J.F. Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 44, n. 1, p. 133-151, 1998.

FULLER, B.F. The effects of stress-anxiety and coping styles on heart rate variability. **International Journal of Psychophysiology**, v. 12, n. 1, p. 81-86, 1992.

GABURRO, S.; STIEDL, O.; GIUSTI, P.; SARTORI, S.B.; LANDGRAF, R.; SINGEWALD, N. A mouse model of high trait anxiety shows reduced heart rate variability that can be reversed by anxiolytic drug treatment. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 10, p. 1341-1355, 2011.

GINTY, A. T.; CARROLL, D.; ROSEBOOM T. J.; PHILIPS, A. C.; DE ROOIJ, S. R. Depression and anxiety are associated with a diagnosis of hypertension 5 years later in a cohort of late middle-aged men and women. **Journal of Human Hypertension**, v.27, n.3, p.187-190, 2013.

GOES, T. C.; ANTUNES, F. D.; TEIXEIRA-SILVA, F. Trait and state anxiety in animal models: is there correlation?. **Neuroscience Letters**, v. 450, n. 1, p. 266-269, 2009.

GOLDBLATT, H.; LYNCH, J.; HANZAL, R.F.; SUMMERVILLE, W.W. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 59, n. 3, p. 347-379, 1934.

GORMAN, J.M.; SLOAN, R.P. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. **American Heart Journal**, v. 140, n. 4 (suppl.), p. 77-83, 2000.

GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, T. S.; DE ANDRADE, T. G. Role of 5-HT in stress, anxiety and depression. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 54, n. 1, p.129-141, 1996.

GRAEFF, F.G.; GUIMARÃES, F.S. **Fundamentos de Psicofarmacologia**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 1999. v. 1. 23p.

GRIEBEL, G.; BELZUNG, C.; MISSLIN, R.; VOGEL, E. The free-exploratory paradigm: an effective method for measuring neophobic behaviour in mice and testing potencial neophobia-reducing drugs. **Behavioural Pharmacology**. v. 4, n. 6, p. 637-644, 1993.

GRIMSRUD, A.; STEIN, D.J.; SEEDAT, S.; WILLIAMS, D.; MYER, L. The association between hypertension and depression and anxiety disorders: results from a nationally-representative sample of South African adults. **PLoS One**, v. 4, n. 5, p. e5552. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0005552>>. Acesso em: 12 julho 2013.

HALCAK, L.; PECHÁNOVÁ, O.; ZIGOVÁ, Z.; KLEMOVÁ, L.; NOVACKÝ, M.; BERNÁTOVÁ, I. Inhibition of NO synthase activity in nervous tissue leads to decreased motor activity in the rat. **Physiology Research**, v. 49, n. 1, p. 143-149, 2000.

HILDRUM, B.; MYKLETUN, A., HOLMEN, J.; DAHL, A. A. Effect of anxiety and depression on blood pressure: 11-year longitudinal population study. **The British Journal of Psychiatry**, v. 193, n. 2, p. 108-113, 2008.

HUGHES, R.N. Behaviour of male and female rats with free choice of two environments differing in novelty. **Animal Behaviour**, v. 16, n. 1, p. 92-96, 1968.

IRVINE, R.J.; WHITE, J.; CHAN, R. The influence of restraint on blood pressure in the rat. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 38, n. 3, p. 157-162, 1997.

JONAS, B. S.; FRANKS, P.; INGRAM, D. D. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study. **Archives of Family Medicine**, v. 6, n. 1, p. 43-49, 1997.

JONAS, B. S.; LANDO, J. F. Negative Affect as a Prospective Risk Factor for Hypertension. **Psychosomatic Medicine**, v. 62, n. 2, p. 188-196, 2000.

KAHN, R. S.; WETZLER, S.; VAN PRAAG, H. M.; ASNIS, G. M.; STRAUMAN, T. Behavioural indications for receptor hypersensitivity in panic disorder. **Psychiatry Research**, v. 25, n. 1, p.101-104, 1988.

KENNEDY, B.L.; SCHWAB, J.J.; MORRIS, R.L.; BELDIA, G. Assessment of state and trait anxiety in subjects with anxiety and depressive disorders. **The Psychiatric Quarterly**, v. 72, n. 3, p. 263-276, 2001.

KREGE, J.H.; HODGIN, J.B.; HAGAMAN, J.R.; SMITHIES, O. A noninvasive computerized tail cuff system for measuring blood pressure in mice. **Hypertension**, v. 25, n. 5, p. 1111-1115, 1995.

KRIEGER, E.M. Neurogenic hypertension in the rat. **Circulation Research**. v. 15, n. 1, p. 511-521, 1964.

KURTZ, T.W.; GRIFFIN, K.A.; BIDANI, A.K.; DAVISSON, R.L.; HALL, J.E. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the American Heart Association council on highblood pressure research. **Hypertension**, v. 45, n. 2, p. 299-310, 2005.

LADER, M. States of anxiety and their induction by drugs. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 22, n. 3, p. 251-261, 1986.

LERMAN, L.O.; CHADE, A.R.; SICA, V.; NAPOLI, C. Animal models of hypertension: an overview. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 146, n. 3, p. 160-173, 2005.

LUPU, A.N.; MAXWELL, M.H.; KAUFMAN, J.J.; WHITE, F.N. Experimental unilateral renal artery constriction in the dog. **Circulation Research**, v. 30, n. 5, p. 567-574, 1972.

MACMAHON, S.; RODGERS, A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. **Clinical Experimental Hypertension**, v. 15, n. 6, p. 967-978, 1993.

MARKOVITZ, J. H.; MATTHEWS, K. A.; KANNEL, W. B.; COBB, J. L.; D'AGOSTINO, R. B. Psychological predictors of hypertension in the Framingham Study: is there tension in hypertension?. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 270, n. 20, p. 2439-2443, 1993.

MARKOVITZ, J. H.; MATTHEWS, K. A.; WING, R. R.; KULLER, L. H.; MEILAHN, E. N. Psychological, biological, and health behavior predictors of blood pressure changes in middle-aged women. **Journal of Hypertension**, v. 9, n. 5, p. 399-406, 1991.

MATTHEWS, K.A.; WOODALL, K.L.; ALLEN, M.T. Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. **Hypertension**, v. 22, n. 4, p. 479-485, 1993.

NEMEROFF, C.B. The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 37, n. 4, p. 133-146, 2003.

NUTT, D. J. Altered alpha-2-adrenoceptor sensitivity in panic disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 46, n. 2, p.165-169, 1989.

PAGE, C.P.; CYRTIS, M.J.C.; SUTTIER, M.C.; WALKER, M.J.A.; HOFFAMANN, B.B. As drogas e o sistema cardiovascular. **Farmacologia Integrada**. 1. ed. São Paulo: Manole, p. 153-193, 1999.

PERINI, C.; MULLER, F. B.; BUHLER, F. R. Suppressed aggression accelerates early development of essential hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 9, n. 6, p. 499-503, 1991.

PIEPER, S.J.; HAMMILL, S.C. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 70, n. 10, p. 955-964, 1995.

PINTOM Y. M.; PAUL, M.; GANTEN, D. Lessons from rat modelos of hypertension: from Goldblatt to genetic engineering. **Cardiovascular Research**, v. 39, n. 1, p. 77-88, 1998.

POSEY, J.A.; GEDDES, L.A.; WILLIAMS, H.; MOORE, A.G. The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure – Part 1. **Cardiovascular Research Center Bulletin**, v. 8, n. 1, p. 15-25, 1969.

RAIKKONEN, K.; MATTHEWS, K. A.; KULLER, L. H. Trajectory of psychological risk and incident hypertension in middle-aged women. **Hypertension**, v. 38, n. 4, p. 798-802, 2001.

RIBEIRO, M.O.; ANTUNES, E.; DE-NUCCI, G.; LOVISOLO, S. M.; ZATZ, R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. **Hypertension**, v. 20, n. 3, p. 298-303, 1992.

RODGERS, R. J.; CAO, B. J.; DALVI, A.; HOLMES, A. Animal models of anxiety: an ethological perspective. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 30, n. 3, p. 289–304, 1997.

ROMAN O, SERES J, POMETLOVA M, JURCOVICOVA J. Neuroendocrine or behavioral effects of acute or chronic emotional stress in Wistar Kyoto (WKY) and spontaneously hypertensive (SHR) rats. **Endocrine Regulations**, v. 38, n. 4, p. 151-155, 2004.

ROSA, W. C.; OLIVEIRA, G. M.; NAKAMURA-PALACIOS, E. M. Effects of the antihypertensive drugs alpha-methyldopa and hydralazine on the performance of spontaneously hypertensive rats in the elevated plus-maze. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 27, n. 1, p. 55-59, 1994.

ROWBERG, A.; FRANKLIN, D.; VAN CITTERS, R.L. Nontraumatic method for measurement of blood pressure in animals with tails. **Journal of Applied Physiology**, v. 27, n. 2, p. 301-302, 1969.

ROY-BYRNE, P. P. ; DAVIDSON, K. W.; KESSLER, R. C.; ASMUNDSON, G. J.G.; GOODWIN, R. D.; KUBZANSKY, L.; LYDIARD, R. B.; MASSIE, M. J.; KATON, W.; LADEN, S. K.; STEIN, M. B. Anxiety disorders and comorbid medical illness. **Focus**, v. 6, n. 4, p. 467-485, 2008.

ROZANSKI, A.; BLUMENTHAL, J. A.; KAPLAN, J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. **Circulation**, v. 99, n. 16, p. 2192-2217, 1999.

RUTLEDGE, T.; BRENDA, E.; HOGAN, M.A. A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. **Psychosomatic Medicine**, v. 64, n. 5, p. 758–766, 2002.

SALIM, S.; ASGHAR, M.; CHUGH, G.; TANEJA, M.; XIA, Z.; SAHA, K. Oxidative stress: a potential recipe for anxiety, hypertension and insulin resistance. **Brain Research**, v.1359, p. 178-185, 2010.

SALIM, S.; ASGHAR, M.; TANEJA, M.; HOVATTA, I.; CHUGH, G.; VOLLERT, C.; VU, A. Potential contribution of oxidative stress and inflammation to anxiety and hypertension. **Brain Research**, v. 1404, p. 63-71, 2011.

SANDFORD, J. J.; ARGYROPOULOS, S. V.; NUTT, D. J. The psychobiology of anxiolytic drugs – Part 1: basic neurobiology. **Pharmacology & Therapeutics**, v.88, n.3, p. 197-212, 2000.

SANDI, C.; VENERO, C.; GUAZA, C. Decreased spontaneous motor activity and startle response in nitric oxide synthase inhibitor-treated rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 277, n. 1, p. 89-97, 1995.

SAPOLSKY, R. M. Why stress is bad for your brain. **Science**, v. 273, n. 5276, p.749-750, 1996.

SHINN, E. H.; POSTON, W. S. C.; KIMBALL, K. T.; ST JEOR, S.T.; FOREYT, J. P. Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: a prospective study. **American Journal of Hypertension**, v. 14, n. 7, p. 660-664, 2001. Parte 1.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO / SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 1, p. 1-51, 2010. Suplemento 1.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 3, p. e24-e79, 2007.

SPIACCI JR, A.; KANAMARU, F.; GUIMARÃES, F.S.; OLIVEIRA, R. M. W. Nitric oxide-mediated anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models of anxiety and depression. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 88, n. 1, p. 247-255, 2008.

SPIELBERGER, C.D.; GORSUCH, R. L.; LUSHENE, R. E. **Manual for the state-trait anxiety inventory (“self-evaluation questionnaire”)**. California: Consulting-Psychologists Press, 1970. 24p.

SRINIVASAN, J.; SURESH, B.; RAMANATHAN, M. Differential anxiolytic effect of enalapril and losartan in normotensive and renal hypertensive rats. **Physiology & Behaviour**, v. 78, n. 4-5, p. 585-591, 2003.

STAMLE, J.; NEATON, J.D.; WENTWORTH, D.N. Blood pressure and risk of fatal coronary heart disease. **Hypertension**, v. 13, n. 5, p. I2-12, 1989. Suplemento I.

STEIN, M.B.; TANCER, M.E.; UHDE, T.W. Heart rate and plasma norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders. Comparison of patients with panic disorder and social phobia and normal control subjects. **Archives of General Psychiatry**, v. 49, n. 4, p. 311-317, 1992.

STEIN, P.K.; BOSNER, M.S.; KLEIGER, R.E.; CONGER, B.M. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. **American Heart Journal**, v. 127, n. 5, p. 1376, 1381, 1994.

TAKESHITA, A.; MARK A. L. Decreased venous distensibility in boderline hypertension. **Hypertension**, v. 1, n. 3, p. 202-206, 1979.

VAN VLIET, B.N.; CHAFE, L.L.; ANTIC, V.; SCHNYDER-CANDRIAN, S.; MONTANI, J.P. Direct and indirect methods used to study arterial blood pressure. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 44, n. 2, p. 361-373, 2000.

VATNER, S.F. Effects of anesthesia on cardiovascular control mechanisms. **Environmental Health Perspectives**, v. 26, n. 1, p.193-206, 1978.

VETERE, G.; RIPALDI, L.; AIS, E. KOROB, G.; KES, M.; VILLAMIL, A. Prevalence of anxiety disorders in patients with essential hypertension. **Vertex**, v. 18, n. 71, p. 20-25, 2007.

VLACHAKIS, N.D.; SCHIAVI, R.; MENDLOWITZ, M.; DE GUIA, D.; WOLF, R.L. Hypertension and anxiety. **American Heart Journal**, v. 87, n. 4, p. 518-526, 1974.

WATKINS, L.L.; GROSSMAN, P.; KRISHNAN, R.; SHERWOOD, A. Anxiety and vagal control of heart rate. **Psychosomatic Medicine**, v. 60, n. 4, p. 498-502, 1998.

WEI, T.M.; WANG, L. Anxiety symptoms in patients with hypertension: a community-based study. **International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 36, n. 3, p. 315-322, 2006.

YAMAKOSHI, K.; SHIMAZU, H.; SHIBATA, M.; KAMIYA, A. New oscillometric method for indirect measurement of systolic and mean arterial pressure in the human finger. Part 1: model experiment. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 20, n. 3, p. 307-313, 1982.

YAN, L. L.; LIU, K.; MATTHEWS, K. A.; DAVIGLUS, M. L.; FERGUSON, T. F.; KIEFE, C. I. Psychosocial Factors and Risk of Hypertension: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 290, n. 16, p. 2138-2148, 2003.

YERAGANI, V.K.; POHL, R.; SRINIVASAN, K.; BALON, R.; RAMESH, C.; BERCHOU, R. Effects of isoproterenol infusions on heart rate variability in patients with panic disorder. **Psychiatry Research**, v. 56, n. 3, p. 289-293, 1995.



## **NORMAS PARA PUBLICAÇÃO**

NEUROSCIENCE LETTERS – Manual para Autores (traduzido)

### **INTRODUÇÃO**

Neuroscience Letters é dedicada à rápida publicação de artigos curtos e de alta qualidade, de interesse para a ampla comunidade de neurocientistas. Somente os trabalhos que farão uma adição significativa para literatura no campo serão publicados. Artigos em todas as áreas da neurociência - molecular, celular, sistemas de desenvolvimento, cognitivas e comportamentais, bem como computacional - serão considerados para publicação. Submissão de investigações laboratoriais que lançam luz sobre mecanismos de doenças é encorajada. Estudos clínicos também serão publicados se eles fornecerem novas informações sobre a organização ou ações do sistema nervoso, ou fornecerem novos *insights* sobre a neurobiologia da doença. Artigos dedicados principalmente a questões psicológicas ou filosóficas, que usam metodologia não validada, ou que estão fora do domínio da neurociência, não serão publicados.

### **PREPARAÇÃO**

#### **Uso de software de processamento de texto**

É importante que o arquivo seja salvo no formato nativo do processador de texto utilizado. O texto deve estar em formato de coluna única. Mantenha o *layout* do texto o mais simples possível. A maioria dos códigos de formatação vai ser removido e substituído no processamento do artigo. Particularmente, não utilizar as opções do processador de texto para justificar o texto ou para hifenizar as palavras. No entanto, pode usar negrito, itálico, subscrito, sobrescritos, etc. Ao preparar tabelas, se você estiver usando uma grade de tabela, use apenas uma grade para cada tabela individual e não uma grade para cada linha. Se nenhuma grade for utilizada, use tabulações, e não espaços, para alinhar colunas.

O texto eletrônico deve ser preparados de uma maneira muito semelhante a de manuscritos convencionais (ver também o Guia para a publicação com Elsevier: <http://www.elsevier.com/guidepublication>). Note-se que arquivos originais de figuras, tabelas e gráficos de texto serão necessários caso você tenha ou não inserido esses dados no texto. Para evitar erros desnecessários sugerimos que use o corretor ortográfico que está nas funções do seu processador de texto.

## **Estrutura do artigo**

### *Subdivisão*

Divida o seu artigo em seções bem definidas. A cada subseção é dado um breve título. Cada título deve aparecer na sua própria linha separada. As subseções devem ser utilizadas tanto quanto possível. Quando houver referências no próprio texto: refira-se à subseção pelo título ao invés de simplesmente colocar aspas no texto.

### *Introdução*

Declare os objetivos do trabalho e forneça uma base adequada, evitando uma pesquisa de literatura detalhada ou um resumo dos resultados.

### *Material e métodos*

Forneça detalhes suficientes para permitir que o trabalho seja reproduzido. Métodos já publicados devem ser indicados pela referência: apenas modificações relevantes devem ser descritas.

### *Resultados*

Os resultados devem ser apresentados de forma clara e concisa.

### *Discussão*

Deve explorar a significância dos resultados do trabalho, e não repeti-los. Uma seção combinada de Resultados e Discussão é apropriada em casos específicos, embora, em geral, Resultados e Discussão devam ser apresentados como seções distintas do manuscrito. Evite citações extensas e discussão da literatura publicada.

### *Conclusões*

As principais conclusões do estudo podem ser apresentadas em uma seção Conclusões de forma curta, que pode estar separada ou formar uma subseção de uma seção de discussão ou Resultados e Discussão.

## **Informações essenciais da página de título**

- *Título.* Conciso e informativo. Títulos são frequentemente utilizados em sistemas de recuperação de informação. Evitar abreviaturas e fórmulas, sempre que possível.

- *Os nomes dos autores e afiliações.* Quando o nome de família pode ser ambíguo (por exemplo, um nome duplo), indique isso claramente. Apresentar os endereços de filiação dos autores (onde o trabalho real era feito) abaixo dos nomes. Indique todas as afiliações com fonte em minúsculo, sobrescrito, na forma de letras, imediatamente após o nome do autor e em frente do endereço apropriado. Fornecer o endereço completo de cada afiliação, incluindo o nome do país e, se possível, o endereço eletrônico (*e-mail*) de cada autor.
- *Autor para correspondência.* Indicar claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação. Certifique-se de que os números de telefone (com o país e código da área) são fornecidos, além do endereço de e-mail e o endereço postal completo. As atualizações de contato devem ser mantidas pelo autor correspondente.
- *Endereço presente/permanente.* Se um autor mudou desde que o trabalho descrito no artigo foi feito, ou estava visitando na época, um "endereço presente" (ou "endereço permanente") pode ser indicado como uma nota de rodapé para o nome do autor. O endereço no qual o autor, na verdade, fez o trabalho deve ser mantido como endereço principal. Números arábicos sobrescritos são utilizados para tais notas de rodapé.

## **Resumo**

Um resumo conciso e factual é necessário. O resumo deve indicar sucintamente o objetivo da pesquisa, os principais resultados e as principais conclusões. Um resumo é muitas vezes apresentado separadamente do artigo, por isso deve ser capaz de se situar sozinho. Por esta razão, as referências devem ser evitadas, mas se essencial, em seguida, citar o(s) autor(es) e ano(s). Além disso, abreviaturas não padronizadas ou incomuns devem ser evitadas, mas se essenciais, devem ser definidas na sua primeira menção no resumo.

## **Resumo gráfico**

Um resumo gráfico é opcional e deve resumir o conteúdo do artigo num concisa e pictórico formulário projetado para capturar a atenção de um grande número de leitores *online*. Os autores devem fornecer imagens que representam claramente o trabalho descrito no artigo. Resumos gráficos devem ser apresentados como um arquivo separado no sistema de submissão *online*. Tamanho da Imagem: Por favor, forneça uma imagem com um mínimo de 531 × 1328 pixels (altura × largura) ou proporcionalmente mais. A imagem deve ser legível em um tamanho de 5×13 centímetros, usando uma resolução de tela normal de 96 dpi. Tipos

de arquivos preferidos: TIFF, EPS, PDF ou MS Office.

Veja <http://www.elsevier.com/graphicalabstracts> para exemplos. Os autores podem fazer uso do serviço de Ilustração e Realce da Elsevier para garantir a melhor apresentação de suas imagens, também de acordo com todas as exigências técnicas.

### **Destaques**

Os destaques são obrigatórias para esta revista. Eles consistem de uma pequena coleção de pontos que transmitem os resultados principais do artigo e deverá ser apresentado em um arquivo separado na submissão pelo sistema on-line. Por favor, use 'Destaques' no nome do arquivo e incluir 3 a 5 marcadores de ponto (no máximo 85 caracteres, incluindo espaços, por marcador). Veja <http://www.elsevier.com/highlights> para exemplos.

### **Palavras-chave**

Imediatamente após o resumo, fornecer um máximo de 6 palavras-chave, usando a ortografia americana e evitando termos gerais e no plural e múltiplos conceitos (evitar, por exemplo, 'e', 'de'). Atentar às abreviaturas: apenas abreviaturas firmemente estabelecidas no campo de interesse podem ser eleitas. Essas palavras-chave serão utilizados para fins de indexação.

### **Abreviaturas**

Definir as abreviaturas que não sejam padronizadas neste campo em forma de nota de rodapé a ser colocada na primeira página do artigo. Tais abreviaturas inevitáveis no resumo devem ser definido em sua primeira menção lá, bem como na nota de rodapé. Garantir a consistência das abreviaturas ao longo do artigo.

### **Agradecimentos**

Agrupar agradecimentos em uma seção separada no final do artigo, antes das referências e, portanto, não incluí-los na página de título, como uma nota de rodapé para o título ou algo semelhante. Listar aqui os indivíduos que forneceram ajuda durante a pesquisa (por exemplo, fornecendo ajuda de linguagem, assistência de escrita ou prova de leitura do artigo, etc.)

### **Unidades**

Siga as regras e convenções internacionalmente aceitas: utilizar o Sistema Internacional de

Unidades (SI). Se outras unidades são mencionadas, por favor, dar o seu equivalente em SI.

### **Ligação com base de dados**

Elsevier encoraja os autores a ligar os artigos com bancos de dados externos, dando a seus leitores acesso por um *click* a bases de dados relevantes, que ajudam a criar uma melhor compreensão da pesquisa descrita. Por favor, consulte os identificadores de banco de dados relevantes usando o seguinte formato em seu artigo: Base de dados: xxxx (por exemplo, TAIR: AT1G01020; CCDC: 734,053; PDB: 1XFN). Veja <http://www.elsevier.com/databaselinking> para mais informações e uma lista completa de bancos de dados suportados.

### **Obra de arte**

#### *Aspectos gerais*

- Certifique-se de usar letras e dimensionamento uniformes em sua arte original.
- Incorporar as fontes usadas, se o aplicativo oferece essa opção.
- Destinam-se a utilizar as seguintes fontes em suas ilustrações: Arial, Courier, Times New Roman, símbolo ou usar fontes que parecem semelhantes.
- Número das ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.
- Use uma convenção de nomenclatura lógica para seus arquivos de obras de arte.
- Fornecer legendas para as ilustrações separadamente.
- Tamanho das ilustrações perto as dimensões desejadas da versão impressa.
- Apresentar cada ilustração como um arquivo separado.

Um guia detalhado sobre arte eletrônica está disponível em nosso website:

<http://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Você está convidada a visitar este site, alguns trechos de informações detalhadas são dadas nele.

#### *Formatos*

Se a sua arte eletrônica é criada em um aplicativo do Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel), em seguida, por favor fornecer o arquivo como no formato do documento nativo. Independentemente do aplicativo usado diferente do Microsoft Office, quando o seu trabalho artístico eletrônico é finalizado, por favor 'Salvar como' ou converter as imagens para um dos seguintes formatos (note os requisitos de resolução para desenhos de linhas, meios-tons e de

combinações de linha e meio-tom dadas abaixo):

EPS (ou PDF): desenhos vetoriais, incorporar todas as fontes utilizadas.

TIFF (ou JPEG): cores ou tons de cinza fotografias (meios-tons), manter um mínimo de 300 dpi.

TIFF (ou JPEG): desenhos bitmap (preto puro e branco pixels), para manter um mínimo de 1.000 dpi.

TIFF (ou JPEG): Combinações de linha / meio-tom (cor ou escala de cinza) de bitmap, manter um mínimo de 500 dpi.

Por favor, não:

- Fornecer arquivos que são otimizados para uso em tela (por exemplo, GIF, BMP, PICT, WPG), estes normalmente têm uma baixo número de pixels e conjunto limitado de cores;
- Fornecer os arquivos que são de resolução muito baixa;
- Apresentar gráficos que são desproporcionalmente grandes para o conteúdo.

#### *Cor da obra de arte*

Certifique-se de que os arquivos de arte estão em um formato aceitável (TIFF (ou JPEG), EPS (ou PDF), ou Arquivos do MS Office) e com a resolução correta. Se, juntamente com o seu artigo aceito, você envia figuras em cores adequadas, a Elsevier, em seguida, irá garantir, sem nenhum custo adicional, que estas figuras irão aparecer em cor na Web (por exemplo, ScienceDirect e outros sites), independentemente da existência ou não dessas ilustrações estarem coloridas na versão impressa. Para reprodução de cor na impressão, você receberá informações sobre os custos de Elsevier, após a recepção do seu artigo como aceito. Por favor indicar sua preferência por cores: em forma impressa ou somente na web. Para mais informações sobre o preparação de obras de arte eletrônica, consulte <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Nota: Por causa de complicações técnicas que podem surgir na da conversão de figuras coloridas para “escala de cinza” (para a versão impressa, caso você não opte pela cor na versão impressa) envie versões preto e branco utilizáveis de todas as ilustrações coloridas.

#### *As legendas das figuras*

Certifique-se de que cada ilustração tem uma legenda. Fornecer legendas em separado, não ligado à figura. A legenda deve compreender um título breve (não na própria figura) e uma descrição da ilustração. Manter texto nas próprias figuras em nível mínimo, mas explicar

todos os símbolos e as abreviaturas utilizadas.

## **Tabelas**

Numere as tabelas consecutivamente de acordo com o seu aparecimento no texto. Coloque notas de rodapé abaixo do corpo da tabela e indique-as com letras minúsculas sobrescritas. Evite traçados verticais. Poupar na utilização de tabelas e assegurar que os dados apresentados nas tabelas não duplicam os resultados descritos noutra local no artigo.

## **Referências**

### *Citação no texto*

Certifique-se que todas as referências citadas no texto também estão presente na lista de referências (e vice-versa). Todas as referências citadas no resumo deve ser dadas na íntegra. Resultados inéditos e comunicações pessoais não são recomendadas na lista de referências, mas podem ser mencionados no texto. Se estes referências forem incluídas na lista de referência devem seguir o modelo padrão de referência da revista e deve-se incluir uma substituição para a data de publicação, quer com "resultados não publicados" ou "Comunicação pessoal". Citação de uma referência como "*in press*" implica que o item foi aceito para publicação.

### *Referências da Web*

No mínimo, a URL completa deve ser dada e a data em que a referência foi acessada pela última vez. Quaisquer outras informações, se conhecidas (DOI, nomes de autores, datas de referência para a fonte de publicação, etc), também devem ser dadas. Referências da Web podem ser listadas separadamente (por exemplo, após a lista de referências), com título diferente, se desejado, ou pode ser incluída na lista de referência.

### *Referências em uma edição especial*

Certifique-se de que as palavras "esta edição" são adicionadas a quaisquer referências na lista (e quaisquer citações no texto) para outros artigos da mesma edição especial.

### *Estilo de referência*

*Texto:* Indique referências por número(s) entre colchetes, de acordo com o texto. Os autores reais pode ser referidos, mas deve ser sempre dado o número de referência. Exemplo: '.....

como demonstrado [3,6]. Barnaby e Jones [8] obtiveram um resultado diferente ....'

*Lista:* A lista de referências é organizada em ordem alfabética e, em seguida, numeradas (números em colchetes).

*Exemplos:*

A referência a uma publicação de jornal:

[1] J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, *J. Sci. Commun.* 163 (2010) 51-59.

Referência a um livro:

[2] W. Strunk Jr., E.B. Branco, *The Elements of Style*, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Referência a um capítulo em um livro editado:

[3] G. R. Mettam, L.B. Adams, Como preparar uma versão eletrônica do seu artigo, in: BS Jones, R.Z. Smith (Eds.), *Introdução à era eletrônica*, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp 281-304.

*Fonte de abreviaturas do jornal*

Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com:

Lista de abreviatura de palavras dos títulos em: <http://www.issn.org/2-22661-LTWA-online.php>; NLM Catalog (Revistas referenciadas nas bases de dados NCBI):

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>; CAS (*Chemical Abstracts Service*): via <http://www.cas.org/content/references/corejournals>.

### **Dados suplementares**

Elsevier aceita material suplementar eletrônico para apoiar e melhorar a sua pesquisa científica. Arquivos suplementares oferecerem ao autor possibilidades adicionais para publicar formulários de apoio, imagens de alta resolução, conjuntos de dados secundários, clipes de som e muito mais. Arquivos complementares fornecidos serão publicado on-line junto com a versão eletrônica do seu artigo na Elsevier produtos da Web, incluindo ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. A fim de garantir que o seu material enviado é diretamente utilizável, por favor fornecer os dados em um de nossos formatos de arquivo recomendadas. Os autores devem submeter o material em formato eletrônico em conjunto com o artigo e fornecer uma concisa e descritiva legenda para cada arquivo. Para obter instruções mais detalhadas, visite nossas páginas de instruções arte em <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

**Informações adicionais**

Comprimento de manuscritos em nenhum caso deve ser superior a 6 páginas impressas da revista (5000 palavras). Como guia aproximado aos autores para julgar o comprimento do seu artigo, a seguinte estimativa pode ser usada: título + resumo = 0,5-0,6 páginas; 3 páginas datilografadas (com espaço duplo) = 1 página impressa; (ao usar um processador de texto) 850 palavras ou 5.300 caracteres = 1 página impressa; 3 figuras grandes de coluna única ou duas figuras de coluna dupla mais legendas = 1 página impressa; 3 tabelas de coluna única grandes ou 2 tabelas de coluna dupla grandes = 1 página impressa; 17 referências = 0,5 página impressa.

**A INFLUÊNCIA DO PERFIL ANSIOSO NA ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL  
INDUZIDA POR L-NAME EM RATOS**

Flávia Barreto Garcez, Fábio Ursulino Reis Carvalho, Ana Paula dos Santos Soares, Tiago  
Costa Goes, Márcio Roberto Viana dos Santos, Flavia Teixeira-Silva

Departamento de Fisiologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Sergipe,  
49100-000, São Cristóvão-SE, Brasil

*Endereços eletrônicos:* flaviabgarcez@gmail.com; fabioursu\_lino@hotmail.com;  
paulinhasansedf@hotmail.com; tiagog10@yahoo.com.br; márcio@infonet.com.br;  
teixeira\_silva@terra.com.br

*Autor Correspondente:*

Flavia Teixeira Silva

Universidade Federal de Sergipe, Campus São Cristóvão, Departamento de Fisiologia

Rua Marechal Rondon, s/n CEP:49100-100 Tel.: +55 79 2105 6645; fax: +55 79 21056414.

*E-mail:* teixeira\_silva@terra.com.br, prof-flavia@ufs.br

## RESUMO

A ansiedade está associada a diversas comorbidades, dentre elas a hipertensão arterial. Estudos experimentais anteriores buscaram demonstrar apenas se animais com maior ansiedade-estado desenvolviam níveis de pressão arterial mais elevada. Este é o primeiro trabalho experimental que utilizou um modelo animal de ansiedade-traço, que representa o traço de personalidade do indivíduo, para comprovar esta relação. Sessenta ratos Wistar machos jovens foram avaliados no paradigma da exploração livre (PEL) e categorizados por nível de ansiedade. Dessa amostra, 24 animais com alta (n=12) e baixa ansiedade-traço (n = 12) foram divididos em dois grupos de tratamento com L-nitro-arginina-metil-éster (L-NAME; 20 mg/kg, v.o.) para indução de hipertensão arterial ou com água torneiral (v.o) para controle, por sete dias, durante os quais foram feitos registros diários da pressão arterial sistólica (PAS). Após 1 semana, os animais foram testados novamente no PEL. Os dados foram analisados por ANOVA de 2 vias para medidas repetidas, para cada nível de ansiedade. Os resultados obtidos demonstraram os animais com alta ansiedade-traço tratados com L-NAME apresentaram aumento significativo da pressão arterial, o que não ocorreu com os animais de baixa ansiedade-traço. Não foram observadas diferenças entre os níveis de ansiedade-traço antes e depois do tratamento. Tais achados indicam que indivíduos com alta ansiedade-traço têm maior susceptibilidade ao aumento da pressão arterial, mas que os níveis pressóricos altos não alteram os níveis de ansiedade-traço.

**Palavras-chave:** ansiedade, ansiedade-traço, hipertensão, L-nitro-arginina-metil-éster, ratos, paradigma da exploração livre

## ABSTRACT

Anxiety is associated with several comorbidities, among them hypertension. Previous experimental studies have sought to demonstrate only if animals with higher state anxiety levels developed higher blood pressure. This is the first study that used an experimental animal model of trait anxiety, which represents the personality trait of an individual, to prove this relationship. Sixty young male Wistar rats were evaluated in the free exploratory paradigm (FEP) and categorized by their level of anxiety. From this sample, 24 animals with high (n = 12) and low trait anxiety (n = 12) were divided into two treatment groups: L-nitro-arginine-methyl-ester (L-NAME, 20 mg/kg, p.o.) for induction of hypertension or tap water (p.o.) to control group (CTRL) for seven days. During this period of time, records of systolic blood pressure (SBP) were made daily. All underwent the SBP measurement protocol adaptation. After 1 week, the animals were again tested on the FEP. The data were analyzed by 2-way ANOVA for repeated measures for each level of anxiety. The results showed a significant interaction between the variable SBP in the pre and post-treatment for the group of high trait anxiety, which did not for the **group with low trait anxiety**. No differences were observed between the levels of trait anxiety before and after treatment. This findings indicate that individuals with high trait anxiety are more susceptible to increased blood pressure, but that high blood pressure does not alter the levels of trait anxiety.

**Keywords:** anxiety, trait anxiety, hypertension, L-nitro-arginine-methyl-ester, rats, free exploratory paradigm

## INTRODUÇÃO

Pesquisas têm mostrado que pessoas ansiosas possuem maior risco de desenvolvimento de hipertensão arterial [10,16,17,25]. No entanto, essa relação permanece inconclusiva, uma vez que poucos destes estudos utilizaram métodos capazes de estabelecer uma relação de causalidade. Neste contexto, estudos com animais podem ser de grande valor científico, uma vez que trazem a possibilidade de controle de diversas variáveis, tais como fatores genéticos, ambientais e nutricionais, além de permitir estudar a interação entre as múltiplas variáveis. Considerando-se que tanto a ansiedade quanto a hipertensão possuem características multifatoriais, esta abordagem torna-se fundamental. Contudo, experimentos com animais sobre o tema são escassos e, em sua totalidade, abordam a relação entre o estado ansioso (condição passageira de reatividade a um estressor) e a hipertensão [5], sem levar em consideração o perfil ansioso dos indivíduos; ou ainda, não possuem como objetivo principal estabelecer a relação causal entre as condições, abordando apenas os aspectos fisiopatológicos e farmacológicos que as interligam [27,29]

Estabelecer a existência da ansiedade como fator de risco para hipertensão (ou vice versa) torna-se de grande relevância, ao se considerar a elevada prevalência de ambas as doenças na população geral e as possibilidades terapêuticas a serem instituídas nos indivíduos portadores.

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar, em ratos, a relação entre a ansiedade-traço, tipo de ansiedade que reflete o traço duradouro de personalidade, e a elevação da pressão arterial induzida por L-NAME.

## MATERIAL E MÉTODOS

### **Animais**

Sessenta ratos Wistar machos adultos (2-3 meses) criados no Laboratório de Fisiologia do Comportamento da Universidade Federal de Sergipe, mantidos em número de cinco por gaiola (41 cm × 34cm × 18 cm) com água e comida *ad libitum*, em ambiente com temperatura controlada (22°-24°C) e ciclo claro/escuro de 12 h, com iluminação a partir das 6 h da manhã.

### **Modelo Animal de Ansiedade-traço**

O modelo animal de ansiedade utilizado foi o paradigma da exploração livre – PEL [11,12,14] o único, segundo conhecimento dos pesquisadores, proposto até o momento para

avaliar a ansiedade-traço. O protocolo foi estabelecido de acordo com a descrição do modelo automatizado por Antunes et al. (2011). Os parâmetros observados foram distância total percorrida e porcentagem de tempo no ambiente novo (%TAN).

### **Modelo de Elevação da Pressão Arterial**

A elevação da PAS foi induzida pelo modelo da inibição crônica do óxido nítrico [2,23]. A dose de L-NAME utilizada foi diferente do protocolo original, pois segundo experiência de estudos anteriores [5,18], a HAS pode ser alcançada com níveis menores do L-NAME, sem causar as lesões de órgão-alvo secundárias à administração em doses elevadas ou prolongadas [2,22] e assim obtendo uma amostra de indivíduos “puramente” hipertensos.

A pressão arterial sistólica (PAS) foi aferida pelo método indireto, através de um esfigmomanômetro acoplado à cauda do animal [24], com o auxílio de um medidor Letica (LE5002, Barcelona, Espanha). Foram realizadas aferições uma vez ao dia, antes e durante o período de administração do L-NAME. Para reduzir as interferências externas na acurácia das medidas, elas foram realizadas durante todo o estudo por um mesmo pesquisador, por volta das 19 h. Além disto, para facilitar a aquisição dos sinais pulsáteis, antes das aferições, os animais foram colocados em uma câmara aquecida à 40°C por 10 min e só então acomodados em um contensor para ratos, a fim de que o manguito do aparelho fosse cuidadosamente colocado na porção proximal da cauda.

### **Procedimento**

Primeiramente, os animais foram submetidos ao PEL, a fim de que fossem selecionados somente indivíduos de baixa (%TAN > 80%) ou alta ansiedade-traço (%TAN < 51%), de acordo com categorização realizada no Laboratório de Fisiologia do Comportamento (dados submetidos).

Uma semana após o teste no PEL, os animais selecionados, 12 de baixa e 12 de alta ansiedade, foram submetidos a cinco dias de adaptação ao aparato de aferição da PAS, descrito em “Modelo de Elevação da Pressão Arterial”. Subsequentemente, iniciou-se o período de tratamento, em que cada animal recebeu L-NAME (20 mg/kg), dissolvido na água de beber, ou veículo (água de torneira), durante 7 dias consecutivos. Durante este período, a PAS foi aferida diariamente, tendo sido registradas cinco medidas para cada dia de aferição, a fim de se obter uma média. Os registros foram iniciados somente após a estabilização da frequência cardíaca do animal, a fim de minimizar a influência do estresse momentâneo.

Ao final dos sete dias de indução da hipertensão, os grupos foram novamente submetidos ao PEL.

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os princípios éticos preconizados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais local.

### **Análises Estatísticas**

Os resultados coletados foram primeiramente analisados pelo teste de Bartlett para homocedasticidade e pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para distribuição normal. O teste de Mauchly para esfericidade também foi realizado nos variáveis de medidas repetidas.

Para a análise das pressões arteriais, foram utilizadas as medidas pré- e pós-tratamento, sendo esta última calculada a partir da média das medidas obtidas em todos os dias de tratamento (MD1-7), a fim de minimizar os efeitos de mecanismos compensatórios que poderiam mascarar os resultados, caso fosse utilizada a aferição apenas do último dia.

Devido ao pequeno tamanho da amostra e da impossibilidade de se testar representantes de todos os grupos em cada dia de observação, a análise dos dados foi feita por ANOVA de duas vias para medidas repetidas (fator 1: tempo; fator 2: grupo de tratamento), para cada nível de ansiedade, em substituição à ANOVA de três vias. Quando identificada interação entre os fatores, a análise foi seguida de ANOVA de uma via para medidas repetidas, para cada tratamento.

Por tratar-se de medidas repetidas, para facilitar a visualização dos efeitos, as figuras representam o perfil de resposta apresentada pelos animais, com a medida pré-tratamento sendo considerada como o ponto zero das mudanças induzidas pelo tratamento, de acordo com a seguinte fórmula:  $\%PAS = (PAS_{pós} - PAS_{pré}) / PAS_{pré} \times 100$ . Ainda assim, as médias e os desvios-padrão dos valores absolutos de PAS estão apresentados na Tabela 1.

## **RESULTADOS**

O sumário de todos os dados obtidos durante o estudo estão descritos na Tabela 1, apresentados na forma de média e desvio-padrão ( $\bar{x} \pm DP$ ).

### **Avaliação da PAS (Fig. 1)**

Para os animais de alta ansiedade-traço, houve interação significativa entre os fatores tempo e grupo de tratamento (PAS:  $F(1,10) = 11,703$ ;  $p = 0,007$ ). Fixando-se o fator grupo de tratamento (L-NAME e CTRL), revelou-se uma PAS significativamente maior pós-tratamento

para o grupo L-NAME ( $F(1,5) = 79,498$ ;  $p=0,001$ ), o que não ocorreu com o grupo CTRL ( $F(1,5) = 63,021$ ;  $p=0,468$ ).

Já para os animais de baixa ansiedade-traço, não foi observada interação significativa entre os fatores tempo e grupo de tratamento ( $F(1,10) = 3,695$ ;  $p = 0,084$ ), portanto os dois fatores foram analisados individualmente. O fator tempo não influenciou de maneira significativa no valor da PAS ( $F(1,10) = 1,667$ ;  $p = 0,226$ ), resultado que também foi encontrado para o fator grupo de tratamento ( $F(1,10) = 3,600$ ;  $p = 0,087$ ).

### **Avaliação da Ansiedade-traço (Tabela 1)**

Para os animais de alta ansiedade-traço, não houve interação significativa entre os fatores tempo e grupo de tratamento ( $F(1,10) = 0,035$ ;  $p = 0,856$ ), portanto os dois fatores foram analisados individualmente. O fator tempo influenciou de forma significativa a variável %TAN ( $F(1,10) = 11,468$ ;  $p = 0,007$ ), embora esta influência não tenha ocorrido para o fator grupo de tratamento ( $F(1,10) = 0,360$ ;  $p = 0,562$ ).

Da mesma forma, para os animais de baixa ansiedade-traço, não foi observada interação significativa entre os fatores tempo e grupo de tratamento ( $F(1,10) = 2,945$ ;  $p = 0,117$ ), sendo que os dois fatores foram analisados individualmente. Nenhum dos fatores tempo ( $F(1,10) = 3,795$ ;  $p = 0,080$ ) e tratamento ( $F(1,10) = 1,449$ ;  $p = 0,256$ ) alteraram de forma significativa a variável %TAN.

## **DISCUSSÃO**

No presente estudo, objetivou-se investigar o efeito da ansiedade-traço na elevação da PAS e também a influência dos níveis pressóricos no perfil ansioso. Os resultados obtidos mostraram que: 1) o L-NAME, na dose administrada, foi capaz de induzir um aumento significativo da PAS, mas somente para o grupo de animais de alta ansiedade; e 2) o aumento da pressão arterial não interferiu nos níveis de ansiedade-traço.

Este é o primeiro estudo experimental, de acordo com a literatura pesquisada pelos autores, que utilizou modelos animais para investigar a relação entre perfil ansioso e hipertensão. Os dados apresentados sugerem que indivíduos com alto traço ansioso apresentem uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de HAS, uma vez que os animais com alta ansiedade-traço sofreram aumento significativo dos níveis pressóricos em resposta à 7 dias de administração de 20 mg/kg de L-NAME, o que não ocorreu com os animais de baixa ansiedade-traço submetidos ao mesmo protocolo experimental. Por outro lado, uma

pressão arterial elevada não parece influenciar o traço ansioso, ou seja, indivíduos não tendem a ver o mundo como mais ameaçador e, conseqüentemente apresentar mais reações de ansiedade, em virtude de estarem com os níveis pressóricos elevados.

Este resultado, está em concordância com alguns estudos clínicos anteriores que buscaram relacionar fatores emocionais, como a ansiedade, com a origem e progressão da hipertensão [6,17,26]. Tais estudos mostraram que a ansiedade, assim como outras condições psicossociais, poderiam ser fatores associados com o surgimento e/ou progressão da doença. No entanto, tais achados são ameaçados pelo fato de que, em estudos clínicos, há dificuldade em se controlar fatores genéticos e ambientais, e em saber se a hipertensão precedeu ou seguiu a condição psicológica [26].

Portanto, o presente estudo vem contribuir de forma relevante para o entendimento da complexa relação entre ansiedade e pressão arterial, já que utilizou modelos animais, os quais apresentam vantagens notáveis, como maior controle dos fatores ambientais, menor número de variáveis de confusão e maior rapidez para alcançar um desfecho [1]. Além disso, houve a possibilidade de se investigar o sentido no qual a relação causal poderia dar-se, ou seja, foi possível conhecer primeiramente os níveis de ansiedade e investigar sua influência na elevação da pressão arterial e depois proceder com a investigação inversa. Com todas essas vantagens houve um ganho, em relação aos estudos clínicos anteriores, em virtude do menor número de variáveis não-controladas, e de não haver a possibilidade de a HAS ter precedido, e não surgido a partir do fator de risco psicológico em questão [26].

Vários mecanismos já foram propostos para explicar a possível influência de fatores psicológicos na regulação da pressão arterial, como: (1) reatividade cardiovascular ao estresse, que levaria a uma atividade exagerada do sistema nervoso simpático e regularia em níveis elevados a pressão arterial ao longo do tempo [20]; (2) modelos neuro-hormonais, com especulações a respeito de alterações no controle central da função barorreceptora [31] e de neurotransmissores, e (3) predisposição dos indivíduos acometidos por doenças psiquiátricas a comportamentos de alto risco como dieta desequilibrada, obesidade, sedentarismo, tabagismo e abuso de álcool [15].

Foge ao objetivo do presente trabalho a pesquisa do mecanismo fisiopatológico que relaciona as duas entidades em estudo. Ainda assim, evidências de estudos prévios com animais apontam para uma disfunção autonômica em indivíduos com alto perfil ansioso [3], havendo dominância simpática, redução no tônus vagal e alteração de barorreceptores [7,9,28,33]. Tal atividade simpática aumentada, inerente aos indivíduos ansiosos [8,31],

parece ocorrer de forma independente dos estressores ambientais que influenciam o estado ansioso. Assim, é tentador especular que seriam estas alterações autonômicas, presentes em indivíduos com alta ansiedade-traço, as responsáveis pela maior susceptibilidade à elevação da pressão arterial observada aqui. No entanto, por sua etiologia multifatorial, é difícil representar a HAS num único tipo de modelo experimental [19], de forma que serão necessários mais estudos, com diferentes modelos experimentais, a fim de se esclarecer a relação fisiopatológica entre ansiedade e hipertensão.

No que concerne à influência dos níveis pressóricos nos níveis de ansiedade, os dados aqui apresentados parecem ir de encontro a estudos realizados em humanos, os quais mostram um aumento dos níveis de ansiedade em pacientes com HAS [4,13,30,32]. No entanto, nenhum desses estudos possuiu caráter prospectivo, que seria o mais adequado para definir causalidade, apresentando desenhos experimentais de caráter transversal, que estabelecem a associação dos fatores e demonstram apenas uma frequência elevada de transtornos ansiosos em pacientes com HAS [13,32]. Já no contexto da experimentação animal, os poucos estudos realizados até o momento parecem concordar com os achados apresentados aqui, embora não tenham avaliado a ansiedade como um traço de personalidade, mas como uma reação passageira (ansiedade-estado). Por exemplo, Faria et al. [5] investigaram o efeito da inibição da síntese de NO e da elevação dos níveis pressóricos no estado ansioso, através do teste do labirinto em cruz elevado. Os resultados demonstraram um efeito ansiolítico da administração aguda de L-NAME (10 ou 60 mg/kg), o qual deixou de ser observado com a administração crônica. No mesmo estudo, foi também observado que a hipertensão induzida pelo modelo de “dois rins, um clipe” não alterou o comportamento dos animais no mesmo teste de ansiedade. Com isto, os autores concluíram que a ansiólise observada com o tratamento agudo com L-NAME seria devida à inibição da síntese de NO no sistema nervoso central e não à hipertensão. Achados semelhantes foram relatados para ratos SHR (espontaneamente hipertensos), nos quais a hipertensão *per se* não alterou a resposta no labirinto em cruz elevado [23].

Em resumo, apesar do pequeno tamanho amostral e da necessidade de investigações futuras, o presente estudo mostra pela primeira vez, em animais, a influência da ansiedade, como um traço de personalidade, no desenvolvimento HAS. Esta demonstração traz, como contribuição inédita, o sentido da relação entre estas duas entidades - da ansiedade para a HAS - e também abre portas para mais estudos pré-clínicos, que são os que permitem investigações mais profundas acerca de mecanismos biológicos.

Finalmente, extrapolando-se para o contexto clínico, os resultados apresentados aqui sugerem que, em pacientes com HAS e transtornos ansiosos em comorbidade, o perfil ansioso seja o precursor do estado hipertenso, e não o contrário.

## REFERÊNCIAS

- [1] R. Andreatini. A importância dos modelos animais em psiquiatria. *Rev Bras Psiquiatr.* 24 (2002) 164.
- [2] C. Baylis, B. Mitruka, A. Deng. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest.* 90 (1992) 278-281.
- [3] G.G. Berntson, M. Sarter, J.T. Cacioppo. Anxiety and cardiovascular reactivity: the basal forebrain cholinergic link. *Behav Brain Res.* 94 (1998) 225-248.
- [4] R.C. Boutelle, S. Epstein, M.C. Ruddy. The relation of essential hypertension to feelings of anxiety, depression and anger. *Psychiatry.* 50 (1987) 206-217.
- [5] M.S. Faria, M.N. Muscará, H. Moreno Júnior, S.A. Teixeira, H. B. Dias, B. De Oliveira, F. G. Graeff, G. De Nucci. Acute inhibition of nitric oxide synthesis induces axiolysis in the plus maze test. *Eur J Pharmacol.* 323 (1997) 37-43.
- [6] F.C.A. Fonseca, R.Z. Coelho, R. Nicolato, L.F. Malloy-Diniz, H.C.S. Filho. A influência de fatores emocionais sobre a hipertensão arterial. *J Bras Psiquiatr.* 58 (2009) 128-134.
- [7] B.H. Friedman, J.F. Thayer. Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J Psychosom Res.* 44 (1998) 133-151.
- [8] B.F. Fuller. The effects of stress-anxiety and coping styles on heart rate variability. *Int J of Psychophysiol.* 12 (1992) 81-86.
- [9] S. Gaburro, O. Stiedl, P. Sartori, S.B. Landgraf, R. Singewald. A mouse model of high trait anxiety shows reduced heart rate variability that can be reversed by anxiolytic drug treatment. *International J Clin Exp Neuropsych.* 14 (2011) 1341-1355.
- [10] A.T. Ginty, D. Carroll, T.J. Roseboom, A. C. Philips, S. R. de Rooij. Depression and anxiety are associated with a diagnosis of hypertension 5 years later in a cohort of late middle-aged men and women. *J Hum Hypertens.* 27 (2013) 197-190.
- [11] T.C. Goes, F.D. Antunes, F. Teixeira-Silva. Trait and state anxiety in animal models: is there correlation?. *Neurosci Lett*, v. 450, n. 1, p. 266-269, 2009.
- [12] G. Griebel, C. Belzung, R. Misslin, E. Vogel. The free-exploratory paradigm: an effective method for measuring neophobic behaviour in mice and testing potential neophobia-reducing drugs. *Behav Pharmacol.* v. 4, n. 6, p. 637-644, 1993.
- [13] A. Grimsrud, D.J. Stein, S. Seedat, D. Williams, L. Myer. The association between hypertension and depression and anxiety disorders: results from a nationally-representative sample of South African adults. *PLoS One.* 4 (2009) 1-9.

- [14] R.N. Hughes. Behaviour of male and female rats with free choice of two environments differing in novelty. *Animal Behav.* 16 (1968) 92-96.
- [15] S.A. James. Psychosocial precursors of hypertension: a review of the epidemiologic evidence. *Circulation.* 76 (1987) 160-66.
- [16] B.S. Jonas, J.F. Lando. Negative Affect as a Prospective Risk Factor for Hypertension. *Psychosom Med.* 62 (2000) 188-196.
- [17] B.S.Jonas, P. Franks, D.D. Ingram. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study. *Arch Fam Med.* 6 (1997) 43-49.
- [18] O.Kuru, U.K.Sentürk, G.Koçer, S.Ozdem, O.K.Başkurt, A.Cetin, et al. Effect of exercise training on resistance arteries in rats with chronic NOS inhibition. *J Appl Physiol.* 107 (2009) 896-902.
- [19] L.O.Lerman, A.R.Chade, V.Sica, C.Napoli. Animal models of hypertension: an overview. *J Lab Clin Med.* 146 (2005) 160-173.
- [20] K.A. Matthews, K.L. Woodall, M.T. Allen. Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. *Hypertension.* 22 (1993) 479-485.
- [21] C.B. Nemeroff. The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Psychopharmacol Bull.* 37 (2003) 133-146.
- [22] K. Numaguchi, K. Egashira, M. Takemoto, T. Kadokami, H. Shimokawa, K. Sueishi, et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis cause coronary microvascular remodeling in rats. *Hypertension.* 26 (1995), v. 26, n. , p. 957-962, 1995.
- [23] M.O.Ribeiro, E. Antunes, G. De-Nucci, S. M. Lovisolo, R. Zatz. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension*, v. 20, n. 3, p. 298-303, 1992.
- [23] W.C.Rosa, G.M.Oliveira, E.M.Nakamura-Palacios. Effects of the antihypertensive drugs alpha-methyldopa and hydralazine on the performance of spontaneouslyhypertensive rats in the elevatedplus-maze. *Braz J Med Biol Res.* 27 (1994) 55-59.
- [24] A.Rowberg, D.Franklin, R.L.Van Citters. Nontraumatic method for measurement of blood pressure in animals with tails. *J Appl Physiol.* 27 (1969) 301-302.
- [25] P.P.Roy-Byrne, K.W. Davidson, R.C. Kessler, G.J.G. Asmundson, R.D. Goodwin, L. Kubzansky, R.B. Lydiard, M.J. Massie, W. Katon, S.K. Laden, M.B. Stein. Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Focus.* 6 (2008) 467-485.

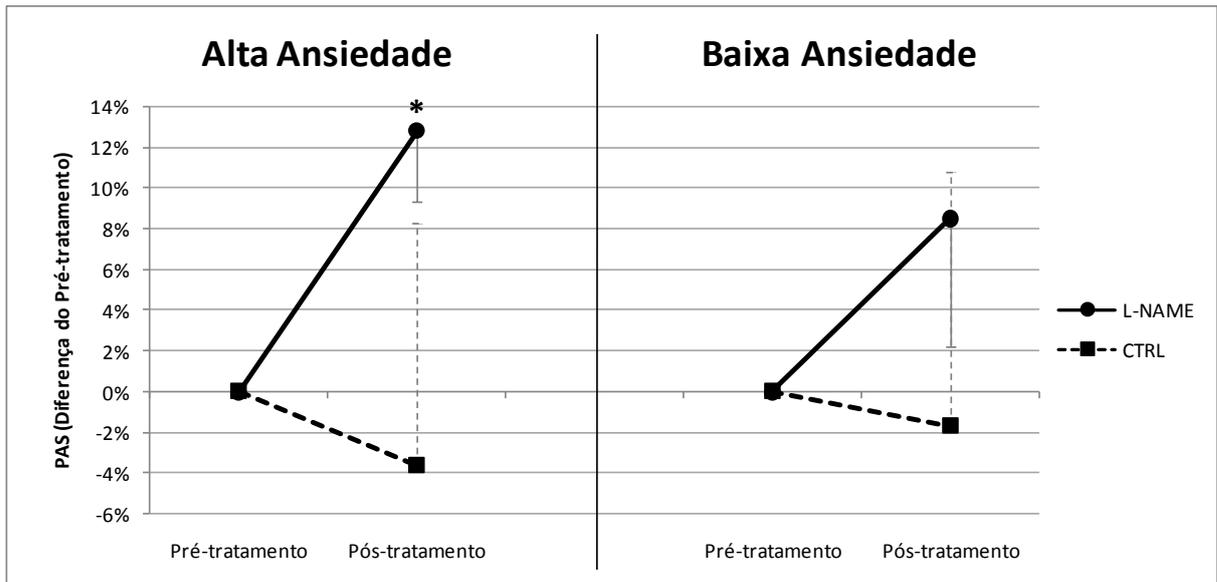
- [26] T. Rutledge, E.Brenda, M.A.Hogan. A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. *Psychoso Med.* 64(2002) 758–766.
- [27] S. Salim, M. Asghar, G. Chugh, M. Taneja, Z. Xia, K. Saha. Oxidative stress: a potential recipe for anxiety, hypertension and insulin resistance. *Brain Res.* 1359 (2010) 178-185.
- [28] C. Sévoz-Couche, C.Brouillard, F.Camus, D.Laude, S.F.De Boer, C.Becker, J.J.Benoliel. Involvement of the dorsomedial hypothalamus and the nucleus tractus solitarii in chronic cardiovascular changes associated with anxiety in rats. *J Physiol.* 591 (2013) 1871-1887.
- [29] J. Srinivasan, B. Suresh, M. Ramanathan. Differential anxiolytic effect of enalapril and losartan in normotensive and renal hypertensive rats. *Physiol Behav.* 78 (2003) 585-591.
- [30] N.D. Vlachakis, R.Schiavi, M.Mendlowitz, D.De Guia, R.L.Wolf. Hypertension and anxiety. *Am Heart J.* 87 (1974) 518-526.
- [31] L.L. Watkins, P. Grossman, R. Krishnan, A. Sherwood. Anxiety and vagal control of heart rate. *Psychosom Med.* 60 (1998) 498-502.
- [32] T.M. Wei, L.Wang. Anxiety symptoms in patients with hypertension: a community-based study. *Int J Psychiatry Med.* 36 (2006) 315-322.
- [33] V.K. Yeragani, R. Pohl, K. Srinivasan, R. Balon, C. Ramesh, R. Berchou. Effects of isoproterenol infusions on heart rate variability in patients with panic disorder. *Psychiatry Res.* 56 (1995) 289-293.

Tabela 1. Sumário dos dados obtidos no paradigma da exploração livre e nas medidas de pressão arterial nas fases pré e pós tratamento

<b>Ansiedade</b>	<b>Tratamento</b>	<b>%TAN<sub>pré</sub></b>	<b>%TAN<sub>pós</sub></b>	<b>PAS<sub>pré</sub></b>	<b>PAS<sub>pós</sub></b>
<b>ALTA</b>	L-NAME	36.16 ± 18.41	55.93 ± 33.97	127.44 ± 2.95	143.76 ± 5.73
	CTRL	27.35 ± 29.40	45.06 ± 35.19	125.33 ± 18.75	120.75 ± 15.41
<b>BAIXA</b>	L-NAME	84.33 ± 3.57	66.72 ± 21.73	130.73 ± 8.20	141.93 ± 4.91
	CTRL	83.81 ± 4.13	82.70 ± 16.42	129.56 ± 15.22	127.36 ± 5.39

Dados apresentados em média ± D.P. L-NAME: L-nitro-arginina-metil-éster; CTRL: controle; %TAN: porcentagem de tempo do ambiente novo; PAS: pressão arterial sistólica.

Figura 1



### Legenda da Figura

**Fig. 1.** Perfis de resposta de pressão arterial sistólica (PAS) ao tratamento farmacológico nos animais de alta (painel esquerdo) e baixa ansiedade-traço (painel direito). Dados representados por média e desvio-padrão. L-NAME: L-nitro-arginina-metil-éster; CTRL: controle. \*Diferença significativa em relação ao pré-tratamento ( $p = 0,001$ ).